Universidade Federal de Ouro Preto

Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas

Dissertação

Variação temporal de Leishmaniose Visceral em área urbana endêmica em função de variáveis climáticas

Rafael Vieira Duarte

Ouro Preto
2021

UFOP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
NÚCLEO DE PESQUISAS EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Variação temporal de Leishmaniose Visceral em área urbana endêmica em função de variáveis climáticas

RAFAEL VIEIRA DUARTE

Ouro Preto, MG

Agosto de 2021

RAFAEL VIEIRA DUARTE

Variação temporal de Leishmaniose Visceral em área urbana endêmica em função de variáveis climáticas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Ouro Preto na Área de concentração de Imunobiologia de Protozoários

Orientador: Prof. Dr. Wendel Coura-Vital

Coorientador: Prof. Dr. Sérvio Pontes Ribeiro

Ouro Preto, MG

Agosto de 2021

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

D812v Duarte, Rafael Vieira .
Variação temporal de Leishmaniose visceral em área urbana endêmica em função de variáveis climáticas . [manuscrito] / Rafael Vieira Duarte. - 2021.
62 f.: il.: color., gráf., tab., mapa.

Orientador: Prof. Dr. Wendel Coura Vital.
Coorientador: Prof. Dr. Sérvio Pontes Ribeiro.
Dissertação (Mestrado Acadêmico). Universidade Federal de Ouro Preto. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas.
Área de Concentração: Imunobiologia de Protozoários.

1. Leishmaniose visceral. 2. Incidência. 3. Análise espacial (Estatística). 4. Efeitos do clima. 5. Modelos lineares (Estatística). I. Ribeiro, Sérvio Pontes. II. Vital, Wendel Coura. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 577.27

Bibliotecário(a) Responsável: Celina Brasil Luiz - CRB6-1589

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE ANALISES CLINICAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

Rafael Vieira Duarte

Variação temporal de Leishmaniose Visceral em área urbana endêmica em função de variáveis climáticas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de mestre

Aprovada em 31 de agosto de 2021

Membros da banca

Dr. Wendel Coura Vital Orientado - Universidade Federal de Ouro Preto
Dr. Sérvio Pontes Ribeiro - Universidade Federal de Ouro Preto
Dr. Andrés Lira-Noriega - Instituto de Ecologia, A.C, México
Dra. Mariângela Carneiro - Universidade Federal de Ouro Preto

Wendel Coura Vital orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito no Repositório Institucional da UFOP em 04/11/2021

Documento assinado eletronicamente por **Wendel Coura Vital**, **PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 04/11/2021, às 14:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0 , informando o código verificador **0240582** e o código CRC **6CE7DE57**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.011619/2021-70 SEI nº 0240582

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35400-000
Telefone: 3135591649 - www.ufop.br

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer em primeiro lugar a todos que se dedicam diariamente a combater o mal e a salvar vidas, principalmente neste momento em que vivemos com a pandemia e o negacionismo da ciência. Que as pessoas que lutaram e ainda lutam sejam a esperança de mundo melhor com mais compaixão. Agradeço a Deus por sempre me orientar nos momentos difíceis, me presenteando com a visão de que tudo pode melhorar.

Agradeço aos meus pais por sempre me apoiarem, me dando um lar acolhedor, me ensinado que o mundo é um lugar muito maior do que os olhos veem e que sou tão capaz quanto qualquer um. Aos meus avôs por mostrarem o que é resiliência e otimismo.

Agradeço meu orientador e coorientador que me ensinaram a ser um profissional melhor e que contribuíram para esta jornada, mostrando que o melhor pesquisador não é aquele que vive apenas em seu mundo, mas sim aquele que tem a coragem de enxergar além de sua própria especialidade e colaborar para explorar novos conhecimentos.

Agradeço a Universidade Federal de Ouro Preto por ter acreditado e ajudado na realização desse projeto. Agradeço também a Prefeitura de Belo Horizonte por fornecer os dados necessários para o trabalho e por auxiliar sempre que fosse necessário.

Agradeço a todos meus amigos que tornaram essa jornada mais feliz e fácil. Especialmente ao Rodrigo por compartilharmos risadas, histórias e por sempre estar presente para o que precisasse, é um irmão que ganhei. Ao Gabriel por ser autêntico e auxiliar todas as vezes que eram necessárias. A Nathália por ser uma pessoa maravilhosa, bondosa e brincalhona, e que teve uma paciência enorme para me aguentar. A Tamara pelas conversas longas e sem sentido, mas que no final eram as melhores. E Josefa, por todos os ensinamentos dessa jornada, não apenas nesse trabalho, mas também me ensinado como é ser um amigo de verdade.

COLABORADORES

Prof. Dr. Wendel Coura-Vital[1,2],

Prof. Dr. Sérvio Pontes Ribeiro[3],

Prof. Dr. Alexandre Barbosa Reis[2,4],

Dra. Maria Helena Franco Morais[5],

Ma. Josefa Clara Lafuente Monteiro[1],

Tamara Coelho Cruz[1],

Lucas Moreira Ribeiro[1],

[1] Laboratório de Pesquisa em Epidemiologia, Escola de Farmácia/EFAR, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil.

[2] Departamento de Análises Clínicas, Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil.

[3] Laboratório de Ecologia do Adoecimento e Florestas, Departamento de Biodiversidade, Evolução e Meio Ambiente/ICEB, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil.

[4] Laboratório de Imunopatologia, Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas/NUPEB, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil.

[5] Secretaria Municipal de Saúde, Prefeitura de Belo Horizonte/PBH, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Suporte Financeiro

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Apoio:

Universidade Federal de Ouro Preto

Prefeitura de Belo Horizonte

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença tropical negligenciada e endêmica em diversos países, sendo o Brasil um dos mais importantes mundialmente, responsável por cerca de 97% dos casos no continente americano. Nesse contexto, Belo Horizonte é um dos municípios brasileiros com as maiores taxas de letalidade, apesar de seu grande investimento no controle e prevenção da LV. O presente estudo teve como objetivo analisar a distribuição da doença e investigar a associação entre variáveis climáticas e a expansão da LV em Belo Horizonte. Foram analisados 1.813 casos de LV notificados e confirmados laboratorialmente durante o período de 1994 a 2018. Para avaliar as variações climáticas e a distribuição da LV ao longo do tempo foram utilizados dados climáticos obtidos junto ao Instituto Nacional de Meteorologia. Foram confeccionados mapas de incidência de LV, mostrando que desde o primeiro caso notificado, em 1994, a doença se espalhou pelo município. Desde o primeiro caso em 1994 até o ano de 2003 a doença estava concentrada ao norte da cidade, em áreas das regionais leste, nordeste e norte. De 2004 a 2008 foi observada uma grande expansão da LV por todo município, alcançando todas as regionais. Nos anos seguintes até 2018 ocorreu uma queda na incidência da doença, porém as áreas com maiores taxas foram das regionais norte, leste e nordeste. Os picos de casos ocorreram em 2004, 2006, 2008 e 2017. De 2008 a 2014 houve uma redução considerável no número de casos. A precipitação total explicou significativamente a expansão da LV, com mais casos em função da quantidade de chuvas (ANOVA, $F_{1;23} = 7{,}96$, $p < 0{,}010$, $Y = 0{,}000958x + 2{,}667$; $R^2 = 0{,}26$). Evidenciamos a existência de um componente climático responsável por impulsionar parcialmente a expansão da doença e os picos das taxas de incidência. Sugerimos que ações do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral sejam reforçadas em anos com previsão de chuvas acima da média, uma situação cada vez mais frequente no sudeste do Brasil devido às mudanças climáticas globais.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral; Taxa de Incidência; Análise Espacial; Efeitos do Clima; Modelos Lineares

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is a neglected tropical disease and endemic in several countries, Brazil being one of the most important worldwide, accounting for about 97% of cases in the American continent. In this context, Belo Horizonte is one of the Brazilian municipalities with the highest mortality rates, despite its large investment in VL control and prevention. This study aimed to analyze the distribution of the disease and investigate the association between climatic variables and the expansion of VL in Belo Horizonte. A total of 1,813 cases of VL notified and laboratory confirmed during the period 1994 to 2018 were analyzed. To assess climate variations and the distribution of VL over time, climatic data obtained from the National Institute of Meteorology were used. VL incidence maps were made, showing that since the first notified case, in 1994, the disease has spread throughout the city. From the first case in 1994 to 2003, the disease was concentrated in the north of the city, in areas in the east, northeast and north regions. From 2004 to 2008 a great expansion of VL was observed throughout the city, reaching all regions. In the following years until 2018 there was a decrease in the incidence of the disease, but the areas with the highest rates were in the north, east and northeast regions. The peaks of cases occurred in 2004, 2006, 2008 and 2017. From 2008 to 2014 there was a considerable reduction in the number of cases. Total precipitation significantly explained the expansion of LV, with more cases depending on the amount of rainfall (ANOVA, $F1;23 = 7.96$, $p < 0.010$, $Y = 0.000958x + 2.667$; $R^2 = 0.26$). We evidence the existence of a climatic component responsible for partially driving the expansion of the disease and the peaks of incidence rates. We suggest that the actions of the Visceral Leishmaniasis Surveillance and Control Program be reinforced in years with above-average rainfall, a situation that is increasingly frequent in southeastern Brazil due to global climate change.

Keyword: Visceral leishmaniasis; Incidence rates; Spatial Analysis; Climate Effects; Linear Models

LISTA DE ABREVIATURAS

ELISA - *Enzime Lynked Immunosorbent Assay*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INMET – Instituto Nacional de Meteorologia

LC - Leishmaniose Cutânea

LMC - Leishmaniose Mucocutânea

LV- Leishmaniose Visceral

LVC - Leishmaniose Visceral Canina

NDVI - *Normalized Difference Vegetation Index*

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde

PAHO -*Pan-American Health Orgazination*

PBH - Prefeitura de Belo Horizonte

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

WHO - *World Health Organization*

mm - Milimetro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição geográfica mundial da leishmaniose visceral, 2018 21

Figura 2: Casos de LV nos países americanos com maior número de casos 22

Figura 3: Incidência de LV por 100.000 habitantes na região das américas. 23

Figura 4: Regionais de Belo Horizonte 32

Figura 5: Fluxograma da análise dos dados 35

Figura 6: Caracterização dos dados por faixa etária, sexo e evolução da doença. 36

Figura 7: Incidência de LV em Belo Horizonte, 1994 - 2018. 37

Figura 8: Mapas de incidência bruta em Belo horizonte em intervalos de 5 anos, 1994 - 2018. 39

Figura 9: Mapas de incidência suavizada em Belo horizonte em intervalos de 5 anos, 1994 - 2018. 40

Figura 10: Mapas de densidade de kernel 41

Figura 11: Gráfico ln número de casos por precipitação total. 41

Figura 12: Gráficos de ln número de casos por variáveis. 42

Figura 13: Número de casos de LV e precipitação total em Belo Horizonte, 1994 a 2018. 43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Análise de regressão e equação 42

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 12
2. REVISÃO DA LITERATURA 14
2.1 Leishmanioses 14
2.2 Vetores da LV 16
2.3 Ciclo de transmissão da LV 17
2.4 Prevenção e controle da LV 17
2.5 Epidemiologia da LV 20
2.5.1 No mundo 20
2.5.2 No Brasil 22
2.5.3 Em Minas Gerais 24
2.5.4 Em Belo Horizonte 25
2.6 Fatores relacionados com a LV 26
2.6.1 Fatores socioeconômicos 26
2.6.2 Fatores ambientais 27
2.6.3 Fatores climáticos 28
3. OBJETIVOS 30
3.1 Objetivo Geral 30
3.2 Objetivos específicos 30
4. HIPÓTESES E PREDIÇÕES 31
5. METODOLOGIA 32
5.1 Aspectos éticos 32
5.2 Desenho e área do estudo 32
5.3 Banco de dados 33
5.4 Geoprocessamento e análise espacial 33
5.5 Análises dos dados 34
6. RESULTADOS 36
6.1 Perfil dos casos 36
6.2 Número de casos e incidência 36
6.3 Mapas de incidência 37
6.4 Mapas de densidade de kernel 40
6.5 Fatores climáticos associados à expansão da doença 41
7. DISCUSSÃO 44
8. CONCLUSÃO 48
9. REFERÊNCIAS 49

10. ANEXO 1 61

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença tropical negligenciada que contabiliza de 50.000 a 90.000 novos casos em todo o mundo anualmente, com mais de 90% dos casos ocorrendo em seis países: Índia, Sudão do Sul, Sudão, Brasil, Etiópia e Somália (WHO, 2020). Nas Américas, a LV está presente em 13 países, sendo 97% dos casos notificados no Brasil, com taxa de incidência de 2,0 / 100.000 habitantes e letalidade em torno de 7% (PAHO, 2020). Nas Américas, o agente etiológico é o protozoário *Leishmania infantum*, que é transmitido pelo flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* e o cão é o principal reservatório no meio urbano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A partir da década de 1980, ocorreu uma mudança no perfil epidemiológico da LV no Brasil, antes considerada uma doença tipicamente rural, e desde então passou por um processo de urbanização (HARHAY et al., 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Desde 1989, a LV é identificada em regiões urbanas de Minas Gerais, sendo o primeiro caso autóctone urbano registrado em Sabará (GENARO et al., 1990). Em 1994, foi registrado o primeiro caso autóctone em Belo Horizonte e, desde então, a LV continua apresentando taxas de incidência e letalidade consideráveis na capital mineira (DE ARAÚJO et al., 2013; MORAIS et al., 2015).

As medidas de controle adotadas pelo Ministério da Saúde, por meio do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, preconizam o diagnóstico e tratamento precoce dos indivíduos infectados; o controle vetorial, por meio da pulverização de inseticidas com efeito residual; rastreio sorológico e eutanásia de cães soropositivos, além de ações de educação em saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Recentemente o Ministério da Saúde introduziu a distribuição das coleiras impregnadas com deltametrina como uma nova ação preventiva para a infecção canina e consequentemente a humana (PBH, 2021a). No entanto, apesar de todas as ações o programa aparentemente não consegue conter a expansão da doença, especialmente em grandes centros urbanos, como Belo Horizonte. Entretanto, possivelmente a situação epidemiológica estaria muito pior se o programa não existisse (DA ROCHA et al., 2018).

Mudanças climáticas e socioeconômicas podem desempenhar um papel fundamental na expansão da LV (VALERO; URIARTE, 2020). Diversos estudos já investigaram a relação entre a distribuição e expansão da doença com mudanças socioeconômicas, indicando uma forte relação entre a LV e locais menos favorecidos, com baixa renda e infraestrutura precária (ABAKER; MOHAMMED; ELAWAD, 2017; ALMEIDA; WERNECK, 2014; OKWOR;

UZONNA, 2016). Há evidências crescentes sobre o impacto das mudanças climáticas nas doenças transmitidas por vetores (DEL CARRO et al., 2020; DHIMAL; AHRENS; KUCH, 2015; LÓPEZ; MÜLLER; SIONE, 2018; PEDROSA et al., 2021; SEMENZA; SUK, 2018). Mudanças de temperatura e umidade, principalmente em áreas endêmicas, podem agravar a leishmaniose, pois essas estão diretamente ligadas ao ciclo natural da doença e à capacidade de sobrevivência do vetor (RAJESH; SANJAY, 2013; SALOMÓN et al., 2012).

Os impactos das mudanças climáticas ainda não são totalmente compreendidos e poucos estudos demonstram seus reais efeitos na expansão da LV no Brasil, principalmente em áreas urbanas endêmicas da doença. Compreender os múltiplos fatores que podem influenciar a expansão da distribuição geográfica ou a intensidade da LV é essencial para orientar os gestores na adoção de ações visando reduzir a incidência e mortalidade pela doença. O presente estudo analisou a distribuição e incidência, e investigou quais variáveis climáticas influenciaram na distribuição e expansão da leishmaniose visceral ao longo das duas últimas décadas em uma área urbana endêmica da doença no Brasil. Testamos a hipótese de que o aumento das temperaturas e mudanças nos padrões de chuvas, com aumento da imprevisibilidade e com chuvas mais intensas, podem favorecer a abundância do inseto vetor, dessa forma, aumentando o número de casos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Leishmanioses

As leishmanioses são doenças tropicais negligenciadas transmitidas por vetores, causadas por cerca de 20 diferentes espécies de parasitas protozoários do gênero *Leishmania.* É transmitida para os humanos por meio da picada do flebotomíneo fêmea infectada, principalmente *Phlebotomus* e *Lutzomyia* (ORYAN; AKBARI, 2016). São consideradas como um complexo de doenças com uma grande diversidade clínico-epidemiológica, constituindo um sério problema de saúde pública (DESJEUX, 2004). Diferentes espécies de leishmania são responsáveis por diferentes manifestações clínicas da doença, desde lesões dérmicas que se auto curam até situações graves que envolvem complicações em órgãos como no caso da leishmaniose visceral (BURZA; CROFT; BOELAERT, 2018).

A Leishmaniose visceral ou Kala-zar é uma doença causada por diferentes tipos de espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, com diferentes espécies em distintas partes do mundo. Seus parasitos foram descobertos inicialmente pelo pesquisador William Boog Lesihman e em seguida por Charles Donovan quando analisavam tecidos de pessoas infectadas. Após anos de estudo o parasito foi denominado de *Leishmania donovani*, em homenagem aos seus descobridores. Hoje, sabe-se que ela é a principal espécie responsável pela infecção de LV antroponótica no velho mundo, enquanto nas américas é a *Leishmania infantum* responsável pela zoonose. Apesar do primeiro contato com os parasitas terem ocorrido na Índia a descoberta de diferenças entre as espécies mostrou que a doença não era exclusiva do país (DONOVAN, 1994; LEISHMAN, 1903; STEVERDING, 2017).

Existem dois tipos principais de Leishmaniose, a cutânea e a visceral. A leishmaniose cutânea é a forma da doença mais comumente encontrada e normalmente é limitada, apresentando úlceras na pele que se auto curam ao longo de 3 a 18 meses. No entanto, dependendo da espécie do parasita a gravidade pode ser maior, levando a cicatrizes, desfiguração e estigmatização. Apenas 10% dos casos de leishmaniose cutânea progridem para manifestações mais graves, sendo conhecidas como mucocutâneas (REITHINGER et al., 2007). A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, é a forma mais grave da doença, de evolução crônica, é praticamente fatal quando não tratada. Devido aos seus principais sintomas serem pouco específicos, são mais difíceis de serem identificados e tratados

precocemente, principalmente em regiões com menor número de casos (AL-SALEM; HERRICKS; HOTEZ, 2016).

É uma doença considerada tanto como uma zoonose quanto antroponose. Esta classificação vai depender de fatores, como o local e a espécie do parasito envolvida. A LV antroponótica, no qual os seres humanos são o único reservatório e a transmissão de pessoa a pessoa acontece pela picada do vetor, ocorre principalmente no leste Africano, no Oriente Médio e Nepal sendo causada pela *Leishmania donovani*. A LV zoonótica, em que outros mamíferos são o reservatório e constituem a principal fonte de infecção dos vetores, ocorre majoritariamente na América do Sul e sul Asiático sendo causada pela *L. donovani*, *L. archibaldi* e *L. infantum* (BI et al., 2018). Apesar da existência de LV antroponóticas a maior parte dos casos ocorre em países em que o ciclo da doença é zoonótica, com a presença de uma ou mais espécies reservatórias (BURZA; CROFT; BOELAERT, 2018). No Brasil, a LV é uma doença zoonótica, tendo como agente etiológico *Leishmania infantum*, a espécie *Lutzomyia longipalpis* como vetor, pertencente à família *Phlebotominae* e o cão é o principal reservatório no meio urbano. No ambiente silvestre os principais reservatórios são as raposas e os marsupiais (WERNECK, 2016).

O início da LV pode ser agudo ou insidioso, pessoas que são infectadas podem apresentar sintomas anos mais tarde, quando começam apresentar quadro de imunossupressão (READY, 2014). Quanto mais avançada, os sintomas se agravam caracterizando-se por febre irregular, emagrecimento, palidez acentuada e aumento da hepatomegalia. Por fim, caso não tratada a doença evolui para um estado extremamente grave e potencialmente fatal, com febre contínua e comprometimento de todo o estado, podendo ocorrer hemorragias, icterícia e ascite (HARHAY et al., 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Devido aos sintomas da LV poderem ser confundidos com uma série de doenças o diagnóstico é realizado combinando os sinais clínicos com os testes laboratoriais, sorológicos e parasitológicos (SRIVASTAVA et al., 2011). Após o diagnóstico os pacientes precisam de tratamento rápido e completo, existindo algumas opções de medicamentos já disponíveis como os antimoniais e anfotericina B. O tratamento necessita que o sistema imune do paciente esteja bem, uma vez que os medicamentos podem não eliminar todos os parasitos, levando a recidivas futuras caso o sistema imune esteja comprometido (WHO, 2020). Diversos estudos vêm sendo realizados com buscas de novos medicamentos e novas perspectivas tanto no diagnóstico quanto no tratamento da LV. Pesquisadores esperam identificar novas formas de simplificar os regimes de tratamento, melhorar a segurança e reduzir a resistência aos medicamentos (ROATT et al., 2020).

2.2 Vetores da LV

Os flebotomíneos, também conhecidos como mosquitos palha (ou *sand fly*, em inglês), são os vetores da LV. Existem diversas espécies de vetores que são hospedeiros de diferentes espécies do protozoário da leishmaniose. Exemplos de espécies de vetores que causam a LV são: *Phlebotomus ariasi*, *Phlebotomus perniciosus*, *Lutzomyia longipalpis*, sendo o último o principal vetor presente no Brasil (CLABORN, 2010).

Os flebotomíneos são insetos pequenos, medindo cerca de 1 a 3 mm de comprimento, com coloração clara e revestidos por pelo. Encontrados principalmente em regiões peridomiciliares, em áreas com abrigo de animais, lixo e matéria orgânica em decomposição. Possuem comportamento característico ao voar em pequenos saltos. Na fase adulta são adaptados a diversos ambientes, porém realizam a oviposição e seu desenvolvimento larval em áreas úmidas e ricas em matéria orgânica e local sombreado (KILLICK-KENDRICK, 1999).

O ciclo biológico do vetor apresenta quatro fases, ovo, larva, pulpa e adulto. As fêmeas depositam seus ovos no solo úmido rico em matéria orgânica. Após cerca de 10 dias os ovos eclodem liberando as larvas que se alimentam do resíduo orgânico do solo. As larvas se desenvolvem ao longo de aproximadamente 30 dias se transformando em pupas, estágio em que o inseto apresenta maior resistência contra variações climáticas. Em condições favoráveis este estágio dura por volta de 2 semanas até amadurecerem para a fase adulta. Em média desde a ovoposição até a fase adulta leva-se de 30 a 40 dias, dependendo das condições do ambiente, como temperatura e umidade e a vida do inseto dura cerca de 20 dias (CLABORN, 2010).

Os machos se alimentam da seiva e néctar de plantas, já as fêmeas apresentam também comportamento hematófago, necessitando do sangue para desenvolvimento dos ovos. Apresentam comportamento crepuscular e noturno, enquanto na parte do dia ficam de repouso escondidos dos predadores. As fêmeas podem se alimentar de diversas espécies de mamíferos incluindo o homem, em áreas rurais a principal fonte de alimentação são animais silvestres como a raposa. Em áreas urbanas, o cão é a principal fonte de sangue do vetor. Além disso, a presença de galinheiros atraem os mosquitos que se alimentam do sangue desses animais, apesar de não contraírem a infecção, servem como criadouro para o vetor (ALEXANDER et al., 2002; BARATA et al., 2005).

2.3 Ciclo de transmissão da LV

O parasito possui um ciclo de vida digenético, vivendo alternadamente entre hospedeiros vertebrados e insetos vetores. Nos hospedeiros mamíferos, os parasitas assumem a forma amastigota, arredondada e imóvel. Enquanto no inseto adquiri a forma promastigota, alongada e com um flagelo para garantir mobilidade (SUNTER; GULL, 2017; TORRES-GUERRERO et al., 2017). Quando o vetor infectado se alimenta de sangue, os promastigotas são depositados no local da picada. Estes são altamente móveis conseguindo migrar através da camada de colágeno e posteriormente são fagocitados pelos macrófagos, muitas vezes distante do local da picada (PETROPOLIS et al., 2014). Dentro do Macrófago, no vacúolo parasitóforo, os promastigotas se diferenciam em amastigotas, essa mudança tem por objetivo resistir contra as substancias tóxicas do ambiente. Assim começa a multiplicação das formas amastigotas dentro do sistema monocítico macrofágico, a medida que isso acontece macrófagos se rompem liberando parasitas que são fagocitados por outros macrófagos em um processo contínuo, levando para outros tecidos, como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (BEE et al., 2001).

A infecção do vetor ocorre quando as fêmeas se alimentam do sangue de mamíferos infectados. Após a ingestão de macrófagos e a liberação dos amastigotas na luz do intestino do inseto acontece a replicação e a diferenciação para promastigotas. Estas formas passam por uma série de pequenas transformações com o objetivo de colonizar o intestino e migrar para a glândula salivar do vetor. Sua forma final é conhecida como promastigota metacíclico, sendo encontrada na saliva do inseto e sendo responsável pela infecção nos humanos. Este processo dura em torno de 72 horas (SUNTER; GULL, 2017).

2.4 Prevenção e controle da LV

Até o momento não existe vacina registrada contra LV para humanos. Vários estudos ainda buscam vacinas em potencial, mas ainda se encontram em estudo (ALVAR et al., 2013).

As medidas de controle adotadas pelo Ministério da Saúde, por meio do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVC-LV), preconizam o diagnóstico e tratamento precoce dos indivíduos infectados; o controle do vetor, eutanásia de cães soropositivos, além de ações de educação em saúde. No entanto, estas estratégias ainda são pouco efetivas para controle da doença (DA ROCHA et al., 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). O controle vetorial tem como objetivo reduzir a população de flebótomos diminuindo o

risco e o ciclo de transmissão da doença. Existem diferentes formas para realização deste controle, dependendo principalmente do local acometido. Em locais onde a situação epidemiológica é de transmissão esporádica, o principal método de redução é por meio do cuidado com o ambiente onde existe a presença dos vetores, através de preservação e limpeza ambiental. Em situações que o local é considerado risco médio ou alto é necessário a utilização de produtos químicos. Na zona rural, o controle deve ser realizado em todos os domicílios da localidade onde houve transmissão. Em áreas urbanas é necessário a delimitação de uma área pelos profissionais de acordo com as classificações epidemiológicas do local e seguindo os protocolos do Ministério (ZUBEN; DONALÍSIO, 2016). O controle químico ocorre por meio da utilização de inseticidas de ação residual, sendo a forma mais recomendada para proteção coletiva. Funciona apenas contra o inseto adulto e tem como objetivo reduzir o contato entre o transmissor e a população humana. Esse tipo de ação é recomendado em áreas de moderada a intensa transmissão após pesquisa entomológica, se identificado locais onde há presença de vetores a borrifação deverá ser feito em ciclos, em que o intervalo entre eles vai depender da sazonalidade do vetor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). O grande problema relacionado com o controle do vetor é a dificuldade de implementação e o custo do método. A dificuldade da utilização dos inseticidas dentro das casas é um dos grandes desafios, pois é necessário permissão e aceitação pelos donos das propriedades. O custo para implementação também é outro obstáculo, considerando o custo dos equipamentos e mão de obra para a borrifação na área delimitada. Por fim, outro problema é a relação entre o uso dos inseticidas e a possibilidade de formação de resistências pelos flebótomos, diminuindo sua suscetibilidade e consequentemente dificultando o controle vetorial (HAILU et al., 2016).

O controle dirigido aos cães, principal reservatório da LV no Brasil é a eutanásia dos soropositivos. Assim há municípios onde são realizados os inquéritos censitários avaliando sorologicamente os cães e o atendimento de demanda, onde o cão suspeito é testado e quando confirmado o diagnóstico de LV é levado imediatamente para eutanásia. Caso o tutor do animal não concorde com a eutanásia ele pode fazer o tratamento do animal com Milteforam (BRASIL, 2016). Reduzindo o número de cães infectados há uma quebra do ciclo de transmissão uma vez que a LV é zoonótica no país, necessitando do cão para expansão da doença. Lembrando que todo processo para eutanásia deve seguir todos os protocolos do conselho federal de medicina veterinária (DANTAS-TORRES et al., 2019a). A eutanásia de cães soropositivos como método de controle é um tema controverso que gera inúmeras discussões entre pesquisadores (COSTA; VIEIRA, 2001). Diferentes estudos mostram que a remoção dos cães têm impacto na redução

da infecção por LV (ASHFORD et al., 1998; NUNES et al., 2010; PALATNIK-DE-SOUSA et al., 2001). Um trabalho realizado na cidade de Teresina mostrou uma redução significativa na incidência de LV quando a eutanásia de cães soropositivos e a borrifação de inseticidas eram utilizados em conjunto, enquanto apenas a borrifação não alterou as taxas de infecção (COSTA; TAPETY; WERNECK, 2007). Em contraponto, diversos estudos questionam a eficácia desse método como forma de diminuir a transmissão da LV, com a justificativa de falta de evidências científicas suficientes que associem a eutanásia com a redução da incidência da doença (DANTAS-TORRES et al., 2019b; DIETZE et al., 1997; GONZÁLEZ et al., 2015; TRAVI et al., 2018). No entanto, é importante ressaltar que a demora da remoção do cão pode influenciar o impacto do método (ASHFORD et al., 1998). Apesar do controle canino no Brasil ainda ser prioritariamente a eutanásia dos animais soropotivios, novas técnicas e produtos foram criados com objetivo de evitar e controlar a infecção desses reservatórios. Novos métodos como vacinas para cães e coleiras impregnadas com inseticidas são formas de prevenção aceitas pelo programa de vigilância e controle da LV que poderiam substituir a eutanásia (COSTA et al., 2018). As coleiras impregnadas com inseticida são uma das técnicas visando reduzir a infecção canina, através da redução do contato entre o animal com o vetor. Estas coleiras são impregnadas principalmente com deltrametrina, substância da qual os vetores são sensíveis. Diversos estudos mostram efetividade na redução da infecção canina com o uso da coleira (BRIANTI et al., 2016; COURA-VITAL et al., 2018; COURTENAY et al., 2019; KAZIMOTO et al., 2018). A utilização desse método já se mostrou em modelos matemáticos como uma solução mais viável do que a eutanásia em cães. Acredita-se que a utilização dessa ferramenta em conjunto com outras atividades do programa de controle e prevenção de LV pode auxiliar na redução, de fato, do número de casos (COURA-VITAL et al., 2018; REITHINGER et al., 2004). Alguns dos principais problemas relacionados a esse método são questões logísticas e de custos. Em locais endêmicos da doença com grande concentração de cães pode ser logisticamente difícil a disponibilização de coleiras para novos cachorros, além da reposição de coleiras perdidas e o monitoramento de todos animais (GAVGANI et al., 2002).

As vacinas são consideradas o melhor tipo de ação para redução e até erradicação da doença. Atualmente não existe nenhuma vacina contra LV humana e apenas uma vacina contra LVC é comercializada no Brasil, mesmo assim, sua eficácia na redução de casos humanos não foi totalmente comprovada. Vários estudos buscam novos alvos e biomarcadores em potencial para formulações de novas vacinas (GIUNCHETTI et al., 2019; REGINA-SILVA et al., 2016).

As ações em educação em saúde são de fundamental importância para o controle da LV conscientizando a população sobre os cuidados necessários que devem ser adotados para redução do risco de infecção. Apesar de muitas vezes ignoradas e desvalorizadas pelo próprio grupo de vigilância, as ações educativas em conjunto com o diagnóstico e tratamento precoce são definidas como as principais medidas a serem tomadas para controle da LV, sendo imprescindível a capacitação das equipes de saúde e a comunicação com população. Essa desvalorização muitas vezes é observada na falta de experiência dos profissionais de saúde na abordagem do tema com a população, causando muitas vezes confusão, conflito e rejeito na comunidade. No geral as ações visam ensinar e orientar sobre quais medidas, muitas vezes simples, podem ser implementadas evitando a transmissão da doença, medidas como não deixar restos de lixos em locais abertos, limpar o quintal, não deixar acumulo de matéria orgânica e não se expor nos horários de atividade do vetor nos locais onde habitam. Tais informações podem ser veiculadas de diferentes formas como folhetos educativos, conversas individuais e em grupos e palestras para comunidade (ZUBEN; DONALÍSIO, 2016).

2.5 Epidemiologia da LV

2.5.1 No mundo

Atualmente a LV é classificada como uma doença tropical negligenciada endêmica em mais de 76 países. Contabiliza de 50.000 a 90.000 novos casos em todo o mundo anualmente, com mais de 90% dos casos ocorrendo em seis países: Índia, Sudão do Sul, Sudão, Brasil, Etiópia e Somália (WHO, 2020). A doença é distribuída globalmente em regiões tropicais e subtropicais, sendo encontrada em todos os continentes exceto a Oceania. As principais regiões mais afetadas pela LV são os países do Centro-Leste Africano, Sul Asiático e da América do Sul. Essa distribuição não uniforme da LV normalmente está ligada a situações socioeconômicas em locais em desenvolvimento, com índices de pobreza elevados, infraestrutura precária além de condições ambientais (WHO, 2020).

Na figura 1 é possível visualizar a distribuição dos novos casos de LV no mundo no ano de 2018, bem como as principais regiões endêmicas da doença.

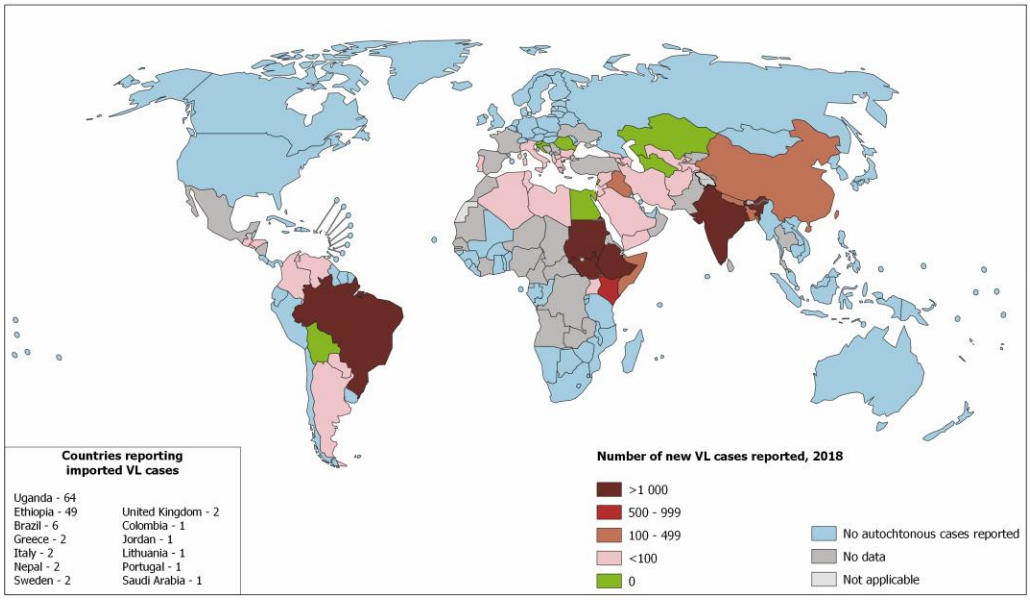

Figura 1: Distribuição geográfica mundial da leishmaniose visceral, 2018

Fonte: WHO, 2021

Algumas epidemias graves já foram reportadas em diferentes países na África e na Índia no início do século. No entanto, desde então vêm se observando uma queda na incidência global de LV (ALVAR et al., 2012; IBRAHIM, 2002; WHO, 2019)

No continente asiático três países se destacam em relação a presença de LV. Índia, Nepal e Bangladesh foram responsáveis por mais da metade dos casos globais da doença no início do século XXI. A partir de 2005 esses países tomaram medidas de controle com o objetivo de eliminar a doença, obtendo sucesso significativo na redução da incidência. Houve uma diminuição de casos de mais de 59% e mortalidade de 85%. Nepal, por exemplo, conseguiu eliminar a LV de forma que não fosse considerada como risco para saúde. Essa redução ocorreu graças a medidas de controle e prevenção eficazes como ampla utilização de inseticidas duas vezes ao ano em locais com casos de LV, uso de testes diagnósticos em massa, investimento em ações de educação em saúde e foco na vigilância de casos e controle de fronteiras. Esse sucesso do programa de eliminação pode justificar as quedas atuais nos números de casos de LV anualmente. Apesar das conquistas novos desafios vem surgindo, como a presença da doença em áreas que anteriormente não existiam (WHO, 2015a).

No continente Africano, mais precisamente nos países ao leste, a LV é um grande problema de saúde público, sem nenhuma redução em sua incidência. A doença permanece constante com ciclos entre 6 a 10 anos. Outro problema são os surtos de LV que acontecem com frequência devido a conflitos que obrigam a migração da população para regiões

endêmicas, além de sistema de saúde precário, falta de ferramentas adequadas e frequência de coinfecções com HIV (WHO, 2015b).

No continente americano, a LV está presente em 13 países, com um total de casos de 65,934 casos registrados de 2001 a 2019, tendo em média 3.470 casos anuais. Em 2019, 97% dos casos notificados ocorreram no Brasil, enquanto o restante ficou dividido entre Argentina, Bolívia, Colômbia, Guatemala, Honduras, México, Paraguai, Venezuela e Uruguai. A figura 2 mostra os casos de LV nos países americanos que apresentam maior número de casos da doença (PAHO, 2020).

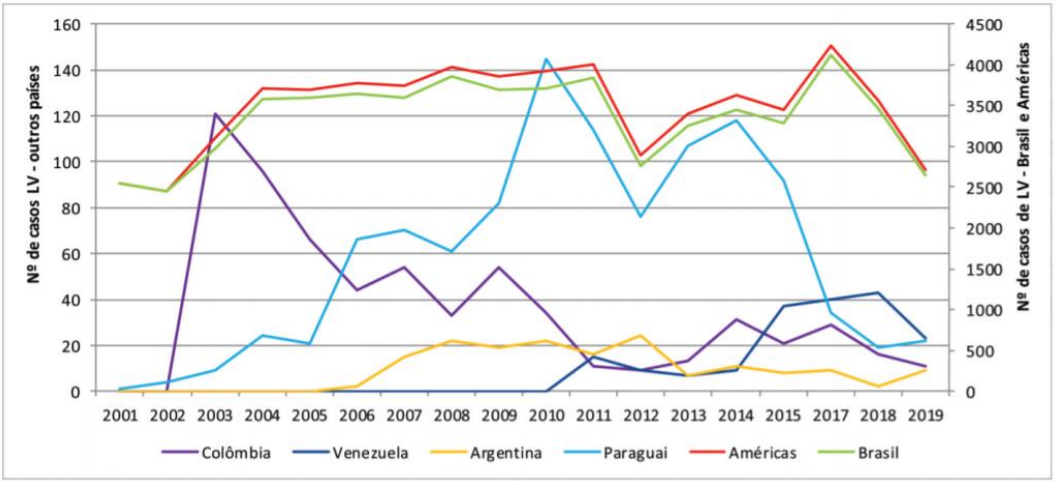

Figura 2: Casos de LV nos países americanos com maior número de casos

Fonte: PAHO, 2020

Nas Américas, o agente etiológico é o protozoário *Leishmania infantum*, que é transmitido pelo flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* e o cão é o principal reservatório no meio urbano (ROMERO; BOELAERT, 2010).

Nas Américas a incidência de LV nas áreas de risco foi de 2,96 casos por 100.000 habitantes. Comparando os valores com os anos anteriores, quatro países apresentaram redução da incidência, são eles: Brasil, Guatemala, Paraguai e Venezuela. Argentina, Bolívia, Colômbia, Honduras, México e Uruguai mostraram aumento em suas taxas (PAHO, 2020).

2.5.2 No Brasil

A partir da década de 80 houve o processo de urbanização da doença, configurando mudança em seu perfil que nos anos seguintes se expandiu para diversas outras áreas

principalmente centros urbanos (HARHAY et al., 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Até a década de 90 a doença estava predominantemente concentrada na região nordeste com cerca de 90% dos casos, posteriormente se espalhou para o norte e sudeste com avanços mais recentes na região centro-oeste. Devido ao processo de urbanização e adaptação do vetor as cidades, observa-se que a LV permanece em expansão por áreas anteriormente consideradas livres da doença (WERNECK, 2010). Atualmente a LV é encontrada em todas regiões do Brasil, atingindo 21 das 27 unidades da federação e grande parte dos casos ocorrem em municípios com mais de 100 mil habitantes (WERNECK, 2016). Em 2019 a taxa de incidência foi de 3,08 / 100.000 habitantes na população de risco e letalidade em torno de 7%. Em 2019, 2529 casos foram reportados, sendo 97,16% dos casos das américas (PAHO, 2020). Em 2019 as cidades que mais registraram casos foram: Fortaleza (CE), São Luis (MA), Campo Grande (MS), Belo Horizonte (MG), Teresina (PI), Marabá e Paraupebas (PA) e Araguaína (TO) (PAHO, 2020).

A figura 3 mostra a incidência da LV no Brasil em 2019, de acordo com a imagem é possível observar que todas as regiões são afetadas pela doença.

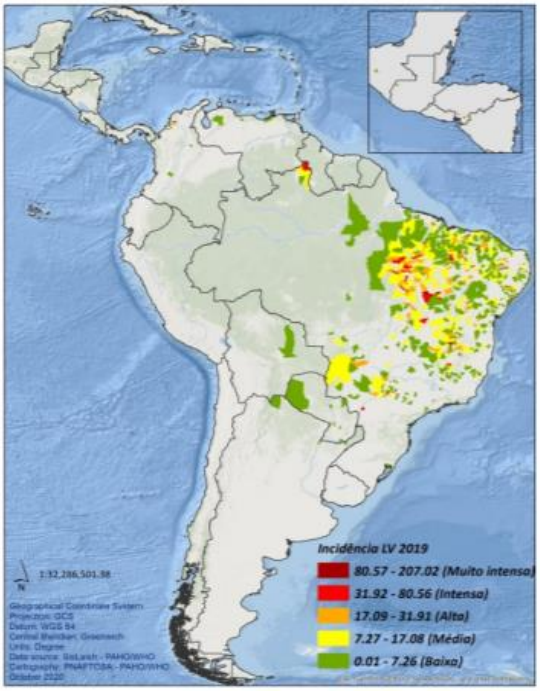

Figura 3: Incidência de LV por 100.000 habitantes na região das américas.

Fonte: PAHO, 2020.

Até o ano de 2008 a região sul do Brasil não havia registrado nenhum caso de LV, ano em que houve um surto na Argentina e casos notificados no município de São Borja, região

fronteiriça com o país. A partir de 2009 vários novos casos foram surgindo no município, até surtos caninos ocorrerem. Nos anos seguintes novos municípios identificaram cães soropositivos e a partir daí sul deixou de ser uma região livre da doença. Atualmente casos de LV são registrados no Rio Grande do Sul e Paraná (BRASIL, 2010, 2012)

Essa expansão por todo país pode ser explicada por diversos fatores como: boa adaptação do vetor ao ambiente doméstico, alterações ambientais, suscetibilidade a doença devido a questões socioeconômicas e a presença do hospedeiro vertebrado para que ocorra o ciclo de transmissão da doença (HARHAY et al., 2011; WERNECK, 2010).

Apesar das diversas ações do programa de vigilância e controle da leishmaniose visceral, nota-se que as taxas de incidência permanecem com valores consideráveis e que novas medidas devem ser investigadas e utilizadas em conjunto com as existentes. Tais ações apenas não foram suficientes para impedir o avanço da doença e o agravamento em regiões mais suscetíveis (WERNECK, 2016; ZUBEN; DONALÍSIO, 2016).

2.5.3 Em Minas Gerais

Os primeiros casos relatados de LV em Minas Gerais ocorreram na década de 40 ao norte do estado. Três áreas foram consideradas focos importantes da doença, sendo elas Diamantina, Vale do Rio Doce e Porteirinha (SOUSA et al., 2008).

Nos anos 60 foram relatados casos na região do Vale do Rio Doce, principalmente no município de Governador Valadares (LEAL et al., 2018). Análises epidemiológicas mostraram um alto número de casos de LV canina e humana predominantemente nas regiões rurais (MAGALHÃES et al., 1980). Após diversas intervenções pelas autoridades, no ano de 1978, a situação já se encontrava controlada e a região foi considerada como controlada (MAYRINK et al., 1979). Em seguida, a LV começa seu processo de urbanização a partir da década de 80 e passa a ser encontrada em grandes centros urbanos (SES-MG, 2016). Anos mais tarde, novos casos caninos de LV e da presença do vetor começaram a ser registrados, então, no início da década de 90 ocorre a reemergência da doença em Governador Valadares (BARATA et al., 2013; MALAQUIAS et al., 2007). O ressurgimento da doença pode ser divido a interrupção das ações de controle após a situação da doença ser considerada controlada e pela adaptação a grandes cidades, facilitando a expansão da doença (DESJEUX, 2001; WERNECK, 2008).

Desde 1989, a LV é identificada em regiões urbanas de Minas Gerais, sendo o primeiro caso autóctone registrado em Sabará. Em 1994, foi registrado o primeiro caso autóctone em

Belo Horizonte e, desde então, a LV vêm se expandindo para outros municípios da região metropolitana (DE ARAÚJO et al., 2013; GENARO et al., 1990; MORAIS et al., 2015).

Atualmente diversas cidades do estado de Minas Gerais são consideradas como endêmicas para LV e várias tem sido alvo de diversos estudos objetivando entender melhor como a doença se expande e quais os fatores responsáveis. Dentre estes municípios valem destacar Belo Horizonte, Divinópolis, Governador Valadares, Montes Claros, Porteirinha, Paracatu e Sete Lagoas (BARATA et al., 2004; DIAS et al., 2011; MONTEIRO et al., 2005).

Segundo dados dos boletins epidemiológicos de doenças negligenciadas e do SINAN, no ano de 2017 a 2019, Minas Gerais foi o estado do Sudeste que apresentou maior incidência de LV. Durante esse mesmo período, Minas Gerais foi o segundo estado do Brasil com maior número de casos, totalizando 14,4% de todos os casos no Brasil, ficando atrás apenas do estado do Maranhão, na região nordeste. Entretanto quando falamos de óbitos causados por LV, neste mesmo intervalo, Minas encontrou-se em primeiro lugar, representando 19,6% de todos os óbitos pela doença no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2021).

2.5.4 Em Belo Horizonte

No ano de 1989, foi registrado o primeiro caso autóctone em Sabará, município que faz divisa com Belo Horizonte. Também foram registrados cães soropositivos e a presença do vetor *L. longipalpis* (GENARO et al., 1990). Em 1994 foi registrado o primeiro caso humano em Belo Horizonte e desde então houve um significativo aumento da presença da doença na cidade (DE ARAÚJO et al., 2013).

É importante ressaltar que ainda no início da década de 90, antes do primeiro caso humano no município de Belo Horizonte, exames caninos já estavam sendo realizados principalmente na região nordeste da cidade, regional que faz divisa com Sabará. Com a identificação de cães soropositivos acredita-se que o estabelecimento da doença em Belo Horizonte ocorreu pela expansão da LV proveniente do município de Sabará (BEVILACQUA et al., 2001).

Os primeiros casos registrados na cidade ocorreram na regional leste, em seguida se expandiram para outras regionais, principalmente, norte e nordeste. Em 1994, com o aparecimento da doença na cidade, medidas de controle e intervenção foram realizadas com objetivo de reduzir e eliminar a LV no município. Porém mesmo com todas estas ações foi observado nos anos seguintes aumentos significativos no número de casos e na expansão da LV

pela cidade. No início, a doença estava concentrada nas regionais ao norte de Belo Horizonte, principalmente regional Leste, Norte e Nordeste, em seguida houve expansão para a Centro-Sul e Venda Nova, e por fim se expandiu para as restantes (BEVILACQUA et al., 2001; DE ARAÚJO et al., 2013; PBH, 2021b).

Atualmente, os casos humanos LV acontecem em todo o município de Belo Horizonte, distribuídos de forma desigual. Houveram diversos surtos da doença ao longo dos anos, com períodos em que a taxa de incidência permaneceu consideravelmente alta, com centenas de casos por ano. Atualmente as taxas estão mais baixas do que nos anos anteriores. Entretanto, mesmo com essa queda os números de óbitos permaneceram elevados, contribuindo para as altas taxas de letalidade da doença no município, uma das características marcantes da LV em Belo Horizonte (DE ARAÚJO et al., 2013; PBH, 2021b).

Apesar de atualmente os valores de LV em Belo Horizonte não serem elevados igual ao pico em 2008, a doença persiste. Essa persistência, mesmo com ações de controle e vigilância, torna Belo Horizonte como um alvo importante de estudos que buscam entender quais variáveis são relevantes para a permanência e expansão da doença em um centro urbano.

2.6 Fatores relacionados com a LV

2.6.1 Fatores socioeconômicos

Fatores socioeconômicos possuem um papel chave na presença, persistência e expansão da LV. Vários estudos investigaram a relação entre a distribuição e a expansão da doença e as mudanças socioeconômicas, indicando uma forte relação entre LV e pobreza (DE ARAÚJO et al., 2013; RANJAN et al., 2005; VALERO; URIARTE, 2020). Essa doença afeta principalmente pessoas vivendo nos locais mais precários de países em desenvolvimento e com problemas econômicos. Essa relação entre pobreza e o risco de adquirir a doença é significativo e mediado por diferentes fatores (OKWOR; UZONNA, 2016).

O baixo nível de educação e pobreza são associados com mal nutrição, infraestrutura precária e falta de serviços sanitários. A população que enfrenta estes problemas normalmente é marginalizada e vive aglomerada em periferias, ambiente propício para o estabelecimento do vetor. São nessas regiões que se encontram saneamento inadequado e estruturas de moradia precárias, facilitando a instalação do mosquito, além da criação de animais e o depósito de matéria orgânica nos quintais, garantindo o ambiente adequado para o ciclo de reprodução do flebótomo. Essas situações fazem com que a doença persista, mantendo taxas de incidência

consideráveis (ABAKER; MOHAMMED; ELAWAD, 2017; ALMEIDA; WERNECK, 2014; WERNECK, 2008). Por exemplo, moradias precárias propiciam condições adequadas para o desenvolvimento do vetor. As más condições da moradia como presença de rachaduras permitem um lugar de descanso dos mosquitos vetores, áreas peridomicílio em que há grande quantidade de matéria orgânica auxilia na sobrevivência do mosquito, garantindo local para oviposição (BERN et al., 2005; RANJAN et al., 2005). Outro exemplo é a relação das condições sanitárias em locais mais pobres. Quando não há um sistema sanitário eficaz pode haver acúmulo de lixo e atração de gambás e animais de ruas, como cachorros, sendo estes animais reservatórios necessários para transmissão e expansão da doença (ALMEIDA; WERNECK, 2014; MORENO et al., 2005).

2.6.2 Fatores ambientais

Condições e alterações ambientais também tem impacto sobre diversas doenças transmitidas por vetores, inclusive LV. Fatores como cobertura vegetal, tipo de solo, altitude e ações humanas sobre o meio ambiente já se mostraram significativas para a distribuição da doença (VALERO; URIARTE, 2020). Diferentes autores sustentam a visão que a proximidade de áreas verdes nas regiões peridomiciliares são fatores de risco que contribuem para o aumento das taxas de infecção (BHUNIA et al., 2010; RANJAN et al., 2005; WERNECK et al., 2002). No entanto, há uma enorme dúvida sobre esta questão e outro estudo indica que é necessário refinar a percepção sobre que tipo de área verde urbana é de fato risco ou não (CHAVY et al., 2019). A falta de conhecimento sobre a doença e as condições peridomiciliares são fatores que contribuem consideravelmente sobre a presença da LV. Já foi mostrado que não é a apenas proximidade com as áreas verdes, mas sim a ação do homem associada a elas, ou seja, diferentes ações como destruição da biodiversidade e deposição de lixo nessas áreas que as tornam locais de risco para presença dos vetores e consequentemente da doença (CHAVY et al., 2019; KEESING; OSTFELD, 2021; MENEZES et al., 2016).

O tipo do solo tem impacto direto sobre a reprodução do vetor, uma vez que as características e nutrientes do solo devem ser adequadas para o estabelecimento e reprodução do flebótomo. Alguns estudos realizados na Índia e Etiópia identificaram o tipo de solo como fator significativo para aumento de risco de infecção (BHUNIA et al., 2010; KIRSTEIN et al., 2018; TSEGAW et al., 2013).

O índice de cobertura vegetal (NDVI) tem papel sobre o ciclo de vida dos vetores principalmente em grandes centros urbanos. É importante ressaltar que o uso dessa ferramenta

deve ser refinado, ao ponto de ser possível separar de forma significativa os índices vegetação, para evitar erros como colocar lotes vagos e parques arbóreos na mesma classificação. Estudos mostram a associação de doenças com regiões com menor NVDI, enquanto regiões com maior densidade de vegetação obtiveram menos incidência de doenças transmitidas por vetores (ARAUJO et al., 2015; MEZA-BALLESTA; GÓNIMA, 2014). Essa vegetação deteriorada pode servir como uma ambiente adequado para reprodução e descanso dos vetores (DE ARAÚJO et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2012).

Outro fator ambiental que possui relação com a doença é a altitude. Estudos mostraram que uma altitude entre 0 e 1000 metros é considerada como significativa para LV, enquanto valores acima já não tem relação com risco de infecção (GIANNAKOPOULOS et al., 2016; MARGONARI et al., 2006; TSEGAW et al., 2013). A altitude pode estar relaciona com a doença devido as mudanças ocorridas em elevações muito grandes. Em regiões com elevadas altitudes o tipo de ambiente e clima encontrado normalmente não são adequados para o estabelecimento do vetor (ELNAIEM et al., 2003).

2.6.3 Fatores climáticos

Diferentes estudos apontam a importância das variáveis climáticas e ambientais na distribuição e expansão de doenças transmitidas por vetores (BHUNIA et al., 2010; LÓPEZ; MÜLLER; SIONE, 2018; REIS et al., 2019). A maior parte das doenças transmitidas por vetores tem caráter sazonal, apresentando maior distribuição em determinadas épocas do ano, como períodos chuvosos e secos. A temperatura e precipitação afetam de diferentes maneiras a distribuição dos vetores e a transmissão das doenças, através da formação de ambientes com condições ideais para reprodução e alimentação dos vetores (FERREIRA, 2014; GUBLER et al., 2001; RODRIGUES et al., 2015).

Apesar de haverem estudos mostrando a influência de variáveis ambientais em doenças transmitidas por vetores, são poucos os que avaliam estas condições em relação a LV no Brasil. A maior parte dos estudo existentes focam principalmente em fatores socioeconômicos e comportamentais, dando pouca ênfase aos fatores climáticos e ambientais (MENDES et al., 2016). Alguns estudos que avaliaram a influência de fatores climáticos sob a LV mostraram que mudanças em temperaturas e umidade, especialmente em áreas endêmicas da doença podem aumentar o número de casos da doença (RAJESH; SANJAY, 2013; SALOMÓN et al., 2012).

Compreender os fatores que impactam na expansão da LV é fundamental para orientar o programa de vigilância e controle na adoção de medidas que visem reduzir a incidência e letalidade da doença, direcionando os esforços para prevenção de novos casos em anos que o clima está mais favorável ao aumento do número de casos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os impactos das variáveis climáticas na expansão da leishmaniose visceral em uma área endêmica da doença.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a incidência de leishmaniose visceral em Belo Horizonte no período de 1994 a 2018;
- Analisar a distribuição espaço temporal dos casos e das taxas de incidência;
- Identificar quais fatores climáticos influenciam no número de casos da doença.

4. HIPÓTESES E PREDIÇÕES

Fatores climáticos afetariam a distribuição do número de casos de leishmaniose visceral ao longo do tempo.

Condições mais favoráveis ao vetor, como temperatura e pluviosidade mais elevadas durante o ano, aumentariam sua proliferação levando a um aumento no número de casos de leishmaniose visceral.

5. METODOLOGIA

5.1 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto (Parecer nº 3.291.628) e pelo Comitê de Ética do Município de Belo Horizonte (Parecer nº 3.343.825).

5.2 Desenho e área do estudo

Foi realizado um estudo ecológico na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, analisando a incidência e distribuição da LV em relação a variáveis climáticas. O estudo compreendeu desde o primeiro caso de LV no município (1994), até o ano de 2018. Foram considerados casos confirmados os com pelo menos um teste diagnóstico positivo para LV.

Belo Horizonte é a capital do estado de Minas Gerais, localizado na região sudeste do Brasil. É a sexta cidade mais populosa do Brasil com uma área territorial de 331,354 km², dividida em nove regionais. Localizada a 860 metros acima do nível do mar e tem uma população estimada de 2.521.564 em 2020. A cidade apresenta um índice de vulnerabilidade de saúde (IVH), pelo último censo, predominantemente médio, com algumas regionais com IVH principalmente baixo. Possui alto índice de desenvolvimento humano de 0,820, sendo o segundo maior do estado. Apresenta invernos secos e verões chuvosos com clima predominantemente tropical. É considerada endêmica da LV e um dos mais importantes centros urbanos para se estudar sobre a doença (MORAIS et al., 2015)

Figura 4: Regionais de Belo Horizonte

5.3 Banco de dados

O presente estudo inclui todos os casos ocorridos no município de Belo Horizonte no período de 1994 a 2018. Foram analisados três bancos de dados dos casos confirmados de LV. Cada banco possui sua própria forma de identificação das informações, de acordo com a ficha de notificação da época. Eles compreendem os períodos de 1994 a 2000, 2001 a 2007 e 2008 a 2018. Os bancos foram disponibilizados no formato de arquivo excel pelo setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde. Neles eram contemplados dados de endereço, Nome, idade, estágio da doença, coinfecção por HIV (apenas último banco) sobre cada paciente. Cada arquivo foi organizado de forma que as informações relevantes para o estudo estivessem em destaque, sendo endereços o principal dado para realizar o georreferenciamento. As variáveis ambientais foram obtidas junto ao Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), são elas: temperatura média, temperatura máxima, temperatura mínima, temperatura máxima e mínima na estação seca e chuvosa, precipitação total, número de dias chuvosos, precipitação na estação seca e chuvosa, e a relação entre precipitação e dias chuvosos (INMET, 2020).

5.4 Geoprocessamento e análise espacial

Para a georreferenciação foi utilizado o software *ezGeocode*, ferramenta do G*oogle documents*. Após retirada de todos os casos sem informação sobre o local de residência foi realizada a conferência de cada caso e seu endereço, organizando estes dados de acordo com o necessário para inserção no software. Em seguida, o programa gerou o ponto com coordenada em graus decimais dos 1813 casos, cada coordenada foi conferida individualmente no *Google maps* e comparada com o endereço especificado no banco. Algumas correções foram realizadas manualmente no software, uma vez que, cerca de 580 casos possuíam endereços com mais de um ponto de coordenada. Em seguida, todas as coordenadas foram convertidas em UTM. Após a correção e consistência, todas as informações foram enviadas e conferidas pela Prefeitura de Belo Horizonte.

Para confecção dos mapas de incidência foram utilizados dois mapas de Belo Horizonte divididos por áreas de abrangência de saúde. O primeiro mapa possui as informações populacionais dessas áreas do censo de 2000, este foi utilizado para análise da incidência até o

ano de 2003. O segundo possui o censo de 2010, e foi utilizado para análise da incidência de 2004 a 2018. Todos estes dados foram obtidos com a Prefeitura do município

Existem no total 152 áreas de abrangência de saúde, sendo elas divididas de acordo com a área de atuação dos postos de saúde. Para análise espacial foi utilizado o software ArcMap 10.3. Após cálculo da incidência bruta foi realizada sua suavização pelo método de Pearson através do software GeoDa. Com o uso da modelagem espacial foi possível estimar taxas suavizadas de incidência entre as áreas de abrangência vizinhas. O método de suavização bayesiano diminui os erros causados por taxas de incidência resultantes de regiões com baixa frequência de casos, reduz a aleatoriedade, e desconsidera as delimitações de fronteiras como limites da doença (ASSUNCAO; REIS; OLIVEIRA, 2001; BERNARDINELLI; MONTOMOLI, 1992). Portanto, foram confeccionados mapas de incidência bruta e suavizada em intervalos de cinco anos. Períodos de 5 em 5 anos foram utilizados devido ao pequeno número de casos anuais.

Mapas de densidade kernel também foram confeccionados com o objetivo de identificar quais áreas apresentavam maior concentração de casos. Foram utilizados os mapas das regionais em períodos de três anos. O método de densidade de kernel, também conhecido como densidade de pontos, permite analisar a concentração dos casos espacialmente através da intensidade das cores no mapa. Tendo em vista o pequeno número de casos anuais, estes foram agrupados em períodos de 3 em 3 anos para a confecção dos mapas, apenas o primeiro período foi de quatro anos devido ao pequeno número de casos no início da série.

5.5 Análises dos dados

Inicialmente foi realizada uma análise exploratória dos dados, através da frequência absoluta e relativa de cada variável dos bancos de dados, identificando todas a informações para posterior união em um único arquivo com todos os casos de 1994 a 2018. Após a união dos foi realizada uma análise de consistência com objetivo de remover todos os erros. De um total de 1961 casos, 148 foram eliminados, destes 105 eram duplicatas, 43 não possuíam informações necessárias para o geoprocessamento e analises espaciais. Foi realizado gráfico de incidência de LV por ano após tratamento dos dados, as informações de censo e estimativa populacional foram obtidos pelo IBGE.

Para análise entre os casos de LV e as variáveis climáticas foi realizado teste de regressão linear. As variáveis explicativas escolhidas para serem testadas foram precipitação

total, temperatura máxima e mínima da estação seca e chuvosa, número de dias chuvosos e a relação precipitação / dias chuvosos. Verificou-se a correlação e colinearidade entre as variáveis através do teste de Pearson, sendo excluídas a temperatura média, a temperatura máxima e mínima e a precipitação dos períodos seco e chuvoso. Em seguida, uma regressão linear múltipla com stepwise foi realizada para testar o efeito das variáveis remanescentes na distribuição do número de casos (log-transformado para atingir os requisitos de distribuição normal). Além da precipitação total apenas a precipitação do período chuvoso foi significativa, no entanto, ela é altamente correlacionada com a precipitação total. Comparando as duas, a que apresentou maior significância com menor valor de p foi a precipitação anual e portando foi selecionada como a única variável significativa dentre todas estudadas. Todas análises foram realizadas no software Minitab 19.

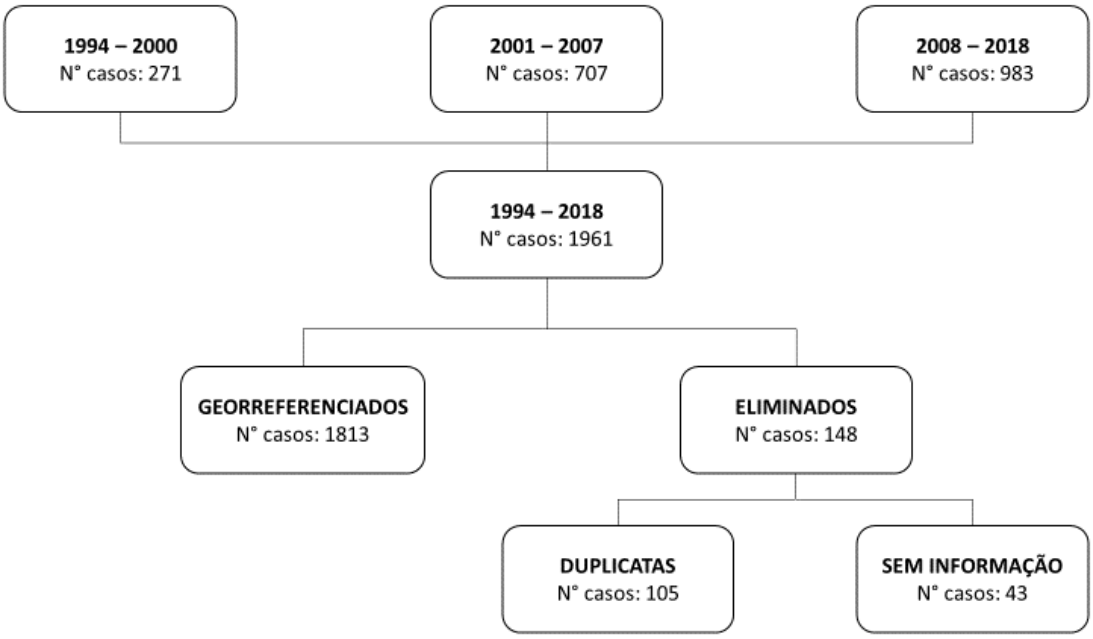

Figura 5: Fluxograma da análise dos dados

6. RESULTADOS

6.1 Perfil dos casos

Foi observado que entre os 1813 casos, a doença foi predominante em pessoas entre 1 a 4 anos (18,69%%), seguindo de 40 a 49 anos (12,85%), 20 a 29 anos (12,63%), 5 a 9 anos (11,25%) e 30 a 39 anos (10,97%) (Figura 6A). Aproximadamente 62% (n=1.124) eram do sexo masculino (Figura 6B), em relação a evolução, a maior parte (75,45%) resultou em cura (n=1368), seguido por 115 (18,20%) mortes e 330 (6,34%) sem informações (Figura 6C).

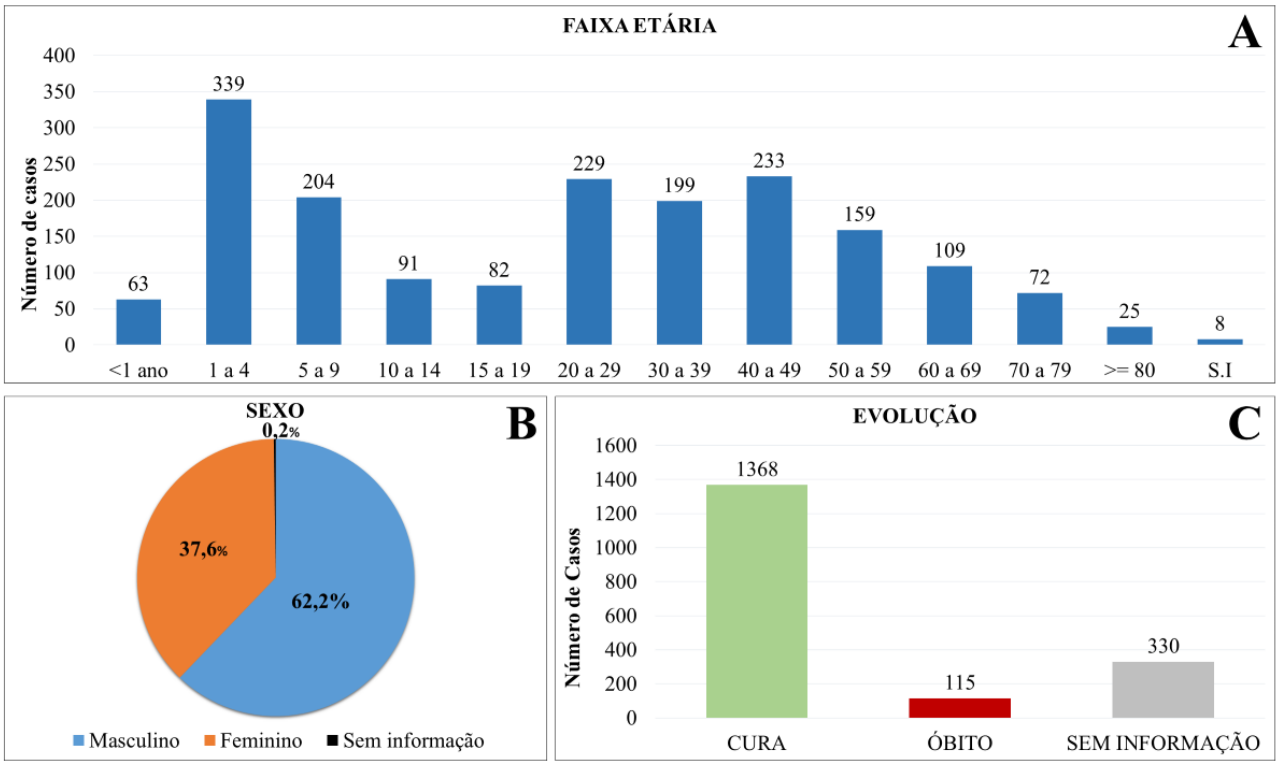

Figura 6: Caracterização dos dados por faixa etária, sexo e evolução da doença.

6.2 Número de casos e incidência

De 1994 a 2018, 1.813 casos de LV foram notificados em Belo Horizonte. A figura 7 mostra a taxa de incidência por 100.000 habitantes por ano no período avaliado. O primeiro caso humano notificado na cidade ocorreu em 1994 e desde então ocorreram grandes oscilações nas taxas da doença nos anos seguintes. Na década de 90, o ano com maior taxa de incidência foi 1996 (2,39 / 100.000), seguido de queda nos anos seguintes, sendo 1998 o ano com menor

número de casos e taxa de incidência de toda a série. Ao longo dos próximos anos ocorreu um constante aumento até 2002. Aumentos significativos ocorreram a partir de 2003, levando a um pico no número de casos em 2004. Nos anos subsequentes foram observadas flutuações no número de casos, permanecendo com valores elevados. Outros dois picos foram observados, um em 2006 e o maior em 2008, aquele com maior número de casos (161) e incidência (5,08 / 100.000) registrados na história da cidade. Entre 2004 a 2009 foi o período com taxas de incidências mais elevadas de todo a série estudada. Até o ano de 2010 os valores de incidência de LV mantiveram-se elevados, a partir de 2011 observou-se uma queda significativa, sendo que no ano de 2013 as taxas voltaram a valores encontrados a 13 anos atrás. Houve ligeiro aumento no ano de 2017, os valores desse ano eram inferiores quando comparados com 2004 a 2010.

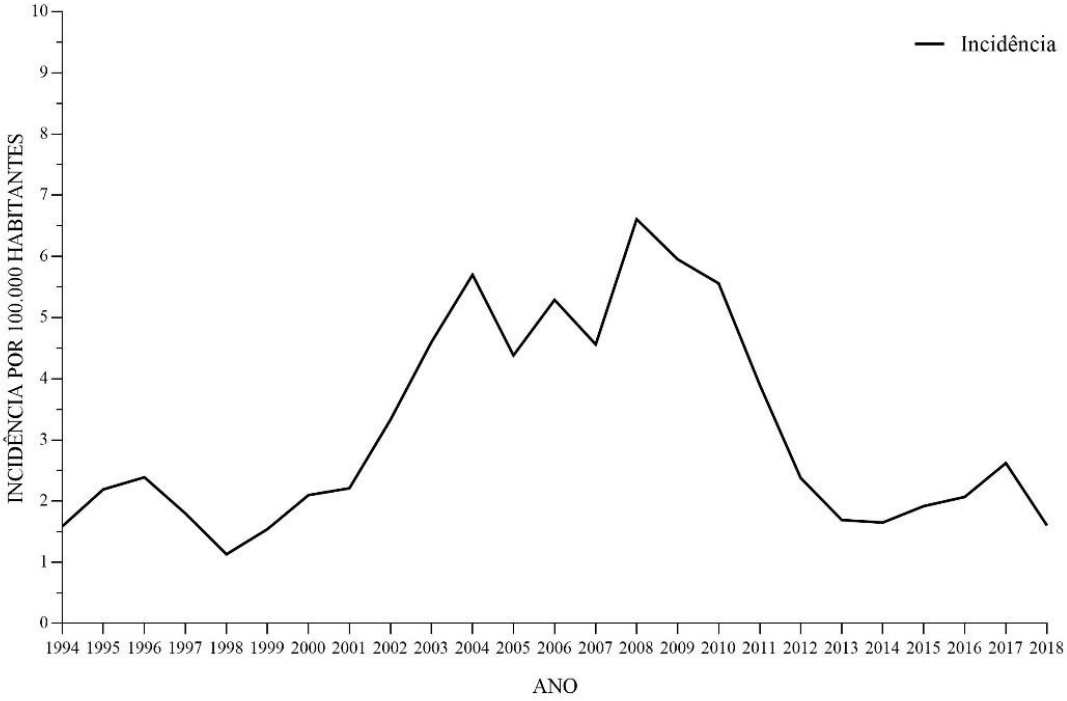

Figura 7: Incidência de LV em Belo Horizonte, 1994 - 2018.

6.3 Mapas de incidência

A figura 8 e 9 mostram os mapas de incidência bruta e suavizada de LV por 100.000 habitantes em Belo Horizonte, respectivamente. A doença, com seu primeiro registro em 1994, foi incialmente encontrada em áreas pertencentes da regional leste e a maior parte dos casos permaneceu concentrada nessas áreas até o ano de 1998. Foi a partir de 1999 que a doença

começou a expandir consideravelmente para outras regionais, sendo encontradas em todas as regiões da cidade com, pelo menos, taxas de incidência de LV entre 10,01 a 20,00 (taxa média). A partir do ano de 2003 houve aumento significativo do número de casos, levando a um surto da doença em 2004, valores que permaneceram elevados até 2009. De 2004 a 2008 observa-se um período de expansão, mas principalmente da intensificação da doença, com diversas áreas com taxas muito intensas de incidência. Foi neste período que se encontram os principais picos da doença, com surtos em 2004, 2006 e 2008, sendo o último o que alcançou o maior número de casos de LV registrados na história da cidade. Nos anos seguintes ocorre uma queda significativa nos casos, alcançando valores apenas vistos em 2000. No período de 2009 a 2013, é possível observar que a doença permanece distribuída por áreas de todas as regionais da cidade, no entanto, as taxas de incidência reduziram, o que pode ser percebido pela ausência de áreas com incidências muito intensas. Por fim, no último período estudado (2014-2018), é perceptível a diminuição tanto da distribuição da LV quanto a intensidade das taxas de incidência, apesar disso ainda se encontram regiões que apresentam áreas com incidência muito intensa. Analisando todos os períodos em conjunto é observado uma expansão da doença e oscilação em relação a taxa de incidência por todas as áreas da cidade. Além disso, as áreas que apresentavam as maiores taxas de incidência durante todo o período estudado eram pertencentes principalmente das regionais norte, leste e nordeste.

Comparando as figuras 8 e 9 é possível observar uma alteração na classificação da incidência em diversas áreas de abrangência. Por exemplo, na figura 8 durante o período de 2009 a 2013 é possível observar diversas áreas com taxas muito intensas distribuídas por toda a cidade, essas áreas em grande maioria estão cercadas por áreas de taxas bem menores. Quando comparamos com o mesmo período nos mapas suavizados é observado uma redução da intensidade da incidência dessas mesmas áreas, isso ocorre devido ao processo bayesiano que ameniza as discrepâncias entre áreas vizinhas com valores muito diferentes, além de não avaliar a fronteira político administrativas como delimitadores da doença. Dessa forma esses mapas da figura 9 representam melhor como seria, de fato, o risco dessas regiões levando em consideração os índices de sua vizinhança.

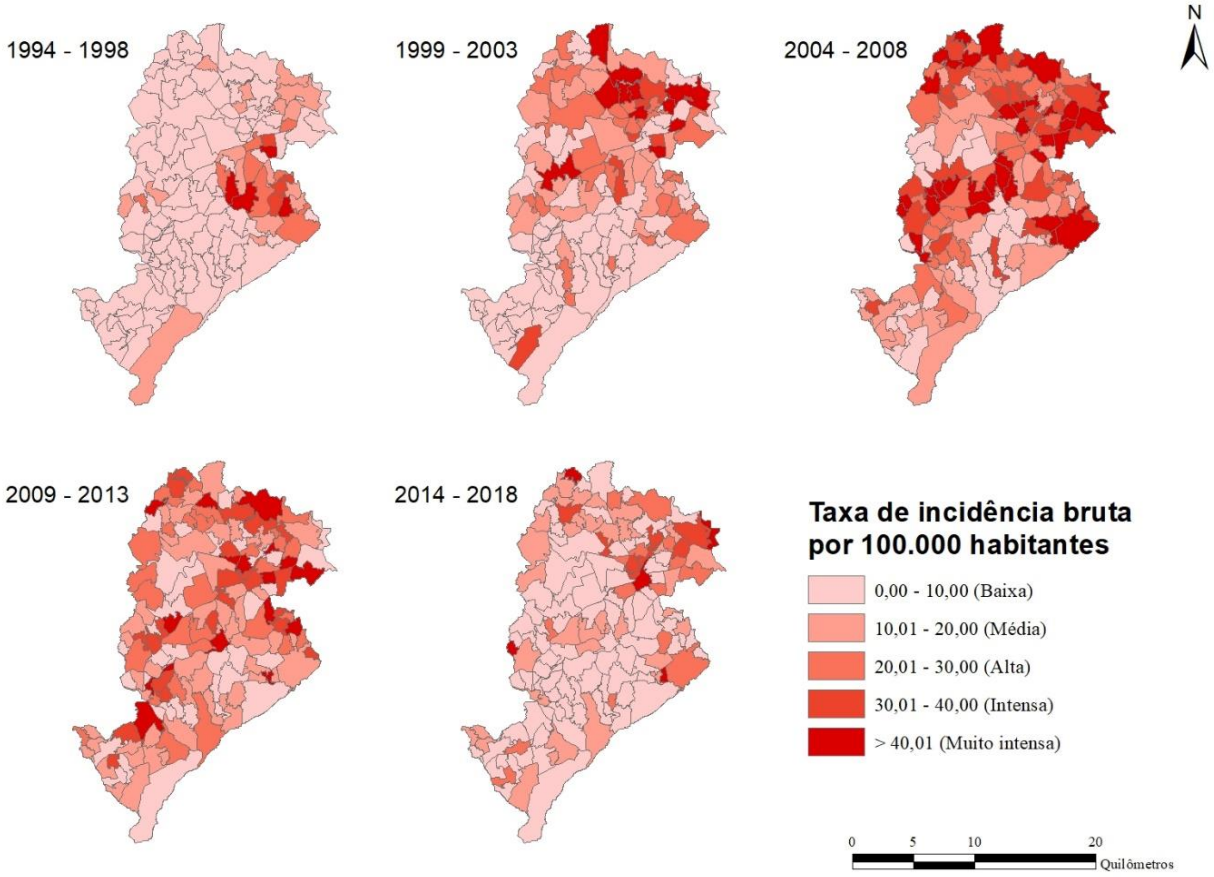

Figura 8: Mapas de incidência bruta em Belo horizonte em intervalos de 5 anos, 1994 - 2018.

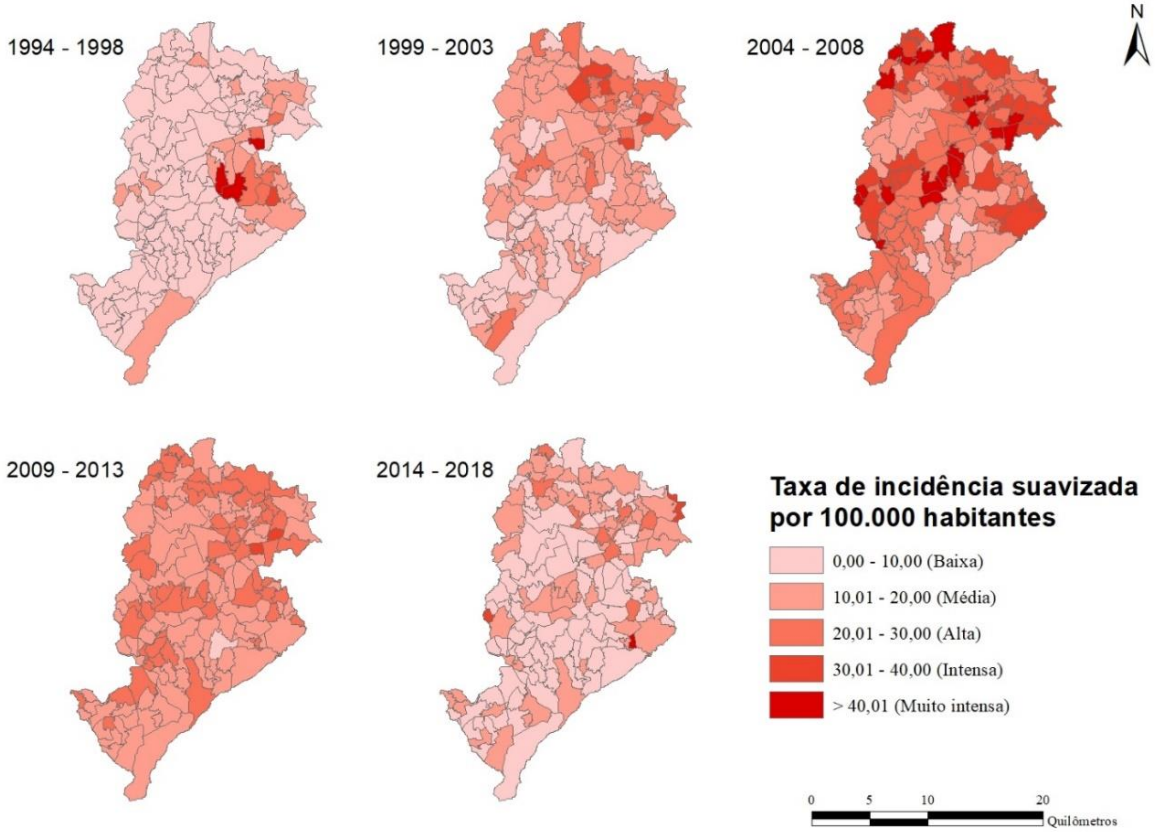

Figura 9: Mapas de incidência suavizada em Belo horizonte em intervalos de 5 anos, 1994 - 2018.

6.4 Mapas de densidade de kernel

De acordo com a figura 10, foi observado que no período de 1994 a 1997 a concentração dos casos era maior nas regionais leste e nordeste. Nos anos de 1998 a 2000 houve uma diminuição no número e concentração de casos, no entanto houve expansão para a regional norte. No período de 2001 a 2003 foi observado uma expansão da doença, com ênfase nas regionais nordeste, norte e venda nova. No período de 2004 a 2006, momento inicial de elevação de casos, há uma grande concentração nas regionais nordeste, noroeste e norte. Os anos entre 2007 a 2009 foi o período com maior número de casos e mais casos concentrados. De 2010 a 2012 houve uma queda no número de casos e da concentração, em 2013 a 2015 houve uma diminuição ainda maior e por fim no período de 2016 a 2018 há uma leve expansão quando comparada ao período anterior. Ao longo de todos os períodos as regionais nordeste, norte e leste sempre apresentaram elevadas concentração de casos.

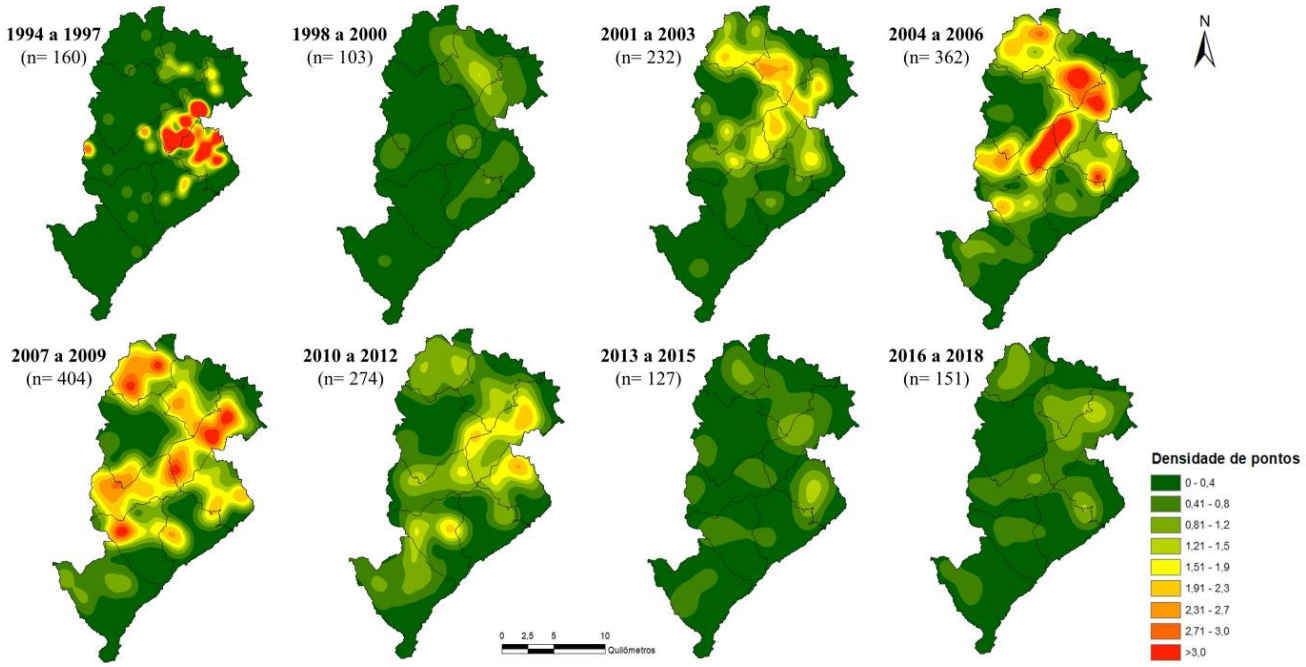

Figura 10: Mapas de densidade de kernel

6.5 Fatores climáticos associados à expansão da doença

Investigando os fatores associados à expansão da LV em Belo Horizonte foi observado uma relação positiva entre a variável precipitação total e o número de casos ($F_{1;23} = 7{,}96$, $p < 0{,}010$; $Y = 0{,}000958x + 2{,}667$; $R^2 = 0{,}26$; fig 11). A figura 12 mostra todas variáveis analisadas que não foram significativas.

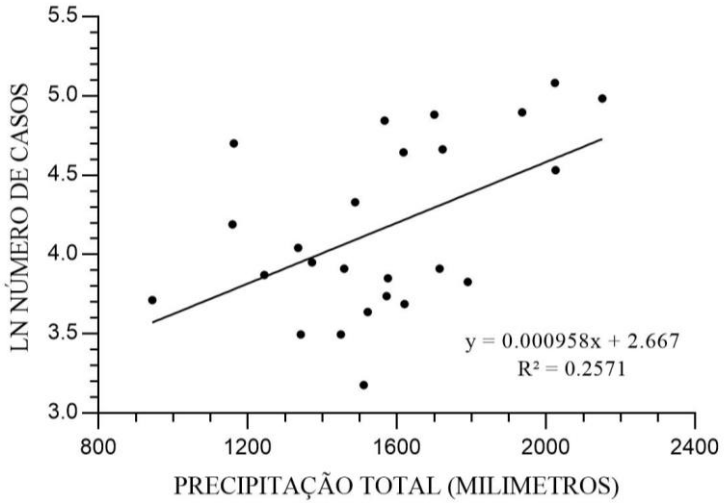

Figura 11: Gráfico ln número de casos por precipitação total.

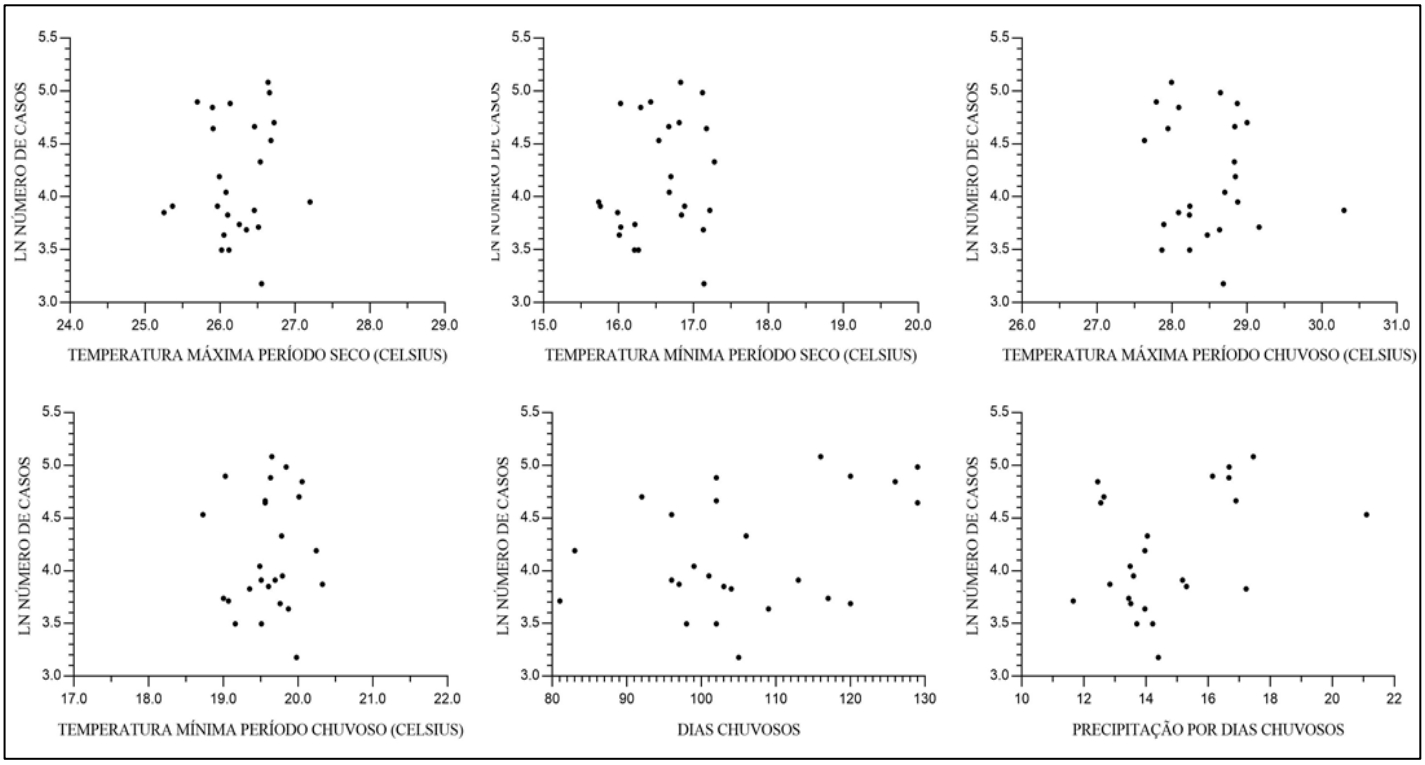

Figura 12: Gráficos de ln número de casos por variáveis.

A tabela 1 mostra os valores obtidos após realização da regressão. Observou-se apenas a precipitação total anual como variável significativa para casos de LV durante o período de 1994 a 2018 (ANOVA, $F_{1;\ 23} = 7{,}96$, $p < 0{,}010$; Tabela 1).

Tabela 1: Análise de regressão e equação

Fonte	**GL**	**Adj SS**	**Adj MS**	**Valor F**	**Valor p**	**VIF**
Regressão	1	1,851	1,8509	7,96	0,010	
Precipitação Total	1	1,851	1,8509	7,96	0,010	1,00
Erro	23	5,347	0,2325			
Total	24	7,372				
Equação da regressão		LN casos = 0,000958 Precipitação Total + 2,667				

R^2	25,71%

A Figura 13 mostra o número de casos de LV e a precipitação total em milímetros no período estudado. Durante os anos de 1994 a 2005 houve pouca variação da precipitação anual, permanecendo entre 1500-1600mm, com dois picos em 1995 e 2004, anos que também houveram aumento no número de casos de LV. A partir de 2001 é observado um aumento de casos da doença de forma extremamente acelerada, desproporcional ao aumento da precipitação, que só é percebido a partir de 2003. Possivelmente outros fatores estão relacionados a essa mudança no padrão da incidência, porém nenhuma das variáveis climáticas testadas conseguiu explicar esse evento. Foi a partir de 2007, após o intenso período de seca, que o regime de precipitação mudou, com variações mais frequentes e também extremas, passando a oscilar bastante entre os anos. Nos anos seguintes os casos de LV passaram a responder anualmente as alterações nos níveis de chuva, subindo ou descendo de forma muito ajustada com as variações da precipitação. No entanto, a tendência de 2007 a 2018 foi de diminuição da precipitação, o que também levou a uma diminuição do número de casos da doença, retornando a valores encontrados na década de 90.

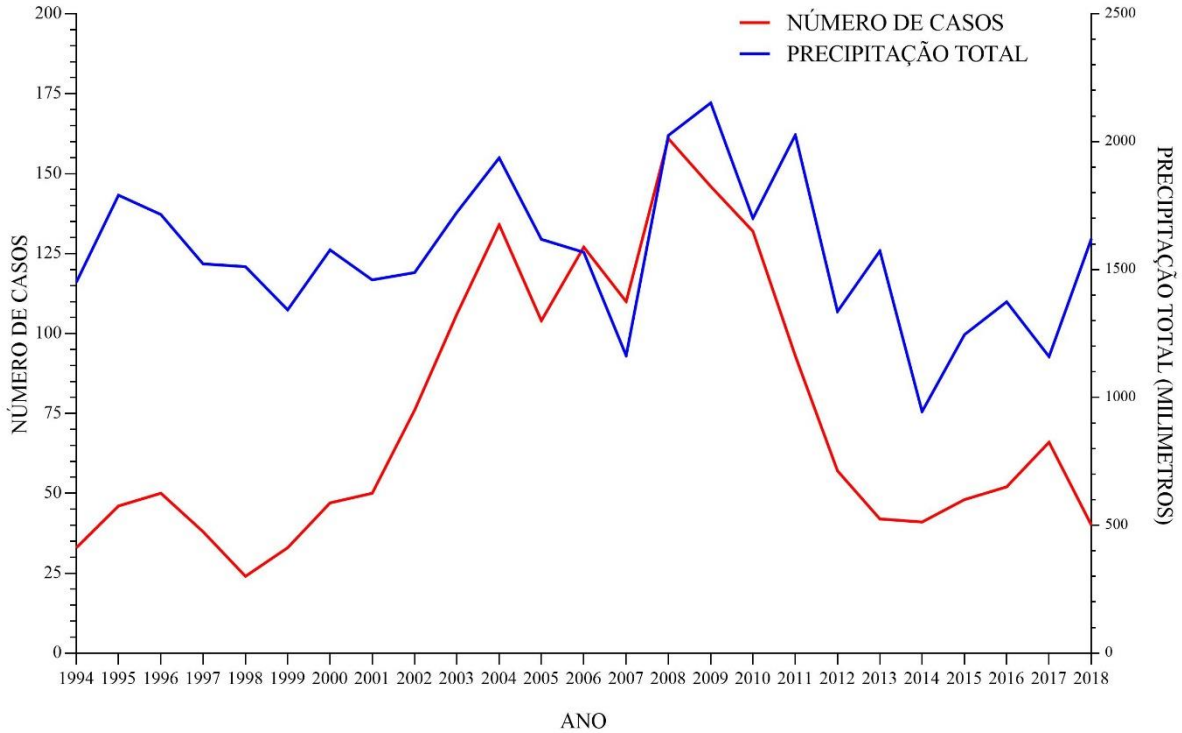

Figura 13: Número de casos de LV e precipitação total em Belo Horizonte, 1994 a 2018.

7. DISCUSSÃO

Observamos em nosso estudo que durante a série histórica dos casos de LV em Belo Horizonte, houve diferentes intensidades em seus números, sendo notado alguns picos durante o período estudado. De 1998 a 2004 houve um elevado aumento no número de casos, com a expansão da doença da região leste e nordeste para Venda Nova, Norte, Pampulha e Noroeste. Já no período de 2004 a 2008 ocorre uma flutuação no número de caso, culminando com um maior pico em 2008. Neste período há uma intensificação no número de casos em todas as regiões onde já existia a doença, e a expansão para a regional Oeste e Barreiro. Após 2008 há uma redução no número de casos da doença em todo o município, mas expansão para a região centro-sul da cidade. Investigando os fatores climáticos que poderiam estar associados a expansão da LV em Belo Horizonte, foi observado uma grande influência da precipitação total no aumento do número de casos.

A leishmaniose visceral é uma doença transmitida por vetores bastante complexa com diversos fatores socioeconômicos, climáticos e ambientais influenciando sua expansão e endemicidade (VALERO; URIARTE, 2020). É considerada endêmica em Belo Horizonte apesar da queda no número de casos nos últimos anos. Mesmo com as oscilações da doença, as taxas de incidência e letalidade permanecem sendo consideráveis, tornando uma das cidades mais relevantes para estudo de LV (DA SILVA et al., 2020). Um estudo realizado em Belo Horizonte determinou que durante o período de 1993 a 2007 a LV apresentava tendência de crescimento provavelmente devido a descontinuidade dos programas de controle e a demora da retirada de cães soropositivos. Também associa a forma de ocupação do espaço urbano, como influenciador no risco de ocorrência de casos (LOPES et al., 2010). A redução ocorrida nos últimos anos pode ter como justificativa a implementação do sistema de informação de controle de zoonoses (SCZOO) em 2006. De acordo com Morais et al (2015), a utilização desse sistema para avaliar as ações de controle pode ter contribuído para uma melhora na eficiência das atividades, através do aumento do número de agentes, ampliação da capacidade laboratorial e de cobertura para controle canino, levando a uma redução da soroprevalência canina e da incidência de casos humanos nos anos de 2008 a 2011.

Apesar disto, um outro trabalho realizado no município mostra que o programa de vigilância e controle não apresentou grande efetividade na redução das taxas de incidência, grande parte devido a infecção assintomática em crianças, entretanto ressalta que se este não existisse a situação epidemiológica poderia estar ainda mais grave (DA ROCHA et al., 2018). A observação da série histórica estudada comprova a endemicidade da doença, e indica a

possibilidade de que novos surtos da doença possam ocorrer novamente, visto que nos últimos anos houve um ligeiro aumento no número de casos. Estes surtos podem ser influenciados por questões climáticas (VALERO; URIARTE, 2020).

Os primeiros registros de LV em Belo Horizonte ocorreram na regional leste, região que faz divisa com o município de Sabará e considerado ser a porta de entrada da doença na capital mineira. Cães soropositivos e casos da doença haviam sido relatados em Sabará em 1989, no mesmo período a leishmaniose visceral canina já se fazia presente em Belo Horizonte, até que o primeiro caso humano foi registrado em 1994 (BEVILACQUA et al., 2001; GENARO et al., 1990). Nos anos seguintes foi observado significativa expansão da doença, alcançando todas regionais do município. Tal distribuição pode ser explicada devido a suscetibilidade da população no período de entrada da LV, no entanto, após a série histórica analisada é perceptível que regiões que durante todos os anos permaneceram com alta concentração, normalmente eram áreas com populações com menor qualidade de vida (BEVILACQUA et al., 2001).

É importante lembrar que para a presença da LV são necessários a presença do vetor e do hospedeiro reservatório. No caso de Belo Horizonte, a presença do vetor é detectada desde o final da década de 80 e os cães são o principal reservatório nos centros urbanos. Com a presença desses dois, a possibilidade de a doença existir vai depender de outras questões, como fatores climáticos e sociais citados anteriormente.

Mudanças socioeconômicas e climáticas normalmente tem papel significativo sobre a presença e distribuição da doença (VALERO; URIARTE, 2020). Vários estudos já investigam a relação entre a distribuição e expansão da doença com mudanças socioeconômicas, indicando uma forte relação com a LV (OKWOR; UZONNA, 2016; RANJAN et al., 2005). Em relação a mudanças climáticas, ainda há poucos estudos explicando a relação. Atualmente novas evidências vêm surgindo relacionando o impacto do clima sob as doenças transmitidas por vetores (LÓPEZ; MÜLLER; SIONE, 2018; SEMENZA; SUK, 2018). Aqui nós identificamos que a precipitação total explicou parcialmente a variação no número de casos, de forma muito proximal a partir dos anos de 2007, quando a variação nas precipitações entre anos se acentuou.

Apesar de ainda existirem poucos estudos mostrando a relação entre clima e LV de forma tão clara, os que existem indicam a relação entre temperatura e pluviosidade como fatores fundamentais para a expansão da doença (BHUNIA et al., 2010; LÓPEZ; MÜLLER; SIONE, 2018; REIS et al., 2019). Um estudo realizado no estado de São Paulo encontrou relação entre maior incidência de LV e precipitação anual entre 207 a 540 mm (DA PAIXÃO SEVÁ et al.,

2017). Da mesma forma, um estudo também realizado em São Paulo identificou a quantidade de chuvas como fator contribuinte para aumento de casos (OLIVEIRA et al., 2018). Outro estudo realizado por Reis et al (2019) em Tocantins encontrou relação entre o aumento de casos de LV e da precipitação anual e temperatura noturna. A maior parte das doenças transmitidas por vetores tem caráter sazonal, apresentando maior distribuição em determinados períodos do ano. A associação entre chuva e LV, se deve ao ciclo de transmissão do vetor, uma vez que o mosquito palha necessita de condições ideais de temperatura e umidade para poderem reproduzir (CLABORN, 2010). A precipitação tem relação com a disponibilidade de nutrientes para o desenvolvimento larval e da adequação do ambiente para reprodução (FERREIRA, 2014; GUBLER et al., 2001; RODRIGUES et al., 2015). A temperatura tem impacto sobre o desenvolvimento do mosquito e a velocidade da reprodução dos vetores e sua sobrevivência (TRÁJER, 2019). *Lutzomyia. longipalpis* está adaptado à uma certa variação de temperatura e é possível observar um aumento da transmissão logo após períodos chuvosos, momento em que, supostamente, ocorre aumento na população do inseto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Além disso, a precipitação auxilia na manutenção da humidade nos ambientes típicos onde os imaturos de desenvolvem (BETTINI; MELIS, 1988). As espécies de flebótomos são capazes de resistir a ambientes secos e de elevada temperatura quando próximos de manchas de água (BETTINI; MELIS, 1988). A temperatura afeta o metabolismo do inseto, a defecação, oviposição e mudança de estágio de desenvolvimento é bem mais devagar em temperaturas mais baixas (BENKOVA; VOLF, 2007). Já é estabelecido pela literatura que diversas atividades dos vetores como picadas e o acasalamento são impactados pelo clima e espécie do flebótomo (TRÁJER, 2019).

Como identificado no presente estudo, onde a precipitação está associada ao aumento do número de casos, o estudo realizado por Rajesh e Sanjay (2013) demostrou que existe uma associação entre períodos chuvosos e a presença de grandes quantidades de flebótomos. Com o aumento no número de vetores, consequentemente há um aumentando o número de casos da doença.

Apesar do nosso estudo indicar um fator climático associado à distribuição da LV em Belo Horizonte, outros fatores estão conectados a distribuição da doença, como questões socioeconômicas e ambientais. Pobreza e infraestrutura precária já são conhecidas por afetar diretamente a presença da LV. Um estudo realizado por de Araújo et al. (2013) em Belo Horizonte identificou relação entre índices de renda e educação com o risco de infecção de LV.

Uma limitação do estudo é a ausência de dados climáticos por área de abrangência ou regional de saúde de Belo Horizonte, o que dificulta associar com precisão a expansão da doença às áreas de abrangência de saúde, não sendo possível identificar como tais fatores poderiam afetar regiões da cidade, como aquelas que apresentaram níveis elevados de incidência em diversos períodos.

Em relação as variáveis utilizadas, apesar de muitos estudos (BHUNIA et al., 2010; GIANNAKOPOULOS et al., 2016; LI; ZHENG, 2019) indicarem a temperatura como variável correlacionada a LV, nosso trabalho não mostrou relação com o aumento no número de casos. Uma explicação possível é a boa adaptação do vetor a diferentes intervalos de temperatura (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006) e apesar de observado aumentos ao longo do período, não foram tão significativas a ponto de alterar positivamente ou negativamente o desenvolvimento do vetor. Além disso, outros fatores além dos climáticos podem ter exercido papéis mais intensos alterando a forma como a LV se distribui e o impacto da temperatura sobre nesta expansão.

A importância da compreensão do clima e do impacto de suas mudanças na LV podem auxiliar os programas de controle e vigilância da doença, podendo adotar ações levando em consideração as consequências dessas variáveis. No caso de Belo Horizonte, a precipitação total se mostrou a única variável climática associada a distribuição da LV. Essa informação poderá auxiliar o programa de vigilância para ficar alerta e na intensificação das ações em períodos e anos com maior pluviosidade, evitando assim o aumento da população dos mosquitos e possível aumento da doença.

8. CONCLUSÃO

Nossos achados mostram uma intensa expansão da LV em Belo Horizonte, bem como oscilações do risco de infecção em diferentes períodos. Há áreas que permanecerem com incidência mais elevada, apesar de todas as ações desempenhadas pelo programa de vigilância e controle da leishmaniose visceral, sendo elas, na maioria, nas regionais leste, norte e nordeste. O fator climático que explica parte da expansão da LV é a precipitação total, quanto maior foi a quantidade de chuvas maior foi o número de casos. Com esses resultados sugerimos que ações do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral sejam intensificadas em anos com previsão de chuvas acima da média, uma situação cada vez mais frequente no sudeste do Brasil devido às mudanças climáticas globais.

9. REFERÊNCIAS

ABAKER, A. S.; MOHAMMED, A. A.; ELAWAD, A. E. Socioeconomic and behavioural risk factors for infection of visceral leishmaniasis gedaref state–Sudan 2015. **global journal of medicine and public health**, v. 6, n. 2, p. 0, 2017.

AL-SALEM, W.; HERRICKS, J. R.; HOTEZ, P. J. A review of visceral leishmaniasis during the conflict in South Sudan and the consequences for East African countries. **Parasites & vectors**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2016.

ALEXANDER, B. et al. Role of the domestic chicken (Gallus gallus) in the epidemiology of urban visceral leishmaniasis in Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 8, n. 12, p. 1480–1485, dez. 2002.

ALMEIDA, A. S.; WERNECK, G. L. Prediction of high-risk areas for visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. **International Journal of Health Geographics**, v. 13, n. 1, p. 1–7, 2014.

ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PloS one**, v. 7, n. 5, p. e35671, 2012.

ALVAR, J. et al. Case study for a vaccine against leishmaniasis. **Vaccine**, v. 31, p. B244–B249, 2013.

ARAUJO, R. V. et al. São Paulo urban heat islands have a higher incidence of dengue than other urban areas. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, p. 146–155, 2015.

ASHFORD, D. A. et al. Studies on control of visceral leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 59, n. 1, p. 53–57, 1998.

ASSUNCAO, R. M.; REIS, I. A.; OLIVEIRA, C. D. L. Diffusion and prediction of Leishmaniasis in a large metropolitan area in Brazil with a Bayesian space–time model. **Statistics in Medicine**, v. 20, n. 15, p. 2319–2335, 2001.

BARATA, R. A. et al. Phlebotomine sand flies in Porteirinha, an area of American visceral leishmaniasis transmission in the State of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 5, p. 481–487, 2004.

BARATA, R. A. et al. Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área

endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 5, p. 421–425, 2005.

BARATA, R. A. et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in a reemerging focus of intense transmission in Minas Gerais State, Brazil. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

BEE, A. et al. Transformation of Leishmania mexicana metacyclic promastigotes to amastigote-like forms mediated by binding of human C-reactive protein. **Parasitology**, v. 122, n. 5, p. 521–529, 2001.

BENKOVA, I.; VOLF, P. Effect of temperature on metabolism of Phlebotomus papatasi (Diptera: Psychodidae). **Journal of medical entomology**, v. 44, n. 1, p. 150–154, 2007.

BERN, C. et al. Risk factors for kala-azar in Bangladesh. **Emerging infectious diseases**, v. 11, n. 5, p. 655, 2005.

BERNARDINELLI, L.; MONTOMOLI, C. Empirical Bayes versus fully Bayesian analysis of geographical variation in disease risk. **Statistics in medicine**, v. 11, n. 8, p. 983–1007, 1992.

BETTINI, S.; MELIS, P. Leishmaniasis in Sardinia. III. Soil analysis of a breeding site of three species of sandflies. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 2, n. 1, p. 67–71, 1988.

BEVILACQUA, P. D. et al. **Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** scielo , , 2001.

BHUNIA, G. S. et al. The use of remote sensing in the identification of the eco–environmental factors associated with the risk of human visceral leishmaniasis (kala-azar) on the Gangetic plain, in north–eastern India. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 104, n. 1, p. 35–53, 2010.

BI, K. et al. Current visceral leishmaniasis research: a research review to inspire future study. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

BRASIL. MAPA. Nota Técnica Conjunta n° 001/2016 MAPA/MS. **Diponível em: https://www.sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2016/09/nota-tecnica.pdf. Acesso em: 20 mai. 2021**, 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE.

DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Nota técnica conjunta da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde e da Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul sobre a situação da Leishmaniose Visceral na fronteira do estado do Rio Grande do Sul com a Argentina. **Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/notas_tec_front_br_argentina_lv_final_ses_rspdf>. Acesso em: 11 julho 2021.**, p. 4, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federativas, 1990 a 2011. **Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1561>. Acesso em: 11 julho 2021.**, 2012.

BRIANTI, E. et al. Field evaluation of two different treatment approaches and their ability to control fleas and prevent canine leishmaniosis in a highly endemic area. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 9, p. e0004987, 2016.

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 392, n. 10151, p. 951–970, 2018.

CHAVY, A. et al. Ecological niche modelling for predicting the risk of cutaneous leishmaniasis in the Neotropical moist forest biome. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 8, p. e0007629, 2019.

CLABORN, D. M. The biology and control of leishmaniasis vectors. **Journal of global infectious diseases**, v. 2, n. 2, p. 127, 2010.

COSTA, C. H. N.; TAPETY, C. M. M.; WERNECK, G. L. Control of visceral leishmaniasis in urban areas: randomized factorial intervention trial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 4, 2007.

COSTA, C. H. N.; VIEIRA, J. B. F. Changes in the control program of visceral leishmaniasis in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 2, 2001.

COSTA, D. N. C. C. et al. Human visceral leishmaniasis and relationship with vector and canine control measures. **Revista de saude publica**, v. 52, p. 92, 2018.

COURA-VITAL, W. et al. Effectiveness of deltamethrin-impregnated dog collars on the

incidence of canine infection by Leishmania infantum: A large scale intervention study in an endemic area in Brazil. **PloS one**, v. 13, n. 12, p. e0208613, 2018.

COURTENAY, O. et al. Insecticide–impregnated dog collars reduce infantile clinical visceral leishmaniasis under operational conditions in NW Iran: a community–wide cluster randomised trial. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 3, p. e0007193, 2019.

DA PAIXÃO SEVÁ, A. et al. Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 2, p. 1–17, 2017.

DA ROCHA, I. C. M. et al. Effectiveness of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Surveillance and Control Programme in reducing the prevalence and incidence of Leishmania infantum infection. **Parasites & vectors**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2018.

DA SILVA, W. J. et al. Spatiotemporal patterns and integrated approach to prioritize areas for surveillance and control of visceral leishmaniasis in a large metropolitan area in Brazil. **Acta Tropica**, v. 211, p. 105615, 2020.

DANTAS-TORRES, F. et al. Canine leishmaniasis control in the context of One Health. **Emerging infectious diseases**, v. 25, n. 12, p. 1, 2019a.

DANTAS-TORRES, F. et al. Culling dogs for zoonotic visceral leishmaniasis control: the wind of change. **Trends in parasitology**, v. 35, n. 2, p. 97–101, 2019b.

DE ARAÚJO, V. E. M. et al. Relative risk of visceral leishmaniasis in Brazil: a spatial analysis in urban area. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 11, p. e2540, 2013.

DEL CARRO, K. B. et al. Assessing geographic and climatic variables to predict the potential distribution of the visceral leishmaniasis vector Lutzomyia longipalpis in the state of Espírito Santo, Brazil. **Plos one**, v. 15, n. 9, p. e0238198, 2020.

DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene**, v. 95, n. 3, p. 239–243, 2001.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**, v. 27, n. 5, p. 305–318, 2004.

DHIMAL, M.; AHRENS, B.; KUCH, U. Climate change and spatiotemporal distributions of vector-borne diseases in Nepal–a systematic synthesis of literature. **PloS one**, v. 10, n. 6, p.

e0129869, 2015.

DIAS, E. S. et al. Eco-epidemiology of visceral leishmaniasis in the urban area of Paracatu, state of Minas Gerais, Brazil. **Veterinary parasitology**, v. 176, n. 2–3, p. 101–111, 2011.

DIETZE, R. et al. Effect of eliminating seropositive canines on the transmission of visceral leishmaniasis in Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, v. 25, n. 5, p. 1240–1242, 1997.

DONOVAN, C. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. 1903. **The National medical journal of India**, v. 7, n. 4, p. 196–202, 1994.

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

FERREIRA, M. C. Geographical distribution of the association between El Niño South Oscillation and dengue fever in the Americas: a continental analysis using geographical information system-based techniques. **Geospatial health**, p. 141–151, 2014.

GAVGANI, A. S. M. et al. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matchedcluster randomised trial. **The Lancet**, v. 360, n. 9330, p. 374–379, 2002.

GENARO, O. et al. Ocorrência de calazar em área urbana da grande Belo Horizonte, MG. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 23, n. 2, p. 121, 1990.

GIANNAKOPOULOS, A. et al. Environmental parameters as risk factors for human and canine Leishmania infection in Thessaly, Central Greece. **Parasitology**, v. 143, n. 9, p. 1179–1186, 2016.

GIUNCHETTI, R. C. et al. Canine visceral leishmaniasis biomarkers and their employment in vaccines. **Veterinary parasitology**, v. 271, p. 87–97, 2019.

GONZÁLEZ, U. et al. Vector and reservoir control for preventing leishmaniasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2015.

GUBLER, D. J. et al. Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector-and rodent-borne diseases. **Environmental health perspectives**, v. 109, n. suppl 2, p. 223–233, 2001.

HAILU, T. et al. Challenges in visceral leishmaniasis control and elimination in the

developing countries: A review. **Journal of vector borne diseases**, v. 53, n. 3, p. 193, 2016.

HARHAY, M. O. et al. Who is a typical patient with visceral leishmaniasis? Characterizing the demographic and nutritional profile of patients in Brazil, East Africa, and South Asia. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 84, n. 4, p. 543–550, 2011.

IBRAHIM, M. E. The epidemiology of visceral leishmaniasis in east Africa: hints and molecular revelations. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, p. S25–S29, 2002.

INMET. INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA. BDMEP - Banco de Dados Meteorológicos para Ensino e Pesquisa. **Disponível em: https://bdmep.inmet.gov.br/. Acesso em 14 abr. 2020.**, 2020.

KAZIMOTO, T. A. et al. Impact of 4% deltamethrin-impregnated dog collars on the prevalence and incidence of canine visceral leishmaniasis. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 18, n. 7, p. 356–363, 2018.

KEESING, F.; OSTFELD, R. S. Impacts of biodiversity and biodiversity loss on zoonotic diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 17, 2021.

KILLICK-KENDRICK, R. The biology and control of phlebotomine sand flies. **Clinics in dermatology**, v. 17, n. 3, p. 279–289, 1999.

KIRSTEIN, O. D. et al. A fine scale eco-epidemiological study on endemic visceral leishmaniasis in north ethiopian villages. **Acta tropica**, v. 183, p. 64–77, 2018.

LEAL, G. G. DE A. et al. Risk profile for Leishmania infection in dogs coming from an area of visceral leishmaniasis reemergence. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 150, p. 1–7, 2018.

LEISHMAN, W. B. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. **British medical journal**, v. 1, n. 2213, p. 1252, 1903.

LI, Y.; ZHENG, C. Associations between meteorological factors and visceral leishmaniasis outbreaks in Jiashi County, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China, 2005–2015. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 10, p. 1775, 2019.

LOPES, E. G. P. et al. Distribuição temporal e espacial da leishmaniose visceral em humanos

e cães em Belo Horizonte-MG, 1993 a 2007. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, n. 5, p. 1062–1071, 2010.

LÓPEZ, M. S.; MÜLLER, G. V; SIONE, W. F. Analysis of the spatial distribution of scientific publications regarding vector-borne diseases related to climate variability in South America. **Spatial and spatio-temporal epidemiology**, v. 26, p. 35–93, 2018.

MAGALHÃES, P. A. et al. Calazar na zona do Rio Doce – Minas Gerais, resultados de medidas profiláticas. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 22, 197–202.**, 1980.

MALAQUIAS, L. C. C. et al. Serological screening confirms the re-emergence of canine leishmaniosis in urban and rural areas in Governador Valadares, Vale do Rio Doce, Minas Gerais, Brazil. **Parasitology research**, v. 100, n. 2, p. 233–239, 2007.

MARGONARI, C. et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis, in Belo Horizonte municipality, state of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, p. 31–38, 2006.

MAYRINK, W. et al. Epidemiology of dermal leishmaniasis in the Rio Doce Valley, state of Minas Gerais, Brazil. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 73, n. 2, p. 123–137, 1979.

MENDES, C. S. et al. Impacto das mudanças climáticas sobre a leishmaniose no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, p. 263–272, 2016.

MENEZES, J. A. et al. Peridomiciliary risk factors and knowledge concerning visceral leishmaniasis in the population of Formiga, Minas Gerais, Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, p. 362–374, 2016.

MEZA-BALLESTA, A.; GÓNIMA, L. The influence of climate and vegetation cover on the occurrence of dengue cases (2001-2010). **Revista de Salud Pública**, v. 16, n. 2, p. 293–306, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. **1st ed. Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília. Available:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leish_visceral_2006.pdf (Accessed in December 2016).**, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância em Saúde. **1st ed. Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília.**

Available:https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/18/Guia-LV-2016.pdf (Accessed in December 2020)., 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim epidemiológico: Doenças Tropicais Negligenciadas. **Secretaria de Vigilância em Saúde**, 2021.

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

MORAIS, M. H. F. et al. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 485–496, 2015.

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

NUNES, C. M. et al. Relationship between dog culling and incidence of human visceral leishmaniasis in an endemic area. **Veterinary parasitology**, v. 170, n. 1–2, p. 131–133, 2010.

OKWOR, I.; UZONNA, J. Social and economic burden of human leishmaniasis. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 94, n. 3, p. 489–493, 2016.

OLIVEIRA, A. M. et al. Dispersion of Lutzomyia longipalpis and expansion of visceral leishmaniasis in São Paulo State, Brazil: identification of associated factors through survival analysis. **Parasites & vectors**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2018.

OLIVEIRA, E. F. DE et al. Biotic factors and occurrence of Lutzomyia longipalpis in endemic area of visceral leishmaniasis, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, p. 396–401, 2012.

ORYAN, A.; AKBARI, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 9, n. 10, p. 925–932, 2016.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B. et al. Impact of canine control on the epidemiology of canine and human visceral leishmaniasis in Brazil. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 65, n. 5, p. 510–517, 2001.

PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Informe Epidemiológico das

Américas Informe - Leishmanioses Nº 9 - decembro, 2020. **Available from: https://iris.paho.org/handle/10665.2/53091**, 2020.

PBH. Leishmaniose visceral canina. **https://prefeitura.pbh.gov.br/saude/leishmaniose-visceral-canina (Acessado em abril de 2021)**, 2021a.

PBH. Leshmaniose visceral. **https://prefeitura.pbh.gov.br/saude/informacoes/vigilancia/vigilancia-epidemiologica/doencas-transmissiveis/leishmaniose (Acessado em abril de 2021)**, 2021b.

PEDROSA, M. C. et al. Invasion of Tropical Montane Cities by Aedes aegypti and Aedes albopictus (Diptera: Culicidae) Depends on Continuous Warm Winters and Suitable Urban Biotopes. **Journal of Medical Entomology**, v. 58, n. 1, p. 333–342, 2021.

PETROPOLIS, D. B. et al. Leishmania amazonensis promastigotes in 3D Collagen I culture: an in vitro physiological environment for the study of extracellular matrix and host cell interactions. **PeerJ**, v. 2, p. e317, 2014.

RAJESH, K.; SANJAY, K. Change in global climate and prevalence of visceral leishmaniasis. **International Journal of Scientific and Research Publications**, v. 3, n. 1, p. 2250–3153, 2013.

RANJAN, A. et al. Risk factors for Indian kala-azar. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 73, n. 1, p. 74–78, 2005.

READY, P. D. Epidemiology of visceral leishmaniasis. **Clinical epidemiology**, v. 6, p. 147, 2014.

REGINA-SILVA, S. et al. Field randomized trial to evaluate the efficacy of the Leish-Tec® vaccine against canine visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **Vaccine**, v. 34, n. 19, p. 2233–2239, 2016.

REIS, L. L. DOS et al. Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climáticos e ambientais no Estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00047018, 2019.

REITHINGER, R. et al. Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil? **International Journal for Parasitology**, v. 34, n. 1, p. 55–62, 2004.

REITHINGER, R. et al. Cutaneous leishmaniasis. **The Lancet infectious diseases**, v. 7, n. 9, p. 581–596, 2007.

ROATT, B. M. et al. Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. **Applied Microbiology and Biotechnology**, p. 1–13, 2020.

RODRIGUES, M. DE M. et al. Density of Aedes aegypti and Aedes albopictus and its association with number of residents and meteorological variables in the home environment of dengue endemic area, São Paulo, Brazil. **Parasites & vectors**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2015.

ROMERO, G. A. S.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America—a systematic review. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n. 1, p. e584, 2010.

SALOMÓN, O. D. et al. Leishmaniasis and climate change—case study: Argentina. **Journal of tropical medicine**, v. 2012, 2012.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS (SES-MG). Boletim Epidemiológico, Leishmaniose Visceral Humana, Minas Gerais, 2010-2015. **Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais**, 2016.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. **Departamento de Vigilância Epidemiológica, Ministério da Saúde**, 2021.

SEMENZA, J. C.; SUK, J. E. Vector-borne diseases and climate change: a European perspective. **FEMS microbiology letters**, v. 365, n. 2, p. fnx244, 2018.

SOUSA, R. G. et al. Case of visceral leishmaniasis registered in the Montes Claros city, State of Minas Gerais. **ACTA SCIENTIARUM-HEALTH SCIENCES**, v. 30, n. 2, p. 155–159, 2008.

SRIVASTAVA, P. et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 1, p. 1–6, 2011.

STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. **Parasites & vectors**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2017.

SUNTER, J.; GULL, K. Shape, form, function and Leishmania pathogenicity: from textbook descriptions to biological understanding. **Open biology**, v. 7, n. 9, p. 170165, 2017.

TORRES-GUERRERO, E. et al. Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, v. 6, 2017.

TRÁJER, A. J. The potential impact of climate change on the seasonality of Phlebotomus neglectus, the vector of visceral leishmaniasis in the East Mediterranean region. **International journal of environmental health research**, p. 1–19, 2019.

TRAVI, B. L. et al. Canine visceral leishmaniasis: Diagnosis and management of the reservoir living among us. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 1, p. e0006082, 2018.

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

VALERO, N. N. H.; URIARTE, M. Environmental and socioeconomic risk factors associated with visceral and cutaneous leishmaniasis: a systematic review. **Parasitology research**, v. 119, n. 2, p. 365–384, 2020.

WERNECK, G. L. et al. The urban spread of visceral leishmaniasis: clues from spatial analysis. **Epidemiology**, p. 364–367, 2002.

WERNECK, G. L. geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2937–2940, 2008.

WERNECK, G. L. **Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil**SciELO Public Health, , 2010.

WERNECK, G. L. **The control of visceral leishmaniasis in Brazil: end of a cycle?**SciELO Public Health, , 2016.

WHO. **Kala-Azar elimination programme: report of a WHO consultation of partners, Geneva, Switzerland, 10-11 February 2015**. [s.l.] World Health Organization, 2015a.

WHO. **Visceral leishmaniasis: control strategies and epidemiological situation update in East Africa: report of a WHO bi-regional consultation Addis Ababa, Ethiopia, 9–11 March 2015**. [s.l.] World Health Organization, 2015b.

WHO. Leishmaniasis: situation and trends. **In: WHO, Global Health Observatory Data [online database]. Geneva: World Health Organization; 2019 (http://www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/, accessed 5 April 2021)**, 2019.

WHO. Leishmaniasis. **(https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis**

accessed, 21 April 2021)., 2020.

ZUBEN, A. P. B. VON; DONALÍSIO, M. R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. e00087415, 2016.

10. ANEXO 1

PREFEITURA
BELO HORIZONTE
GOVERNANDO PARA QUEM PRECISA

TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

Declaramos conhecer o projeto de pesquisa "**Associação entre mudanças climáticas e a expansão da leishmaniose visceral e da dengue em uma área urbana endêmica da doença** ", sob a responsabilidade do(a) pesquisador(a) Wendel Coura Vital, CPF 023796406-61, cujo objetivo é Avaliar a associação das mudanças climáticas na expansão da leishmaniose visceral e da dengue em uma área urbana endêmica. Além disso, avaliar os anos potenciais de vida perdidos por estas doenças, e autorizamos que este estudo seja executado nas Unidades da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – SMSA-BH.

Esta autorização foi subsidiada por uma apreciação institucional das gerências responsáveis pela temática da pesquisa e está condicionada ao cumprimento pelos (a/o) pesquisadores (a/o) dos requisitos das Resoluções 466/12, 510/16 e suas complementares.

A SMSA-BH deverá constar como coparticipante da pesquisa.

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

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

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

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

Belo Horizonte, 01 de abril de 2019

Lúcia Maria Miana Mattos Paixão – BM 36.867-2
Diretora da Promoção à Saúde e Vigilância Epidemiológica – SMSA/BH

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

Cláudia Fidelis Barcaro
Gerência de Educação em Saúde
Secretaria Municipal de Saúde/SMSA

Gerência de Educação em Saúde/GEDSA
Diretoria de Promoção à Saúde e Vigilância Epidemiológica
Subsecretaria de Promoção e Vigilância à Saúde
Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – SMSA/BH
Rua Frederico Bracher Júnior, nº103 - 3º andar - Padre Eustáquio - CEP 30 720-000 – Belo Horizonte/MG.
Telefone: (31) 3277 9281 / 8516 e Fax (31) 3277 8458 / e-mail: gedsa@pbh.gov.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre mudanças climáticas e a expansão da leishmaniose visceral e da dengue em uma área urbana endêmica da doença

Pesquisador: Wendel Coura Vital

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 11980919.5.0000.5150

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ouro Preto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.291.628

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não