



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CUIDADOS CLÍNICOS EM ENFERMAGEM E
SAÚDE
MESTRADO ACADÊMICO CUIDADOS CLÍNICOS EM ENFERMAGEM E SAÚDE

ADRIANA KELLY ALMEIDA FERREIRA

DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL
HUMANA NO ESTADO DO CEARÁ

FORTALEZA - CEARÁ

2017

ADRIANA KELLY ALMEIDA FERREIRA

DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL
HUMANA NO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde do Programa de Pós-Graduação em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde. Área de Concentração: Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Duarte Pereira.

FORTALEZA – CEARÁ

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Estadual do Ceará

Sistema de Bibliotecas

Ferreira, Adriana Kelly Almeida.

Distribuição espacial e temporal da leishmaniose visceral humana no Estado do Ceará [recurso eletrônico] / Adriana Kelly Almeida Ferreira. ? 2017.
1 CD-ROM: il.; 4 ? pol.

CD-ROM contendo o arquivo no formato PDF do trabalho acadêmico com 86 folhas, acondicionado em caixa de DVD Slim (19 x 14 cm x 7 mm).

Dissertação (mestrado acadêmico) ? Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde, Fortaleza, 2017.

Área de concentração: Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde..

Orientação: Prof.ª Dra. Maria Lúcia Duarte Pereira..

1. Leishmaniose Visceral. 2. Leishmania. 3. Análise espacial. I. Título.

ADRIANA KELLY ALMEIDA FERREIRA

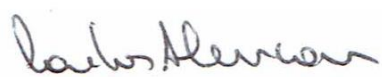
DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL
HUMANA NO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde do Programa de Pós-Graduação em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde. Área de Concentração: Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde.

Aprovado em: 29 de junho de 2017.

BANCA EXAMINADORA


Profa. Dra. Maria Lúcia Pereira Duarte (Orientadora)
Universidade Estadual do Ceará - UECE


Prof. Dr. Carlos Henrique Moraes de Alencar
Universidade Federal do Ceará – UFC


Prof. Dr. Paulo César de Almeida
Universidade Estadual do Ceará - UECE

A minha mãe, inspiração de ser humano bom e apaixonado pela vida. Pessoa que nunca mediu esforço para nos educar.

A tia Rosilda, que mesmo em outro plano, sempre estará presente em todos os momentos da minha vida.

A minha Bia, razão pelo qual optei por estudar Leishmaniose Visceral.

AGRADECIMENTOS

A Deus por todas as oportunidades de crescimento, por ter me levado em seus braços nos momentos mais difíceis e ser uma pessoa que vive sob suas bênçãos!

À Nossa Senhora e todos os espíritos de luz, por me guiar e proteger.

Aos meus pais, Francisco e Marlene, que sempre foram meu alicerce e disponibilizaram uma vida inteira de doação e dedicação a nossa família.

Aos meus irmãos, Ana Keylla e Alex, meus melhores amigos, pessoas que sei que posso contar por toda minha vida.

Ao meu namorado Thiago Carvalho, minha base durante o curso, por ter compartilhado comigo os momentos de angústia, tristeza e de vitória.

Aos meus sobrinhos Augusto e Alice, amor mais puro, meus sobrinhos de coração: Lara, Eduarda, Isabelle, Lero, Lis, Miguel, Zeus, Zara, Antonio, Luiz, Luíza, Gleyciane e Marcos, crianças que me inspiram a buscar sempre ser uma pessoa melhor.

À minha amada e enorme família, avós, tios, tias, primos e cunhados por torcerem e acreditarem em mim. Em especial meus tios, Wanderleia por seu meu apoio em Fortaleza e tio Leonardo e Consul que fizeram de sua casa meu porto seguro neste período de tantas mudanças. A minha vovó Maria Hortência e Tia Sandra por rezarem sempre para o meu sucesso no mestrado.

À minha orientadora, Dra. Lúcia Duarte, que me acolheu com muito carinho no CEDIP e no mestrado, por compartilhar comigo seus conhecimentos e experiências.

À equipe do Hospital Fernandes Távora, em especial, minha grande amiga e companheira de sonhos, Laércia Martins e ao Randal Pompeu, que compreenderam minha ausência no trabalho e batalharam comigo para que eu pudesse terminar este curso.

Aos professores da banca que aceitaram e contribuíram com meu trabalho, Professor Dr. Carlos Henrique e Professora Dra. Célia Freitas, por suas valiosas contribuições na

qualificação. E ao Professor Dr. Paulo César, que com um único e-mail conseguiu acalmar meu coração.

À todos que formam o PPCCLIS de todos os professores que tive um ensino. Aos funcionários, em especial, a Aline Luzia, por estar sempre disponível e de bem com a vida.

Às minhas amigas de pós-graduação Lia Guedes, Gizelly Castello, Patrícia Alencar, Thatiana Maranhão, por não deixarem que eu desistisse. Priscila Monteiro e Elys Oliveira pelo companheirismo. A todos que formam o CEDIP.

Às amigas-irmãs Lya Araújo, Débora Terto, Kelly Fontenele, Cibelle Barroso, Luana Lages e Luciana Lages por serem sempre a fonte que buscava com confiança e tranquilidade.

Às amigas cajazeiras Camila Barros, Cecília Bezerra, Micheline Muniz e Juliana Nunes, por entenderem minha ausência em tantos momentos importantes.

Aos meus amigos e afilhados Antônio Mendonça e Rafael Sampaio, vocês são inspiração para minha caminhada.

Amo e admiro muito cada um de vocês. Obrigada por todos os conselhos!

RESUMO

As leishmanioses fazem parte do grupo de doenças tropicais negligenciadas. Entre seus tipos, a Leishmaniose Visceral (LV) tem a forma mais grave de manifestação. Objetivou-se analisar a distribuição espacial e temporal da LV humana no estado do Ceará, no período de 2007 a 2015. Trata-se de uma pesquisa do tipo ecológica, com base na análise espacial. O local do estudo foi o estado do Ceará, e o município a unidade de análise. Os dados foram provenientes das fichas de notificação no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN). Trabalhou-se com variáveis sociodemográficas, relacionadas ao diagnóstico e desfecho dos casos. Os dados foram analisados por meio dos softwares Statistical Package for Social Sciences – SPSS 22.0, Microsoft Excel. E para a análise espacial foram utilizados os programas GeoDa 1.6.6 e ArcGis10.1®. Foram confirmados 5.502 casos de leishmaniose visceral em humanos no período de 2007 e 2015. Sexo masculino (66,03%), raça/cor parda (91,09%), com idade superior a 20 anos (52,30%), zona urbana (74,02%), com presença de febre (92,53%), fraqueza (74,21%), emagrecimento (71,83%), aumento do baço (74,30%) e fígado (66,05). O critério de confirmação foi laboratorial (88,28%) e os casos eram em sua maioria autóctones (86,57%), tendo como desfecho a cura (73,75%), embora os sintomas como edema, foco infeccioso, fenômeno hemorrágico e transferência tenham impactado na sobrevivência. Existem distribuição de casos por todo o estado, sendo as regiões norte e sul do estado com as maiores taxas de incidência (10 a 20 casos/100mil habitantes). A proporção de abandono de tratamento no estado é baixa (0,60%), mas no município de Mombaça ela chegou a 7,1% no período estudado. Jaguaruana foi o município com maior proporção de casos de coinfeção LV-HIV (50,1 – 100 casos). Itarema na região norte destacou-se por apresentar a maior proporção de transferência (75,1 a 100 casos). Os óbitos por LV no Ceará ocorreram em maior proporção nos municípios Horizonte, Baturité, Paramoti, Guaraciaba do Norte e Saboeiro (25,1 – 50 ocorrências). Houve a formação de aglomerados alto-alto nos municípios de Granja, Uruoca, Coreaú, Alcântaras, Mucambo, Pacujá, Graça, Reriutaba, Varjota, Sobral, Massapê, Morrinhos, Nova Russas, Ararendá, Missão Velha, Abaiara, Barbalha, Milagres, Mauriti e Brejo Santo. Aglomerados baixo-baixo nos municípios de Beberibe, Palhano, Itaiçaba, Quixeré, Limoeiro do Norte, São João Jaguaribe, Alto Santo, Potiretama e Jaguaribara. O aglomerado alto-abixo foi evidenciado em Banabuiú e o baixo-alto nos municípios de Meruoca, Hidrolândia, Pires Ferreira, Guaraciaba, Carnaubal, São Benedito.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral. Leishmania. Análise espacial.

ABSTRACT

The Leishmaniasis are part of a group of neglected tropical diseases. Among its types, the Visceral Leishmaniasis (VL) has the most severe manifestation. It was aimed to analyze the spatial and temporal distribution of human VL in Ceará State, from 2007 to 2015. It is transversal ecological research, based on spatial analysis. The field of study was Ceará State, and the municipalities as unity of analysis. Data were retrieved from the files of the System of Information for Notifiable Diseases (from the Portuguese SINAN). It was worked with sociodemographic variables, related to diagnosis, and cases outcomes. Data were analyzed through the softwares Statistical Software for Social Sciences – SPSS 22.0, Microsoft Excel. Spatial analysis was conducted through the softwares GeoDa 1.6.6 and ArcGis 10.1®. There were confirmed 5,502 cases of Visceral Leishmaniasis in humans during 2007 to 2015. Male sex (66.03%), race / color brown (91.09%), older than 20 years (52.30%), urban area (74.02%), having fever (92.53%), weakness (74.21%), weight loss (71.83%), spleen (74.30%) and liver (66.05) growth. The confirmation criterion was laboratory (88.28%) and the cases were mostly autochthonous (86.57%), with cure as a result (73.75%), although symptoms such as edema, infectious focus, hemorrhagic phenomenon and transfer have impacted on survival. There is a distribution of cases throughout the state, with the northern and southern regions of the state having the highest incidence rates (10 to 20 cases / 100,000 inhabitants). The proportion of treatment abandonment in the state is low (0.60%), but in the city of Mombaça it reached 7.1% in the period studied. Jaguaruana was the city with the highest proportion of cases of LV-HIV coinfection (50.1 - 100 cases). The city Itarema in the northern region was highlighted as having the highest proportion of transference (75.1 to 100 cases). Deaths by LV in Ceará occurred in a greater proportion in the municipalities of Horizonte, Baturité, Paramoti, Guaraciaba do Norte and Saboeiro (25.1 - 50 occurrences). There was formation of high-high clusters in the cities of Granja, Uruoca, Coreaú, Alcântaras, Mucambo, Pacujá, Graça, Reriutaba, Varjota, Sobral, Massapê, Morrinhos, Nova Russas, Ararendá, Missão Velha, Abaiara, Barbalha, Milagres, Mauriti and Brejo Santo. Low-low clusters in the cities of Beberibe, Palhano, Itaiçaba, Quixeré, Limoeiro do Norte, São João Jaguaribe, Alto Santo, Potiretama and Jaguaribara. The high-low cluster was evidenced in Banabuiú and low-high in the cities of Meruoca, Hidrolândia, Pires Ferreira, Guaraciaba, Carnaubal, São Benedito.

Keywords: Visceral Leishmaniasis. Leishmania. Spatial Analysis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização dos casos de LV no estado do Ceará de 2007 a 2015.....	39
Tabela 2: Caracterização clínica dos casos de leishmaniose visceral no estado do Ceará.....	41
Tabela 3: Caracterização laboratorial e evolução dos casos de leishmaniose visceral no estado do Ceará.....	43
Tabela 4: Associação da variável Coinfecção com HIV versus Sexo, Raça, Escolaridade, Zona.....	43
Tabela 5: Associação da variável Coinfecção com HIV versus Diagnóstico parasitológico, Diagnóstico imunológico IFI, Diagnóstico imunológico Outro, Tipo de entrada, Critério de confirmação e Evolução do caso	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Incidência de leishmaniose visceral no estado do Ceará, nos anos de 2007 a 2015. Fortaleza, 2017.....	38
Gráfico 2: Incidência de leishmaniose visceral no estado do Ceará por sexo e ano de registro.....	39
Gráfico 3: Faixa etária <i>versus</i> Sexo.....	40
Gráfico 4: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-meier com intervalo de confiança de 95%.	45
Gráfico 5: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-meier por Edema.....	46
Gráfico 6: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-meier, por tipo de entrada.	46
Gráfico 7: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-meier por fenômeno hemorrágico.	47
Gráfico 8: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-meier por icterícia.	47
Gráfico 9: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-meier por quadro infeccioso.	48

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. . Localização e delimitações do Ceará com as macrorregiões e microrregiões de saúde.....	32
Figura 2: Diagrama de Espalhamento de Moran.....	36
Figura 3: Distribuição espacial da incidência de leishmaniose visceral no estado do Ceará de 2007 a 2013	49
Figura 4: Distribuição espacial da incidência de leishmaniose visceral média no estado do Ceará de 2007 a 2013.....	51
Figura 5: Distribuição espacial do coeficiente de Leishmaniose Visceral por sexo nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....	51
Figura 6: Distribuição espacial da incidência de Leishmaniose Visceral na faixa etária menores de 15 anos nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....	52
Figura 7: Distribuição espacial da incidência de Leishmaniose Visceral na faixa etária de 15 a 59 anos nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....	53
Figura 8: Distribuição espacial da incidência de Leishmaniose Visceral na faixa etária maiores de 60 anos nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....	53
Figura 9: Distribuição espacial da proporção de realização de exame parasitário para leishmaniose visceral nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....	54
Figura 10: Distribuição espacial da proporção de realização de exame IFI para leishmaniose visceral nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....	54
Figura 11: Distribuição espacial da proporção de abandono do tratamento para leishmaniose visceral nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....	55
Figura 12: Distribuição espacial da proporção de coinfeção da leishmaniose visceral com HIV nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....	56
Figura 13: Distribuição espacial da proporção de cura da leishmaniose visceral nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....	57
Figura 14: Distribuição espacial da proporção de transferências de casos de LV nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....	57
Figura 15: Distribuição espacial da proporção de óbito por leishmaniose visceral nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....	58

Figura 16: Distribuição espacial da coeficiente de mortalidade por LV nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.....59

Figura 17: Diagrama de espalhamento de Moran da taxa de incidência de LV no Ceará.....60

Figura 18: *Moran map* da taxa de incidência de leishmaniose visceral no Ceará.....61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ELISA – Ensaio Imunoenzimático

HIV –Vírus da Imunodeficiência Humana

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDRM – Intradermorreação de Montenegro

IFI – Imunofluorescência Indireta

LISA – Indicadores locais de autocorrelação espacial

LV – Leishmaniose Visceral

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Reação da Cadeia da Polimerase

RIFI – Reação de Imunofluorêscencia Indireta

SIG – Sistema de Informações Geográficas

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	20
2.1 OBJETIVO GERAL	20
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3 REVISÃO DE LITERATURA	21
3.1 HISTÓRICO E AGENTES ETIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL	21
3.2. EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL	22
3.3.ASPECTOS CLÍNICOS DA LV EM HUMANOS NO BRASIL	23
3.3.1 Etiopatogenia da Leishmaniose Visceral	23
3.3.2 O vetor da Leishmaniose Visceral	24
3.3.3 Reservatórios e hospedeiros domésticos da Leishmaniose Visceral	25
3.3.4 Manifestações clínicas e diagnóstico da Leishmaniose Visceral	26
3.3.5 Tratamento da Leishmaniose Visceral	27
3.4 GEOPROCESSAMENTO	29
4 METODOS	32
4.1 TIPO DE ESTUDO	32
4.2 LOCAL DO ESTUDO	32
4.3 FONTE E COLETA DE DADOS	33
4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	34
4.5 ANÁLISE DOS DADOS	35
4.6 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	37
5 RESULTADOS	38
5.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO CEARÁ	38

5.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E DE ACOMPANHAMENTO DOS CASOS DE LV NO ESTADO DO CEARÁ.....	41
5.3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO CEARÁ (2007-2015).....	48
6 DISCUSSÃO.....	62
6.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO CEARÁ.....	62
6.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E DE ACOMPANHAMENTO DOS CASOS DE LV NO ESTADO DO CEARÁ.....	64
6.3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO CEARÁ (2007 a 2015).....	66
7 CONCLUSÕES	70
7.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	70
7.2 RECOMENDAÇÕES.....	71
REFERÊNCIAS	72
APÊNDICES	81
ANEXOS	83

1 INTRODUÇÃO

As doenças negligenciadas formam um conjunto de doenças causadas por agentes infecciosos e parasitários (vírus, bactérias, protozoários e helmintos) que são endêmicas em populações de baixa renda vivendo, sobretudo em países em desenvolvimento (DECIT, 2010).

Estão associadas à pobreza e tendem a proliferar em ambiente tropical, possuem, portanto, ampla distribuição em países em desenvolvimento. Constituem um grupo de doenças que atingem cerca de um bilhão de pessoas. Este número corresponde a quase um sexto da população mundial, que se concentra em áreas rurais ou favelas das grandes cidades, infectando pessoas sem voz política, fato que contribui para a manutenção do quadro de desigualdade social, cooperando para agravar este problema de saúde pública (OMS, 2015).

As leishmanioses fazem parte do grupo de doenças tropicais negligenciadas. Entre seus tipos, a Leishmaniose Visceral (LV) tem a forma mais grave de manifestação. É uma doença parasitária, cujo agente etiológico é o protozoário do gênero *Leishmania*, e é transmitida para seus hospedeiros por meio da picada de flebotomíneos infectados. É uma zoonose que pode atingir, além de outros animais, o homem (BRASIL, 2014 a; 2017 a).

A doença está presente em cinco continentes e em mais de 80 países, entre eles o Brasil, que concentra a maior parte dos casos que ocorre nas Américas (MARCONDES e ROSSI, 2013; CAVALCANTE e VALE, 2014). Somente no ano de 2015 foram notificados 3.289 casos da doença em humanos, distribuídos em 21 dos 27 estados brasileiros. A região Nordeste apresenta o maior número de casos do país, os nove estados da região possuem casos de LV (BRASIL, 2016a). Mesmo a doença sendo de notificação compulsória no país e os exames diagnósticos estarem disponíveis a população, ainda existe subnotificação e diagnóstico tardio da doença.

Os exames diagnósticos estão disponíveis no sistema único de saúde (SUS), por exemplo, a reação de imunofluorescência indireta (RIFI), ELISA, PCR e mais recentemente o teste rápido K39. Referido teste é responsável por detectar anticorpos IgG anti-K39, apresentar sensibilidade moderada e alta especificidade para LV (MOURA et al, 2013; DOURADO et al, 2007; LEMOS; CARVALHO; DIETZE, 2003).

Os pacientes infectados pela LV caracterizam-se por apresentar perda de peso, febre irregular, aumento do baço e do fígado, além de pancitopenia. Não existe diferença de susceptibilidade entre sexo, raça ou idade, embora haja um histórico de maior prevalência da doença em crianças e idosos. Outro fator relevante é que indivíduos que sofrem alguma

imunossupressão aumentam as chances de apresentar exames positivos para a doença por um período bem maior que os outros pacientes (BRASIL, 2014a).

A LV tem-se tornado uma importante infecção oportunista em pacientes que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), transformando estes pacientes mais susceptíveis à infecção, bem como à recidiva da infecção da LV (OMS, 2017 a).

A LV permanece um problema de saúde pública, assim sendo importante que se estabeleçam estratégias de vigilância epidemiológica capazes de compreender e analisar a forma como a doença tem se comportado no estado do Ceará, de modo a possibilitar ações de promoção à saúde mais efetivas. Nesta perspectiva, o geoprocessamento é uma ferramenta que pode ser utilizada para realizar estas análises.

A influência direta de fatores culturais e socioeconômicos associados ao espaço geográfico permite uma avaliação mais profunda de um grupo populacional, gerando indicadores de saúde (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005). A análise espacial é a capacidade de obter novas informações a partir de dados espaciais de diferentes formatos manipulados (BAILEY, 1994), e permite compreender melhor a situação de saúde de um grupo ou população.

O geoprocessamento é um conjunto de técnicas, conceitos e métodos que são utilizados de forma conjugada com a finalidade de propiciar a geração de análises, sínteses de eventos, a partir de bases de dados georeferenciados, criando novas informações para apoiar ações e decisões sobre o ambiente analisado (HINO et al, 2006).

As técnicas de geoprocessamento permitem também se associadas às variáveis epidemiológicas, a identificação de fatores de risco para doenças endêmicas, bem como a delimitação de suas áreas, fato que contribui para efetividade das ações de controle e uso racional de recursos (MARTINS et al, 2007; MATSUMOTO, 2014).

O Sistema de Informações Geográficas (SIG) é um sistema de dados que permite a prática de geoprocessamento das informações para obter análises espaciais de dados complexos (SENA et al; LEITE, 2012).

Cresce a cada dia o interesse por esta técnica de geoprocessamento, em especial na área da saúde, pois o SIG permite organizar e estruturar grandes volumes de dados convencionais. Antes, estes seriam analisados em tabelas, atualmente por meio do SIG os dados são organizados em mapas, fato que permite que as informações sejam dinâmicas com cenários distintos. Determina a ocorrência de doenças e o meio ambiente físico e antrópico, desta forma, orienta na formulação de estratégias para cada situação (NAJAR; MARQUES, 1998).

A aplicação do SIG na área da saúde é ampla, de grande valor para a saúde pública, podendo ser identificada em análises de distribuição de pacientes, monitoramento da qualidade da água, variações na ocorrência de epidemias, monitoramento de vetores, entre outros (NAJAR; MARQUES, 1998).

Pesquisas verificaram a relação direta entre a LV e o espaço, por meio da localização geográfica em que o indivíduo está inserido, para determinar áreas de risco de infecção (MARTINS, 2007; PAULAN, 2012), a correlação entre a leishmaniose canina e humana (MATSUMOTO, 2014), bem como avaliar a efetividade dos programas e políticas em determinada população (GOES, 2009).

Verifica-se em estudo realizado por Boelaert et al. (2009) e Costa (2005), que o aspecto socioeconômico exerce importante influência na ocorrência da leishmaniose visceral, sendo mais prevalente em indivíduos que se encontram abaixo da linha da pobreza devido às desigualdades sociais e econômicas do Brasil. Ratifica-se, nesse sentido, o quanto é fundamental conhecer a distribuição espacial da doença, bem como os espaços nos quais ela está acontecendo, com vistas adequar medidas preventivas.

Pesquisas que utilizam os Sistemas de Informações Geográficas permitiram a avaliação de riscos sobre agravos à saúde (BARCELLOS; RAMALHO, 2002). Algumas pesquisas utilizaram ferramentas do geoprocessamento para a análise de questões de saúde em diversas localidades brasileiras e servem para subsidiar as decisões na área que foram desenvolvidas (BARCELLOS; RAMALHO, 2002; HINO et al., 2006; GROSSO, 2013).

Investigações sobre LV são necessárias, pois além estar presente em mais de oitenta países, entre os quais está incluído o Brasil (CAVALCANTE e VALE, 2014), é endêmica no Ceará, sendo uma doença grave e muitas vezes fatal. No período entre 2000 e 2015 ocorreram 408 óbitos por LV no estado em linha ascendente: Em 2000 ocorreram 04 óbitos, em 2005 ocorreram 20 óbitos, em 2010 ocorreram 22 óbitos e em 2011 o número mais elevado foi com 46 óbitos e chegando em 2015 com 37 óbitos (BRASIL, 2016 a). É imprescindível conhecer onde estes doentes localizam-se para subsidiar a tomada de decisão, bem como ajudar a traçar estratégias para intervir neste processo de complicação da doença.

Ao buscar um panorama do geoprocessamento da Leishmaniose Visceral no Brasil constata-se que esta técnica permite mapear e identificar as áreas com alto risco para ocorrência de novos casos, sendo utilizada em diversos estudos (PAULAN, 2012; MARTINS et al., 2007; MATSUMOTO, 2014), inclusive na cidade de Fortaleza e no estado do Ceará (GONÇALVES, 2010). Entretanto, não foram encontrados estudos que buscaram conhecer a distribuição espacial da leishmaniose visceral no estado do Ceará.

Em uma pesquisa realizada em Fortaleza, verificou-se uma correlação espacial entre a distribuição de casos de Leishmaniose Visceral e as condições de vida do local onde essas pessoas vivem numa clara referência às desigualdades econômicas e à assistência primária em saúde (GONÇALVES, 2010).

Assim, compreende-se que a realização de um estudo sobre a evolução da distribuição espacial da LV trará informações que permitirão um melhor direcionamento das políticas públicas de saúde no combate e prevenção da doença.

Acredita-se que a identificação das áreas de risco para LV poderá direcionar o planejamento do cuidado em saúde, seja em nível de gestão ou assistencial. Além disso, favorecerá a equipe multidisciplinar, na formulação de estratégias de promoção da saúde direcionadas aos fatores condicionantes da saúde da população.

Devido à carência de estudos relacionados à temática, a pesquisa poderá também subsidiar gestores no direcionamento de recursos para investimento em prevenção e cuidados às pessoas que vivem com Leishmaniose Visceral no estado, indicando os locais que necessitam de prioridade de ação.

Assim, são necessários estudos utilizando geoprocessamento para indicação da distribuição da Leishmaniose Visceral no Ceará, uma vez que com a delimitação dos locais de concentração da doença pode-se intervir e prevenir os altos índices de morbimortalidade da doença.

Diante do exposto surge o seguinte questionamento: Como se dá a distribuição espacial e temporal da leishmaniose visceral humana no estado Ceará, no período de 2007 a 2015?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Determinar a distribuição espacial e temporal da leishmaniose visceral humana (LV) no Estado do Ceará, no período de 2007 a 2015.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos casos de leishmaniose visceral no estado do Ceará;
- Identificar a tendência de distribuição da leishmaniose visceral segundo municípios do estado do Ceará;
- Identificar agregados de municípios com maior incidência de leishmaniose visceral.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 HISTÓRICO E AGENTES ETIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL

No início do século XX foi identificado de forma simultânea e independente por dois pesquisadores britânicos o agente etiológico da Leishmaniose Visceral. Inicialmente William Boog Leishman identificou na cidade de Dum Dum na Índia, a partir de necropsia em material esplênico humano, um protozoário que sugeriu ser uma forma involutiva de um Trypanossoma (LEISHMAN, 1903).

No mesmo período, Chales Donovan também identificou em esfregaços esplênicos de pacientes indianos um parasita ovulado no interior de macrófagos, com morfologia diferente de Trypanossoma, e sugeriu em uma publicação científica, ser o agente etiológico da “Febre Dum Dum” ou “Kalazar” (LIMA, 2014). Em seguida o parasita foi chamado de Piroplasmadonovani por Alphonse Laveran e Félix Mesnil em 1903. No mesmo ano o médico inglês Ronald Ross nomeou de *Leishmania donovani*, após Leonard Rogers cultivar o parasita em meio de cultura, classificando os protozoários flagelados identificados por Leishman e Donovan na ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae e criou o gênero *Leishmania* (ROSS, 1903).

O primeiro relato de caso de LV no Brasil é de 1913, a partir da necropsia de um paciente proveniente de Boa Esperança, Mato Grosso realizada por Migone em 1913 (BRASIL, 2014 a). Após um período sem registro de casos, encontraram-se 41 casos positivos para *Leishmania* em indivíduos oriundos das regiões Norte e Nordeste, durante a realização de um estudo que buscava diagnosticar e identificar a distribuição da febre amarela no Brasil (PENNA, 1934). Em 1936 Evandro Chagas realizou o primeiro diagnóstico de LV *in vivo* no Brasil por meio de punção esplênica e classificou o protozoário encontrado em *Leishmania chagasi* (CUNHA; CHAGAS, 1937).

O gênero foi dividido em três subgêneros: *Leishmania*, *Viannia* e *Sauroleishmania*. Em 1982 Safjanova classificou as espécies com base em características biológicas. Em 1987 Lainson e Shaw subdividiram o subgênero *Leishmania*, criando novo grupo chamado *Viannia*, baseando-se na localização do parasito no intestino dos vetores (KILLICK-KENDRICK et al, 1987).

Atualmente os agentes etiológicos responsáveis pela transmissão da LV no mundo variam de acordo com a localização geográfica, embora pertençam a um mesmo complexo *Leishmania donovani*. Os agentes etiológicos comumente isolados em pacientes com

leishmaniose visceral são a *Leishmania donovani* e a *Leishmania infantum* ou *chagasi*. A *L. donovani* está relacionada à doença no subcontinente indiano e a *L. infantum* nos demais países (LAINSON, 2010; BRASIL, 2014a).

3.2. EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL

Acredita-se que aproximadamente 350 milhões de pessoas no mundo vivam em áreas de risco para leishmaniose. Já foram diagnosticados em 88 países, dos quais 72 estão em desenvolvimento. A doença tem apresentado uma expansão para áreas urbanas de médio e grande porte, em fraca expansão geográfica, tornando-se crescente e um problema de saúde pública (CAVALCANTE; VALE, 2014).

Estima-se que ocorram 50.000 e 90.000 novos casos de LV todos os anos. É uma doença altamente endêmica no subcontinente indiano e no leste da África e sete países concentram mais de 90% dos casos, levando ao óbito 95% dos pacientes não tratados, com 30.000 óbitos anuais (OMS, 2017 a).

Bangladesh, Índia e Nepal são países que tem conseguido grande avanço no controle e eliminação da LV. Apesar da Índia ainda pertencer ao grupo de países com maior concentração de casos de LV no mundo, juntamente com Brasil, Somália, Etiópia, Quênia, Sudão, Sudão do Sul, concentram 90% dos casos notificados (OMS, 2017 a). O Brasil é responsável por aproximadamente 90% dos casos nas Américas (MAIA-ELKHOURY et al, 2008).

A LV é uma doença de notificação compulsória no Brasil por ser uma endemia grave. Tal infecção é notificada a partir do surgimento de manifestações clínicas estabelecidas (BRASIL, 2014a). Todavia, apesar de o país concentrar a maioria das notificações realizadas na América Latina, a distribuição da LV nas Américas não é bem definida, uma vez que se acredita que não representam a totalidade dos casos que ocorrem na região (BELLO et al, 2014).

A doença foi confirmada em todas as regiões do Brasil. Somente no ano de 2014 foram confirmados 3.453 casos, em uma incidência de 1,7 casos/100.000 habitantes. No mesmo ano foram confirmados 2.022 casos de LV no Nordeste, o que representou uma incidência de 3,6 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2015 b; BRASIL, 2015 c).

O Ceará é uma importante área de concentração da doença no Nordeste brasileiro, atrás somente do estado do Maranhão em número de casos. No período de 2000 a 2015 foram

registrados 6.713 casos no estado, o que representa aproximadamente 12,2% do total de casos de LV que ocorreram no Brasil (BRASIL, 2016b).

A incidência de LV no Estado do Ceará segue em crescimento, em 2015 o Estado obteve uma taxa de incidência da doença de 4,7 por 100mil/hab. Além de apresentar no mesmo ano uma letalidade de 8,4% (BRASIL, 2016c, BRASIL, 2016d).

3.3. ASPECTOS CLÍNICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM HUMANOS NO BRASIL

3.3.1 Etiopatogenia da Leishmaniose Visceral

As leishmanioses são um complexo de doenças parasitárias causadas por um grupo de protozoários do gênero *Leishmania*, que vivem em hospedeiros vertebrados sendo transmitida pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas. Existem mais de vinte espécies de *Leishmania* e quatro formas clínicas da doença: leishmaniose cutânea, mucocutânea, visceral e lesão dérmica pós-calazar (OMS, 2017a).

Apresentam sinais clínicos bem característicos para cada apresentação da doença e diferentes entre si, tanto na gravidade como no impacto à saúde (BARBOSA; COSTA, 2013; BRASIL, 2014a).

A gravidade da doença varia dependendo do parasita envolvido na infecção, desde as formas cutâneas da doença que evoluem para a cura espontânea até as formas mais severas, que podem comprometer os pacientes infectados de modo que fiquem com sequelas importantes em mucosas (MOTA; MIRANDA, 2011).

A forma visceral da doença é grave e sistêmica, pois compromete diversos órgãos internos tais como fígado e baço, e quando não sendo tratada corretamente pode evoluir até mesmo para a morte (OMS, 2017a).

A *Leishmania* apresenta em seu ciclo de vida duas formas morfológicas distintas: Promastigota e Amastigota. A forma Promastigota é encontrada no tubo digestivo do flebotomíneo, é móvel, possui forma alongada, com flagelo livre e extracelular, multiplica-se por divisão binária. Já a forma Amastigota está presente no interior de células do sistema fagocitário mononuclear dos hospedeiros vertebrados, mamíferos, é imóvel, sem flagelo livre, pois o mesmo está contido no saco flagelar, apresenta forma ovóide a esférica, com núcleo arredondado (BRASIL, 2006; MICHALICK; GENARO, 2007). A forma Promastigota também estará presente quando o protozoário estiver em cultura com temperatura entre 24° e 26° (SARKAR et al, 2013).

A Amastigota será ingerida pela fêmea do inseto quando a mesma fizer o repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado infectado e passará por transformações dentro do inseto até chegar à forma Promastigota infectante que será inoculada em hospedeiro susceptível, quando a fêmea fizer um novo repasto sanguíneo. Durante o processo de diferenciação que ocorre dentro do intestino do inseto, a *Leishmania* passará da forma Amastigota para Promastigota Prociclico, depois será transformada na forma infectante, Promastigota Metacíclica, assim haverá a multiplicação e migração para o aparelho bucal do inseto (SARKAR et al, 2013).

Quando a forma infectante entra em contato com o hospedeiro vertebrado durante o repasto sanguíneo da fêmea infectada, a forma promastigota metacíclica entra em contato com os receptores específicos dos macrófagos presentes na derme do hospedeiro e são fagocitadas no interior dos macrófagos, ao passo que também protegidos de ações de ácidos e efeitos dos lisossomos, e cerca de 12 horas após a inoculação já estão transformadas na forma amastigota (ALMEIDA et al, 2003).

3.3.2 Vetor da Leishmaniose Visceral

Os flebotomíneos são insetos pertencentes à classe Diptera, gênero Psychodidae e subfamília Phlebotominae (GONTIJO; MELO, 2004; SHIMABUKURO; TOLEZANO; GALATI, 2011). Atualmente existem mais de 90 espécies diferentes de flebotomíneos no mundo (OMS, 2017a).

O vetor da LV é um inseto de pequeno porte, corpo fino e piloso, com grandes asas e de cor amarelada (BAHIA-NASCIMENTO et al, 2010). No Brasil o flebotomíneo recebe nomes populares diferentes dependendo da região, entre os quais se podem relacionar “mosquito-palha”, “birigui” ou “pula-pula” (BAHIA-NASCIMENTO et al, 2010; BRASIL, 2014a).

A transmissão da leishmaniose visceral no Brasil está diretamente relacionada com duas espécies de flebotomíneos *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*. Sendo A *L. cruzi* relacionada à transmissão da doença no estado do Mato Grosso do Sul. Enquanto a *L. longipalpis* é o principal vetor da LV no país com ampla distribuição, em especial no Nordeste, além de ter adaptando-se ao ambiente periurbano nos últimos anos. O fato contribuiu para expansão da doença, já que facilita o encontro com indivíduos susceptíveis (BRASIL, 2014a).

O flebotomíneo difere dos demais dípteros por possuir todos seus estágios de desenvolvimento larval fora da água, mas em solo rico em matéria orgânica e alto teor de umidade, passando por uma fase de pupa e chegando a fase adulta com diferenciação para o macho e a fêmea (BAHIA-NASCIMENTO et al, 2010).

Os flebótomos possuem sua nutrição garantida a partir de sucos vegetais, ricos em carboidratos, porém as fêmeas são também hematófagas, pois necessitam de sangue para maturar os ovos. A fase hematófaga ocorre desde o crepúsculo vespertino até o amanhecer do dia seguinte. O sangue ingerido é direcionado ao intestino onde são digeridos e absorvidos os nutrientes, enquanto que as seivas são encaminhadas para o divertículo esogafagiano (MONTEIRO, 2012).

Todo o ciclo biológico de um flebotomíneo desde o depósito dos ovos maturados nos ovários em solo rico em matéria orgânica, úmido e escuro até um mosquito adulto, leva em média 70 dias (BAHIA-NASCIMENTO et al, 2010).

Os flebotomíneos possuem um hábito alimentar diversificado, adaptando-se ao ambiente no qual está inserido, quer seja rural ou urbano. Portanto este hábito favorece a identificação dos reservatórios da LV, uma vez que é possível associar a alimentação das fêmeas em humanos, bem como em cães, frangos e até o tatu (MACEDO-SILVA et al, 2014).

3.3.3 Reservatórios e hospedeiros domésticos da Leishmaniose Visceral

O cão é o mais importante reservatório da LV no ambiente urbano, enquanto as raposas e marsupiais estão ligados à zona rural (BRASIL, 2014a). Embora ele possa ser infectado por leishmanias responsáveis por lesões cutâneas, entre as quais, *L. braziliensis* (CUNHA;LIMA; POMPEU, 2006; LAINSON, 2010), o cão passa a ser o principal reservatório da *L. infantum* em áreas endêmicas (ABEIJON et al, 2016).

Por serem animais domésticos os cães possuem acesso direto aos seres humanos susceptíveis, por isso tornam-se importantes pontos de vista epidemiológico. Os cães possuem um parasitismo cutâneo intenso que favorece susceptibilidade aumentada à infecção (DANTAS-TORRES, 2007). Além do fato de a pele dos cães atraírem o flebótomo, é importante ressaltar que há uma prevalência maior de casos de LV em cães do que em humanos, e geralmente as infecções em humanos são precedidas de infecções caninas (ELKHOURY, 2006).

Ademais, em áreas endêmicas é possível encontrar um número elevado de cães assintomáticos, fator que contribui para a proliferação da LV na região, pois são reservatórios e fonte de infecção (GONTIJO; MELO, 2004).

Provavelmente em consequência à urbanização, outros animais domésticos passam a estar envolvidos na transmissão da LV, animais como frangos, tatus (MACEDO-SILVA et al, 2014) ou mesmo o gato doméstico (SOLANO-GALLENO et al, 2007).

3.3.4 Manifestações clínicas e diagnóstico da Leishmaniose Visceral

A LV apresenta manifestações clínicas que podem ser encontrados em outras enfermidades, a exemplo da doença de Chagas, Malária e Esquistossomose, fato que torna o diagnóstico clínico complexo. Os sinais e sintomas da LV são febre prolongada, esplenomegalia, hepatomegalia, leucopenia, anemia, hipergamaglobulinemia, tosse, dor abdominal, diarreia, perda de peso e caquexia (GONTIJO; MELO, 2004).

Existem casos em que ocorre a infecção assintomática, não sendo necessário tratamento. Contudo, esta forma da Leishmaniose Visceral pode evoluir para LV clínica ou aparente (OMS, 2010).

As manifestações clínicas da LV aparentemente são organizadas em três estágios: inicial, estado e final. Dependendo da fase da doença e da resposta ao tratamento o paciente apresentará sinais e sintomas clínicos diferentes. O período inicial é considerado a fase aguda da doença, quando se iniciam os sintomas e geralmente inclui febre com duração inferior a quatro semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia. Entretanto, o estado geral do paciente está preservado, podendo apresentar tosse e diarreia, e ausência de respostas ao uso de antimicrobianos (BRASIL, 2014a).

O período de estado é aquele em que os pacientes desenvolvem os sinais clássicos da Leishmaniose Visceral. Eles podem apresentar comprometimento do estado geral, que se caracteriza por presença de febre, anemia, hepatoesplenomegalia, manifestações hemorrágicas, taquicardia, perda de peso, linfadenomegalia, e, ocasionalmente, tosse seca e diarreia. Os sinais e sintomas de desnutrição se desenvolvem com a progressão da doença, incluindo edema periférico, queda de cabelos e alterações da pele e das unhas (PASTORINO et al, 2002).

A fase final acontece quando o paciente não foi diagnosticado e/ou não fez o tratamento para Leishmaniose Visceral. Neste estágio, o paciente apresenta uma piora do estado geral, com comprometimento e agravamento do quadro. Além disso, ocorre febre

contínua, os cabelos são quebradiços, cílios alongados e pele seca, o que caracteriza um estado nutricional descompensado, com presença de edema dos membros inferiores que pode evoluir para anasarcae manifestações hemorrágicas, icterícia e ascite. Por fim, o paciente fica imunocomprometido e o óbito geralmente ocorre em decorrência de infecções bacterianas e/ou sangramentos (BRASIL, 2014a).

Os exames complementares são essenciais no diagnóstico e acompanhamento da Leishmaniose Visceral. Entretanto, seus resultados podem ser atribuídos a manifestações clínicas de outras doenças, especialmente as alterações hematológicas. Nesta perspectiva, torna-se importante conhecer as alterações que a LV provoca em vista para a busca de um diagnóstico definitivo, associando manifestações clínicas e laboratoriais a outros exames comprobatórios da presença do parasita (CHOUCHENE et al, 2015). A LV pode ser diagnosticada a partir de três métodos: parasitológico, sorológico e molecular (GONTIJO; MELO, 2004).

Na fase inicial da doença é comum o paciente apresentar nos exames complementares hiperglobulinemia, as plaquetas estarão normais, mas com velocidade de hemossedimentação alta, além de anemia pouco expressiva, leucócitos com alterações importantes, proteínas totais e fracionadas pouco alteradas. Na medida em que o estado do paciente deteriora, seus exames pioram. Nas fases de estado final os exames laboratoriais demonstrarão anemia, trombocitopenia, leucopenia com predominância acentuada de células linfomonocitárias e inversão da relação albumina/ globulina. As alterações bioquímicas podem estar presentes e incluir elevação dos níveis das aminotransferases (duas a três vezes os valores normais), das bilirrubinas e aumento discreto dos níveis de uréia e creatinina (BRASIL, 2014a).

Os exames sorológicos Imunofluorescência Indireta (IFI) e Ensaio Imunoenzimático (ELISA) estarão reativos, e a Intradermorreação de Montenegro (IDRM) negativa. A partir da fase de estado, os parasitas são encontrados em esfregaço de aspirado de medula óssea, baço, fígado e linfonodos. O método do PCR (amplificação do DNA do parasita) constitui-se em outra possibilidade para o diagnóstico da LV, pois apresenta 94% de sensibilidade (BRASIL, 2014a).

Outra alternativa, validada e recomendada para o diagnóstico de Leishmaniose Visceral com alta especificidade é o teste imunocromatográfico utilizando o antígeno rK39 (Kalazar Detected® InBios International). O teste rápido K-39 é um exame prático, de fácil execução e interpretação dos resultados. Detecta presença de anticorpos e em caso positivo determina a presença da infecção ativa. Possui especificidade e sensibilidade de 100% (AMATONETO et al, 2009; BANU et al, 2016).

3.3.5 Tratamento da Leishmaniose Visceral

O tratamento da LV não obteve o mesmo avanço que ocorreu na biologia molecular e imunologia da doença, uma vez que as drogas com antimônio fazem parte das opções para o tratamento nos últimos 90 anos em todo o mundo (RATH et al, 2003), inclusive no Brasil (BRASIL, 2014b).

O tratamento medicamentoso da Leishmaniose Visceral, recomendado pelo Ministério da Saúde no Brasil, baseia-se em três drogas: o antimoniato de N-metil glucamina, a anfotericina B lipossomal e o desoxicolato de anfotericina B, é gratuitamente fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e a escolha da droga dependerá da avaliação clínica do paciente (BRASIL, 2014 b; PELISSARI et al, 2011).

O tratamento e o nível de atenção que o paciente receberá dependerá da avaliação clínica e do risco de complicação. O fármaco de primeira escolha para o tratamento da LV é o antimoniato de N-metil glucamina (BRASIL, 2014b).

O antimonial pentavalente pode ser administrado em ambulatório por via endovenosa, o que diminui os riscos relacionados à hospitalização. Entretanto, pacientes em uso desta terapêutica devem ser rigorosamente acompanhados com vistas a diminuir as chances de eventos adversos em virtude da medicação. Estes pacientes devem ser avaliados quanto a função hepática, as enzimas, função renal e alterações cardíacas, arritmias, alteração do eletrocardiograma no intervalo QT e achatamento da onda T (BRASIL, 2011).

A anfotericina B é a droga mais potente disponível para tratar LV, estão disponíveis duas apresentações a anfotericina B lipossomal e o desoxicolato de anfotericina B, ambas são eficazes no tratamento da LV, mas a lipossomal apresenta menor toxicidade (BRASIL, 2011).

A anfotericina B lipossomal será a droga de escolha para tratar pacientes com idade menor que 1 ano ou maior que 50 anos, gestantes, pacientes que forem avaliados com grande risco de complicação e que tenham maior probabilidade de óbito. Será droga de escolha para pacientes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, os que apresentarem intervalo QT corrigido maior que 450ms e em uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT. É indicada a pacientes com infecção pelo HIV ou outras comorbidades que comprometem a imunidade, pacientes que estejam em uso de medicação imunossupressora, além daqueles que apresentem falha terapêutica ao antimonial pentavalente ou a outros

medicamentos utilizados para o tratamento da LV. Em caso de paciente que não se enquadre em nenhum dos critérios para a utilização da anfotericina B lipossomal e apresente hipersensibilidade ou falha terapêutica ao antimonial pentavalente, o desoxicolato da anfotericina B poderá ser adotado como alternativa terapêutica (BRASIL, 2014b).

No Brasil, o tratamento com anfotericina B lipossomal é restrito a pacientes com maiores riscos de complicação devido ao alto custo da medicação (BRASIL, 2006), bem como a necessidade de cuidados especiais na administração do medicamento como o tempo de infusão da droga e estabilidade do medicamento após diluição; além de cuidados específicos com o paciente, como monitorizar função renal, potássio e magnésio séricos e reações adversas a droga. Os pacientes tratados com desoxicolato da anfotericina B necessitam dos mesmos cuidados dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, embora o desoxicolato da anfotericina B provoque mais reações adversas que a anfotericina B lipossomal (BRASIL, 2011). Para o sucesso da terapêutica é necessário envolvimento de todos os participantes do processo, uma vez que o tratamento correto é uma das formas de prevenção e controle da LV.

3.4 GEOPROCESSAMENTO

O ambiente exerce importante papel na transmissão de doenças, especialmente quando associado a precárias condições sanitárias, sendo considerado importante indicador do estado de saúde de uma dada população. Diversos fatores são capazes de influenciar sua prevalência: área geográfica, tipo de comunidade, nível socioeconômico, acessibilidade a bens e serviços, idade, estado nutricional e ocorrência de predisposição a infecções. Assim, é fundamental que as estratégias de controle focalizem esses aspectos.

Paim (1997) aponta diferentes abordagens utilizadas para a compreensão da relação entre a estrutura social e as condições de saúde. Ressalta a importância da categoria espaço/território, isto é, a inserção espacial de grupos humanos no território, como alternativa teórico-metodológica para a análise das necessidades e desigualdades sociais da saúde. Considerando que o espaço é socialmente construído, podendo estabelecer como uma possibilidade para indicar relações entre saúde e a estrutura social, bem como para a estratificação da população, segundo suas condições de vida.

As técnicas de geoprocessamento que se constituem-se no processamento eletrônico de dados permitem a captura, armazenamento, manipulação, análise, demonstração e o relato de dados referenciados geograficamente tem sido empregada para definir áreas de

risco para ocorrência de agravos sob estudo, assim como sua relação com determinantes socioambientais.

O geoprocessamento envolve diversas disciplinas, como computação, estatística, geografia e cartografia para formar um conjunto de técnicas de coleta, tratamento, manipulação e apresentação de dados espaciais (ANDRADE; SANTANA; SACRAMENTO, 2014).

É um recurso utilizado na saúde pública para auxiliar na identificação de áreas de risco para agravos de saúde, pois é uma ferramenta tecnológica que auxilia a incorporação de dados espaciais na resolução de problemas concretos de saúde, permitindo entender os padrões epidemiológicos da doença.

Os Sistemas de Informações Geográficas (SIG) permitem ao geoprocessamento a identificação de áreas prioritárias que demandam ações de controle, além de ajudar a compreender os problemas de uma determinada região geográfica (HINO et al., 2006).

Os SIG são tecnologias utilizadas para o processamento de informações provenientes de várias fontes, possibilitando a visualização socioambiental de determinados espaços geográficos, permitindo sua descrição e análise. Constitui-se, portanto, em instrumento válido para auxiliar a construção de mapas, evidenciando as desigualdades existentes em um dado território, e auxiliar no planejamento, monitoramento e avaliação das ações em saúde (BARCELLOS; RAMALHO, 2002).

Para Almeida et al (2014), o processo de urbanização acelerado no Brasil, associado a modificações ambientais, tem provocado impactos importantes no perfil de adoecimento da população, particularmente no que diz respeito às doenças transmitidas por vetores. Daí a importância da compreensão da relação entre exposição ambiental, agentes de risco e condições de saúde.

Em pesquisas, ao observar as relações no tempo, estas não se tornam evidentes da mesma maneira que na dimensão espacial, porque no espaço encontram-se outras instâncias da sociedade superpostas, como por exemplo, a econômica e cultural-ideológica, além dos fatores propriamente ambientais, que se manifestam em variáveis socioeconômicas quantificáveis, que podem atuar como fatores com possibilidade de interferir em estudos ecológicos (ALMEIDA et al, 2014).

Segundo Barcellos e Bastos (1996), o geoprocessamento é definido como “um conjunto de técnicas de coleta, exibições e tratamentos de informações especializadas”, permitindo a análise conjunta de uma série de variáveis socioambientais.

De acordo com Souza et al (2012), os sistemas de informação geográfica têm sido utilizados em estudos epidemiológicos como forma de melhorar a compreensão dos padrões de saúde e complementar os programas de prevenção e controle de doenças. Uma de suas aplicações é a identificação de agrupamentos de doenças, importante ferramenta epidemiológica que determina eventos inesperados agrupados por espaço e/ou tempo.

Pesquisas epidemiológicas são indispensáveis nos programas de controle da Leishmaniose visceral, uma vez que permitem as análises de problemas por pessoa, tempo e espaço, permitindo aos pesquisadores modelar a ocorrência e determinar a extensão da doença (SOUZA et al, 2012).

Como citam Barcellos e Ramalho (2002), Hino et al (2006) e Martins et al (2007), com a utilização do geoprocessamento é possível definir localizações geográficas que são áreas de risco ambiental e socioeconômico, identificação de aglomerados, observar o deslocamento da LV e seu desfecho, além de contribuir com a Vigilância Epidemiológica na investigação de casos e subsidiar a elaboração de medidas de prevenção e controle da doença, tornando-se uma ferramenta importante tanto para a gestão como para assistência de saúde.

4 METODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico, com base em análise espacial. Os estudos ecológicos buscam a associação entre a situação de saúde de uma população e a área geográfica na qual o indivíduo está inserido, tomando por base os indicadores de saúde, socioeconômicos, culturais e bases de dados específicas. Com a vantagem de avaliar os riscos nos quais a coletividade está exposta, muitas vezes, utilizando um menor aporte financeiro (MEDRONHO et al., 2009; ROUQUAYROL; GURGEL, 2013).

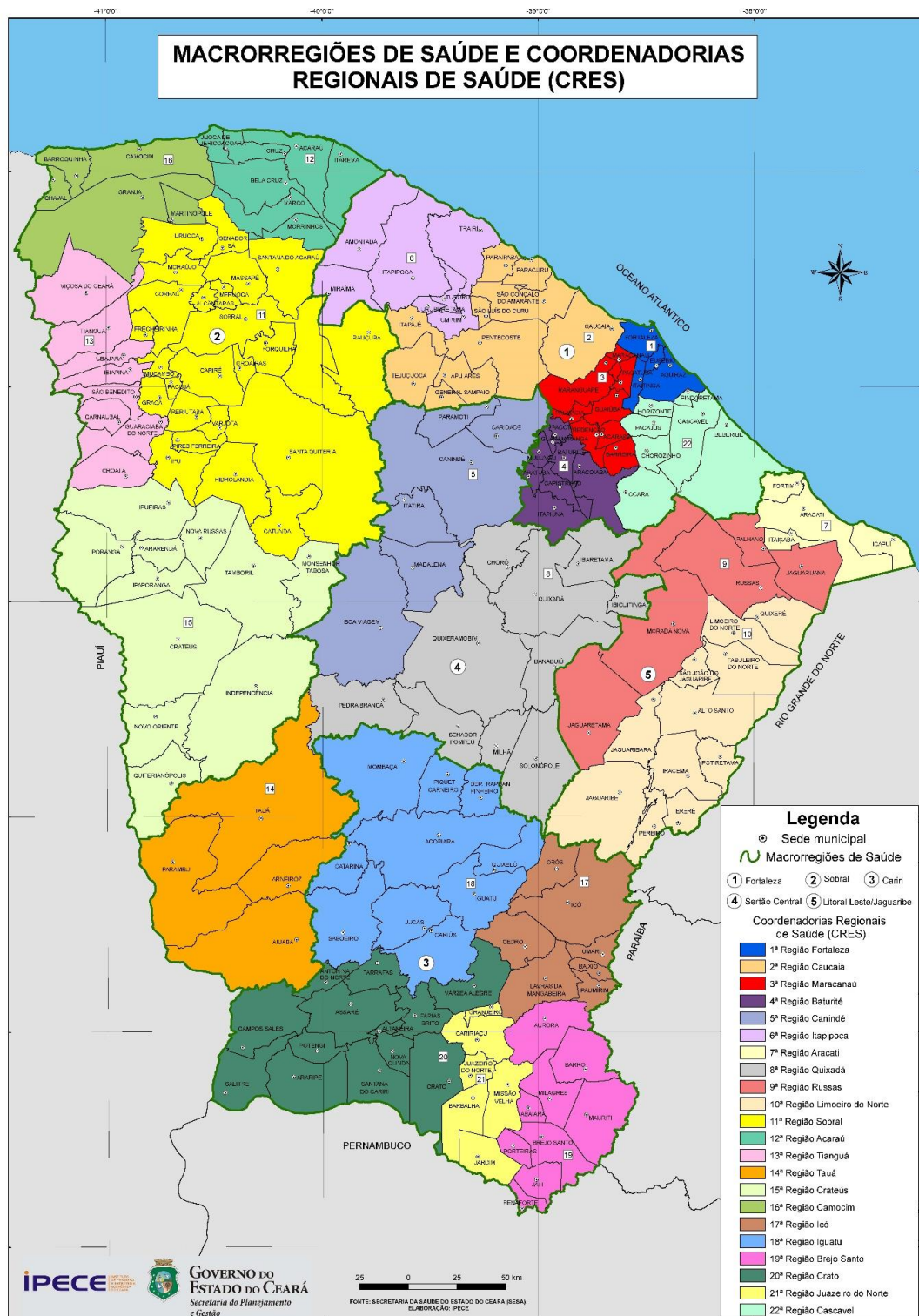
4.2 LOCAL DO ESTUDO

O local de estudo foi o estado do Ceará, localizado na região Nordeste brasileira, limitando-se a Norte com o Oceano Atlântico, ao Sul com o estado de Pernambuco, a Leste com os estados do Rio Grande do Norte e Paraíba e a Oeste com o estado do Piauí.

De acordo com dados do Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (2014), o estado possui uma área total de 148.825,6 km², o que corresponde a 9,58% da área da região Nordeste e a 1,75% da área do Brasil. Em extensão territorial é o 4º maior da região e o 17º entre os estados brasileiros, e o Produto Interno Bruto (PIB), no ano de 2013 atingiu um valor de R\$ 108.796.325 milhões. O Ceará conta com uma população de 8.452.381 habitantes, distribuídos em 184 municípios e uma densidade demográfica de 56,76 habitantes por km² (IBGE, 2010). Ressalta-se que neste estudo o município foi a unidade de análise, a

divisão por município, macro e microrregiões de saúde no estado do Ceará é apresentada pela figura 1.

Figura 1. Localização e delimitações do Ceará com as macrorregiões e microrregiões de saúde.



Fonte: IPECE

4.3 FONTE E COLETA DE DADOS

A pesquisa foi realizada com dados secundários, a partir do banco de dados da Célula de Vigilância Epidemiológica do estado do Ceará, a qual alimenta o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Foram investigados todos os casos confirmados de Leishmaniose Visceral do Estado do Ceará, notificados no período do estudo. Foram excluídos os casos que não indicavam o local (município) de residência do paciente. Além disso, foram usadas as informações sociodemográficas de censo 2010, contidas no banco de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE.

4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Com a finalidade de estudar os casos de leishmaniose visceral no estado do Ceará, foi analisado um banco de dados composto por 5502 casos, e estudadas 13 variáveis pertencentes ao mesmo. A seguir encontram-se descrito o significado de cada variável.

- Sexo: masculino ou feminino.
- Raça: tipo de raça a qual os respondentes se declararam. Foram estudadas 5 tipos de raça, a saber – Branca, Preta, Amarela, Parda e Indígena.
- Escolaridade: as pessoas analisadas foram divididas a partir dos seguintes grupos: Analfabeto, Ensino Fundamental I incompleto, Ensino Fundamental I completo, Ensino Fundamental II incompleto, Ensino Fundamental II completo, Ensino Médio incompleto, Ensino Médio completo, Ensino Superior Incompleto, Ensino Superior Completo.
- Idade: os pacientes foram divididos por faixa etária, crianças (0 a 12 anos); adolescente (13 a 19 anos) e adultos (> 20 anos).
- Zona: classificação do local, que pode ser Rural, Urbana ou Periurbana.
- Manifestações clínicas: sinais/sintomas que o paciente apresentou. Essa variável está classificada em: Febre, fraqueza, edema, emagrecimento, tosse e/ou diarreia, palidez, aumento do baço, quadro infeccioso, fenômenos hemorrágicos, aumento do fígado, icterícia, e outros.

- Coinfecção com HIV: indica se o paciente possui leishmaniose e HIV.
- Diagnóstico parasitológico: informa o resultado do exame parasitológico.
- Diagnóstico imunológico IFI: informa o resultado do exame imunológico IFI.
- Diagnóstico imunológico/Outro: informa o resultado de outros tipos de exame imunológico.
- Tipo de entrada: informa se o caso é Novo, Recidiva ou Transferência.
- Critério de confirmação: informa como foi feita a confirmação da doença, se foi através de exame laboratorial ou clínico-epidemiológico.
- Autóctone: indica se a doença surgiu no município de residência.
- Evolução do caso: corresponde ao desfecho que o caso teve, dividida nas seguintes categorias: Cura, Abandono, Óbito por leishmaniose, Óbito por outras causas e Transferência.

No que diz respeito às informações do IBGE foram usadas as variáveis da população total, por sexo e por município de residência.

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente foi realizada a análise descritiva, que fez uso de tabelas e gráficos de frequências a partir das variáveis selecionadas para o estudo.

Foi aplicado modelo específico para análise espacial e multivariada dos dados dispostos em malha cartográfica, com verificação da correlação espacial através do índice de Moran. O índice de Moran pode ser local ou global, ambos possuem a mesma ideia de vizinhança, interpretação e ponderação, o que difere é que o Moran global calcula para uma região enquanto que o Moran local para cada partição (BRASIL, 2007).

O índice de Moran global permite identificar se há dependência espacial entre os dados, quantificando a influência de cada região com os seus respectivos vizinhos, a influência espacial. O resultado do Moran global é definido no intervalo de -1 a 1, haverá correlação espacial quando os resultados forem diferentes de 0. Quanto mais próximo a 1

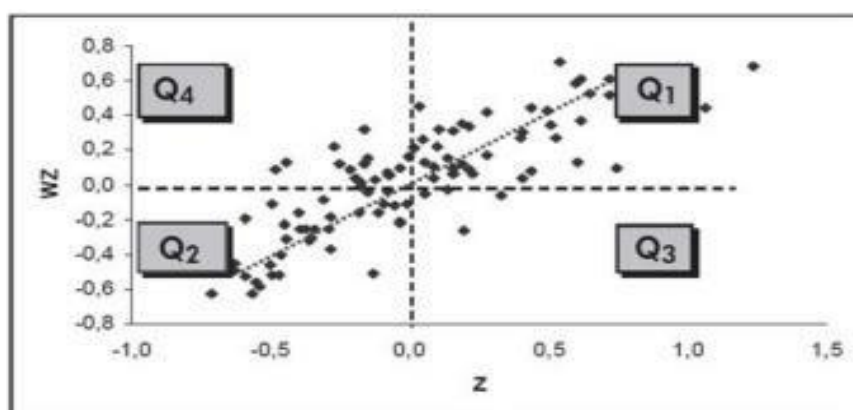
representa dependência espacial positiva, quanto mais próximo a 0 significa ausência de dependência espacial, e mais próximo a -1 representa dependência espacial negativa (DRUCK et al, 2004).

Seguindo o mesmo princípio do Índice de Moran Global, o Índice de Moran Local permite visualizar a dependência espacial. Neste caso, cada partição tem um valor do indicador calculado, assim, é possível comparar o resultado com os dos vizinhos e identificar áreas de formação de *clusters* (DRUCK et al, 2004).

O índice de Moran local gera o diagrama de espalhamento de Moran para comparar valores a partir de um gráfico bidimensional, que possibilita visualização da correlação espacial entre vizinhos ou a autocorrelação, comparando valores normalizados com a média dos vizinhos (DRUCK et al, 2004).

Os quadrantes do gráfico identificarão se haverá similaridades entre as partições ou não. As partições serão semelhantes quando houver associação espacial positiva, quando os valores estiverem em Q1 (valores positivos, médias positivas) e Q2 (valores negativos, médias negativas) e não serão semelhantes quando a associação espacial for negativa, ou seja, quando os valores estiverem em Q3 (valores positivos, médias negativas) e Q4 (valores negativos, médias positivas) (Figura 2) (DRUCK et al, 2004).

Figura 2: Diagrama de Espalhamento de Moran.



Fonte: DRUCK et al. (2004).

Os valores determinados pelo índice de Moran Local podem ser visualizados em um mapa denominado de *Lisa Map*. Nesse mapa as áreas são classificadas em cinco diferentes níveis de significância: sem significância, significância de 0,05 (95% de confiança), de 0,01 (99% de confiança), de 0,001 (99% de confiança) e de 0,0001 (99,99% de confiança)

(MARQUES e HOLZSCHUH, 2010). Nesse contexto, pode-se realizar uma análise visual sobre as áreas correlacionadas ao espaço, ou seja, dependentes espacialmente e em que nível de confiabilidade isso acontece.

Para o cálculo da autocorrelação global e local foi utilizada a correção Bayesiana Empírica, metodologia indicada quando se percebe ocorrências em poucos casos e em algumas regiões comparando-se as demais.

Os dados coletados e tratados foram analisados a partir dos softwares *Statistical Package for Social Sciences* – SPSS 22.0 com licença nº 10101131007. O software Geoda foi utilizado para a obtenção dos indicadores locais de autocorrelação espacial, os mapas de espalhamento de Moran, além do cálculo do índice global de Moran. O ArcGis10.1® foi usado para realizar a análise exploratória espacial, e o software R e o Excel, na análise de correlação e regressão linear simples, além da análise de associação (χ^2).

4.6 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará (CEP/UECE), sob o número de protocolo 096400/2017 e CAAE: 74166316.7.0000.5534 (ANEXO A), bem como à Secretaria de Estado da Saúde do Ceará para apreciação e autorização do acesso da pesquisadora aos dados dos casos de LV provenientes do SINAN através da Carta de Anuência (APENDICE A).

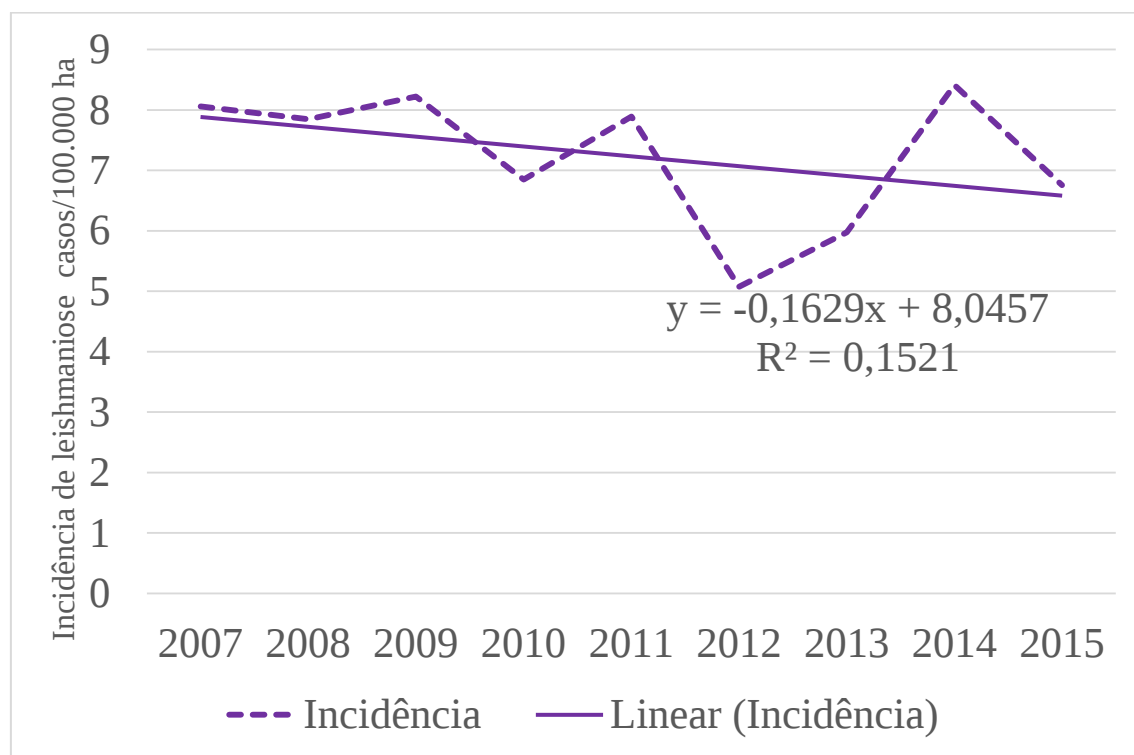
Foram respeitados todos os aspectos éticos e legais das pesquisas que envolvem seres humanos conforme preconizado pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). Destaca-se que a coleta dos dados foi por meio de dados secundários, a partir dos sistemas de informação, e foi feita de maneira sigilosa, sob nenhuma hipótese os nomes dos indivíduos foram divulgados e nem incluídos nas análises, sendo garantido o anonimato dos indivíduos.

5 RESULTADOS

5.1. CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO CEARÁ

O estado do Ceará apresentou uma oscilação na incidência de LV como pode ser observado no gráfico 1, apresenta-se uma linha de tendência que evidencia a diminuição na taxa de incidência de LV no estado ao longo do período estudado.

Gráfico 1: Incidência de leishmaniose visceral no estado do Ceará, nos anos de 2007 a 2015. Fortaleza, 2017.

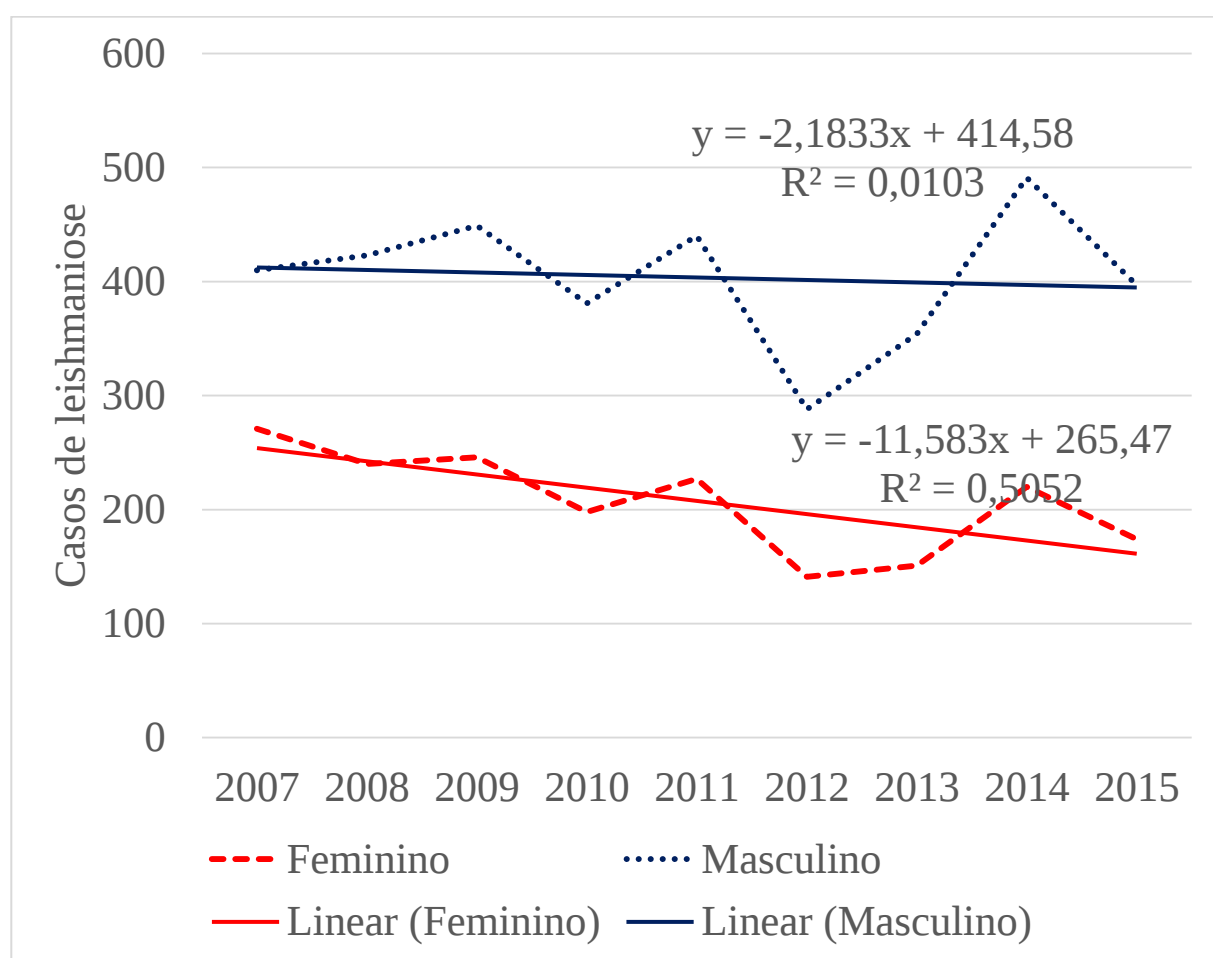


Fonte: Elaborado pelo autor

Pode-se notar uma oscilação no coeficiente de incidência de leishmaniose no estado do Ceará, durante os anos em estudo. No entanto, é importante destacar a queda brusca que houve do ano de 2011 para 2012. Verifica-se um valor de R^2 relativamente baixo (0,1521), resultado já esperado, pois a reta estimada (linha contínua) não modelou bem os dados observados, representados pela linha de tendência pontilhada.

No gráfico 2 é apresentada a incidência de LV no estado do Ceará a partir do ano de registro, por sexo e a razão das taxas do sexo masculino e feminino.

Gráfico 2: Incidência de leishmaniose visceral no estado do Ceará por sexo e ano de registro.



Verifica-se que a taxa de incidência de LV entre pessoas do sexo masculino tem o mesmo comportamento das do sexo feminino durante os anos em estudo, porém a incidência no sexo masculino é superior em todos os anos. Nota-se também uma baixa incidência no ano de 2012 em ambos os sexos. No que se refere ao R^2 , observa-se um valor extremamente baixo

com relação a modelagem das taxas de LV entre pessoas do sexo masculino (0,0103), e para a taxa entre as pessoas do sexo feminino o valor obtido foi de 0,5052.

Para uma melhor compreensão do perfil sociodemográfico dos pacientes com LV no estado do Ceará, os dados de caracterização dos pacientes com LV no período de 2007 a 2015 foram organizados na tabela 1.

Tabela1: Caracterização dos casos de LV no estado do Ceará de 2007 a 2015

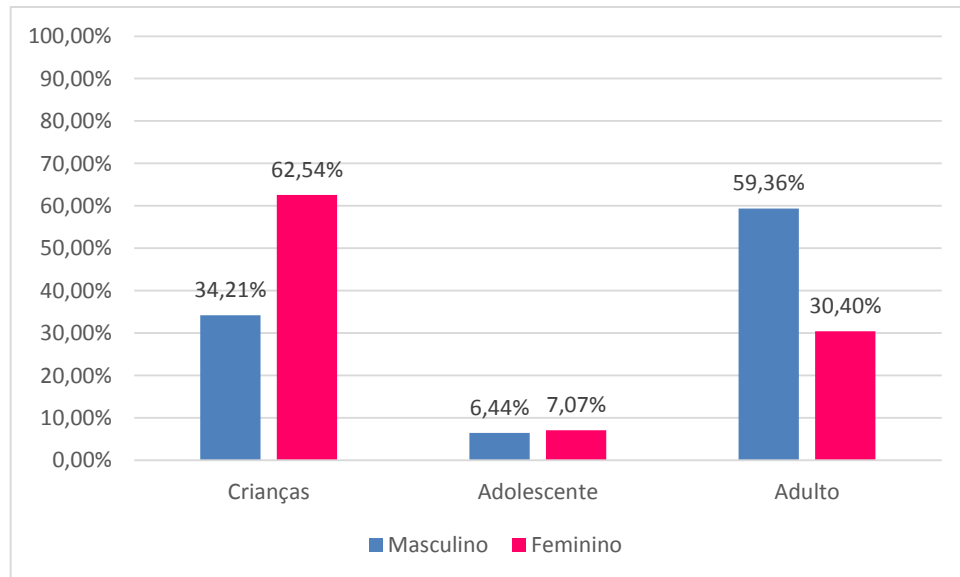
		N	%
Sexo	Feminino	1868	33,95%
	Masculino	3633	66,03%
	Ignorado ou nulo	1	0,02%
Faixa etária	Crianças (0 a 12 anos)	2152	41,05%
	Adolescente (13 a 19 anos)	366	8,98%
	Adulto (> 20 anos)	2724	52,30%
	Idade média no diagnóstico (desvio)	23,47	
Raça	Parda	4483	91,09%
	Não pardo	27	0,54%
	Ignorados e nulos	421	8,37%
Escolaridade	Analfabeto	107	1,94%
	Ensino Fundamental	1639	29,78%
	Não se aplica	2028	36,86%
	Ignorados ou nulo	1728	31,41%
Zona de residência	Urbana	4073	74,02%
	Rural	1215	22,08%
	Periurbana	47	0,85%
	Ignorados e nulos	167	3,03%

Fonte: Elaborado pelo autor

Verifica-se na tabela 1 que a população acometida por LV no período de 2007 a 2015, tem como características sociodemográficas ser do sexo masculino (66,03%), com idade maior que 20 anos (52,30%), ser da raça/cor parda (91,09%), não ter escolaridade aplicável (36,86%) ou ignorada (31,41%), residente da zona urbana (74,02%). Embora a LV continue sendo uma doença com grande importância em crianças, ou seja, de 0 a 12 anos (41,05%).

Ao se fazer o cruzamento das variáveis de faixa etária e sexo constatam-se uma mudança do comportamento da doença em relação ao sexo na medida em que há uma variação da idade conforme é apresentado no gráfico 3.

Gráfico 3: Faixa etária *versus* Sexo



Fonte: Elaborado pelo autor

Analisando a faixa etária em função do sexo, podemos ver que com o aumentar da idade a prevalência passa a ser do sexo masculino, ou seja, nas faixas etárias menores (crianças e adolescentes) o sexo feminino apresenta proporcionalmente ao número total de pacientes do sexo feminino, maior percentual de vítimas.

5.2. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E DE ACOMPANHAMENTO DOS CASOS DE LV NO ESTADO DO CEARÁ

Para os dados clínicos dos casos de LV, no período estudado, buscou-se identificar na Tabela 2 os principais sintomas apresentados, a presença ou não de coinfeção com o HIV. O diagnóstico foi realizado, com exame parasitológico, imunológico IFI ou outro exame imunológico, o tipo de entrada, se o caso de LV é autóctone do município de residência, o critério de confirmação utilizado e qual foi a evolução do caso.

Tabela 2: Caracterização clínica dos casos de leishmaniose visceral no estado do Ceará.

Achados	Frequência	% do total de pacientes
---------	------------	-------------------------

Sintomas	Febre	5092	92,53%
	Aumento do baço	4089	74,30%
	Fraqueza	4084	74,21%
	Emagrecimento	3953	71,83%
	Aumento do fígado	3635	66,05%
	Palidez	3538	64,29%
	Tosse e/ou diarreia	2446	44,45%
	Icterícia	1307	23,75%
	Edema	1189	21,61%
	Quadro infeccioso	1140	20,72%
	Outros	907	16,48%
	Fenômenos hemorrágicos	455	8,27%
Coinfecção com HIV	Sim	357	6,49%
	Não	3840	69,79%
	Ignorados	1305	23,72%
Tipo de Entrada	Caso novo	4940	89,79%
	Recidiva	218	3,96%
	Transferência	170	3,09%
	Ignorados	174	3,16%
Caso Autóctone do Município de Residência	Sim	4763	86,57%
	Não	271	4,92%
	Indeterminado	464	8,43%
	Ignorados	4	0,07%
Critério de Confirmação	Laboratorial	4857	88,28%
	Clínico-Epidemiológico	644	11,70%
	Ignorados	1	0,02%

Fonte: Elaborado pelo autor

Percebe-se na tabela 2 que os três sintomas mais recorrentes para a doença é a febre, aumento do baço e fraqueza, representando, respectivamente, 92,53%, 74,30% e 74,21% dos casos. A coinfecção com o HIV esteve presente em 6,51% dos casos, entretanto, a situação sorológica do paciente em relação ao HIV é ignorada em 23,41% dos casos.

Em relação ao método diagnóstico descrito na tabela 3, o exame parasitológico foi realizado em 45,23% dos casos, sendo positivo em 36,20% dos pacientes. O exame imunológico descrito na ficha de notificação é a IFI (Imunofluorescência indireta), apenas 21,17% dos casos foram realizados IFI, destes 15,97% eram positivos. Ao comparar com o outro exame imunológico 57,15% dos pacientes foram submetidos, dos quais 50,52% obtiveram resultado positivo.

Verifica-se que a maioria dos casos em estudo era de ocorrência nova (89,79%) e dentro do município de residência (86,57%), com critério de confirmação da doença realizada

através de exames laboratoriais (88,28%). A confirmação clínico-epidemiológica foi realizada em um percentual menor (11,70%), bem como ignorados e nulos (0,02%).

Em relação à variável evolução, 4059 (73,76%) casos obtiveram cura, 33 (0,60%) abandonaram o tratamento e 565 (10,27%) tiveram evolução ignorada. A transferência do paciente ocorreu em 417 (7,58%), 331 (6,01%) dos pacientes foram a óbito por LV e 98 pacientes com LV (1,78%) em decorrência de outras causas.

Tabela 3: Caracterização laboratorial e evolução dos casos de leishmaniose visceral no estado do Ceará.

	Achados	Frequência	% do total de pacientes
Diagnóstico parasitológico	Positivo	1991	36,19%
	Negativo	497	9,03%
	Não realizado	2959	53,78%
	Ignorados	55	1,00%
Diagnóstico Imunológico - IFI	Positivo	879	15,97 %
	Negativo	286	5,2 %
	Não realizado	4282	77,83 %
	Ignorados	55	1%
Diagnóstico Imunológico – outro	Positivo	2780	50,53 %
	Negativo	365	6,63 %
	Não realizado	2302	41,84 %
	Ignorados	55	1 %
Evolução do Caso	Cura	4059	73,75%
	Abandono	33	0,60%
	Óbito por LV	331	6,02%
	Óbito por outras causas	98	1,78%
	Transferência	417	7,58%
	Ignorados	565	10,27%

Fonte: Elaborado pelo autor

A Tabela 4 apresenta o cruzamentos com a variável coinfeção com HIV com outras variáveis como sexo, raça, escolaridade e a zona de moradia. Verifica-se que os casos de coinfeção com o HIV estavam presentes em 295 (10,46%) pessoas do sexo masculino, 314 (8,92%) dos que se autodeclaram da raça parda, 52 (9,81%) com escolaridade até o ensino fundamental incompleto e 320 (10,91%) de residentes na zona urbana.

De acordo com a tabela, verifica-se que o teste de aderência foi significativo para as variáveis Sexo ($< 0,0001$), Escolaridade (0,0329), Zona ($< 0,0001$). Assim, é possível

afirmar, por exemplo, que a chance de coinfecção com HIV é estatisticamente diferente entre pessoas do sexo masculino e feminino, escolaridade e zona de moradia.

Tabela 4: Associação da variável Coinfecção com HIV *versus* Sexo, Raça, Escolaridade, Zona.

Variáveis		Coinfecção com HIV			p. valor
		Sim (%)	Não (%)	Total (%)	
Sexo	Feminino	63 (4,58%)	1314 (95,42%)	1377 (100%)	< 0,0001
	Masculino	295 (10,46%)	2525 (89,54%)	2820 (100%)	
Raça	Branco	18 (5,73%)	296 (94,27%)	314 (100%)	0,1064
	Preto	5 (6,76%)	69 (93,24%)	74 (100%)	
	Amarela	4 (20%)	16 (80%)	20 (100%)	
	Parda	314 (8,92%)	3208 (91,08%)	3522 (100%)	
	Indigena	1 (5%)	19 (95%)	20 (100%)	
Escolaridade	Analfabeto	2 (3,39%)	57 (96,61%)	59 (100%)	0,0329
	Ensino Fundam I incomp	52 (9,81%)	478 (90,19%)	530 (100%)	
	Ensino Fundam I completo	37 (9,02%)	373 (90,98%)	410 (100%)	
	Ensino Fundam II incomp	33 (10,65%)	277 (89,35%)	310 (100%)	
	Ensino Fundamental II comp	8 (23,53%)	26 (76,47%)	34 (100%)	
Zona	Urbana	320 (10,21%)	2813 (89,79%)	3133 (100%)	< 0,0001
	Rural	28 (3,14%)	863 (96,86%)	891 (100%)	
	Periurbana	3 (8,57%)	32 (91,43%)	35 (100%)	

Fonte: Elaborado pelo autor

A tabela 5 mostra a associação da variável coinfecção com o HIV e se o cruzamento com as variáveis tem aderência significativa ou não.

Tabela 5: Associação da variável Coinfecção com HIV *versus* Diagnóstico parasitológico, Diagnóstico imunológico IFI, Diagnóstico imunológico Outro, Tipo de entrada, Critério de confirmação e Evolução do caso.

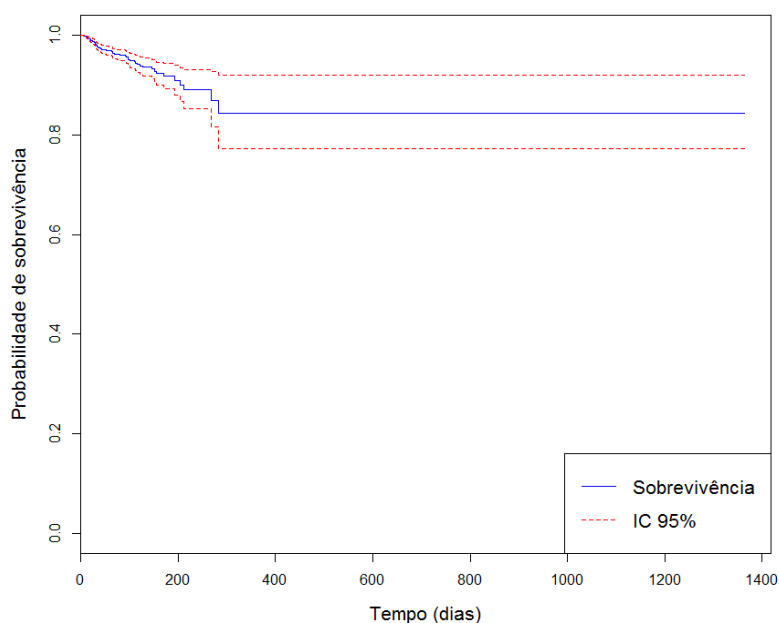
Variáveis		Coinfecção com HIV			p. valor
		Sim (%)	Não (%)	Total (%)	
Diagnóstico parasitológico	Positivo	198 (12,45%)	1392 (87,55%)	1590 (100%)	< 0,0001
	Negativo	25 (5,92%)	397 (94,08%)	422 (100%)	
	Não realizado	135 (6,18%)	2051 (93,82%)	2186 (100%)	
Diagnóstico imunológico IFI	Positivo	44 (6,72%)	611 (93,28%)	655 (100%)	0,1292
	Negativo	22 (10,58%)	186 (89,42%)	208 (100%)	
	Não realizado	292 (8,76%)	3043 (91,24%)	3335 (100%)	
Diagnóstico	Positivo	151 (6,89%)	2041 (93,11%)	2192 (100%)	<

imunológico Outro	Negativo	42 (14,29%)	252 (85,71%)	294 (100%)	0,0001
	Não realizado	165 (9,64%)	1547 (90,36%)	1712 (100%)	
Tipo de entrada	Caso novo	284 (7,44%)	3531 (92,56%)	3815 (100%)	< 0,0001
	Recidiva	64 (34,04%)	124 (65,96%)	188 (100%)	
	Transferência	5 (3,91%)	123 (96,09%)	128 (100%)	
Critério de confirmação	Laboratorial	338 (8,94%)	3443 (91,06%)	3781 (100%)	0,0042
	Clínico-Epidemiológico	20 (4,81%)	396 (95,19%)	416 (100%)	
Evolução do caso	Cura	247 (7,82%)	2913 (92,18%)	3160 (100%)	< 0,0001
	Abandono	6 (23,08%)	20 (76,92%)	26 (100%)	
	Óbito por LV	38 (15,57%)	206 (84,43%)	244 (100%)	
	Óbito por outras causas	32 (41,56%)	45 (58,44%)	77 (100%)	
	Transferência	10 (3,05%)	318 (96,95%)	328 (100%)	

Verifica-se que o teste de aderência foi significativo para as variáveis: Diagnóstico parasitológico ($< 0,0001$), Outros diagnósticos imunológicos ($< 0,0001$), Tipo de entrada ($< 0,0001$), Critério de confirmação (0,0042) e Evolução do caso ($< 0,0001$), portanto, o número de ocorrências de leishmaniose com coinfeção com o HIV muda conforme alternam-se as categorias das variáveis que foram significativas.

No gráfico 4 apresenta a curva de sobrevivência estimada de Kaplan-meier, onde foi verificado o tempo entre o primeiro sintoma e o encerramento do caso.

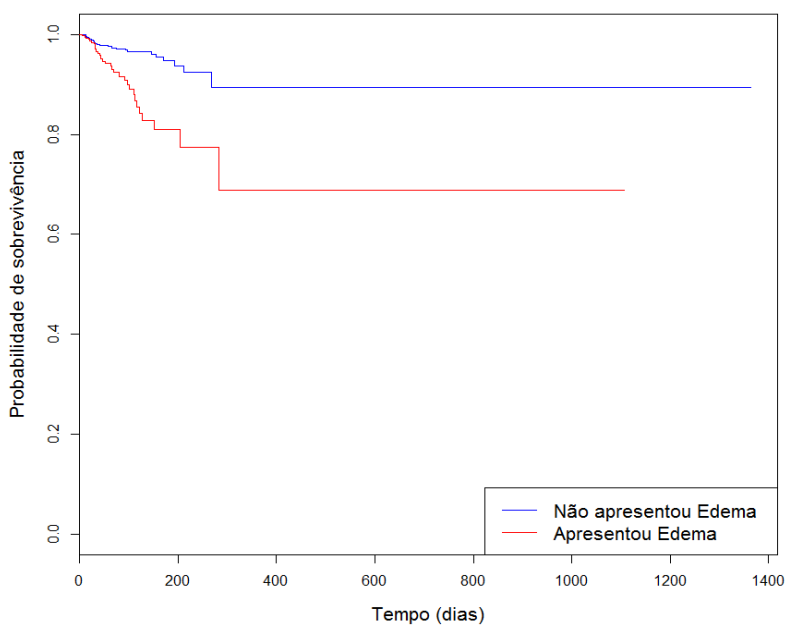
Gráfico 4: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-meier com intervalo de confiança de 95%.



Verifica-se através do gráfico 4 que a probabilidade de sobrevivência é relativamente alta, podendo chegar até 1400 dias, com intervalo de confiança de 95%.

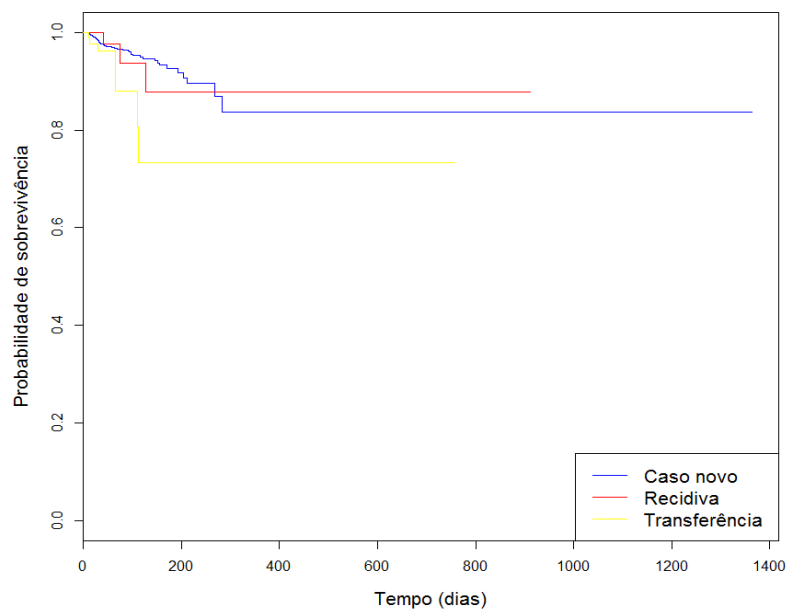
Foi analisada as variáveis e a partir das variáveis que foram significantes e que aumentaram o risco de óbito nos pacientes com LV foram demonstradas graficamente através do modelo estatístico da curva de sobrevivência estimada de Kaplan- Meier, edema (gráfico 5), tipo de entrada transferência (gráfico 6), fenômeno hemorrágico (gráfico 7), icterícia (gráfico 8) e apresente um quadro infeccioso (gráfico 9).

Gráfico 5: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier por Edema.



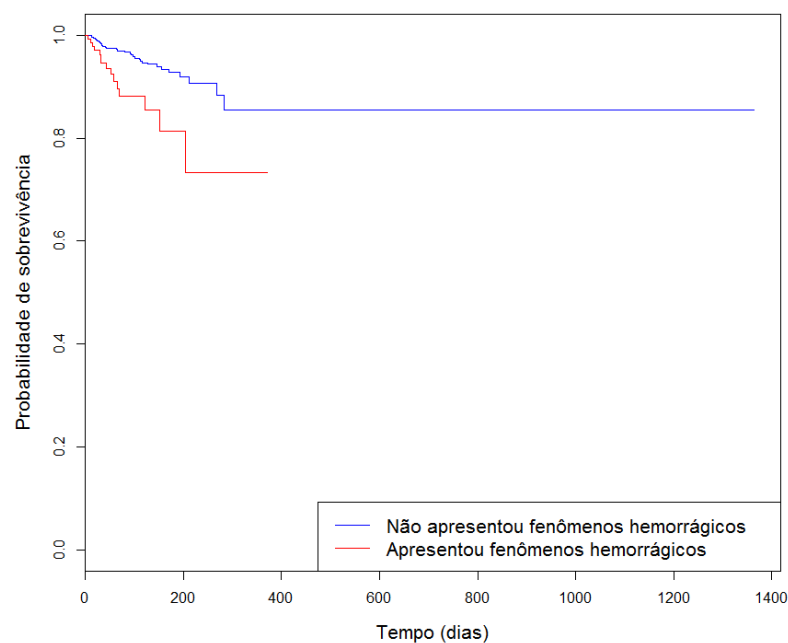
Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 6: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier, por tipo de entrada.



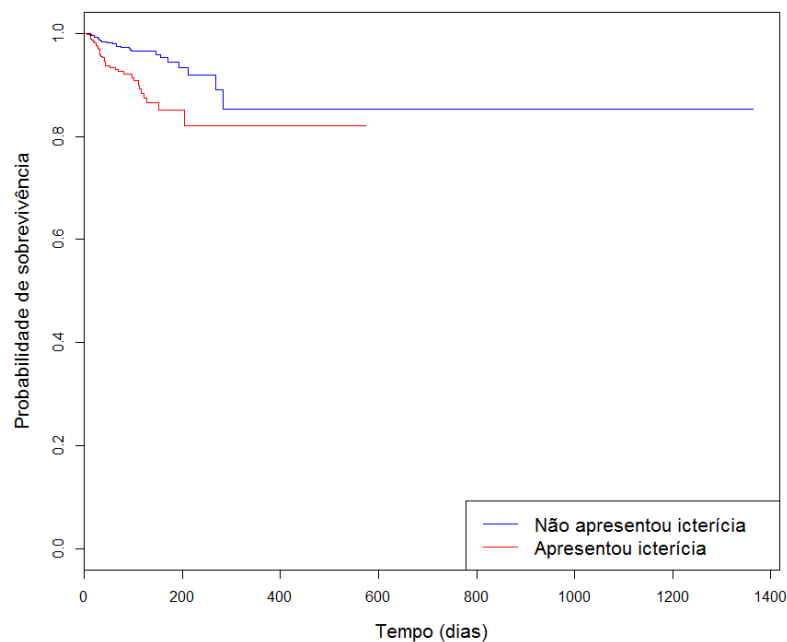
Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 7: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier por fenômeno hemorrágico.



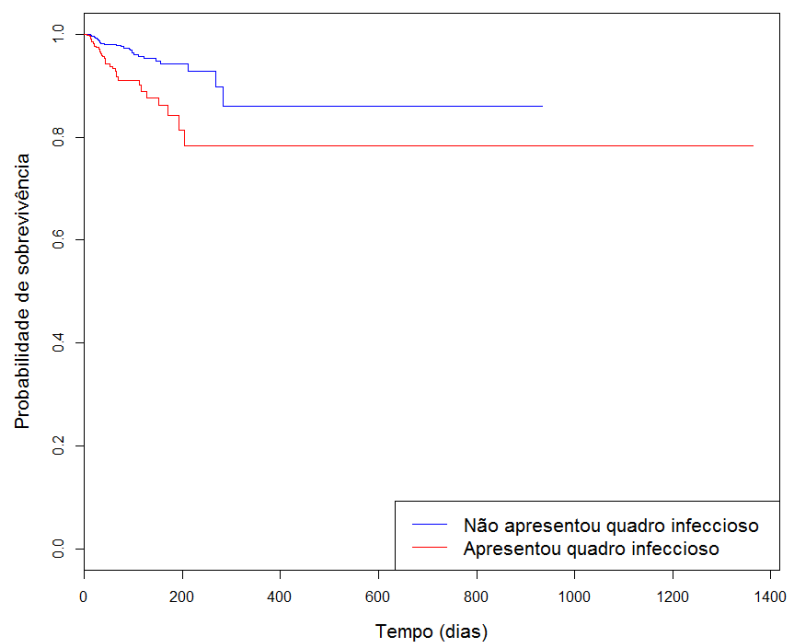
Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 8: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier por icterícia.



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 9: Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier por quadro infeccioso.



Fonte: Elaborado pelo autor

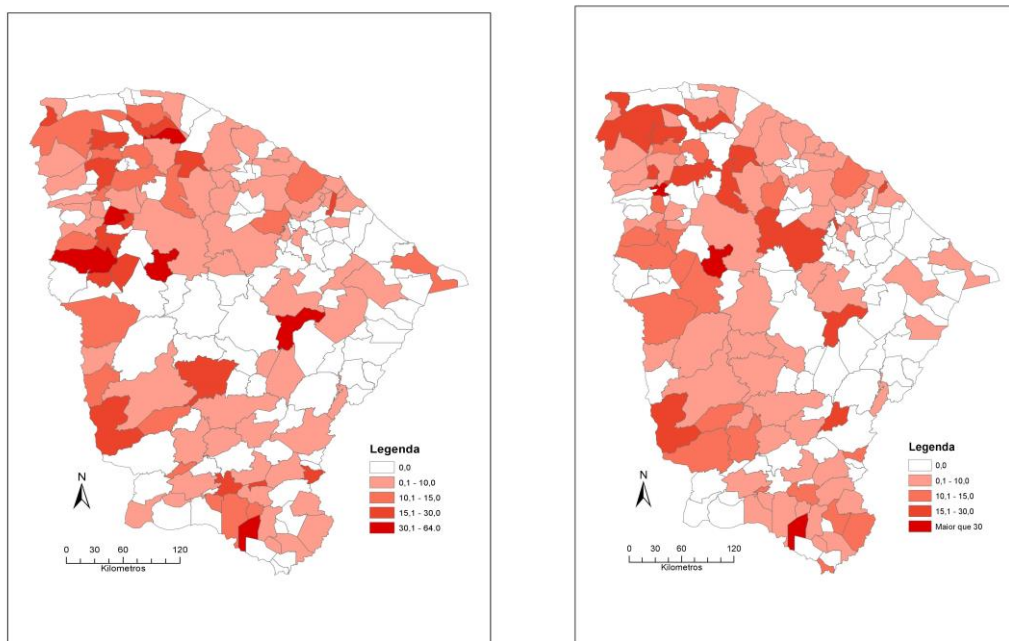
Ao observar os gráficos 5 a 9, evidencia-se que pacientes que apresentaram edema têm aproximadamente 109,1% a mais de risco de óbito, os pacientes que apresentaram quadro

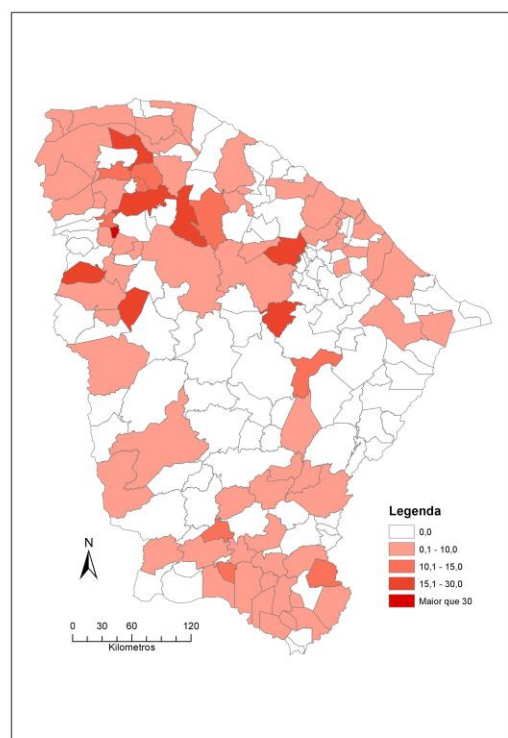
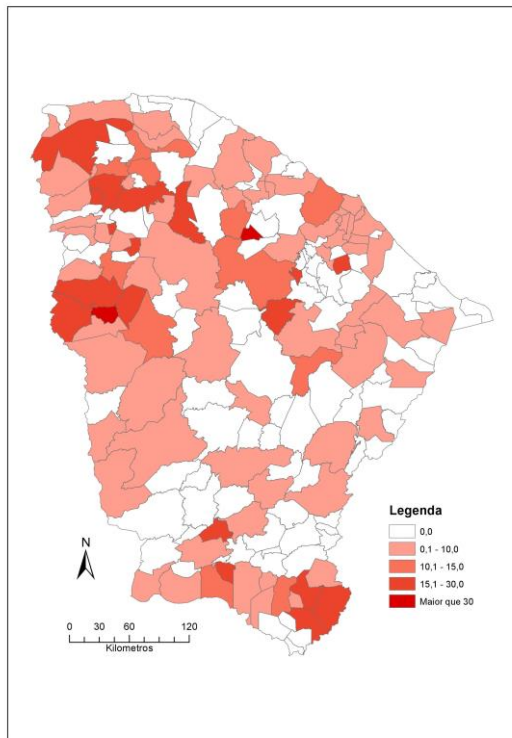
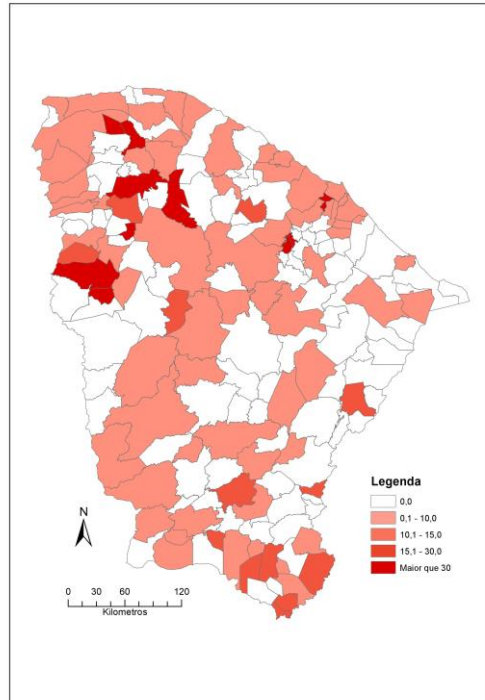
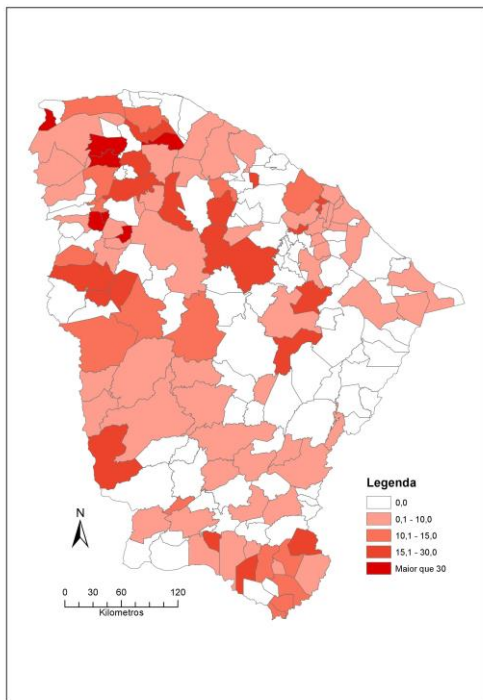
infeccioso possuem aproximadamente 123,11% a mais de chance de óbito, os pacientes que apresentaram algum fenômeno hemorrágico aumentam suas possibilidades de vir a óbito em 86,1%, já os pacientes que apresentaram icterícia têm 131,12% mais risco de óbito e os pacientes que tiveram o tipo de entrada: “Transferência” possuem 185,61% mais risco do que os pacientes que tiveram entrada do tipo: “Recidiva” e “casos novos”, onde esses dois tipos foram considerados estatisticamente iguais quanto a influência no óbito. As demais variáveis não apresentaram influência significativa no tempo até óbito dos pacientes infectados com leishmaniose visceral.

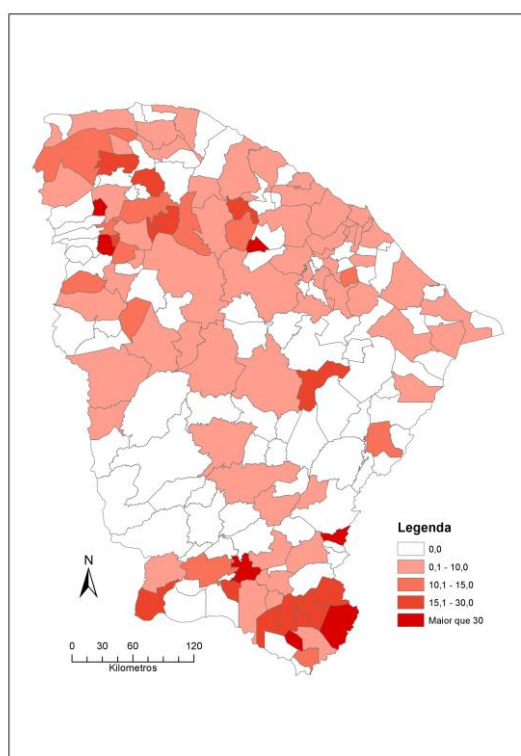
5.3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO CEARÁ (2007 a 2015)

A figura 3 apresenta a distribuição espacial da LV no período de 2007 a 2013. Verifica-se que a LV tem ampla distribuição entre os municípios cearense, envolvendo municípios de norte a sul do estado.

Figura 3: Distribuição espacial da incidência de leishmaniose visceral no estado do Ceará de 2007 a 2013.

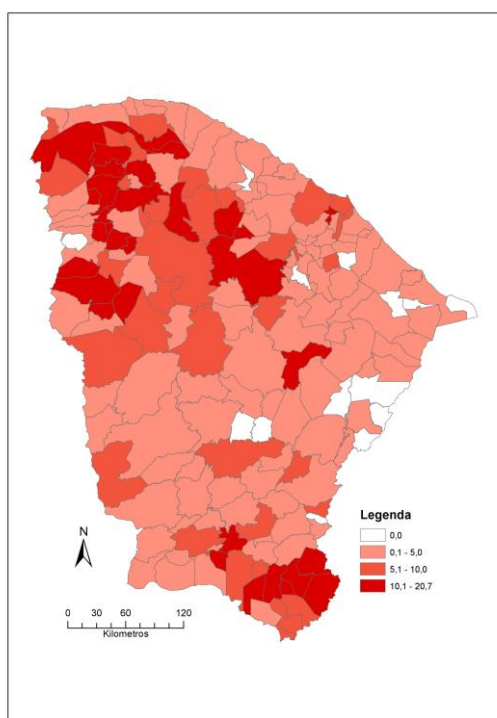






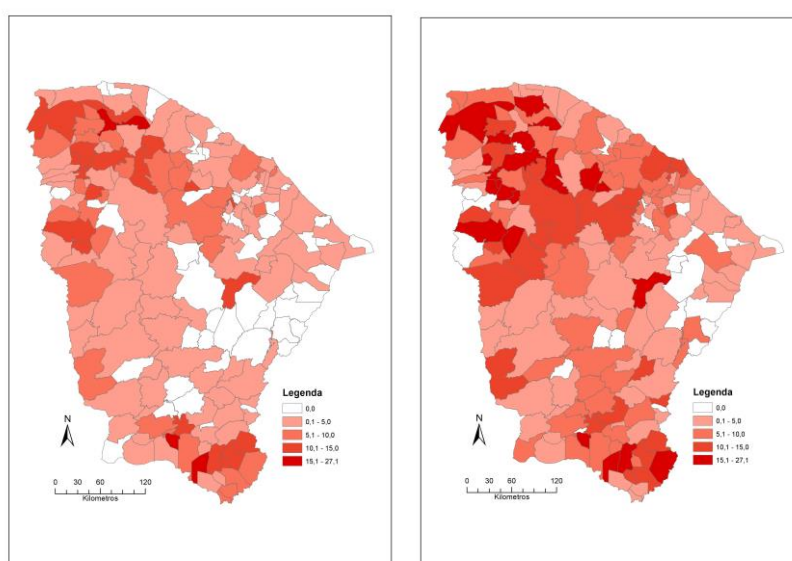
A figura 4 apresenta a incidência média de LV no estado do Ceará, verifica-se que a região norte e sul do estado são as regiões cearenses com municípios com as maiores incidências, entre 10 e 20 casos/ 100.000 habitantes.

Figura 4: Distribuição espacial da incidência de leishmaniose visceral média no estado do Ceará de 2007 a 2013.



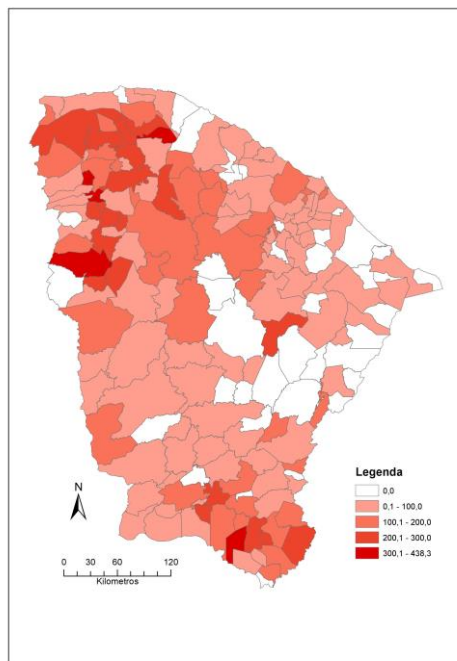
Verifica-se na figura 5 dois mapas, o primeiro com a incidência de LV no sexo feminino e o segundo com a incidência no sexo masculino, percebe-se que a incidência no sexo masculino é superior ao feminino, embora a distribuição por sexo no estado do Ceará sejam semelhantes.

Figura 5: Distribuição espacial do coeficiente de Leishmaniose Visceral por sexo nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



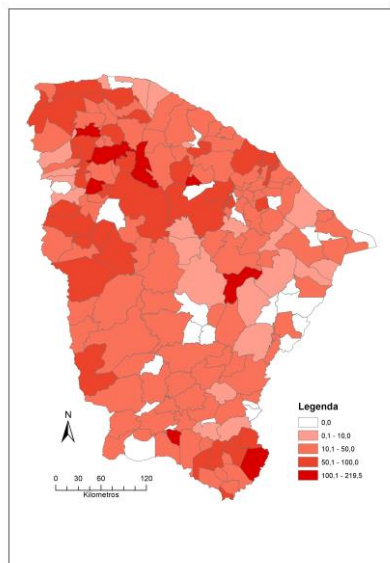
Os casos de LV em menores de 15 anos no estado do Ceará se concentram principalmente em quatro municípios de Morrinhos, Mucambo, Frecheirinha e Ipueiras na região norte, e em Barbalha na região sul. A incidência variou nestes municípios de 300,1 a 438,3 casos nesta faixa etária por 100 mil habitantes.

Figura 6: Distribuição espacial da incidência de Leishmaniose Visceral na faixa etária menores de 15 anos nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



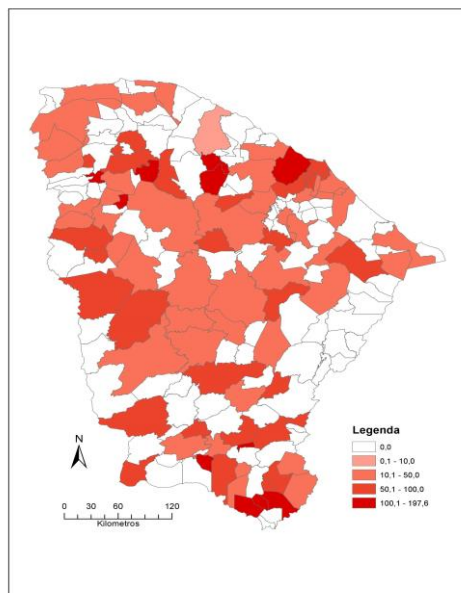
A incidência de LV na faixa etária de 15 a 59 anos (figura 7), possui ampla distribuição no estado, concentra-se com maiores incidências, 100,1 a 219,5 casos por 100 mil/habitantes, nos municípios da região norte, como Sobral, sul, como Mauriti e central do estado, Banabuiú.

Figura 7: Distribuição espacial da incidência de Leishmaniose Visceral na faixa etária de 15 a 59 anos nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



A distribuição dos casos de LV em maiores de 60 anos apresentada na figura 8 revela que esta população apresenta menor distribuição entre municípios cearenses, embora as existam municípios na reunião norte e sul com incidência que variou de 100,1 a 197,6 casos por 100 mil habitantes, bem como o município de Caucaia, na região metropolitana de Fortaleza.

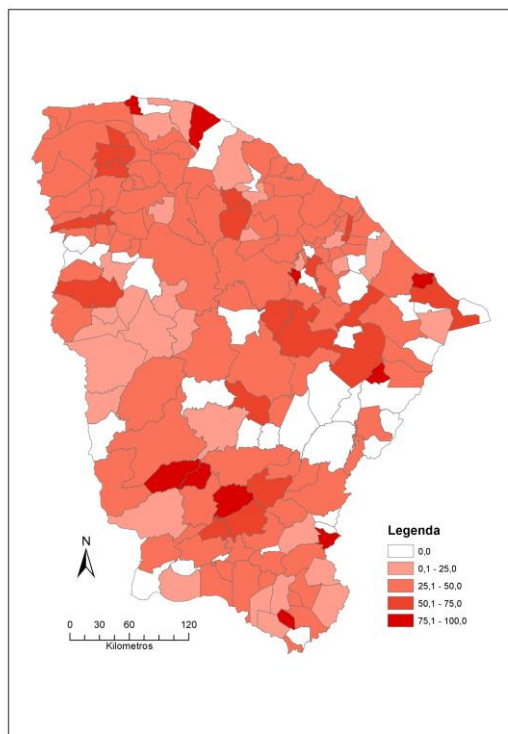
Figura 8: Distribuição espacial da incidência de Leishmaniose Visceral na faixa etária maiores de 60 anos nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



O exame parasitário foi realizado em grande parte dos municípios cearenses, entre os quais pode-se destacar com maior proporção de utilização, os municípios de Porteirias, Ipaumirim, Jucás, Arneiroz, Catarina, São João do Jaguaribe, Fortim, Aratuba, Itarema e

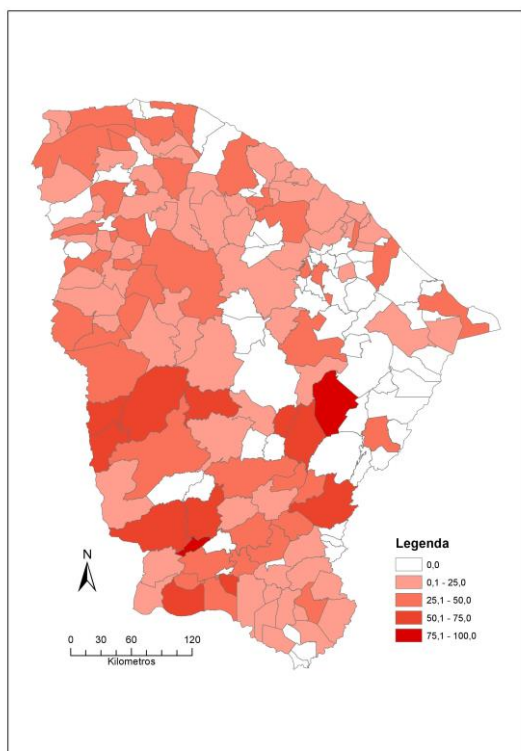
Jijoca de Jeriquaçu. Por outro lado, existem municípios que a proporção de realização de exame parasitário foi zerada, esta situação aconteceu em especial na região central do estado do Ceará.

Figura 9: Distribuição espacial da proporção de realização de exame parasitário para leishmaniose visceral nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



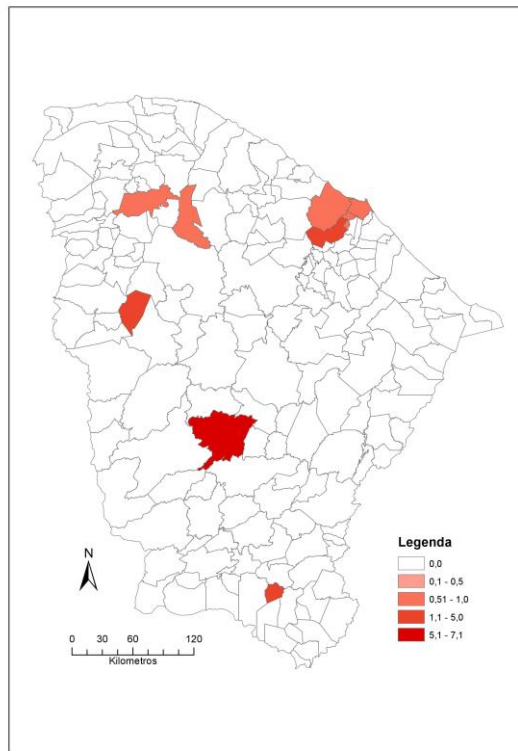
A figura 10 apresenta a distribuição espacial da proporção de realização de exame IFI no estado do Ceará. Verifica-se a partir da ilustração que a realização do IFI, apesar de ter uma distribuição entre os municípios cearenses, existem locais, como a região leste do estado em que a proporção de realização de IFI é zero, enquanto a maior proporção de realização deste foi entre 75,1 e 100 exames em somente dois municípios, Jaguaratama e Antonina do Norte.

Figura 10: Distribuição espacial da proporção de realização de exame IFI para leishmaniose visceral nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



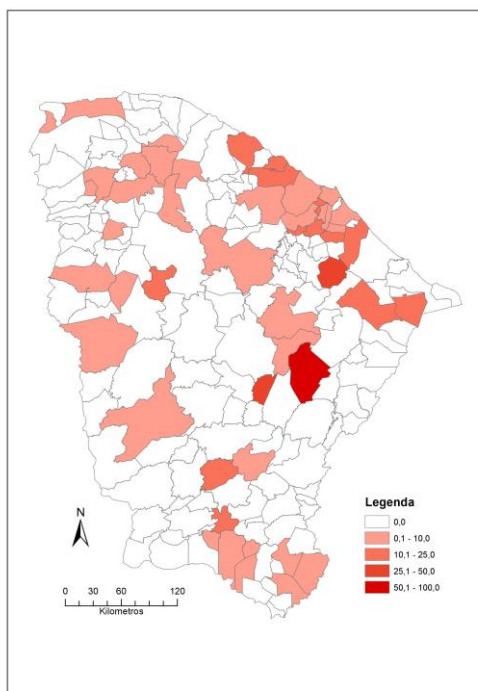
Verifica-se que a proporção de abandono de tratamento para LV nos municípios cearenses é pequena, de no máximo 7,1 no município de Mombaça no período estudado, os municípios de Sobral, Maracanaú, Fortaleza, Maranguape, Nova Russas e Juazeiro do Norte apresentaram uma proporção de abandono menor ou igual a 5,0. E os demais municípios cearenses apresentaram a proporção de abandono igual a zero.

Figura 11: Distribuição espacial da proporção de abandono do tratamento para leishmaniose visceral nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



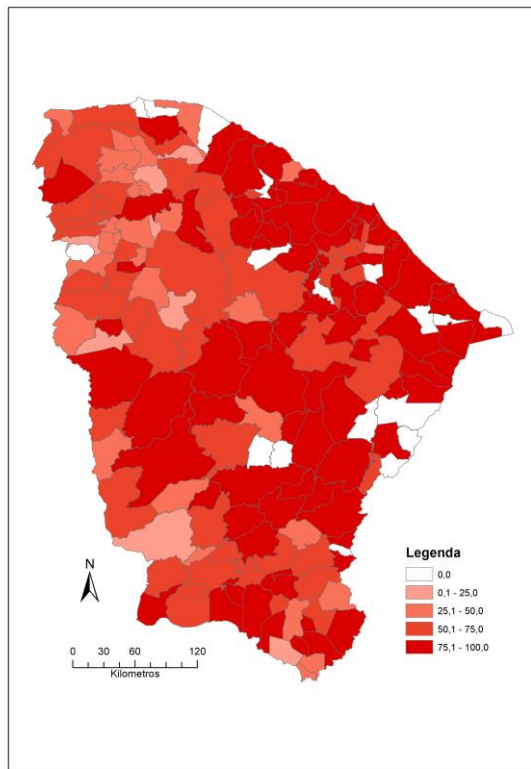
Grande parte dos municípios cearenses não apresentaram coinfeção da LV com o HIV, entretanto o município que merece destaque pois apresentou a maior proporção de casos de coinfeção foi Jaguaratama, na região central do estado, com 50,1 a 100 casos.

Figura 12: Distribuição espacial da proporção de coinfeção da leishmaniose visceral com HIV nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



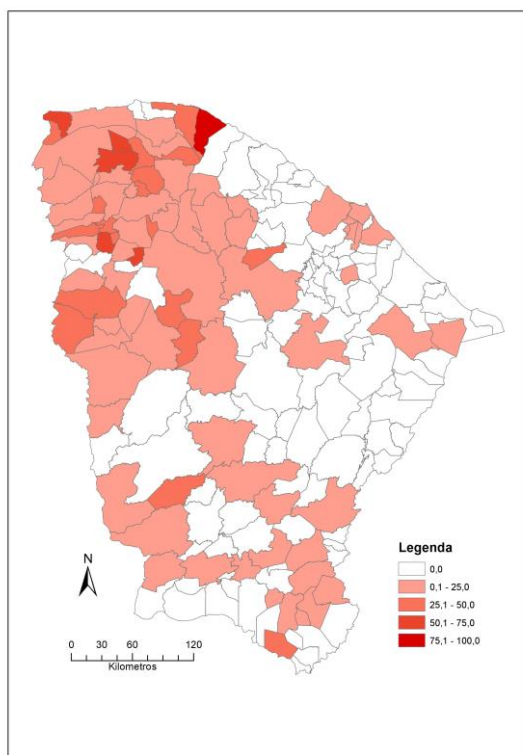
A maior proporção de cura, entre 75,1 e 100, está presente em municípios que compõem todas as regiões do estado, demonstrando a partir da figura 13 que o estado do Ceará possui uma extensa proporção de cura por LV.

Figura 13: Distribuição espacial da proporção de cura da leishmaniose visceral nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



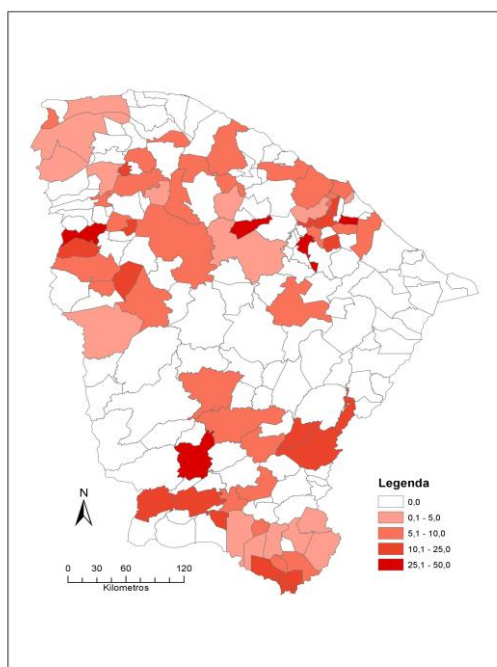
A figura 14 apresenta a distribuição espacial da proporção de transferências de casos de LV, verifica-se que a região norte do estado é onde ocorre a maior quantidade de transferências, em especial no município de Itarema, com uma proporção de 75,1 a 100 casos. Constata-se ainda uma grande área de proporção de transferência igual a zero.

Figura 14: Distribuição espacial da proporção de transferências de casos de LV nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



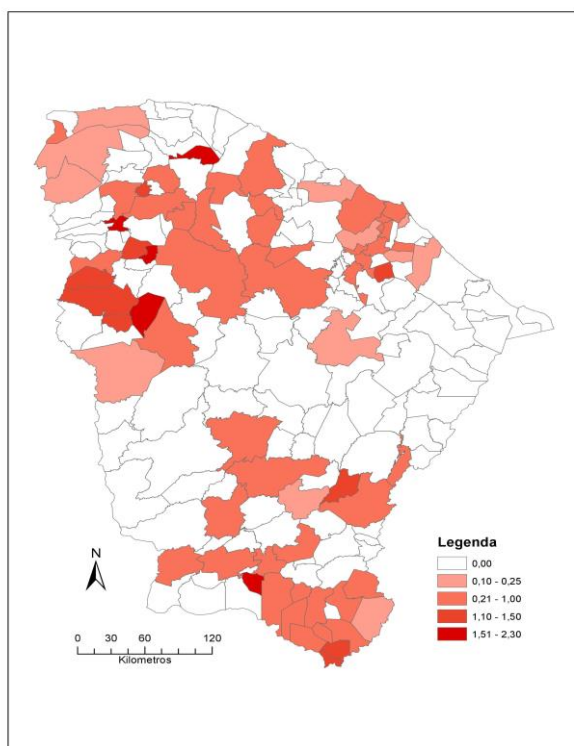
A distribuição espacial apresentada na figura 15 demonstra que a proporção de óbitos por LV no Ceará se concentra na região norte e sul do estado. Verifica-se que vasta área da figura apresenta proporção de óbitos por LV igual a zero, entretanto merece destaque os cinco municípios que apresentam esta proporção de 25,1 a 50, Horizonte na região metropolitana de Fortaleza, Baturité e Paramoti. Além de Guaraciaba do Norte e Saboeiro.

Figura 15: Distribuição espacial da proporção de óbito por leishmaniose visceral nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



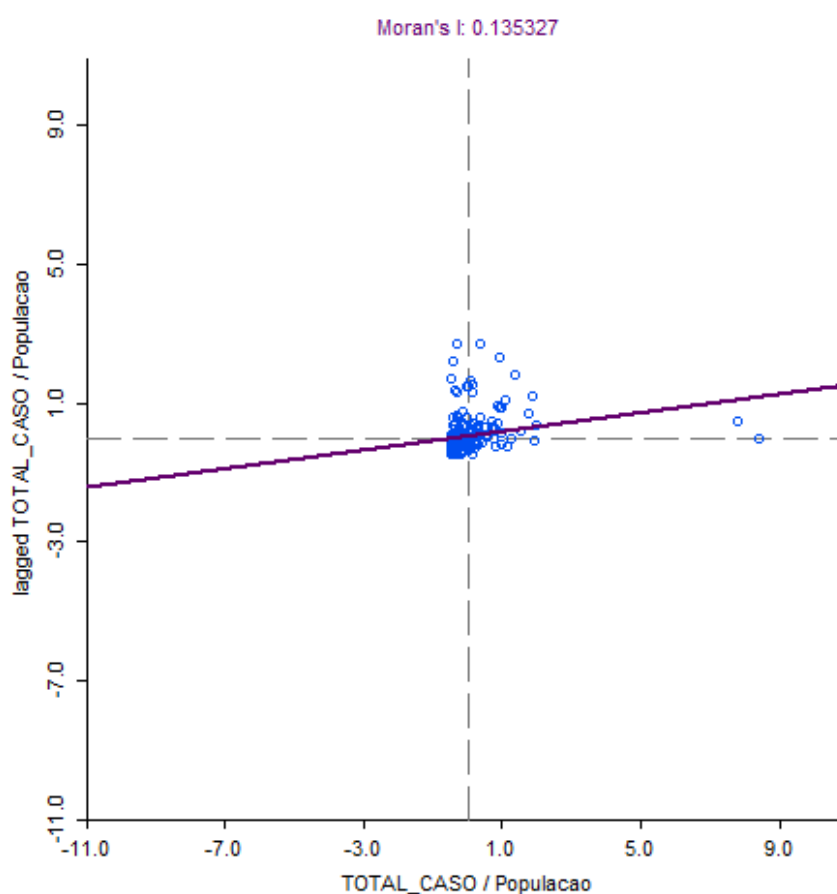
A distribuição do coeficiente de mortalidade por LV nos municípios cearenses é apresentado na figura 16. Verifica-se que a região leste do estado apresenta coeficiente de mortalidade zerado no período estudado.

Figura 16: Distribuição espacial da coeficiente de mortalidade por LV nos municípios do estado do Ceará, 2007 a 2015.



Em relação a análise de autocorrelação espacial pode perceber na figura 17 que o índice global de Moran apresentou uma associação espacial positiva ($I = 0,135327$), ou seja, há indícios de que a taxa de incidência de casos de leishmaniose visceral em um município, seja correlacionada no espaço com o valor médio da taxa de ocorrências nos municípios vizinhos.

Figura 17: Diagrama de espalhamento de Moran da taxa de incidência de LV no Ceará.



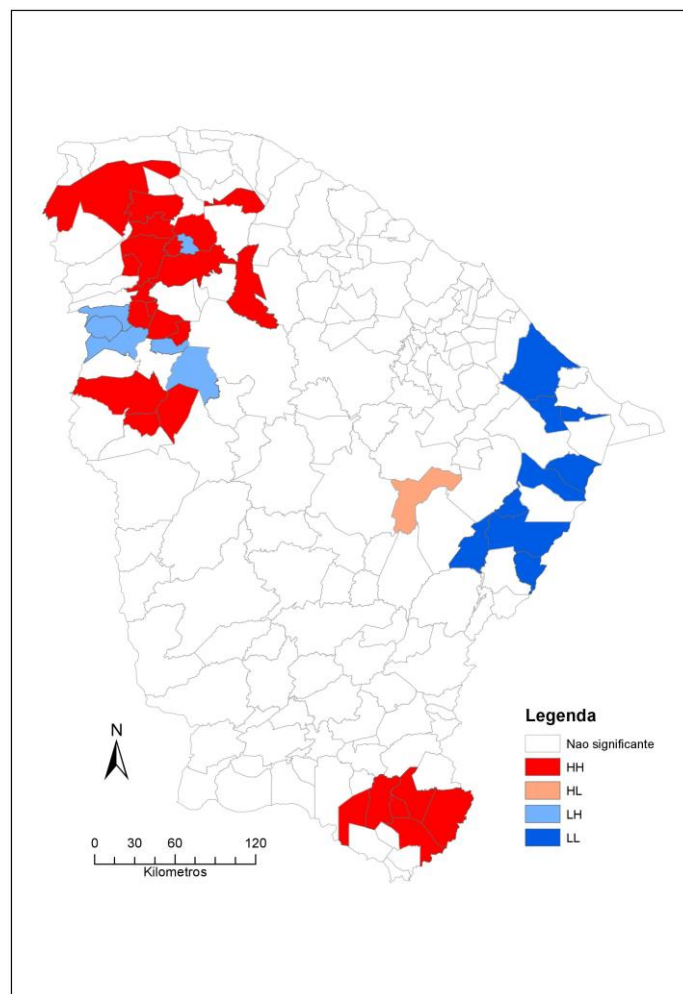
Fonte: elaborado pelo autor

Verifica-se que o cálculo apresentado no diagrama de espalhamento de Moran da taxa de incidência de LV no estado do Ceará é estatisticamente significativo.

Para ilustrar a distribuição espacial da LV o diagrama de espalhamento de Moran, da taxa de incidência de leishmaniose visceral no estado do Ceará, demonstra que a taxa de incidência de casos em um município está correlacionada no espaço com o valor médio da taxa de ocorrências nos municípios vizinhos. Portanto, indica que há autocorrelação espacial muito significativa, podendo ser percebida a dependência espacial entre os municípios com áreas mais críticas, ou seja, com altas taxas de significância, conforme descrição da figura 18.

Analisando o *Moran-map* (Figura 18), pode-se perceber a formação dos quatro tipos de *clusters*: High- High (alto-alto), Low-Low (baixo-baixo), High-Low (alto-baixo) e Low-High (baixo-alto).

Figura 18: *Moran map* da taxa de incidência de leishmaniose visceral no Ceará.



Fonte: elaborado pelo autor

Os agregados alto-alto estão presentes nas regiões norte e sul do estado. São formados pelos municípios de Granja, Uruoca, Coreaú, Alcântaras, Mucambo, Pacujá, Graça, Reriutaba, Varjota, Sobral, Massapê, Morrinhos, Nova Russas, Ararendá, Missão Velha, Abaiara, Barbalha, Milagres, Mauriti e Brejo Santo.

Por outro lado, os clusters baixo-baixo, são municípios com taxa de incidência de LV e média dos vizinhos abaixo da média global, estão concentrados na região leste do estado e são

representados pelos municípios de Beberibe, Palhano, Itaíçaba, Quixeré, Limoeiro do Norte, São João Jaguaribe, Alto Santo, Potiretama e Jaguaribara.

O município de Banabuiú foi o único município do estado classificado alto-baixo, já que possui um comportamento inverso ao de seus vizinhos, apresenta taxa de incidência de leishmaniose visceral acima da média, no entanto é cercado por vizinhos cuja média é abaixo da média global.

Existem ainda, municípios que foram classificados como clusters baixo-alto, ou seja, valores baixos para taxa de incidência, em meio a vizinhos com valores altos, caso dos municípios de Meruoca, Hidrolândia, Pires Ferreira, Guaraciaba, Carnaubal, São Benedito.

6 DISCUSSÃO

6.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO CEARÁ

O presente estudo demonstra uma linha de tendência que evidencia a diminuição de casos de LV no Ceará no período estudado. Outros estudos demonstram o inverso, com a doença em expansão no tempo e no espaço, com aumento do número de municípios afetados e do número de óbitos. Entre os estados mais acometidos encontram-se o Maranhão, Minas Gerais, Ceará, Tocantins, Bahia, Piauí, Pará, Mato Grosso do Sul e São Paulo (CARDIM et al., 2013). O Brasil é, atualmente, responsável por cerca de 90% dos casos na América Latina (BRASIL, 2017).

Verifica-se neste estudo que o perfil dos pacientes acometidos por LV no Ceará correspondem a indivíduos do sexo masculino na faixa etária adulto, maiores que 20 anos, de cor parda e de escolaridade não aplicável e residentes na zona urbana. Semelhante fato foi evidenciado por Barbosa (2013) que encontrou no Rio Grande do Norte a população de 20-39 anos como a de maior prevalência, embora as taxas naquele estado também as taxas em crianças sejam elevadas, como foi encontrado neste estudo.

Dantas-Torres (2006) ao avaliar a situação epidemiológica da leishmaniose visceral em Pernambuco, mostra que a doença possui ampla distribuição geográfica no estado, de modo geral ocorreu de forma semelhante ao encontrado no estado do Ceará, com predominância no sexo masculino, raça parda e baixa escolaridade, com expansão e urbanização da doença especialmente onde as condições socioeconômicas são desfavoráveis, indicando um padrão semelhante à maioria dos focos no Brasil.

Com relação ao gênero, raça e escolaridade o resultado equivalente foi registrado por Fontoura e Nascimento (2016) ao avaliarem a ocorrência de leishmaniose visceral no Tocantins demonstram que os indivíduos mais acometidos são do sexo masculino e pardos. Todavia, quando considerada a faixa etária, os mais afetados são as crianças, no presente estudo as crianças foi o segundo grupo mais acometido. Nos adultos o nível de escolaridade foi identificado como até o 4º ano do Ensino Fundamental.

Ao considerar a idade, diferente do que está descrito na literatura na qual as maiorias das pesquisas realizadas no Brasil apontam para maior ocorrência de casos de LV em crianças. No Ceará, foi encontrado neste estudo, a porcentagem de 41,05% para os casos que ocorreram em crianças com idade de 0-12 anos, mas 52,30%, ou seja, maiores percentuais foram registrados em adultos maiores de 20 anos. Em estudo anterior, Cavalcante e Vale (2014), também encontraram a idade adulta como a faixa etária mais acometida no estado Ceará.

Embora a doença na sua forma clássica acometa pessoas de todas as idades e que em alguns focos exista uma tendência de modificação na distribuição dos casos por grupo etário, com ocorrência de altas taxas também no grupo de adultos jovens. Muitos estudos (MAIA-ELKHOURY et al., 2008; WERNECK, 2010; MARCONDES, BARBOSA E COSTA, 2013; ROSSI, 2013; BRASIL, 2017) sugerem que é na faixa etária de 0 a 15 anos que se observa a maior casuística da doença, como padrão típico da LV na Américas.

Este fato também foi confirmado por Silva e Gaioso (2013) ao mostrar que a leishmaniose acomete principalmente crianças, especialmente as desnutridas, com maior prevalência entre 1 e 9 anos de idade.

Este estudo evidenciou que as crianças do sexo feminino são mais acometidas por LV, enquanto no estudo de Teles et al (2014) mostram que crianças menores de 5 anos de cor parda e sexo masculino foram as mais atingidas.

Este cenário é encontrado por Evangelista e Sibajev (2012) ao descrever as características epidemiológicas da LV no estado de Roraima, mostram que houve predomínio em indivíduos do sexo masculino, na faixa etária entre 1 e 4 anos de idade, porém com maior número de casos registrados entre populações indígenas.

Bem como, foi observado no Tocantins por Fontoura, Fontoura e Nascimento (2016), onde 57% dos indivíduos eram do sexo masculino, 13% eram crianças menores de 1 ano e 35% tinham entre 1 e 4 anos.

A frequência da leishmaniose visceral em menores de 5 anos também foi verificada no estudo de Xavier-Gomes et al (2009) realizado em Minas Gerais, no qual 74,5%

das crianças com LV tinham até esta idade, assim como no estudo desenvolvido em Alagoas por Pedrosa e Rocha (2004) que observaram que 55,3% dos indivíduos acometidos pela doença estavam abaixo dos 5 anos. No estudo de Queiroz et al (2004) também predominou nos primeiros cinco anos de vida, faixa etária de 68,2% dos doentes com LV.

O estudo de Dantas–Torres (2006) mostra que em Pernambuco as crianças também têm sido mais frequentemente afetadas pela doença. Outra pesquisa pioneira realizada por Pereira et al (1985) descreve alguns aspectos da epidemiologia da LV neste mesmo estado, no período de 1934 a 1984, mostra que 68,5% dos casos foram registrados em crianças menores de 9 anos.

Segundo Marcondes e Rossi (2013) esse padrão é verificado na maioria dos estados, com crianças de até 9 anos de idade sendo mais acometidas pela leishmaniose, compreendendo 41,9% dos casos humanos no país. Brito et al (2014) mostram que a leishmaniose visceral está distribuída no país entre os vários grupos etários, porém ocorre mais frequentemente entre as crianças com idade inferior a 10 anos.

Para Silva e Gaioso (2013) uma justificativa possível para a predileção da doença na infância está ligada ao fato deste grupo ser particularmente suscetível à infecção e à progressão para estados mórbidos, em função da imaturidade do seu sistema imunológico. Além disso, existe ainda a desnutrição frequente em grupos populacionais de baixa condição socioeconômica.

Cerbino Neto et al (2009) relatam que um dos fatores determinantes para a manifestação da LV em pessoas infectadas, assim como sua gravidade, é a imunorregulação. O controle da infecção com o indivíduo mantendo-se assintomático é obtido por meio de resposta imune celular mediada por células T, cuja resposta é comprometida pela má nutrição, um dos fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Além deste, outros fatores associados a manifestações após a infecção é a idade jovem, sexo masculino e exposição à elevada carga parasitária.

6.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E DE ACOMPANHAMENTO DOS CASOS DE LV NO ESTADO DO CEARÁ

O presente estudo demonstrou que os sintomas mais recorrentes para a leishmaniose visceral é febre, aumento do baço e fraqueza. Os fenômenos hemorrágicos ocorreram em menor frequência. Barbosa e Costa (2013) evidenciaram que os principais achados foram febre, palidez, hepatomegalia e esplenomegalia. Alvarenga et al (2010) refere

palidez, hepatomegalia e esplenomegalia como os sintomas iniciais da doença, estes achados são semelhantes ao presente estudo.

A coinfeção com o HIV esteve presente em 6,49% dos casos. Todavia, apesar de, ao longo do tempo, a LV vir ganhando importância como infecção oportunística a maioria das pessoas não apresentou coinfeção com o vírus HIV (69,79%). Considerando a coinfeção com o HIV um elevado número de casos possuem a coinfeção, os resultados que convergem com Araújo et al (2016), no estado de Pernambuco, a coinfeção com o vírus da HIV ocorreu em 14,5% dos casos.

Embora Gonçalves (2010) tenha mostrado que Fortaleza apresentou uma tendência de aumento dos casos de coinfeção LV-HIV, a situação sorológica do paciente em relação ao HIV foi ignorada em 23,72% dos casos de LV estudados.

Além disso, este estudo demonstrou que as chances de coinfeção LV-HIV nas variáveis sexo, escolaridade, zona de moradia, diagnóstico parasitológico, outros diagnósticos imunológicos, tipo de entrada, critério de confirmação e evolução foram estatisticamente diferentes. Portanto, revelando que apesar do perfil não diferir da LV na maioria das variáveis, pois são indivíduos do sexo masculino, baixa escolaridade, residentes na zona urbana, com diagnóstico parasitológico e outros imunológicos, possuem maior entrada do tipo recidiva e com uma evolução com pior prognóstico e abandono do tratamento.

Os resultados de Sousa-Gomes et al (2011) sobre coinfeção LV-HIV convergiram com achados deste estudo, no que se refere a sexo, onde predominou o masculino, ser de baixa escolaridade e de área urbana, portanto, o perfil dos pacientes coinfectados por LV-HIV não difere daqueles com leishmaniose clássica, à exceção da letalidade.

Ao verificar todos os casos de leishmaniose visceral no Ceará do período de 2007 a 2015, segundo o tipo de entrada, critério de confirmação, autoctonia, os resultados deste estudo mostram que a maioria dos casos foram transmitidos dentro do próprio município. Quanto ao tipo de entrada, a maioria eram ocorrências novas, seguido de recidivas e transferência. As maiores das pessoas tiveram a confirmação da doença através do exame laboratorial a confirmação clínico-epidemiológica ocorreu em menor proporção, abaixo de 12%.

Números similares ao encontrado em outros estudos como descrito por Silva e Gaioso (2013), que mostra que 91,8% de LV foram casos novos, 2, 5% recidivas e 1,6% transferências de outros municípios do estado. Excluindo os ignorados, observaram 95,8% de casos novos. A autoctonia foi registrada em 86,0% dos casos. Os critérios para confirmação

do diagnóstico, 88,8% das pessoas tiveram a confirmação através do critério laboratorial, enquanto 11,2% foram confirmados pelo clínico-epidemiológico.

O estudo de Araújo et al (2016) mostrou uma realidade diferente da encontrada no estado do Ceará em relação ao critério de confirmação, pois diagnóstico foi confirmado na maioria dos casos por critério clínico e epidemiológico (59,4%).

Ao verificar a evolução do caso, percebe-se que no Ceará a maioria dos casos evoluíram para cura (73,75%), raros foram os pacientes que abandonaram o tratamento (0,60%). A transferência ocorreu em 7,58% dos pacientes e a evolução do caso foi ignorada 10,27%. Além disso, os óbitos por LV ocorreram em 6,02% dos pacientes e o 1,78% dos pacientes com LV morrem em decorrência de outras causas.

Achados deste estudo se assemelham aos de Silva e Gaioso (2013), onde 64,3% evoluíram para cura, sendo registrados 1,8% de abandono. A taxa de óbitos por LV foi de 3,9% e 1,2% de óbitos por outras causas. Bem como aos de Araújo et al (2016) que 78,3% dos casos de LV evoluíram para cura e Barbosa (2013) em que 80% dos pacientes evoluíram para cura, além de Barbosa et al (2014) que descreveram uma evolução para cura em 62,5% dos casos, 0,6% de abandono, 7,1% de transferências, 10,6% de óbitos por LV e 6,9% de óbitos por outras causas a evolução do caso foi ignorada em 12% dos pacientes.

Ao avaliar a frequência dos casos de leishmaniose visceral, segundo o diagnóstico, o presente estudo mostra que no Ceará, no período de 2007 a 2015, a maioria das pessoas não realizou o exame parasitológico (mais de 50%), sendo que, daquelas que realizaram o referido exame 36,20% tinham diagnóstico parasitológico positivo. No que diz respeito ao diagnóstico imunológico, 77,83% das pessoas não realizaram IFI. 50,52% dos infectados com a doença tiveram resultado positivo para outros tipos de exames imunológicos, estes achados se assemelham com outros estudos (SILVA E GAIOSO, 2013; BARBOSA et al, 2014)

Barbosa e Costa (2013) destacam que a identificação precoce das características laboratoriais e clínicas no atendimento ao paciente são de fundamental importância para reduzir a mortalidade por meio de medidas profiláticas e terapêuticas eficazes em tempo oportuno.

Dentre as complicações que podem advir da LV, o quadro infeccioso e hemorrágico, são os que merecem maior atenção segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a), fato que também foi evidenciado na análise de sobrevivência deste estudo. Mesmo com as altas taxas de cura, portanto, com alta taxa de sobrevivência, indivíduos que apresentaram outras variáveis, além do quadro infeccioso e hemorrágico, tiveram sobrevida

menor. O paciente possuir edema, icterícia ou ter o tipo de entrada transferência possuíram maiores chances de vir a óbito que pacientes que não apresente uma destas variáveis.

Os resultados deste estudo convergem com outros estudos (ALVARENGA et al, 2010; BARBOSA et al, 2014) que realizaram análises de sobrevivência com pacientes em tratamento para LV e em pacientes com coinfeção LV-HIV e inferiram que a presença de comorbidades pioram o prognóstico da doença.

6.3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO CEARÁ (2007 a 2015)

Diversos estudos, a exemplo de Saraiva et al (2009), Kawa et al (2010), Werneck (2010), Alves, Florenzano e Pereira (2010), Carvalho e Nascimento (2012), Furtado et al (2015), Venâncio et al (2015), Fontoura et al (2016), realizaram análises por meio de técnicas de geoprocessamento para definir as áreas de risco para ocorrência de agravos e sua relação com determinantes socioambientais.

O estudo de Cardim et al (2016) ao analisar a expansão da leishmaniose visceral em São Paulo, detectou que esta vem ocorrendo no sentido oeste-leste, com destaque para o papel das rodovias neste processo. A análise espacial e temporal mostrou, em diferentes espaços e períodos de tempo, uma ciclicidade na ocorrência da doença.

No Ceará, durante o período estudado, a distribuição da LV envolveu cidades importantes do ponto de vista populacional, econômico e pólos de saúde, como Sobral e Barbalha. A distribuição da LV no estado é ampla, esteve presente em grande parte dos municípios cearenses ao longo do período estudado.

Destaca-se a identificação da alta incidência de LV nos municípios Granja, Uruoca, Coreaú, Alcântaras, Mucambo, Pacujá, Graça, Reriutaba, Varjota, Sobral, Massapê, Morrinhos, Nova Russas, Ararendá, Missão Velha, Abaiara, Barbalha, Milagres, Mauriti e Brejo Santo. Cavalcante e Vale (2014) demonstram que aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral no Ceará no período de 2007 a 2011, apontam que, dos 184 municípios, 16 apresentavam transmissão intensa da doença, 23 transmissão moderada e 123 transmissão esporádica.

Ao realizar a distribuição dos casos de LV em relação ao sexo percebe-se que a que a incidência de LV em pessoas do sexo feminino é inferior as do sexo masculino nos municípios cearenses, este achado condiz com o encontrado em outros estudos (FONTOURA,

FONTOURA E NASCIMENTO, 2016; EVANGELISTA E SIBAJEV, 2012; CEBINO NETO et al, 2009), pessoas do sexo masculino como os que mais são acometidos por LV.

Os cinco municípios cearenses, Morrinhos, Mucambo, Frecheirinha, Ipueiras e Barbalha possuem as maiores taxas de incidência em menores de 15 anos. Entre 15 e 59 anos verifica-se que a distribuição é ampla e semelhante entre os municípios, mas Sobral, na região norte, Mauriti na região sul e Banabuiú na região central se destacam com altas incidências nesta faixa etária, já entre os idosos a incidência ocorre em menor escala, consequentemente há uma menor distribuição entre os municípios cearenses. Cavalcante e Vale (2014) destaca que os adultos cearenses são mais acometidos por LV, Brasil (2017) revela que a faixa etária de maior casuística no país são os menores de 15 anos.

A realização dos exames para confirmação diagnóstica possui ampla distribuição no estado do Ceará, a realização de exame parasitológico possui uma maior distribuição no estado quando comparado ao IFI, mas a região central-leste por ter menores taxas de incidência consequentemente foram as regiões com menores proporções de realização destes exames. Para a Organização Mundial de Saúde, o início da terapêutica específica de forma tardia é um fator que piora o prognóstico. Assim, quanto mais precocemente for estabelecido o diagnóstico e instituído o tratamento, maior a chance de recuperação dos pacientes.

Assim como em outros estudos (BARBOSA et al, 2014; Silva e Gaioso, 2013) o abandono de tratamento no estado do Ceará é pequeno, a proporção de abandono foi de 7,1 em Mombaça e menor ou igual a 5,0 nos municípios de Sobral, Maracanaú, Fortaleza, Maranguape, Nova Russas e Juazeiro do Norte.

Nesta pesquisa ao se fazer a distribuição espacial dos casos de coinfeção LV-HIV no estado do Ceará percebe-se que Jaguaratama na região central concentra a maior proporção de casos desta coinfeção. Verifica-se que a incidência de coinfeção LV-HIV está presente em todas as regiões do estado em menor proporção, mas em menor proporção na região leste, dois municípios apresentam proporção desta coinfeção, Jaguaruana e Russas. Em Fortaleza (CE), pesquisa realizada por Gonçalves (2010), utilizando o geoprocessamento, mostra uma tendência de aumento dos casos de coinfeção LV-HIV.

Bravo (2016) que realizou o geoprocessamento da coinfeção tuberculose-HIV no estado do Ceará e verificou a formação de *clusters* desta coinfeção em Fortaleza, na região metropolitana e no litoral leste do estado. Neste estudo, percebe-se que coinfeção LV-HIV difere da tuberculose-HIV na região leste do estado, pois a coinfeção LV-HIV não tem significância estatística para a região, onde existe um *cluster* de coinfeção tuberculose-HIV.

A infecção da leishmaniose visceral e do vírus da imunodeficiência humana é considerada de grande importância para a Saúde Pública, especialmente devido à sua magnitude e expansão geográfica. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, ambas as infecções estão entre os eventos de maior relevância no mundo (OMS, 2017b).

A proporção de cura da LV é alta, esteve presente em todas as regiões do estado. A proporção de transferências ocorrem em sua maioria na região norte, especialmente em Itarema, nas demais regiões do estado existem muitos municípios com proporção de transferências iguais a zero, estes achados condizem com outros estudos (BARBOSA et al, 2014; BARBOSA, 2013; SILVA E GAIOSO, 2013).

No presente estudo, as maiorias dos óbitos por leishmaniose estão concentrados nos municípios com alto percentual de casos da doença, em municípios localizados no Norte e Sul do estado. A proporção de óbitos é baixa na maioria dos municípios, Horizonte, Baturité, Mauriti, Guaraciaba do Norte e Saboeiro merecem destaque por apresentarem as maiores proporções de óbito por LV. Martins-Melo et al (2014) verificaram a mortalidade por LV no Brasil, e revelaram que os óbitos em decorrência da leishmaniose visceral ocorrem em sua maioria em hospitais e nas capitais brasileiras.

A análise de autocorrelação espacial, por meio do Índice Global de Moran, apresenta associação espacial positiva, ou seja, aponta indícios de que a taxa de incidência de casos de leishmaniose em um município, seja correlacionada no espaço com o valor médio da taxa de ocorrências nos municípios vizinhos. O mapa de significância da autocorrelação espacial local de Moran, para a taxa de incidência de LV mostra que há municípios que possuem dependência espacial com significância, portanto, autocorrelações espaciais locais muito significativas.

Mesmo com a presença de subnotificação e ausência de registros, os dados encontrados neste estudo evidenciam um padrão da LV no estado do Ceará, onde há formação de todos os tipos de *clusters* e autocorrelação espacial local.

Para Cerbino Neto et al (2009), a presença de autocorrelação espacial implica sugerir que áreas próximas apresentam taxas mais semelhantes do que o que seria esperado, caso sua distribuição fosse aleatória, indicando que o fenômeno estudado apresenta dependência espacial.

7 CONCLUSÕES

A análise das informações sobre Leishmaniose Visceral no estado do Ceará, no período de 2007 a 2015, evidenciou que a LV permanece no período do estudo como uma doença endêmica no estado, presente na maioria dos municípios cearenses.

A LV no Ceará acomete na maioria, homens, de raça parda, com baixa escolaridade, residentes na zona urbana. O estudo aponta ainda os adultos como população mais acometida por LV, demonstrando uma mudança no padrão epidemiológico da doença no estado.

Verificou-se que as manifestações clínicas mais recorrentes foram: febre, fraqueza e emagrecimento. Constatou-se que a chance de coinfeção com HIV é estatisticamente diferente entre pessoas do sexo masculino e feminino, sendo maior no masculino, de baixa escolaridade, em recidiva e com pior prognóstico.

Pacientes que apresentaram manifestações hemorrágicas, edema, foco infeccioso, icterícia ou que tiveram tipo de entrada transferência, demonstraram menores possibilidades de sobreviver.

O índice de Moran local indicou que houve autocorrelação espacial muito significativas para a taxa de incidência de leishmaniose visceral, podendo ser percebida a dependência espacial entre os municípios com altas taxas de significância.

Houve a formação de aglomerados alto-alto nas regiões norte e sul do estado, nos municípios Granja, Uruoca, Coreaú, Alcântaras, Mucambo, Pacujá, Graça, Reriutaba, Varjota, Sobral, Massapê, Morrinhos, Nova Russas, Ararendá, Missão Velha, Abaiara, Barbalha, Milagres, Mauriti e Brejo Santo.

O aglomerado alto-baixo ocorreu em Banabuiú e baixo-alto nos municípios de Meruoca, Hidrolândia, Pires Ferreira, Guaraciaba do Norte, Carnaubal e São Benedito. Enquanto os municípios de Beberibe, Palhano, Itaiçaba, Quixeré, Limoeiro do Norte, São João do Jaguaribe, Alto Santo, Potiretama e Jaguaribara formam um aglomerado classificado como baixo-baixo.

7.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Por tratar-se de um estudo com dados secundários, a qualidade dos registros, com campos incoerentes ou em branco podem comprometer análise. Além disso, foi possível

constatar que durante o período do estudo houve municípios que não tiveram casos confirmados de LV, isso pode ter sido em função de subnotificações no estado.

7.2 RECOMENDAÇÕES

Estudos desta natureza permitem subsidiar a tomada de decisão com relação à alocação de recursos, políticas públicas e de descentralização voltadas para atender esta população. Sugere-se o desenvolvimento de estudos que se proponham investigar as informações clínicas relacionadas ao tratamento e complicações da LV, bem como estudos comparativos a este para analisar a efetividade de medidas que venham a ser tomadas.

Sugere-se ainda que haja uma maior vigilância nos municípios, além de enfatizar a importância do preenchimento completo das fichas por todos os profissionais, os núcleos de epidemiologia sejam implantados nas instituições e assumam a revisão da completude destes dados.

As áreas identificadas como clusters de alta incidência devem ser priorizadas para o desenvolvimento de ações de vigilância e controle, buscando assim uma maior efetividade destas ações e, por conseguinte, a redução dos índices de transmissão da doença.

REFERÊNCIAS

- ABEIJON, C; DAIFALLA, N; PIZZIRANIC, S; BEAMERC, G; FRAZATTI-GALLINAD, NM; RAWD, I; CAMPOS-NETO, A. Immunogenicity in dogs and protection against visceral leishmaniasis induced by a 14 kDa *Leishmania infantum* recombinant polypeptide. **Trials in Vaccinology**. v.5, 2016.
- ALMEIDA, AS; WERNECK, GL; RESENDES, APC. Classificação orientada a objeto de imagens de sensoriamento remoto em estudos epidemiológicos sobre leishmaniose visceral em área urbana. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n.8, Ago, 2014.
- ALMEIDA, MC; VILHENA, V; BARRAL, A; BARRAL-NETO, M. Leishmanial Infection: analysis of its first steps. A review. **Mem Inst Oswaldo Cruz** v.98, 2003.
- ALVARENGA, D. G.; ESCALDA, P. M. F.; COSTA, A. S. V.; MONREAL, M. T. F. D. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** [online]. 2010, vol.43, n.2
- ALVES, CD; FLORENZANO, TG; PEREIRA, MN. Mapeamento de áreas urbanizadas com imagens Landsat e classificação baseada em objeto. **Revista Brasileira de Cartografia** v.62, n.2, 2010.
- AMATO-NETO, V; AMATO, VS; TUON, FF; GAKIYA, E; MARCHI, CR; SOUZA, RM; FURUCHO, RC. False-positive results of a rapid K39-based strip test and Chagas disease. **International Journal of Infectious Diseases**, v.13, n.2, March 2009.
- ANDRADE, I; SANTANA, GMS; SACRAMENTO, RVO. Geoprocessamento em saúde: um estudo sobre a leishmaniose tegumentar americana no Vale do Jiquiriçá, Bahia, Brasil. **Hygeia** v.10, n.18, Jun/2014.
- ARAUJO, AC; GONÇALVES, NNVM; DANTAS-TORRES, F; FERREIRA, F; HORTA, MC. Visceral Leishmaniasis in Petrolina, State of Pernambuco, Brazil, 2007-2013. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo** v.58, n.29, 2016.
- BAHIA-NASCIMENTO, A; SECUNDINO, NFC; MIRANDA, JC; PRATES, D; SOUZA, A; FERNANDES, FF; BARRAL, A; PIMENTA, PFP. Ultrastructural comparison of the external morphology of the immature stages of *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *intermedia* and *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *whitmani* (Diptera: Psychodidae), vectors of cutaneous leishmaniasis, by scanning electron microscopy. **Journal of Medical Entomology**, 2007-2010.
- BAILEY, TC. **In Spatial Analysis and GIS**. London: Taylor and Francis. 1994.
- BANU, SS; AHMED, B; SHAMSUZZAMAN, AKM; LEE, R. Evaluation of recombinant K39 antigen and various promastigote antigens in sero-diagnosis of visceral leishmaniasis in Bangladesh. **Parasite Epidemiology and Control**, v.3, September 2016.
- BARBOSA, DS; BELO, VS; RANGEL, MES; WERNECK, GL. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. **Acta Tropical**, v. 131, March 2014.

BARBOSA, IR. Epidemiologia da Leishmaniose Visceral no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Rev Epidemiol Control Infect.* Vol. 3, n. 1, 2013.

BARBOSA, IR; COSTA, ICC. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. **Scientia Medica** (Porto Alegre) v. 23, n.1, 2013.

BARCELLOS, C; BASTOS, FI. Geoprocessamento, ambiente e saúde: uma união possível? **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v.12, n.3, Jul-Set, 1996.

BARCELLOS, C; RAMALHO, W. Situação atual do geoprocessamento e da análise de dados espaciais em Saúde no Brasil. **Informática Pública.** v. 4, n.2, 2002.

BELLO, VS; STRUCHINER, CJ; BARBOSA, DS; NASCIMENTO, BWL; HORTA, MAP; SILVA, ES; WERNECK, GL. Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases.** v.8. n.7, July 2014.

BOELAERT, M; MEHEUS, F; SANCHEZ, A; SINGH, SP; VANLERBERGHE, V; PICADO, A; MEESSEN, B; SUNDAR S. The poorest of the poor: a poverty appraisal of households affected by visceral leishmaniasis in Bihar, India. **Trop Med Int Health.** V. 14, n.6, Jun 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. DATASUS. **Informações de Saúde (TABNET):** epidemiológicas e morbidade. Disponível em: <https://goo.gl/2d3oLh> Acesso em: 30 jan 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade** / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 466**, de 12 de dezembro de 2012. Brasília, 2012

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 1. ed., 5. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.

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 2015.** 2016a. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/03/LV-Casos.pdf>. Acesso em: 25 de março de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Incidência de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federativas, 1990 a 2015.** 2016b. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/08/LV-Coefficiente%20de%20Incidncia.pdf> Acesso em: 25 de março de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Letalidade de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federativas, 1990 a 2015.** 2016c. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/08/LV-Letalidade.pdf> Acesso em: 27 de março de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Óbitos de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federativas, 1990 a 2015.** 2016d. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/08/LV-bitos.pdf> Acesso em: 29 de março de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública** / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; Simone M. Santos, Wayner V. Souza, organizadores. Brasília, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.

BRAVO, L.G. **Evolução da distribuição espacial da coinfeção tuberculose/HIV no Ceará.** Lia Guedes Bravo. Orientação Maria Lúcia Pereira Duarte. Dissertação (mestrado acadêmico) – Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-graduação em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde. Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza: 2016.

BRITO, V; OLIVEIRA, CM; LAZARI, P; SOUSA, VRF. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in Jaciara, Mato Grosso, Brazil, 2003 to 2012. **Braz. J. Vet. Parasitol.**, Jaboticabal, v. 23, n. 1, Jan-Mar 2014.

CARDIM, FM; GUIRADO, MM; DIBO, MR; CHIARAVALLOTTI NETO, FC. Leishmaniose visceral no estado de São Paulo, Brasil: análise espacial e espaço-temporal Marisa. **Rev Saúde Pública** v. 50, n.48, 2016.

CARDIM, MFM; RODAS, LACA; DIBO, MR; GUIRADO, MM; OLIVEIRA, AM; CHIARAVALLOTTI NETO, F. Introdução e expansão da leishmaniose visceral americana em humanos no Estado de São Paulo, 1999-2011. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 4, 2013.

CARVALHO, MS; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, Apr. 2005 .

CARVALHO, RM; NASCIMENTO, LGC. Spatial distribution of dengue in the city of Cruzeiro, São Paulo state, Brazil: use of geoprocessing tools. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, v. 54, n. 5, 2012.

CAVALCANTE, JM; VALE, MR. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. **Rev Bras Epidemiol**, v. 17, n.4, Out-Dez 2014.

CERBINO NETO, J; WERNECK, GL; COSTA, CHN. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. **Cad Saúde Pública** v.25, 2009.

CHOUCHENE, S; BRAHAM, N; BOUATAY, A; HIZEM, S; BERRIRI, S; ELJEMAI, A; BOUGHAMOURA, L; KORTAS, M. Anomalies hématologiques au cours de la leishmaniose viscérale infantile. **Archives de Pédiatrie**. V22, n. 11, November 2015.

COSTA, JML. Epidemiologia das Leishmanioses no Brasil. **Gaz. Méd. Bahia** v.75, n.1, Jan-Jun, 2005.

CUNHA, A. M.; CHAGAS, E. Nova espécie de protozoário do gênero *Leishmania* patogênico para o homem. *Leishmania chagasi* n.sp. Nota prévia. Hospital, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 3-9, 1937.

CUNHA, JCL; LIMA, JWO; POMPEU, MML. Transmissão domiciliar de leishmaniose tegumentar e associação entre leishmaniose humana e canina, durante uma epidemia na Serra de Baturité, no Estado do Ceará, Brasil. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 9, n.4, Dez. 2006.

DANTAS-TORRES, F. Do any insects other than phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) transmit *Leishmania infantum* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) from dog to dog? **Vet Parasitol**, v. 136, n. 3-4, Mar 2007.

DANTAS-TORRES, F. Situação atual da epidemiologia da leishmaniose visceral em Pernambuco. **Rev Saúde Pública**, v. 40, n.3, 2006.

DECIT. Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Rev. Saúde Pública**, vol.1, n. 44, 2010.

DOURADO, ZF; SILVA, HD; SILVEIRA-LACERDA, EP; GARCÍA-ZAPATA, MTA. Panorama histórico do diagnóstico laboratorial da Leishmaniose Visceral até o surgimento dos testes imunocromatográficos (Rk39). **Revista de Patologia Tropical**. v 36 n.3, Set.-Dez. 2007.

DRUCK, S; CARVALHO, MS; CÂMARA, G; MONTEIRO, AVM. **Análise Espacial de Dados Geográficos**. Brasília, EMBRAPA, 2004.

ELKHOURY, ANSM. **Vigilância e controle da leishmaniose visceral no Brasil**. In: Informe final de la reunión de expertos OPS/OMS sobre leishmaniasis visceral en Las Américas, Organización Panamericana de La Salud, PANAFTOSA, Rio de Janeiro, 2006.

EVANGELISTA, LSM; SIBAJEV, A. Perfil Epidemiológico da Leishmaniose Visceral no Estado de Roraima. **BEPA**, v.9, n.102, 2012.

FONTOURA, IG; FONTOURA, VM; NASCIMENTO, LFC. Análise espacial da ocorrência de leishmaniose visceral no estado do Tocantins, Brasil. **Rev. Ambient. Água** v. 11 (suplemento) Taubaté (SP), 2016.

FURTADO, AS; NUNES, FBBF; SANTOS, AM; CALDAS, AJM. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no Estado do Maranhão, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.20, n.12, 2015.

GÓES, MAO. **Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral em Aracaju/Sergipe**. Marco Aurélio de Oliveira Góes. Orientação Verónica de Lourdes Sierp Jeraldo, Cláudia Moura de Melo. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente). Universidade Tiradentes. Aracaju: 2009.

GONÇALVES, RR. **Epidemia da Leishmaniose Visceral Americana em Fortaleza, Ceará**: dinâmica espacial e temporal. Ronaldo Ribeiro Gonçalves. Orientação: Margarida Maria de Lima Pompeu. Dissertação (Mestrado em Patologia). Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2010.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo , v. 7, n. 3, p. 338-349, Sept. 2004.

GROSSO, CS. **Indicadores socioambientais em um modelo de representação espacial para o Estado de São Paulo** Camila Grosso. Orientação João Lima Sant'Anna Neto. Tese (Doutorado). Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências e Tecnologia. Presidente Prudente, 2013.

HINO, P. et al. Geoprocessing in health area. **Rev. latinoam. Enfermagem.**, v. 14, n. 6, 2006.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estados**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ce> Acesso em: 11 jul. 2016.

KAWA, H; SABROZA, PC; OLIVEIRA, RM; BARCELLOS, C. A produção do lugar de transmissão da leishmaniose tegumentar: o caso da Localidade Pau da Fome na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v.26, 2010.

KILLICK-KENDRICK, R; LAINSON, R; RIOUX, JA; SAFJANOVA, VM. The taxonomy of Leishmania like parasites of reptiles. In: Leishmania: Taxonomie et phylogenese. Applications ecoepidemiologique. JA. Rioux Ed., IMEEE, Montpellier, 1987.

LAINSON, R. Espécies neotropicais de Leishmania: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v.1, n. 2, Jun. 2010.

LAVERAN, CLA; MESNIL, F. Sur un protozoiaire nouveau (Piroplasma donovani Lou. Et mean) Parasite d'une fièvre d'Inde. **Comptes Rendus de l'Association des Anatomistes**, Nancy, n.137,1903.

LEISHMAN, W.B. M.B., R.A.M.C. on the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. **The British Medical Journal**. P. 1252 -1254. 1903. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2513550/pdf/brmedj08250-0004.pdf>. Acessado em 25 de agosto de 2016.

LEMOS, EM; CARVALHO, SFG.; DIETZE, RCR. Avaliação do teste rápido utilizando o antígeno recombinante K39 no diagnóstico da leishmaniose visceral no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 36, supl. 2, 2003.

LIMA, D. A. **Estudo e avaliação da fauna flebotomínica em área de notificação de casos autóctones de leishmaniose visceral canina, na Ilha da Marambaia, Mangaratiba.** Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. (DISSERTAÇÃO). Fevereiro, 2014.

MACEDO-SILVA, PV; MARTINS, DRA., QUEIROZ, PVS; PINHEIRO, MPG; FREIRE, CCM; QUEIROZ, JW; DUPNIK, KM; PEARSON, RD; WILSON, ME; JERONIMO, SMB; XIMENES, MFFM. Feeding Preferences of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae), the Sand Fly Vector, for *Leishmania infantum* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae). **Journal of Medical Entomology**. V51, n.1. 2014.

MAIA-ELKHOURY, ANS; ALVES, WA; SOUSA-GOMES, ML; SENA, JM; LUNA, EA. Leishmaniose visceral no Brasil: evolução e desafios. **Cad. Saúde Pública** v.24 n.12, Rio de Janeiro, Dez. 2008.

MARCONDES, M; ROSSI, CN. Leishmaniose visceral no Brasil. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, São Paulo, v. 50, n. 5, 2013.

MARQUES, APS; HOLZSCHUH, ML. **Análise Exploratória de Dados de Área para Índices de Furto na Mesorregião de Presidente Prudente – SP.** III Simpósio Brasileiro de Ciências Geodésicas e Tecnologias da Geoinformação. Recife – PE, Julho de 2010.

MARTINS, MS. et al. Técnicas de Geoprocessamento Aplicadas no Estudo de Risco Ambiental da Leishmaniose Visceral em área urbana de Feira de Santana, Bahia. INPE. Anais **XIII Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto**, Florianópolis, 21-26 de abril, 2007.

MARTINS-MELO, F.G; LIMA, M. S; RAMOS-JR, A. N; ALENCAR, C. H; HEUKELBACH, J. Mortality and Case Fatality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Nationwide Analysis of Epidemiology, Trends and Spatial Patterns. **PLOS ONE**. V.9, I. 4, 2014.

MATSUMOTO, PSS. **Análise espacial da Leishmaniose Visceral Canina em Presidente Prudente – SP:** abordagem geográfica da saúde ambiental. Orientação [de] Raul Borges Guimarães. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia. Presidente Prudente, 2014.

MEDRONHO, R et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2009.

MICHALICK, M. S.; GENARO, O. Leishmaniose Visceral Americana. In: NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. *Parasitologia Humana*. 11. Ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

MONTEIRO, CC. **O papel da microbiota intestinal na competência vetorial do *Lutzomyia longipalpis* para a *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* e a transmissão do parasito ao vertebrado pela da picada.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Centro de Pesquisa René Rachou, Belo Horizonte, 2012.

MOTA, LAA; MIRANDA, RR. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na Leishmaniose. **Arquivos Int. Otorrinolaringol.** (Impr.), São Paulo , v. 15, n. 3, Sept. 2011.

MOURA, AS; LOPES, HMRO; MOURÃO, MVA.; MORAIS, MHF. Performance of a rapid diagnostic test for the detection of visceral leishmaniasis in a large urban setting. *Rev Soc Bras Med Trop*; v.46, n.5, Sep-Oct, 2013.

NAJAR, AL; MARQUES, EC. **Saúde e espaço: estudos metodológicos e técnicas de análise.** Coleção História e Saúde. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1998.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Leishmanioses.** Genova, 2017a. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/> Acesso em 20/05/2017.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Leishmaniasis and HIV coinfection.** Geneva: WHO, 2017b. Disponível em: http://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv_coinfection/burden_hiv_coinfection/en/#. Acesso em 11/06/2017.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Library Cataloguing-in-Publication Data **Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected diseases.** . Geneva, 2015. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/152781/1/9789241564861_eng.pdf. Acesso em 12/08/2016.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Library Cataloguing-in-Publication Data: **Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the Expert Committee on the Control of Leishmaniasis,** Geneva, 22-26 March 2010.

PAIM, JS. Abordagens teórico-conceituais em estudos de condições de vida e saúde: notas para reflexão e ação. In: BARATA, RB. **Condições de vida e situação de saúde.** Rio de Janeiro: ABRASCO, 1997.

PASTORINO, AC. et al . Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre, v. 78, n. 2, Apr. 2002.

PAULAN, SC et al. Spatial distribution of canine Visceral Leishmaniasis in Ilha Solteira, São Paulo, Brazil. **Eng. Agríc.,** Jaboticabal , v. 32, n. 4, Ago. 2012.

PEDROSA, CMS; ROCHA, EMM. Aspectos clínicos e epide-miológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 37, n.4, 2004.

PENNA, H.A. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brasil Médico.** V. 48, p. 949-50, 1934.

PELISSARI, DM; CECHINEL, MP; SOUSA-GOMES, ML; LIMA JÚNIOR, FEF. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde**. v.20, n.1, Mar 2011.

PEREIRA, G; MACHADO, G; PEREIRA, R; GADELHA, J; BARBOSA, ML. Leishmaniose visceral em Pernambuco: dados epidemiológicos. **Bol Trimest Clin Doenças Infecc Parasit**. v.5, n.1, 1985.

QUEIROZ, MJA; ALVES, JG; CORREIA, JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **J Pediatr**. V. 80, n.2, 2004.

RATH, S; TRIVELIN, LA; IMBRUNITO, TR; TOMAZELA, DM; JESÚS, MN; MARZAL, PC; ANDRADE JUNIOR, HF; TEMPONE, AG. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 26, n. 4, Aug. 2003.

ROSS, R. Further notes on Leishman's bodies. **British Medical Journal**, London, v. 2, 1903. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2514909/?page=1> Acesso em 06 de setembro de 2016.

ROUQUAYROL, MZ; GURGEL, M. **Epidemiologia & Saúde**. Rio de Janeiro: MedBook, 2013.

SARAIVA, MGG; AMORIM, RDS; MOURA, MAS; MARTINEZ-ESPINOSA, FE; BARBOSA, MGV. Expansão urbana e distribuição espacial da malária no Município de Manaus, Estado do Amazonas. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 42, 2009.

SARKAR, A; AGA, E; BUSSMEYER, U; BHATTACHARYYA, A; MÖLLER, S; HELLBERG, L; BEHNEN, M; SOLBACH, W; LASKAY, T. Infection of neutrophil granulocytes with *Leishmanial major* activates ERK ½ and modulates multiple apoptotic pathways to inhibit apoptosis. **Medical Microbiology and Immunology**. V.202, n.1, February 2013.

SENA, F. T. N. S.; SANTIAGO NETO, B. J.; LEITE, A. C. S. Uso do geoprocessamento como subsídio à análise ambiental: imagem SRMT na geração dos mapas hipsométrico e de declividade das bacias difusas da barragem boa esperança no Estado do Piauí. In: **IV Simpósio Brasileiro de Ciências Geodésicas e Tecnologias da Geoinformação**. 2012.

SHIMABUKURO, PHF; TOLEZANO, JE; GALATI, EAB. Chave de identificação ilustrada dos Phlebotominae (Diptera, Psychodidae) do estado de São Paulo, Brasil. **Pap. Avulsos Zool. (São Paulo)**, São Paulo, v. 51, n. 27, 2011.

SILVA, ES; GAIOSO, ACI. Leishmaniose visceral no Estado do Pará. **Revista Paraense de Medicina**. Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. Belém: FSCMP, v. 27, n.1, 2013.

SOLANO-GALLEGO, L; RODRÍGUEZ-CORTÉS, A; INIESTA, L; QUINTANA, J; PASTOR, J; ESPADA, Y; PORTÚS, M; ALBEROLA, J. Cross-sectional serosurvey of feline leishmaniasis in ecoregions around the Northwestern Mediterranean. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 76, n. 4, 2007.

SOUSA-GOMES, ML; MAIA-ELKHOURY, ANS; PELISSARI, DM; LIMA JUNIOR, FEF; SENA, JM; CECHINEL, MP. Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.20, n.4, Brasília, Out-Dez 2011.

SOUZA, VAF; CORTEZ, LRPB; DIAS, RA; AMAKU, M; FERREIRA NETO, JS; KURODA, RBS; FERREIRA, F. Space-time cluster analysis of American visceral leishmaniasis in Bauru, São Paulo State, Brazil. **Cad. Saúde Pública** v.28 n.10, Rio de Janeiro, Oct. 2012.

TELES, EJC; SOARES, DC; GASPARETTO, D; VEIGA, N; FONTELLES, MJP; LOURDES MARIA GARCEZ, LM. Leishmaniose visceral no Município minerário de Barcarena, Estado do Pará, Brasil: evolução de 2004 a 2008 e bases para a vigilância epidemiológica. **Rev Pan-Amaz Saude** v. 5, n.2, 2014.

VENÂNCIO, TS; TUAN, TS; NASCIMENTO, LFC. Incidência de tuberculose em crianças no estado de São Paulo, Brasil, sob enfoque espacial. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 20, n. 5, 2015.

WERNECK, GL. Geographic spread of visceral leishmaniasis in Brazil. **Cad Saúde Pública**, v.26, 2010.

XAVIER-GOMES, LM; COSTA, WB; PRADO, PF. Características clínicas e epidemiológicas da leishmaniose visceral em crianças internadas em um hospital universitário de referência no norte de Minas Gerais, Brasil. **Rev Bras Epidemiol**. v. 12, n.4, 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE A



GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ

Secretaria da Saúde

Carta de Anuência

Eu, Marcos Antônio Gadelha Maia, Secretário Adjunto da Saúde do Estado do Ceará, autorizo a realização da pesquisa em tem como título DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA NO ESTADO DO CEARÁ NO PERÍODO DE 2005 A 2015, a ser realizada pela estudante Adriana Kelly Almeida Ferreira, sob orientação da Prof. Dra. Maria Lúcia Duarte Pereira (orientadora), como parte da pesquisa para conclusão do Mestrado em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde, da Universidade Estadual do Ceará (UECE), em Fortaleza/CE.

A pesquisa será iniciada após aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, vinculado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde. A coleta de dados será realizada na Coordenadoria de Promoção e Proteção à Saúde (COPROM), da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, em Fortaleza/CE, no período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2017.

Ao declarar sua anuência, esta Secretaria manifesta o conhecimento de que a pesquisadora ao acessar os referidos ambientes fará uso de técnicas de coleta de dados adequadas, coleta de amostras mediante anotações de registros das bases de dados. Essa coleta será realizada com a devida autorização, com o compromisso de manutenção do sigilo sobre as pessoas e locais diretamente envolvidas na pesquisa.

Fortaleza, 26 de outubro de 2016

Marcos Antônio Gadelha Maia
Secretário Adjunto da Saúde do Estado do Ceará

Marcos Antônio Gadelha Maia
SECRETÁRIO DA SAÚDE EM EXERCÍCIO

ANEXOS

ANEXO A

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

— DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Distribuição espacial e temporal da Leishmaniose Visceral Humana no Estado do Ceará no período de 2005 a 2015

Pesquisador Responsável: Adriana Kelly Almeida Ferreira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74166316.7.0000.5534

Submetido em: 22/08/2017

Instituição Proponente: PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM E SAÚDE

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_802677