

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
MESTRADO EM PATOLOGIA**

RONALDO PINHEIRO GONÇALVES

**EPIDEMIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA EM
FORTALEZA, CEARÁ: DINÂMICA ESPACIAL E TEMPORAL**

**FORTALEZA
2010**

RONALDO PINHEIRO GONÇALVES

**EPIDEMIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA EM
FORTALEZA, CEARÁ: DINÂMICA ESPACIAL E TEMPORAL**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Curso de Pós-Graduação em Patologia, como requisito para obtenção do título de mestre em Patologia.

Orientadora: Profa. Dra. Margarida Maria de Lima Pompeu

Co-orientadores: Prof. Dr. José Wellington Oliveira Lima
Prof. Dr. José Uelers Braga

**FORTALEZA
2010**

G629e Gonçalves, Ronaldo Pinheiro
Epidemia de Leishmaniose Visceral Americana em
Fortaleza, Ceará: dinâmica espacial e temporal / Ronaldo
Pinheiro Gonçalves, 2010.
117f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Margarida Maria de Lima
Pompeu.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
Programa de Pós-Graduação em Patologia

1. Leishmaniose Visceral 2. Parasitologia. 3.
Epidemiologia I. Pompeu, Margarida Maria de Lima (Orient.)
II. Título.

CDD 616.9364

RONALDO PINHEIRO GONÇALVES

**EPIDEMIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA EM
FORTALEZA, CEARÁ: DINÂMICA ESPACIAL E TEMPORAL**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Curso de Pós-Graduação em Patologia, como requisito para obtenção do título de mestre em Patologia

Aprovado em: ____/____/ 2010

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Margarida Maria de Lima Pompeu (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr Ricardo José Soares Pontes
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Júlio Francisco Barros Neto
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Eddie William de Pinho Santana
Universidade do Estado do Ceará - UECE

**FORTALEZA
2010**

DEDICATÓRIA

**Aos meus pais, Vicente e Marlene,
que me mostraram os valores do amor, da educação e da cultura.**

**Aos meus irmãos, Roneide, Romélia, Vicente Filho e Rosângela,
que sempre estiveram presentes nesta jornada.**

**À minha esposa, Margarida Maria,
companheira de todas as horas e grande incentivadora que me fez acreditar que a
realização do sonho era possível.**

**Aos meus filhos, Antônio Armando, Ronaldo Junior e Felipe,
que entenderam com amor e carinho a minha ausência em diversos e importantes
momentos de nossas vidas.**

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra Margarida Maria Lima de Pompeu pelo apoio incondicional, oportuno, decisivo e competente nos mais diversos momentos desta jornada.

Ao Professor Dr José Ueleres Braga pelas orientações seguras e competentes durante as análises espaciais dos dados de saúde.

Ao Professor Dr José Wellington Oliveira Lima pela ajuda inestimável durante as análises estatísticas dos dados e pela amizade.

Ao Professor Júlio Francisco Barros Neto pelas orientações oportunas e pelos ensinamentos transmitidos, especialmente na área de estatística espacial.

Aos integrantes da Célula de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde, em especial ao Dr Ricardo Pontes, Dr. Antonio Lima e ao Osmar pela demonstração de amizade, camaradagem e apoio.

Ao geógrafo Gesiel pelos ensinamentos e apoio emprestado por ocasião da coleta dos dados geográficos, bem como durante a utilização das ferramentas de análise espacial.

À equipe da SEPLA, em especial ao Marcos, pela valiosa colaboração emprestada ao trabalho.

Aos companheiros de curso pela amizade e experiências vivenciadas, as quais contribuíram em muito para a minha formação profissional e pessoal.

Aos nossos mestres pela dedicação e ensinamentos transmitidos ao longo do curso, que em muito contribuíram para o meu aperfeiçoamento técnico-profissional e pessoal.

Aos meus pais e irmãos pelo carinho, incentivo e apoio demonstrados ao longo dessa caminhada.

E, de modo especial, à minha querida esposa Margarida Maria e aos meus filhos: Antonio Armando, Ronaldo Junior e Felipe Freitas pela compreensão, carinho, amor e amizade demonstrados nesta minha caminhada. Sem vocês não teria chegado até aqui.

Por fim, a Deus pelo dom da vida e por me conceder o privilégio de realizar este trabalho com saúde e sabedoria.

EPÍGRAFE

**“Confia ao Senhor as tuas obras e os teus
desígnios serão estabelecidos.”**

(Provérbios 15:3)

RESUMO

A Leishmaniose Visceral Americana (LVA) é uma doença endêmica nas regiões tropicais e subtropicais da América Latina. No Brasil, nos últimos anos, vem se expandindo e urbanizando-se. Historicamente, o Estado do Ceará tem apresentado, em diversos municípios, altas prevalências da enfermidade; entretanto, a cidade de Fortaleza, fugindo desse padrão epidemiológico sempre registrou baixa ocorrência da doença, no entanto, a partir de 2005, apresentou incremento significativo no número de casos e na distribuição espacial, evidenciando uma expansão epidêmica da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar a distribuição espacial e temporal da incidência da doença, no período de 1995 a 2008. Foram analisados os casos de LVA notificados no SINAN e no SIM, considerando-se apenas os pacientes residentes em Fortaleza, que preenchiam os critérios adotados pelo Ministério da Saúde para confirmação diagnóstica e do local da infecção. Os casos foram georreferenciados e analisados com base nos indicadores: taxa de incidência e letalidade e nas seguintes variáveis: dependente – casos confirmados da doença e independentes – sexo, faixa etária, grupo etário, local de residência, manifestação clínica, evolução clínica, tipo de diagnóstico, tipo de tratamento e escolaridade. Foram utilizadas técnicas de análise espacial para analisar os casos. No período do estudo foram registrados 1.267 casos humanos de LVA, dos quais 50% eram menores de 4 anos, e 74 óbitos. O ano de 2007 foi o que apresentou a maior taxa de incidência da doença. A maior ocorrência de casos foi em indivíduos do sexo masculino (64,3%). Houve mudança de perfil da idade e da forma de expressão clínica da doença na fase epidêmica, comparada com a fase endêmica. O risco de adoecer no sexo masculino foi maior do que no sexo feminino. A letalidade foi alta apenas na faixa etária acima dos 60 anos. Houve um crescimento significativo na incidência da doença em pessoas idosas. Os exames diagnósticos apresentaram alta sensibilidade e especificidade. Mais de 70% dos casos foram confirmados por critério laboratorial. Foi observada uma queda na taxa de cura e um aumento dos casos de co-infecção por HIV. Na fase epidêmica, a difusão espacial da doença foi do tipo por contágio. O processo de difusão esteve associado aos fatores ambientais e socioeconômicos. Foram identificadas as áreas de alto risco para a ocorrência da doença com base nas técnicas de análise espacial. O estudo revelou o estabelecimento de um novo padrão epidemiológico para o calazar em Fortaleza, caracterizado principalmente pelo surgimento de um problema emergente: o incremento de casos de co-infecção por HIV. Revelou, ainda, que os fatores ambientais e socioeconômicos foram determinantes nos processos de urbanização e expansão da doença na cidade.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral Americana; Calazar; Parasitologia; Epidemiologia; Análise Espacial; Áreas de Risco

ABSTRACT

The American Visceral Leishmaniasis (AVL) is endemic in tropical and subtropical regions of Latin America. In Brazil, in recent years has been expanding and building up. Historically, the state of Ceara has been presented in several cities a high prevalence of the disease, however, the city of Fortaleza, escaping this epidemiological pattern always reported low incidence of the disease, however, from 2005, showed an increase in the number of cases and spatial distribution, showing an expanding epidemic of the disease. The aim of this study was to evaluate the spatial and temporal distribution of disease incidence in the period 1995 to 2008. We analyzed the cases of AVL reported in SINAN and SIM, considering only patients in Fortaleza, who met the criteria adopted by the Ministry of Health for confirmation of diagnosis and the site of infection. The cases were georeferenced and analyzed based on the indicators: incidence and mortality and the following variables: dependent - confirmed cases of the disease and independent - age, age group, sex, place of residence, clinical manifestation, clinical course and type of diagnosis. We used spatial analysis techniques to analyze the cases. During the study period were recorded human cases of AVL 1267, of which 50% were younger than 4 years and 74 deaths. The year 2007 was presented the highest incidence of the disease. The highest incidence of cases were in males (64.3%). The average age of cases of AVL increased in epidemic period. The disease is clinically expressed differently in the epidemic phase, compared with the endemic phase. The risk of infection was higher in males than in females. Mortality was high only in the age group above 60 years. There was a significant increase in disease incidence in the elderly. Diagnostic tests showed high sensitivity and specificity. Over 70% of cases were confirmed through laboratory tests. We observed a decrease in cure rate and an increase in cases of co-infection with HIV. In the epidemic phase, spatial diffusion of disease was the kind of contagion. The diffusion process was linked to environmental factors and socioeconomic factors. We identified areas of high risk for the disease occurrence based on spatial analysis techniques. The study revealed the establishment of a new epidemiological pattern for kala-azar in Fortaleza, mainly characterized by the appearance of an emerging problem: the increase of cases of co-infection with HIV. Also revealed that environmental factors and socioeconomic factors were crucial in the processes of urbanization and expansion of the disease in the city.

Keywords: Visceral Leishmaniasis; Kala-zar; Parasitology; Epidemiology; Spatial Analysis; Areas of Risk

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos casos confirmados de LVA nos períodos endêmico e epidêmico, segundo faixa etária e sexo, Fortaleza, Ceará.....	70
Tabela 2	Incidência e risco relativo dos casos humanos de LVA, por sexo e idade, no período endêmico (1995-2004), Fortaleza, Ceará.....	71
Tabela 3	Incidência e risco relativo dos casos humanos de LVA, por sexo e idade, no período epidêmico (2005-2008), Fortaleza, Ceará.....	72
Tabela 4	Distribuição dos casos confirmados de LVA, segundo grupo etário e manifestações clínicas, no período endêmico (2001-2004), Fortaleza, Ceará.....	73
Tabela 5	Distribuição dos casos confirmados de LVA, segundo grupo etário e manifestações clínicas, no período epidêmico (2005-2008), Fortaleza, Ceará.....	73
Tabela 6	Distribuição dos casos confirmados de LVA com idade < 10 anos, por período epidemiológico e manifestações clínicas, Fortaleza, Ceará, 2001-2008.....	74
Tabela 7	Distribuição dos casos confirmados de LVA com idade ≥ 10 anos, por período epidemiológico e manifestações clínicas, Fortaleza, Ceará, 2001-2008.....	75
Tabela 8	Incidência e letalidade dos casos humanos de LVA, por faixa etária e período epidemiológico, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.....	75
Tabela 9	Distribuição dos casos confirmados de LVA, segundo diagnóstico parasitológico e sorológico, no período de 1995 a 2008, Fortaleza, Ceará.....	76
Tabela 10	Distribuição dos casos confirmados de LVA, segundo critério de diagnóstico, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.....	77
Tabela 11	Distribuição dos casos de LVA dos períodos endêmico e epidêmico, segundo anos de estudos, Fortaleza, Ceará.....	78
Tabela 12	Percentual de bairros afetados pela LVA, segundo a SER, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.....	79
Tabela 13	Índice de Moran Bivariado das taxas de incidência anual de LVA dos bairros de Fortaleza, Ceará, 1995-2008.....	80

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Categorização das variáveis independentes.....	62
----------	--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição da Leishmaniose Visceral no Novo e Velho Mundo.....	20
Figura 2	Distribuição da Leishmaniose Visceral Americana no Nordeste do Brasil.....	21
Figura 3	Número de casos e coeficiente de incidência da LVA, no Brasil, 1980-2008.....	23
Figura 4	Distribuição geográfica dos casos de LVA diagnosticados em vida e post-mortem, por município do Estado do Ceará, Brasil.....	23
Figura 5	Distribuição geográfica dos casos de LVA diagnosticados em 1982, por município do Estado do Ceará, Brasil.....	25
Figura 6	Estratificação de risco para transmissão de LVA no Estado do Ceará, 2005-2007.....	26
Figura 7	Número de casos e coeficiente de incidência da LVA, no Estado do Ceará, 1980-2008.....	26
Figura 8	Sazonalidade do <i>Lu. longipalpis</i> no município de Fortaleza, Ceará, 2005-2007.....	28
Figura 9	Número de casos humanos e índice de soropositividade canina, Fortaleza, Ceará, 2001-2008.....	29
Figura 10	Arquitetura de Sistemas de Informação Geográfico.....	43
Figura 11	Diagrama de Espalhamento de Moran.....	55
Figura 12	Localização da cidade de Fortaleza no Estado do Ceará e a deste último no mapa do Brasil.....	60
Figura 13	Distribuição temporal das taxas de incidência anual de LVA, segundo ano do início dos sintomas, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.....	67
Figura 14	Diagrama de controle da LVA, elaborado para o período 2005 a 2008, Fortaleza, Ceará.....	68
Figura 15	Distribuição espacial das taxas de incidência anuais de LVA, no período de 1995 a 2008. Fortaleza, Ceará.....	69
Figura 16	Distribuição dos casos humanos de LVA dos períodos endêmico e epidêmico, segundo grupo etário e sexo, Fortaleza, Ceará.....	71
Figura 17	Incidência de casos confirmados de LVA dos períodos endêmico e epidêmico, segundo faixa etária, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.....	76
Figura 18	Distribuição percentual de casos de LVA, segundo droga usada no tratamento, Fortaleza, Ceará, 1999-2008.....	76
Figura 19	Taxas de cura, recidiva e de co-infecção dos casos confirmados de LVA, Fortaleza, Ceará, 1999-2008.....	78
Figura 20	Classificação dos bairros de Fortaleza baseada na comparação das médias móveis temporais (3 anos) de suas taxas de incidência anual de LVA com a do próprio bairro, nos anos de 1999, 2004 e 2007.....	80
Figura 21	Estratificação de áreas de risco para LVA, baseada no Box Map, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.....	81
Figura 22	Estratificação de áreas de risco para LVA, baseada no Moran Map, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.....	82
Figura 23	Áreas de risco para ocorrência de casos de LVA, baseada na Razão de Kernel entre a densidade de casos e a densidade populacional por bairros de Fortaleza, Ceará, 1995-2008.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAGECE	Companhia de Água e Esgoto do Ceará
CCZ	Centro de Controle de Zoonose
CEVEPI	Célula de Vigilância Epidemiológica
COELCE	Companhia de Energética do Ceará
DALY	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade
DPC	Desnutrição Proteico-Calórica
GPS	Sistema de Posicionamento Global
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INPE	Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
LV	Leishmaniose Visceral
LVA	Leishmaniose Visceral Americana
LISA	Indicador Local de Autocorrelação Espacial
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NUVET	Núcleo de Vigilância de Vetores
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
SAD	South American Datum
SEGE	Serviços de Estudos das Grandes Endemias
SESA	Secretaria da Saúde do Estado do Ceará
SEINF	Secretaria Municipal de Desenvolvimento Urbano e Infra-estrutura
SEPLA	Secretaria Municipal de Planejamento e Orçamento
SER	Secretaria Executiva Regional
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SIG	Sistema de Informação Geográfica
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMS	Secretaria Municipal da Saúde de Fortaleza
UTM	Universal Transversa de Mercator
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	
1.1 Leishmaniose Visceral.....	16
1.1.1 Agente.....	16
1.1.2 Fisiopatogenia.....	16
1.1.3 Manifestações clínicas.....	17
1.1.4 Epidemiologia.....	18
1.1.4.1 No Mundo.....	18
1.1.4.2 No Brasil.....	20
1.1.4.3 No Estado do Ceará	23
1.1.4.4 No Município de Fortaleza.....	27
1.1.5 Vetor.....	29
1.1.6 Reservatórios de interesse epidemiológico.....	32
1.1.7 Medidas de controle.....	33
1.1.8 Urbanização da leishmaniose visceral americana.....	35
1.2 Geoprocessamento.....	37
1.3 Sistema de Informação Geográfica.....	40
1.4 Espaço Geográfico e Epidemiologia.....	42
1.5 Epidemiologia Espacial.....	42
1.6 Análise Espacial.....	46
1.6.1 Tipos de análise espacial.....	46
1.6.2 Métodos de análise espacial.....	47
1.6.2.1 Análise de padrão de pontos.....	48
1.6.2.2 Análise de padrão de áreas.....	49
1.6.3 Ferramentas de análise.....	50
2 JUSTIFICATIVA.....	57
3 OBJETIVOS.....	58
4 METODOLOGIA.....	59
4.1 Delineamento do estudo.....	59
4.2 População de estudo.....	59
4.3 Área de estudo.....	59
4.4 Critérios de inclusão e exclusão no estudo.....	61
4.5 Variáveis do estudo.....	61
4.5.1 Variável dependente.....	61
4.5.2 Variáveis independentes.....	62
4.6 Dados epidemiológicos.....	63
4.7 Georreferenciamento dos casos de leishmaniose visceral americana.....	63
4.8 Análise dos dados.....	64
4.9 Questões éticas.....	66
5 RESULTADOS.....	67
6 DISCUSSÃO.....	85
7 CONCLUSÕES.....	94
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	96
REFERÊNCIAS	97
APÊNDICES.....	113
ANEXOS.....	118

1 INTRODUÇÃO

1.1 Leishmaniose Visceral

1.1.1 Agente

Em 1903, Leishman e Donovan descreveram separadamente o protozoário hoje conhecido como *Leishmania donovani* em tecido esplênico de pacientes indianos com uma doença grave, atualmente denominada de Leishmaniose Visceral (LV) (HERWALDT, 1999).

A LV é uma zoonose causada por diferentes espécies do protozoário do gênero *Leishmania* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), pertencente ao complexo *Leishmania (Leishmania) donovani* (GRIMALDI JR & TESH, 1993). Cerca de 21 das 30 espécies que infectam os mamíferos afetam os seres humanos. Dentre as espécies desse complexo, destacam-se a *L.(L.) chagasi* e as *L.(L.) donovani* e *L.(L.) infantum* como responsáveis pela doença no novo e velho mundo, respectivamente (HERWALDT, 1999). Mais raramente, a *L. tropica* (no velho mundo) e a *L. amazonensis* (no novo mundo), podem levar a um quadro de LV (HERWALDT, 1999).

Estes protozoários são parasitas intracelulares obrigatórios de órgãos linfóides como baço, linfonodos, medula óssea e fígado, e possuem dois estágios evolutivos: promastigota - forma flagelada encontrada em vetores e cultura, e amastigota - forma aflagelada tissular que se multiplica em fagossomos de macrófagos de hospedeiros mamíferos (HERWALDT, 1999).

Apesar da distribuição geográfica distinta, *L.(L.) infantum* e *L.(L.) chagasi* são quase indistinguíveis do ponto de vista antigênico e bioquímico. Para TESH (1995), trata-se do mesmo microorganismo. No entanto, LAINSON & SHAW (1998) afirmam que são espécies distintas. Apesar dos debates sobre a origem do parasito e sua taxonomia, a denominação *Leishmania (L.) chagasi* continua sendo usada desde 1937 (LAINSON & RANGEL, 2005).

1.1.2 Fisiopatogenia

Uma vez tendo conseguido acesso ao organismo do hospedeiro, o parasita é fagocitado por macrófagos e células dendríticas da pele (ROBERTS e cols., 2000). Modificações bioquímicas na camada glicolípídica do parasito, ocorridas ainda no intestino do flebotomíneo, permitem que ele sobreviva ao sistema complemento do hospedeiro, utilizando-o para penetrar no fagolisossomo onde se desenvolverá (ROBERTS e cols., 2000).

Um dos fatores determinantes para a manifestação da doença em pessoas infectadas, e de sua gravidade, é a imunorregulação. O controle da infecção, com o indivíduo mantendo-se assintomático, é conseguido através de resposta imune celular mediada por células T (KEMP e cols., 1996). Essa resposta é comprometida pela má nutrição, um dos fatores de risco para o desenvolvimento da doença (CERF e cols., 1987). Além dele, outros fatores associados ao desenvolvimento de manifestações após a infecção são: idade jovem, sexo masculino e exposição à elevada carga parasitária (EVANS e cols., 1992; PEARSON & QUEIROZ, 1996). A resposta imune à infecção em modelos animais demonstrou eficazmente o paradigma linfócito T helper 1/ linfócito T helper 2 (HERWALDT, 1999; ROBERTS e cols., 2000). Em camundongos infectados, a produção de interferon gama por linfócitos T helper 1 e células natural killer confere resistência, enquanto que a expansão de linfócitos T helper 2 produtores de interleucina 4 determina suscetibilidade (HERWALDT, 1999). Interleucina 12, que tem papel importante como adjuvante na vacinação experimental e no tratamento da LV, induz a diferenciação de linfócitos naive em T helper 1 (HERWALDT, 1999). No entanto, a resposta imune em seres humanos se mostrou mais complexa e menos polarizada do que em camundongos. O interferon gama parecer ser importante na cura da doença e a interleucina 4 para a sua progressão. E a suscetibilidade genética às diferentes formas de leishmaniose pode existir (HERWALDT, 1999). Recentemente, foi ressaltada a importância da IL-10 na patogênese da LV humana na Índia (NYLEN e cols., 2007).

1.1.3 Manifestações clínicas

A infecção pela *L.(L.) chagasi* se dissemina por todo o sistema reticuloendotelial (PEARSON & QUEIROZ, 1996) e pode permanecer assintomática ou subclínica ou apresentar um curso agudo, subagudo ou crônico (BADARÓ e cols., 1986). Estudos realizados em diferentes parte do mundo mostraram que a relação entre os casos que evoluíram de forma assintomática (infecção) e sintomáticos (doença) variaram de 1:2,6, no Sudão, a 50:1, na Espanha. No Brasil, essa relação variou de 8:1 a 11:1 (BADARÓ e cols., 1986; EVANS e cols., 1992). Naquelas que evoluem de forma sintomática, o período de incubação é de 10 dias a 24 meses, em média de 3 a 8 meses após a infecção. Após esse período, o paciente apresenta febre, caquexia e hepatoesplenomegalia com predomínio de esplenomegalia (PEARSON & QUEIROZ, 1996). Febre e hepatoesplenomegalia estão presentes em cerca de 95% dos pacientes (MALTEZOU, 2000). A forma clássica apresenta longa evolução dos sintomas, deficiência nutricional, perda de cabelos, crescimento dos cílios, febre, perda de peso e

caquexia, hepatomegalia, palidez intensa na pele e mucosa devido à anemia. Na forma aguda da doença a manifestação dos sintomas é abrupta. Na maioria dos casos a febre é o primeiro sintoma e pode ser alta, contínua ou intermitente: com duração de uma ou duas semanas. Os casos assintomáticos podem apresentar exames sorológicos e/ou parasitológicos positivos. Alterações laboratoriais inespecíficas incluem pancitopenia (anemia, trombocitopenia, e leucopenia com neutropenia, eosinopenia e linfomonocitose relativa) e hipergamaglobulinemia (predomínio de IgG a partir de ativação policlonal de linfócitos B) com hipoalbuminemia (HERWALDT, 1999; PEARSON & QUEIROZ, 1996). Infecções bacterianas e virais, principalmente no trato respiratório, são as complicações mais comuns, e com maior impacto sobre a evolução da doença (MALTEZOU, 2000; MS, 2006). O diagnóstico diferencial inclui malária, síndrome esplenomegalia tropical, esquistossomose ou cirrose com hipertensão portal, tuberculose miliar, brucelose, febre tifóide, endocardite bacteriana, histoplasmose, desnutrição, linfoma e leucemia (HERWALDT, 1999).

A LV vem se tornando uma importante infecção oportunista em pessoas com a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Estudos demonstraram que o parasito pode funcionar como um co-fator na patogênese da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), uma vez que moléculas na superfície da *L. (L.) donovani* induzem a transcrição do HIV em linfócitos CD4 (BERNIER e cols., 1998). Já a reativação de LV assintomática ou previamente “curada” é comum com a instalação da SIDA, e apresentações atípicas se tornaram mais comuns (BERNIER e cols., 1998). Nesses pacientes, espécies de *Leishmania* que normalmente causam apenas doença cutânea podem apresentar visceralização (HERWALDT, 1999). Co-infecção por *Leishmania* e HIV é com frequência resistente ao tratamento e pode acelerar significativamente o desenvolvimento da SIDA (LOPEZ e cols., 1998). Trinta e um países já relataram casos de co-infecção, sendo a maioria dos casos localizados no sul da Europa (tipicamente homens adultos jovens usuários de drogas endovenosas), onde 25% a 70% dos pacientes adultos com LV são co-infectados pelo HIV, e 1,5% a 9% dos pacientes com SIDA desenvolvem LV (HERWALDT, 1999).

1.1.4 Epidemiologia

1.1.4.1 No Mundo

A LV é uma zoonose caracterizada pela evolução crônica e sistêmica que se não tratada resulta em morte em 90% dos casos (MAIA-ELKHURY e cols., 2008). Afeta 65 países, com

uma incidência anual estimada de 500 mil novos casos e 50 mil óbitos (DESJEUX, 2004; WHO, 2002). A maioria (90%) dos casos de LV ocorre em áreas carentes das zonas rurais e periurbanas de cinco países: Índia, Nepal, Sudão, Bangladesh e Brasil, sendo este último responsável por 90% dos casos nas Américas (DESJEUX, 2004). Anualmente, mais de 2 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability Adjusted Life Years – DALY*) são perdidos em razão da LV, um número mais expressivo do que aqueles produzidos por outras importantes doenças infecciosas como a Hanseníase, a Esquistossomose, o Dengue, e as Tripanossomíases (MURRAY & LOPEZ, 1996).

A LV é endêmica em áreas dos trópicos, subtropicais e sul da Europa (Figura 1), em ambientes que abrangem desde as florestas nas Américas até os desertos da Ásia ocidental, e de áreas urbanas a periurbanas (HERWALDT, 1999).

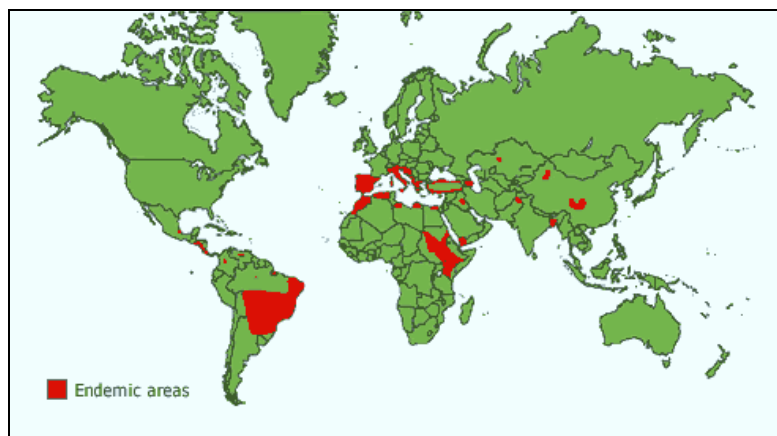
Situações de epidemias foram reconhecidas em áreas onde a doença é endêmica no norte da África, Oriente Médio, sul da Europa, e América do Sul e Central (ROBERTS, 2000).

Historicamente reconhecida como uma endemia rural, a LV vem experimentando mudanças no seu padrão de transmissão em várias partes do mundo, frequentemente associadas às alterações no espaço socialmente construído.

As migrações, a falta de medidas de controle e a co-infecção por HIV são os três principais fatores responsáveis pelo aumento da incidência de LV no mundo (BOELAERT e cols., 2000; DESJEUX, 2001).

O aumento da sobreposição geográfica dos casos de LV e SIDA, atribuída a urbanização da primeira e a ruralização da segunda, tem recentemente levado ao aparecimento de uma nova entidade: a LV/HIV co-infecção, que já foi relatada em cerca de 34 países (WHO, 2002).

A Leishmaniose Visceral Americana (LVA) se manifesta nas populações tropicais e subtropicais da América Latina sob forma endêmica nas zonas rurais. No entanto, nas últimas décadas vem adquirindo característica periurbana e hoje se encontra em plena urbanização, estando presente em grandes cidades do Brasil, Colômbia e Venezuela (WHO, 2002).



Fonte: http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/index.html

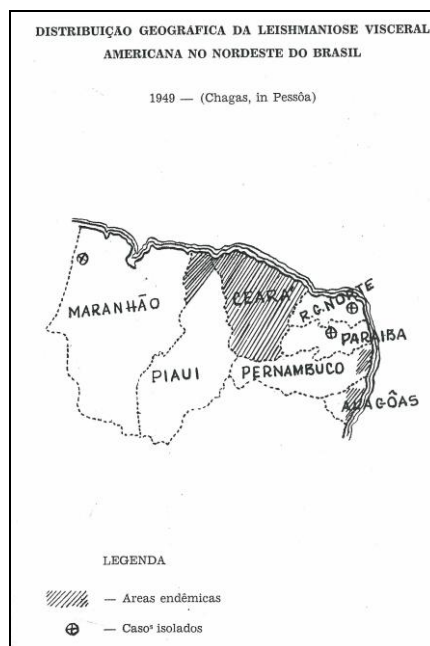
Figura 1 - Distribuição da Leishmaniose Visceral no Novo e Velho Mundo

1.1.4.2 No Brasil

No Brasil, o primeiro caso de LVA foi encontrado em 1912 e descrito em 1913 por Mignone, no Paraguai, por meio de autópsia de uma paciente italiana que vivia no Brasil há 14 anos, procedente do município de Boa Esperança, do Estado de Mato Grosso, atual Estado do Mato Grosso do Sul (ALENCAR, 1983; GRIMALDI JR & TESH, 1993).

A partir de 1932, o Serviço Nacional de Febre Amarela, por meio da prática de viscerotomia em óbitos suspeitos de febre amarela, passou a assinalar a presença da doença em nosso território. A maioria dos diagnósticos de LVA “post-mortem” era de pacientes da região Nordeste do Brasil, principalmente do Estado do Ceará (ALENCAR, 1953; DEANE & DEANE, 1955). Até a interrupção dessa prática, em 1952, haviam sido diagnosticados 332 casos no país, em 13 estados (ALENCAR, 1983).

Em 1938, Evandro Chagas, avaliando a extensão e a gravidade do problema da LVA no país, concluiu que a doença apresentava incidência esporádica e que era endêmica no Nordeste desde o início da década de 30 (Figura 2), principalmente nos estados do Ceará e Piauí (ALENCAR, 1953; DEANE & DEANE, 1955).



Fonte: Ceará Médico, volume 04 (abr/dez), página 27, 1953.

Figura 2 - Distribuição da Leishmaniose Visceral Americana no Nordeste do Brasil

Em 1953, o casal Deane, designado para combater um surto de calazar no norte do Estado do Ceará, concluiu que 96% dos casos da doença eram oriundos da zona rural e 4% de área urbana. A distribuição dos casos da zona rural não era homogênea, ou seja, concentrados em determinados sítios localizados em estreitos vales entre serras ou nos sopés destas, denominados de “boqueirões” e “pés-de-serra”, respectivamente (DEANE & DEANE, 1955). Segundo ALENCAR (1977/78), até 1976 haviam sido registrados 5.976 casos da doença no país, distribuídos por 15 estados, dentre os quais merece destaque o Estado do Ceará por ter apresentado 66,9% dos casos.

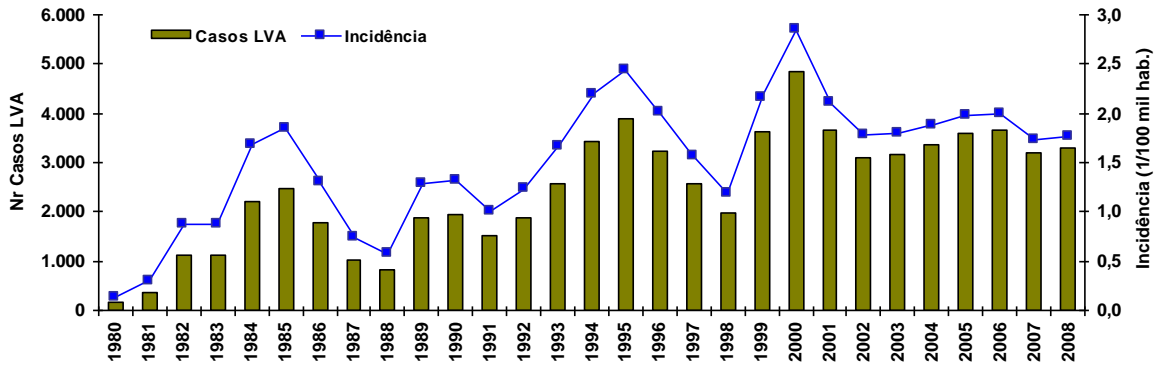
ALENCAR (1983), estudando a LVA no Estado do Ceará, observou que 61% e 81% dos casos ocorre, respectivamente, antes dos 5 e 10 anos de idade. Quanto ao sexo, o masculino corresponde a 61% dos casos (ALENCAR, 1983; MS, 2006). O pesquisador verificou a associação entre seca e o aumento de casos da doença. E, ainda, a presença simultânea de calazar e doença de Chagas nas áreas investigadas.

A década de 80 é marcada pela exacerbação da endemia nas áreas tradicionais e uma expansão geográfica da doença para outros estados, particularmente das regiões Centro-Oeste, Sudeste e Norte. No período de 1984 a 1994, o Nordeste foi o local de ocorrência de 94% dos casos, e os estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí concentraram 70,4% dos casos do país (MS, 2006). Nesse período merece destaque a epidemia que atingiu vasta extensão do Estado do Piauí, concentrada principalmente na área urbana da capital, Teresina (COSTA e cols.,

1990). E, ainda, a epidemia que atingiu a Ilha de São Luís no Estado do Maranhão (SILVA e cols., 1997).

Uma vez urbanizada, no período de 1980 a 2005 foram registrados 59.129 novos caso da doença (média anual de 2.274 casos), dos quais 82,5% (48.783) ocorreram no Nordeste (MAIA-ELKHOURY e cols., 2008). Do total de municípios atingidos pela doença (1.904), apenas 150 deles foram classificados como de risco de transmissão intensa, indicando que os casos de LV se concentravam em somente 5% dos municípios brasileiros (MAIA-ELKHOURY e cols., 2008). No entanto, à medida que a doença foi se expandindo para outras regiões esse perfil foi se modificando. Hoje, segundo dados do SINAN Net (Gráfico 1), nos últimos dois anos (2007/2008), foram registrados 7.687 novos casos da doença no país (média anual de 3.843 casos), distribuídos em 25 das 27 unidades federativas, excluídos apenas os estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina (MS, 2009). O Nordeste representou 45,2% do total de casos. A doença incidiu nas diversas faixas etárias, mas ocorreu mais frequentemente em crianças abaixo de 10 anos (52,27%), sendo que 40,48% delas tinham menos de 5 anos de idade. Os homens foram proporcionalmente os mais afetados (62,11%). A incidência média da LV nos últimos 2 anos foi de 2 casos/ 100 mil habitantes e a taxa de letalidade foi de 5,3% (MS, 2009). A distribuição da LVA no Brasil é cíclica, com aumento de casos em intervalos médio de aproximadamente 5 anos, mas essa tendência varia entre os diferentes municípios e estados (MAIA-ELKHOURY e cols., 2008). No Brasil, a LVA mostrou uma variedade de perfis epidemiológicos devido às características climáticas, fisiológicas, biológicas, e sociais que variaram de acordo com as regiões e que interagiram para produzir a doença (MAIA-ELKHOURY e cols., 2008).

Segundo MAIA-ELKHOURY e cols.(2008), a justaposição entre as áreas de risco de LVA e de HIV/SIDA pode levar a um aumento de casos em adultos jovens, alterando o perfil da doença no Brasil.

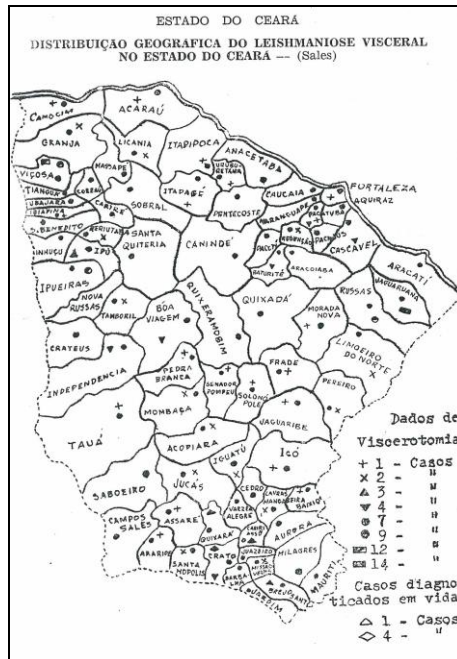


Fonte: SINAN/SVS/MS.

Figura 3 - Número de casos e coeficiente de incidência da LVA, Brasil, 1980-2008.

1.1.4.3 No Estado do Ceará

No Ceará, os primeiros casos foram diagnosticados “post-mortem” em 1932 pelo Serviço de Viscerotomia do Serviço Nacional da Febre Amarela nos municípios de Senador Pompeu, Jaguaruana, Mombaça e Ipu. Esse Serviço no período de 1932 a 1948 diagnosticou “post-mortem” 132 casos da doença no Estado do Ceará (Figura 3) (ALENCAR, 1953).



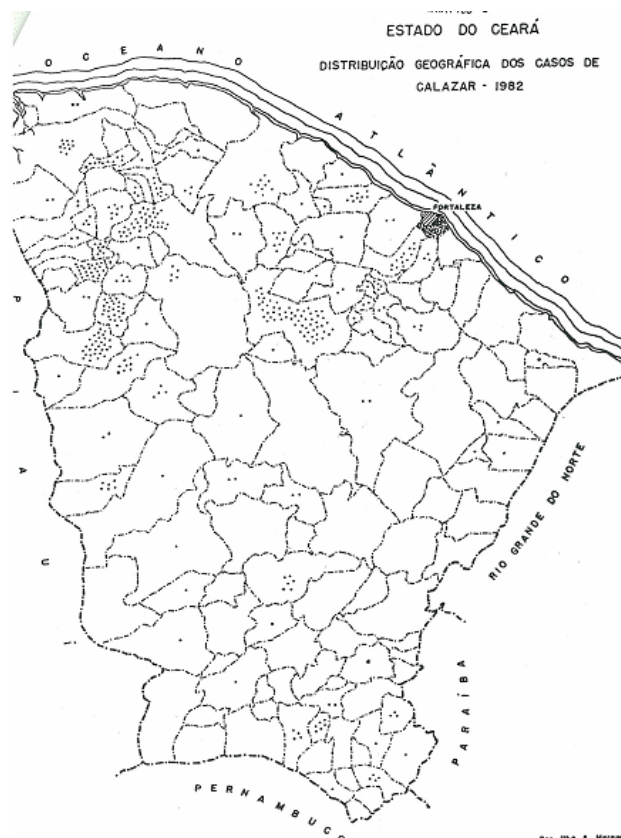
Fonte: Ceará Médico, volume 04 (abr/dez), página 28, 1953.

Figura 4 - Distribuição geográfica dos casos de LVA diagnosticados em vida e post-mortem, por município do Estado do Ceará, Brasil

Esses achados foram seguidos por outros em todo o Nordeste, evidenciando o caráter endêmico da doença nessa região e colocando em destaque o Ceará como o estado com o maior número de casos e o principal foco da doença na região, conforme dados coligidos pelo autor no período de 1953 a 1957, no qual consta que o Ceará registrou 1.491 casos, de um total de 1.603 casos registrados no Nordeste Setentrional Brasileiro, compreendido pelos estados do Ceará, Piauí e Rio Grande do Norte (ALENCAR, 1958). Nesse período em 68 dos 69 municípios do Ceará foram registrados casos da doença, mostrando a magnitude do problema e o comportamento endêmico da LVA.

A partir dos relatos de Salles, Aragão e Pessoa que revelaram a existência de um surto de calazar no norte do Ceará, com 48 casos da doença, número esse superior ao encontrado “in vivo” em todo o país em anos anteriores (DEANE & DEANE, 1955), levou o casal DEANE (1955) a essa região. O casal, nos estudos realizados, concluiu que a doença era endêmica com ciclos epidêmicos e que as regiões de sopés-de-serras e vales estreitos foram as que apresentaram maior incidência de casos da doença.

Segundo ALENCAR (1983), o número acumulado de casos no Ceará até 1973 atingiu a marca de 3.677 casos humanos, distribuídos em 123 dos 141 municípios do estado, sendo que 72% do total se concentraram em apenas 19 municípios, localizados em sopés-de-serra, boqueirões e vales de rios secos. Até aquele ano, esses números representavam aproximadamente 77% dos casos ocorridos no país (ALENCAR e cols., 1974/76). De 1973 a 1982 foram registrados mais 1.197 casos da doença, sendo que, do total, 447 ocorreram em 1982 (ALENCAR, 1983) (Figura 4).



Fonte: Ceará Médico, volume 05 (jun), página 99, 1983.

Figura 5 - Distribuição geográfica dos casos de LVA diagnosticados em 1982, por município do Estado do Ceará, Brasil

Nos últimos 8 anos (2001 a 2008), segundo a Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, foram confirmados 2.796 casos da doença no Estado do Ceará. A letalidade média nesse período foi de 4,7%, variando entre 3,2% em 2007 e 6,7% em 2006. Em 2008 foram confirmados 576 casos da doença distribuídos em 97 municípios e 33 óbitos, dos quais 15 residiam em Fortaleza (SESA, 2009). Em 2008, os municípios que registraram o maior número de casos foram: Fortaleza, Caucaia, Sobral e Barbalha. O Ministério da Saúde classifica as áreas de transmissão em quatro níveis, de acordo com a média de casos dos últimos três anos: área sem transmissão, área com transmissão esporádica (de 0,1 a 2,3 casos LVA), área de transmissão moderada (de 2,4 a 4,3 casos LVA) e áreas de transmissão intensa (maior ou igual a 4,4 casos LVA). Essa última foi subdividida em três níveis: transmissão intensa baixa (de 4,4 a 16,9), transmissão intensa média (de 17,0 a 55,6) e transmissão intensa alta (maior ou igual 55,7). Com base nessa classificação (Figura 5), o Ceará apresenta 16 (8,7%) municípios com transmissão intensa, 25 (13,6%) com transmissão moderada, 97 (52,7%) com transmissão esporádica e 46 (25%) sem transmissão de casos. Entre os municípios com transmissão

intensa, 09 (56,2%) foram classificados como de transmissão intensa baixa, 06 (37,5%) como de transmissão intensa média; e 01(6,3%) como de transmissão intensa alta (SESA, 2009).

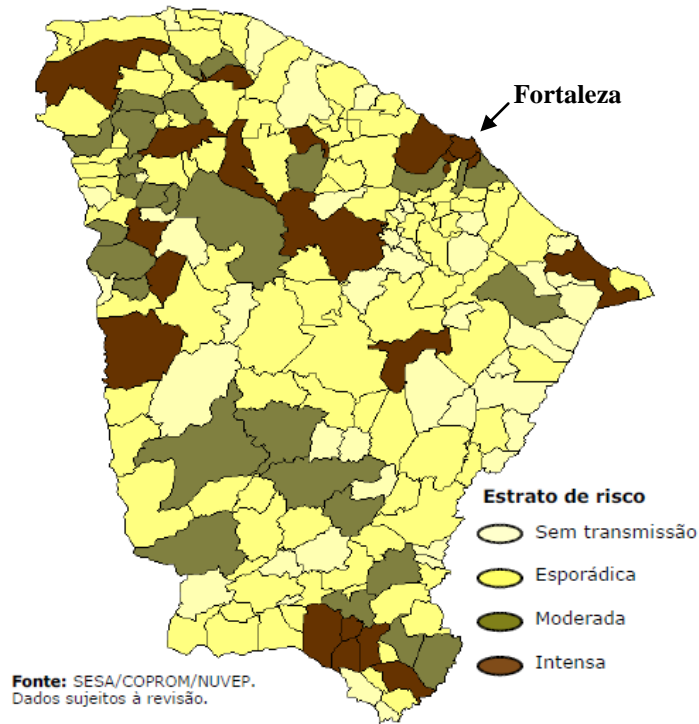
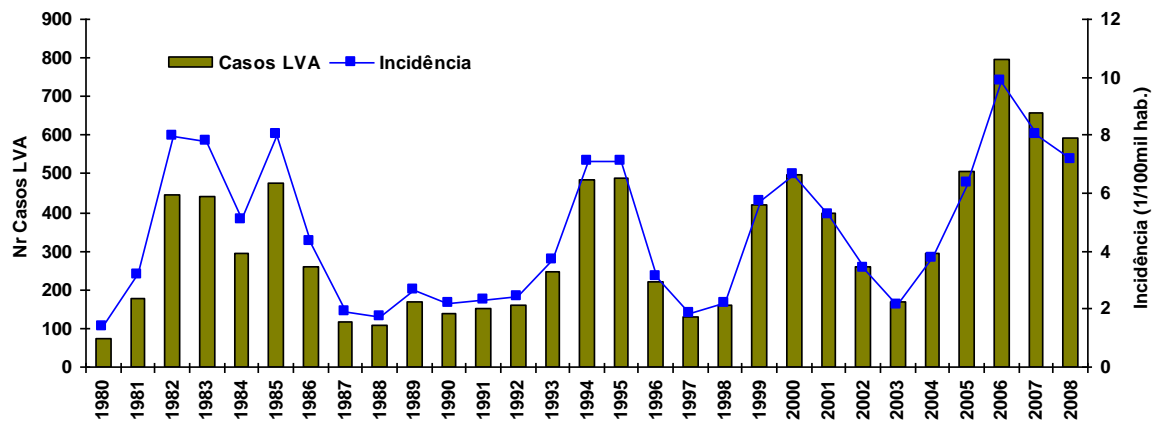


Figura 6 – Estratificação de risco para transmissão de LVA no Estado do Ceará, 2005-2007.

A doença acometeu todas as faixas etárias, mas de modo especial a faixa etária abaixo de 4 anos de idade. Historicamente, ocorre uma maior proporção de casos no sexo masculino. No período de 1980 a 2008 (Gráfico 2), ocorreram, em média, 322 casos da doença por ano, com destaque para o ano de 2006, com 796 casos (MS, 2009).



Fonte: SINAN/SVS/MS.

Figura 7 - Número de casos e coeficiente de incidência da LVA, Ceará, 1980-2008.

A *Lu. longipalpis* está presente em praticamente todos os municípios do estado, de forma bastante diferenciada no que diz respeito à sazonalidade (SESA, 2009).

1.1.4.4 No Município de Fortaleza

Borges de Sales, no período de 1932 a 1948, através do Serviço de Viscerotomia, registrou 132 casos da doença no Estado do Ceará, sendo que um deles era procedente de Fortaleza (ALENCAR, 1953) (Figura 3).

Em estudo realizado no período de 1953 a 1957, Alencar relatou a ocorrência de 15 casos da doença na cidade de Fortaleza, assim distribuídos anualmente: 1953 (1 caso); 1954 (2 casos); 1955 (3 casos); 1956 (6 casos); e 1957 (4 casos) (ALENCAR, 1958).

Entre 1939 e 1973, Fortaleza acumulou 55 casos da doença, sendo classificada como área de baixa endemicidade, segundo critérios adotados à época por ALENCAR e colaboradores (1974/76). A maioria dos casos se localizava na periferia da cidade e nas zonas chamadas de transição.

Inquéritos sorológicos caninos realizados por Deane e Deane (1954); Alencar, Cantídio e Cavalcante (1956); e Alencar, Holanda e Cavalcante (1956) revelaram uma positividade de 8,2% na cidade de Fortaleza.

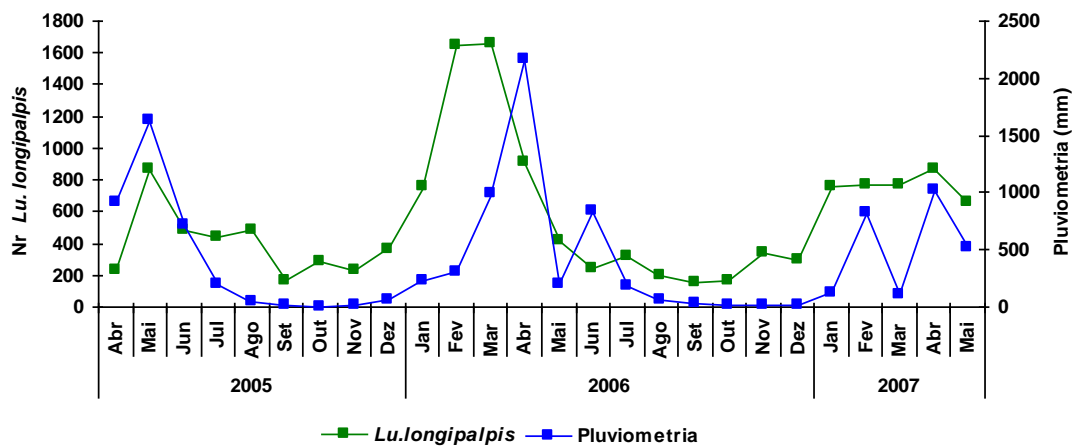
Em 1956, Alencar relata que 95,7% dos flebotomos capturados em Fortaleza era da espécie *Lu. longipalpis* (ALENCAR e cols., 1956).

ALENCAR e cols. (1957), em inquérito sorológico canino realizado nos arredores de Fortaleza, mais precisamente nos distritos de Messejana e Parangaba, hoje bairros da cidade, de 209 cães submetidos a exames laboratoriais (reação de fixação de complemento), 50 foram considerados positivos para leishmaniose visceral canina, destes 25 foram positivos à pesquisa direta do parasito.

Em 1982, Alencar registrou um aumento extraordinário do número de casos em Fortaleza, que segundo o autor ocorreram em razão da migração de populações da zona rural que, após cinco anos (1978 a 1982) de seca no Nordeste, buscaram sua sobrevivência em grandes centros urbanos como as capitais dos estados do Nordeste e Sudeste do país. No entanto, na opinião do autor, esse incremento não chegou a caracterizar um comportamento epidêmico da doença. A partir de 2005 ocorreu um aumento contínuo e persistente na incidência da enfermidade, que atingiu seu pico em 2007, época em que foram registrados 250 casos da doença, acompanhada de sua expansão geográfica (Gráfico 6).

A maioria dos bairros onde foram identificados casos humanos de LVA apresentava precárias condições sociais, com baixos índices de desenvolvimento humano (IDH). Vale lembrar que o *Lu. longipalpis* se adapta facilmente às condições peridomésticas de áreas mais pobres, explorando o acúmulo de matéria orgânica gerada por animais domésticos e as más condições sanitárias.

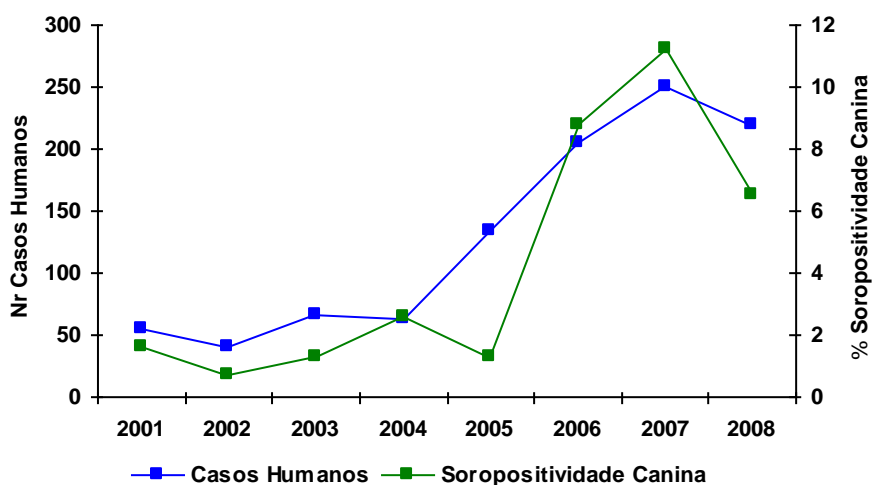
O monitoramento de flebotomíneos no município de Fortaleza (dados não publicados), realizado entre abril/2005 a maio/2007, pela Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, revela que a população do vetor flutua sazonalmente ao longo do ano, associada aos índices pluviométricos (Gráfico 3). Esses dados foram obtidos em apenas sete pontos de coleta, localizados na Secretaria Executiva Regional (SER) III, área com alta concentração de casos da doença, representando uma amostragem bastante reduzida, considerando-se a extensão geográfica e a situação epidemiológica da cidade.



Fonte: SESA/Nuvet

Figura 8 - Sazonalidade do *Lu. longipalpis* no município de Fortaleza, Ceará, 2005-2007.

No período de 2001 a 2008, dados do Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) de Fortaleza (não publicados), mostram que o índice de soropositividade canina variou de 0,74% (2002) a 11,20% (2007) (Gráfico 4). É importante destacar que a população amostral era reduzida e constituída de cães oriundos de áreas onde ocorriam os casos humanos da doença, não expressando necessariamente a real prevalência da infecção canina.



Fonte: SMS/CCZ

Figura 9 - Número de casos humanos e índice de soropositividade canina, Fortaleza, Ceará, 2001-2008.

1.1.5 Vetor

No mundo, cerca de 30 espécies dos gêneros *Phlebotomus* (no velho mundo) e *Lutzomyia* (no novo mundo) foram identificadas como vetores da LV (HERWALDT, 1999; PEARSON & QUEIROZ, 1996). Os flebotomíneos são dípteros hematófagos que surgiram provavelmente durante o período Cretáceo Inferior (LEWIS, 1982). Eles pertencem à subfamília Phlebotominae (família Psychodidae, subordem Nematocera) que é composta por seis gêneros: *Phlebotomus* Rondani, 1840; *Sergentomyia* França & Parrot, 1920 e *Chinius* Leng, 1987, no Velho Mundo, e *Lutzomyia* França, 1924, *Brumptomyia* França & Parrot, 1921 e *Warileya* Hertig, 1948, no Novo Mundo (YOUNG & DUNCAN, 1994). A classificação genérica está baseada nas características morfológicas dos três segmentos do corpo dos insetos, enquanto que em nível específico são importantes as estruturas internas, principalmente das fêmeas.

No Brasil, a presença do *Lu. Longipalpis* foi detectada pela primeira vez por LUTZ e NEIVA em 1912. No início, a descoberta foi valorizada apenas na área de entomologia. Somente após os achados de pacientes com LVA (PENNA, 1934) e da presença de flebotomíneos ao redor das casas de pacientes com LVA em Sergipe (CHAGAS, 1936), foi que recebeu a atenção das autoridades sanitárias do país, que a partir desses achados resolveram criar uma comissão, denominada de Serviço de Estudos das Grandes Endemias (SEGE), para investigar a doença

no Brasil. No Pará, em 1938, a Comissão descobriu novos casos da doença em humanos e cães, e mais uma vez foi observada a presença do *Lu. longipalpis* nas proximidades das casas dos pacientes com a doença. No Ceará, em 1940, nas cidades de Russas e Icó, Mangabeira capturou 3.959 flebótomos, dos quais 1.692 eram *Lu. longipalpis* (MANGABEIRA, 1969).

Em 1953, Alencar e o casal Deane foram designados pelas autoridades sanitárias do país para investigar a epidemia de LVA em Sobral no Ceará. Naquela oportunidade, evidenciaram a competência vetorial do *Lu longipalpis* na transmissão da doença, por reunir critérios considerados essenciais, como: antropofilia, distribuição espacial coincidente com os casos humanos da doença, e apresentar infecção natural por *Leishmania (L.) chagasi* (DEANE & DEANE, 1954). A competência vetorial só foi evidenciada por meio de experimento no ano de 1977, no Instituto Evandro Chagas, que conseguiu em laboratório transmitir a doença para hamsters por meio de picadas de *Lu longipalpis* infectados (LAINSON e cols., 1977).

Em 1954, o casal Deane, em estudo realizado no município de Sobral, Ceará, encontrou 1,4% das espécies de *Lu. longipalpis* infectadas por formas em leptomonas que julgaram ser *Leishmania (L.) chagasi* (DEANE & DEANE, 1954).

Observações na Região Amazônica indicam que o *Lu. longipalpis* é primordialmente de origem selvagem, pois pode ser capturada longe de habitações humanas, em regiões remotas de florestas (CHAGAS, 1936; LAINSON e cols., 1986; RYAN e cols., 1986). Em 1969, MANGABEIRA chamou a atenção para uma pequena diferença morfológica (número de manchas claras no abdômen) entre exemplares machos de *Lu longipalpis* do Ceará e do Pará, levantando a possibilidade de existir duas espécies distintas. Os achados de Mangabeira foram confirmados por WARD et al (1983), que afirmou tratar-se de duas espécies desconhecidas: a espécie do Pará apresentava um par de manchas claras no abdômen, enquanto a do Ceará apresentava dois pares. LANE e cols. (1985), usando microscopia eletrônica mostrou que os pontos brancos eram glândulas produtoras de feromônio. MUKHOPADHYAY e cols. (1998), AZEVEDO e cols. (2000), MUTEBI e cols. (2002), e ARRIVILLAGA e cols. (2003) consideram que existe apenas uma única espécie com alta heterogeneidade genética no Brasil, baseados em estudos de DNA mitocondrial e análises isoenzimáticas.

No meio científico, existem muitas especulações sobre a possibilidade de outras espécies de flebótomos estarem envolvidos na transmissão da doença. OLIVEIRA e cols.(1959) levantaram a possibilidade do *Lu. intermédia* e *Lu. whitmani* serem vetores da doença em uma localidade de Minas Gerais. COELHO et al (1965), em um foco da doença em Goiás, também levantaram essa possibilidade e RYAN et al (1984) relataram a presença de formas promastigotas do parasito da LV em *Lu. antunesi* capturados na Ilha de Marajó, no Estado do

Pará. Recentemente, em 1998, o *Lu. cruzi* (SANTOS e cols., 1998) foi identificado como o vetor da doença em Corumbá, Mato Grosso do Sul, e posteriormente em Jaciara, Mato Grosso (MISSAWA, 2006).

A forma usual da transmissão do parasito é através do repasto sanguíneo, na qual a fêmea, pelo fato de ser hematófaga, tem papel decisivo nesse processo. O *Lu. longipalpis* é conhecido popularmente como mosquito palha, tatuquiras, birigui, entre outros. É encontrado em quatro das cinco regiões geográficas, exceto na região Sul (MS, 2006). É um inseto pequeno, medindo um a três milímetros. Possui coloração clara (castanho claro ou cor de palha) e apresenta grandes asas pilosas dirigidas para trás e para cima, cabeça fletida para baixo, aspecto giboso do corpo, longos palpos maxilares e caracteriza-se por ter vôos curtos e baixos, tipo saltitante.

A infecção do vetor ocorre pela ingestão de formas amastigotas existentes no citoplasma de macrófagos presentes na derme do hospedeiro infectado. Após 8 a 20 dias do repasto, as leishmanias evoluem no tubo digestivo desses insetos, que estarão aptos a infectar outros indivíduos. A espécie *Lu. longipalpis* está adaptada ao ambiente peridomiciliar e alimenta-se em grande variedade de hospedeiros vertebrados, entre aves, homem e outros animais silvestres ou domésticos. O flebótomo é capturado à noite, especialmente de 20h às 02h no intradomicílio e de 18h às 22h no peridomicílio (REBÊLO e cols., 1999; REBÊLO, 2001).

Em 1994, espécies naturalmente infectadas de *Lu. longipalpis* foram capturadas em Teresina, capital do Estado do Piauí, demonstrando sua fácil adaptação ao ambiente urbano (VEXANAT e cols., 1994).

Estudos sobre a fauna flebotomínica das médias e grandes cidades brasileiras mostram claramente que o *Lu. longipalpis* é a espécie mais abundante. Com base nesses dados, os autores consideram que a alta densidade do vetor é o principal fator de risco para a transmissão de LV em área urbana (RANGEL & VILELA, 2008).

Em inquéritos entomológicos (não publicados) realizados em Fortaleza pelo Núcleo de Vetores (NUVET) da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, dentre as espécies de flebótomos capturadas, a *Lu. longipalpis* foi a espécie predominante em todos os bairros da cidade, tendo sua densidade populacional sido maior nos períodos chuvosos, evidenciando sua variação sazonal.

1.1.6 Reservatórios de interesse epidemiológico

Os primeiros estudos epidemiológicos sobre reservatórios do parasito da LVA, *L.(L.) donovani*, mostraram que o homem, o cão e o chacal eram as principais espécies de mamíferos envolvidos na cadeia de transmissão da doença. No entanto, estudos posteriores mostraram que a doença apresenta características epidemiológicas distintas em diferentes partes do mundo. Na Índia e no Sudão, o homem é o único reservatório conhecido (antroponose). Na China e no Mediterrâneo o cão é o principal reservatório do protozoário. Na Ásia Central, o chacal (*Canis aureus*) é um importante reservatório, além do cão e do homem. Na América, o cão doméstico (*Canis familiaris*), o gato, o homem, os canídeos silvestres (raposas): *Lycalopex vetulus* e *Cerdocyon thous*, e os marsupiais (*Didelphis albiventris*) são reservatórios do parasito (DANTAS-TORRES & BRANDÃO-FILHO, 2006). No Brasil, pesquisas realizadas no Pará por CHAGAS e cols. (1938) revelaram a importância dos cães domésticos como reservatórios do protozoário. Além disso, relataram ter encontrado um gato naturalmente parasitado. Em 1942, PONDÉ e colaboradores relataram ter encontrado cães parasitados no Estado de Pernambuco. Em 1954, o casal Deane encontrou uma raposa (*Lycalopex vetulus*) naturalmente parasitada por leishmanias em uma área do Estado do Ceará onde numerosos casos humanos vinham sendo diagnosticados, mais precisamente na zona rural do município de Sobral. Estudos realizados por DEANE e DEANE (1954 e 1955) e ALENCAR e cols. (1956) evidenciaram uma associação forte entre os casos humanos e caninos, incriminando o cão como reservatório da doença no homem.

ALENCAR (1958) destaca a importância de apoiar os resultados de um inquérito canino em dados laboratoriais, em razão de aproximadamente 11% dos animais com exames laboratoriais positivos estarem assintomáticos.

Ainda, no Brasil foi demonstrado que seres humanos infectados, e particularmente os sintomáticos, podem funcionar como reservatórios e infectar flebotomíneos, especialmente se existir grande densidade destes vetores (BADARÓ et al, 1994; COSTA e cols., 2000; NASCIMENTO e cols., 1996). Segundo COSTA e cols. (2000), os pacientes na fase aguda são infectantes para o vetor.

1.1.7 Medidas de controle

As estratégias de controle da LVA estão centradas no diagnóstico e tratamento precoce dos casos, redução da população de flebotomíneos, eliminação de reservatórios e atividades de

educação em saúde (MS, 2006). A vacinação seria a estratégia mais efetiva e eficaz no controle da doença, caso ela estivesse disponível.

Entre as medidas recomendadas para controle da leishmaniose visceral canina, a eutanásia é ainda controversa, mas estudos indicam que a doença nos cães precede o aparecimento dos casos humanos e que as chances de infecção para o homem aumentam em áreas com alta prevalência de taxas de infecção canina onde o vetor está presente (DI LORENZO & PROIETTI, 2002). Isso também é observado quando a eliminação de cães infectados é à medida que apresenta melhor custo-benefício na redução da incidência de casos humanos (CAMARGO-NEVES e cols., 2001).

Estudo realizado recentemente mostrou que em 18 meses houve uma redução da incidência da infecção humana após a eliminação de cães infectados (COSTA e cols., 2007). No entanto, não existem estudos demonstrando um elo inequívoco entre a LVA humana e a soroprevalência canina, e a presença de cães no domicílio não configura fator de risco para LVA em áreas endêmicas do Brasil (COSTA e cols., 1999). Estudos controlados realizados no Brasil mostram resultados conflitantes em relação à eliminação de cães e seu impacto sobre a incidência de LVA humana (DIETZE e cols., 1997).

No controle do vetor, tem-se usado inseticidas em larga escala, mas eles se mostraram variáveis quanto à eficácia, à duração do impacto, e aos recursos requeridos para as diferentes áreas endêmicas (MARZOCHI & MARZOCHI, 1994; VIEIRA, 1987). No entanto, faltam evidências para quantificar o impacto real dessa medida sobre a incidência de LVA em diferentes situações e sobre o meio ambiente (DYE, 1996), embora existam relatos de experiências bem sucedidas (Le PONT e cols., 1985; NUNES e cols., 1991) e pelo menos um estudo controlado favorável ao seu uso (ALENCAR, 1961). A combinação de tratamento químico de prédios e o manejo ambiental se mostraram efetivos na redução dos vetores em ambientes intradomiciliares (CAMARGO-NEVES, 2004). O uso de informações sobre a presença ou ausência do vetor, abundância, e infestação intra e peridomiciliar é ainda limitada para estimar o risco de transmissão da LVA, porque não há parâmetros estabelecidos para tais indicadores.

A literatura científica internacional tem apresentado algumas alternativas para o controle do reservatório, tais como: mergulhar os cães em ambientes com inseticidas, vacinas, e o uso de coleiras impregnadas com piretroides.

Nos últimos anos, o Ministério da Saúde do Brasil tem investido na procura de novos conhecimentos e em alternativas de controle para esta endemia. A principal linha de pesquisa enfatiza a implantação de laboratórios para diagnóstico de casos humanos e caninos,

tratamento de pacientes, avaliação da efetividade das estratégias de controle vetorial e dos reservatórios, e de novas tecnologias.

O tratamento de doentes com antimoniais é eficaz na redução da mortalidade por LVA (MS, 2006), e a falta de acesso à medicação por populações carentes pode ter conseqüências catastróficas (SEAMAN e cols., 1996), sendo importante o acesso universal à medicação pela população. Embora a efetividade do tratamento como medida de controle não tenha sido mensurada, o homem pode funcionar como reservatório em situações específicas (BADARÓ e cols., 1994; COSTA e cols., 2000; NASCIMENTO e cols., 1996), existindo a possibilidade de redução da transmissão com o tratamento de casos humanos. O tratamento de cães, comum na Europa, apenas reduz a carga parasitária nos animais, sem atingir a cura (DYE, 1996).

O programa brasileiro de vigilância e controle da LVA, iniciado há mais de 40 anos, preconiza como medidas de controle a distribuição gratuita do tratamento específico, a eutanásia de reservatórios domésticos e o controle de vetores (MS, 2006). No entanto, apesar de sua implantação em larga escala, o número de casos no país aumentou nitidamente nas duas últimas décadas, invadindo áreas urbanas (ARIAS e cols., 1996; MS, 2006). Métodos potenciais alternativos para o controle da LVA seriam a vacinação de cães e humanos e a eliminação da desnutrição infantil. A imunização é um objetivo a longo prazo, haja visto que não existe disponibilidade de vacina até o momento. A desnutrição infantil, no entanto, é responsável por um aumento de 12 vezes no risco de adoecimento por LVA (CERF e cols., 1987), o que possivelmente está relacionado à menor incidência da doença na Europa em comparação com outras áreas. A melhoria nutricional poderia ter forte impacto sobre a incidência de LV, além das melhorias óbvias na saúde e qualidade de vida das populações (DYE & WILLIAMS, 1993).

Nos países onde a doença é endêmica, os programas de vigilância e controle da LV visam reduzir sua incidência anual para menos de 1 (um) caso por 10.000 habitantes (CHAPPUIS e cols., 2007).

Em 2008, o município de Fortaleza implantou seu Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral que contempla ações voltadas para os vários componentes da cadeia epidemiologia. Dentre as ações efetivamente implantadas, destacam-se a introdução do teste sorológico rK39 (teste imunocromatográfico) e a descentralização do tratamento dos casos sem gravidade na rede municipal de saúde. Por restrições legais, financeiras e logísticas não foi ainda possível implementar em sua totalidade as ações voltadas para o controle do vetor e do reservatório (cães).

1.1.8 Urbanização da LVA

A existência de transmissão urbana foi comprovada pelo casal Deane em Sobral no Estado do Ceará, que encontraram casos autóctones da doença em humanos (1953) e em cães (1954). A presença do vetor no município foi descrita por Samuel Pessoa em 1953. Esses achados levaram os pesquisadores a concluir que a doença é predominantemente, mas não exclusivamente rural como pensavam CHAGAS e cols. (1938). Para os autores, as diferenças de incidências da doença humana entre a zona rural e urbana se devem as variações de densidade populacional de flebótomos entre elas, ou seja, é maior na zona rural, porque oferece melhores condições para o desenvolvimento do inseto transmissor.

Em 1958, ALENCAR confirmou esse comportamento epidemiológico da doença em outras cidades do Ceará, inclusive em Fortaleza. Em seu estudo, ele observou que a distribuição dos casos se concentrava na periferia das cidades.

Nas décadas seguintes, a doença se manteve endêmica no país, particularmente na zona rural da região Nordeste, até que a partir de 1980, passou a ocorrer de forma endêmica e epidêmica em grandes cidades do nordeste brasileiro (COSTA e cols., 1990; JERONIMO e cols., 1994; SILVA e cols., 1997) e em menor intensidade nas capitais do Sudeste brasileiro (IVERSON e cols., 1983; SILVA e cols., 2001) e em outros países da América Latina (AGUILLAR e cols., 1998). Casos e surtos epidêmicos da doença foram relatados em cidades como São Luis (Maranhão) (SILVA e cols., 1997), Teresina (PiauÍ) (COSTA e cols., 1990), Natal (Rio Grande do Norte) (JERONIMO e cols., 1994), Aracaju (Sergipe), Rio de Janeiro (Rio de Janeiro), Corumbá (Mato Grosso do Sul), e Montes Claros e Sabará (Minas Gerais). No início da década de 90, mais cidades foram incorporadas a essa relação como Belo Horizonte (Minas Gerais), Feira de Santana (Bahia), Várzea Grande (Mato Grosso), Araçatuba (São Paulo), e Aquidauana (Mato Grosso do Sul). A partir de 2000, outras cidades foram incluídas nessa relação, como: Palmas (Tocantins), Três Lagoas e Campo Grande (Mato Grosso do Sul), Caxias, Timon, Codó e Imperatriz (Maranhão), Bauru (São Paulo), Paracatu (Minas Gerais), Cameté (Paraná) e Fortaleza (Ceará). (BEVILACQUA e cols., 2001; COSTA e cols., 1990; JERONIMO e cols., 1994; SILVA e cols., 1997; MS, 2006).

Entre 1998 e 2005 foram registrados casos autóctones em 1.904 (34,2%) diferentes municípios brasileiros. A doença vem gradativamente se expandindo para as regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste. Essas regiões representavam 15% e 44% do total de casos de LVA no país, em 1998 e 2005, respectivamente (MAIA-ELKHOURY e cols., 2008).

Acredita-se que a urbanização da LVA resultou de alterações ambientais antropogênicas e de rápida e intensa migração de populações do meio rural para a periferia de áreas urbanas que apresentam deficiências de habitações adequadas e de infra-estrutura sanitária, com a concorrente interação e mobilização de reservatórios silvestres e cães infectados com *L.(L.) chagasi* em áreas sem transmissão de LVA (SILVA e cols., 1997; TAUIL, 2006).

O município de Fortaleza, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), mais do que dobrou sua população entre 1970 e 2000, em razão das migrações populacionais decorrentes das consecutivas secas registradas no interior do Ceará e de outros estados brasileiros. Grande parte dessa população deslocada é formada por crianças menores de 15 anos, frequentemente desnutridas, fato que por si só aumenta muito o risco de LVA (ARIAS e cols., 1996; CERF e cols., 1987; KEMP, 1996). A forma rápida e desordenada de ocupação do espaço urbano formou grandes aglomerações de habitações inadequadas e sem infra-estrutura sanitária na periferia da cidade. Este processo caótico de urbanização expôs a população a extensas áreas desmatadas, locais naturais de reprodução do *Lu. longipalpis* e da *Leishmania (L.) chagasi*, vetor e parasita responsáveis pela LVA (WHO, 1990; WERNECK, 2000). Além disso, tem sido observado que o *Lu. Longipalpis*, responsável pela transmissão da doença, tem se adaptado facilmente ao peridomicílio, facilitado por fatores ainda não completamente entendidos (DIAS e cols., 2003; LAINSON, 1989). O hábito dessas comunidades de manter animais no peridomicílio aumenta em muito a população de vetores na área (ARIAS e cols., 1996).

A importância do cão na transmissão da LVA vem sendo questionada recentemente (ASHFORD e cols., 1998; DIETZE e cols, 1997), e seu papel na urbanização da doença ainda não foi esclarecido. É possível que cães infectados tenham migrado junto com seus donos, introduzindo a infecção na cidade (COSTA e cols., 1990). É possível também que cães abandonados vagando na periferia da cidade entrem em contato direto com reservatórios selvagens da doença e rapidamente se tornem infectados, amplificando a infecção para outros cães e humanos ao retornarem para o interior da cidade (ARIAS e cols., 1996).

BEVILACQUA (1999) relata que a doença coexiste em áreas de marcadas diferenças sócio-econômicas, o que pode ser explicado, em parte, pela maior vulnerabilidade da população à LVA por essa ter sido introduzida de forma recente na cidade. A autora prevê que em seu processo de endemização, se não for contida, a leishmaniose tenderá a se concentrar em áreas periféricas ou mesmo centrais, que alberguem populações com baixo padrão de qualidade de vida.

BORGES (2006) avaliando alguns fatores de risco para a presença da leishmaniose no município de Belo Horizonte com dados referentes a 2004, concluiu que existe na cidade risco diferenciado de ser acometido pela LVA de acordo com a inserção social, quantidade de cães presentes no domicílio e as condições de moradia. Desnutrição, presença de animais e plantas no peri e intradomicílio, vegetação e terrenos baldios nos arredores das residências demonstraram ser de relevância no contexto epidemiológico de transmissão da LVA.

1.2 Geoprocessamento

O termo geoprocessamento pode ser entendido como o conjunto de técnicas de coleta, tratamento, manipulação e apresentação de dados espaciais, através de programas computacionais. Pode-se considerar que é a área do conhecimento que envolve diversas disciplinas, como Cartografia, Computação, Geografia, e Estatística.

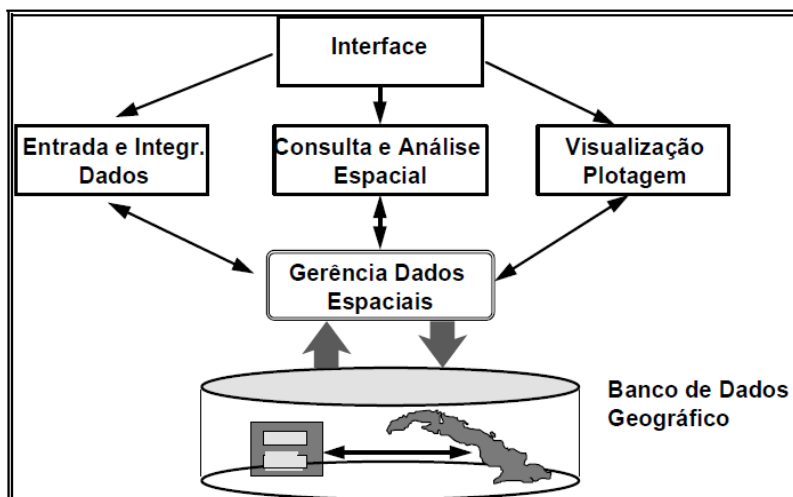
Algumas das técnicas de geoprocessamento mais utilizadas são: o sensoriamento remoto, a cartografia digital e a estatística espacial.

1.3 Sistema de Informação Geográfica

Os primeiros SIG ou *Geographic Information Systems* (GIS), como são mais conhecidos, datam da década de 1970, quando os geógrafos começaram a criar sistemas para organizar as informações geográficas em computadores.

O termo SIG é aplicado para sistemas que realizam o tratamento computacional de dados geográficos e armazenam a geometria e os atributos dos dados que estão georreferenciados, isto é, localizados na superfície terrestre e representados numa projeção cartográfica. Numa visão abrangente, pode-se indicar que um SIG tem os seguintes componentes, como mostrado na figura a seguir:

- interface com usuário;
- entrada e integração de dados;
- funções de processamento gráfico e de imagens;
- visualização e plotagem;
- armazenamento e recuperação de dados (organizados sob a forma de um banco de dados geográficos) (Figura 6).



Fonte: www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/cap1-intro.pdf

Figura 10 - Arquitetura de Sistemas de Informação Geográfico

Um SIG é formado por um conjunto de ferramentas computacionais com habilidade para capturar, editar, armazenar, relacionar, analisar e mapear dados *georreferenciados* (BAILEY & GATRELL, 1995; BRIGGS & ELLIOTT, 1995). Esses sistemas de mapeamento computadorizados permitem a produção de descrições detalhadas de condições geográficas e análise das relações entre os diversos componentes destas bases de dados espaciais (CROMLEY, 2003).

Para BOELAERT e cols. (1998) o SIG é, na realidade, a dimensão espacial anexada a dados, permitindo o mapeamento de eventos e possibilitando a análise da informação espacial em graus diferenciados. Em síntese, trata-se de uma extensão da análise estatística que vincula dados epidemiológicos, sociológicos, clínicos e econômicos ao espaço (RICKETTS, 2003). Uma das habilidades mais simples de um SIG é sua capacidade de mostrar mapas com características incorporando diversos atributos (BOELAERT e cols. 1998, WEST JR & HESS 2002).

Os SIG armazenam e manipulam informação espacial utilizando um modelo de dados. Esse modelo de dados é um conjunto de regras usado para converter dados geográficos reais em pontos, linhas, áreas ou em uma superfície contínua (formada por pequenas células ou pixels). É, portanto, uma abstração digital ou aproximação do mundo real (ARONOFF, 1995).

O SIG é uma das técnicas de geoprocessamento que envolve sistema computacional que permite entender fatos e fenômeno que ocorrem no espaço geográfico (BARCELLOS & BASTOS, 1996; MORRISON e cols., 1998; AGUIAR e cols., 2004; MARGONARI e cols., 2006). É uma ferramenta importante que adiciona conhecimentos na distribuição dos

determinantes das enfermidades e eventos em saúde, uma vez que permite a aplicação de uma variedade de técnicas espaciais para descrever o padrão temporal e espacial de doenças, e relacioná-los a fatores ambientais e socioeconômicos. Dessa forma, pode ser usado para definir alvos de atuação para a prevenção de doenças (HIGGS & GOULD, 2001).

GLASS (2000) acrescenta que o SIG é uma metodologia que interliga a epidemiologia e a geografia fornecendo os instrumentos para a caracterização e análise dos dados espaciais. Seguramente há uma interação recíproca entre o SIG e a geografia da saúde.

Um SIG possui quatro funções básicas:

- aquisição de dados: captura, importação, validação, e edição são procedimentos que envolvem as etapas necessárias à alimentação do sistema;
- gerenciamento de banco de dados: envolvem o armazenamento dos dados de forma estruturada, de modo a possibilitar e facilitar a realização de análises;
- visualização e apresentação cartográfica: utiliza as diversas camadas de dados e exibe esses resultados através de mapas de síntese de boa qualidade gráfica;
- consulta e análise: possibilita a extração e geração de novas informações sobre o espaço geográfico, a partir de critérios especificados pelo próprio usuário.

O SIG opera através do relacionamento de dois tipos de dados: espaciais e de atributos. Os dados espaciais (ou geográficos ou de localização) consistem em objetos gráficos do mapa (limites políticos, territórios, entre outros). Já os dados de atributos são as variáveis descritivas que caracterizam ou se relacionam com a base geográfica (perfil socioeconômico, o tipo de clima, o tipo de vegetação, a taxa de mortalidade, entre outros).

Uma das características mais importantes de um SIG é a estrutura de múltiplas camadas de sua base de dados, em que a camada básica pode conter, por exemplo, os limites de uma região geográfica e as camadas subseqüentes podem conter dados de diferentes aspectos que podem ser mostrados de forma simultânea, numa sobreposição de camadas.

As estruturas de dados existentes em SIGs são as topologias e as camadas. A estrutura por topologia refere-se a conexão das características das relações espaciais fundamentais. A topologia fornece a lógica que conecta pontos, linhas e polígonos. As camadas indicam apenas o modo que o SIG estrutura seus dados. Geralmente, um SIG permite a separação das informações de um mapa em categorias lógicas chamadas de layers, temas, níveis de informação ou planos de informação. Os dados de um mapa são separados logicamente em layers para que assim possam ser manipulados e analisados espacialmente, isoladamente ou em combinação com outros layers. Para se obter resultados analíticos significativos, os planos

de informação devem estar referenciados geograficamente entre si por um sistema de coordenadas comum (ALMEIDA e cols., 2003; AGUIAR e cols., 2004).

O fato de o SIG ser um programa que produz mapas e vincula bases de dados no contexto espacial, faz com que este sistema, assim como as ferramentas de análise espacial, possa ser implementado com a finalidade de vigilância, monitoramento e estudo de diversos eventos de doenças infecciosas transmitidas ou não por vetores (SCHELLENBERG e cols. 1998, MACHADO-COELHO e cols., 1999, CAMARGO-NEVES e cols., 2001, BARCELLOS & SABROZA, 2001; CHAPUT e cols., 2002). Além das doenças infecciosas as ferramentas de análise espacial têm sido também aplicadas na avaliação de padrões de ocorrência de óbitos infantis (LEAL & SZWARCOWALD 1997, MORAIS NETO e cols. 2001, SHIMAKURA e cols. 2001) e em eventos crônicos como câncer (KULLDORFF, 2001). É importante ressaltar sua crescente aplicação na avaliação da distribuição de eventos como crimes e óbitos por causas violentas (BEATO FILHO e cols. 2001, SANTOS e cols. 2001), assim como seu potencial no estudo de eventos em medicina veterinária (PEREZ e cols. 2002).

Com estas aplicações o SIG auxilia os epidemiologistas ao adicionar imagens descritivas às análises de dados tradicionais e permite a avaliação de aglomerados de eventos ao ser combinado com métodos estatísticos robustos pouco influenciados por valores extremos e/ou atípicos. Vale ressaltar que os recursos analíticos dos SIGs evoluíram rapidamente nos últimos anos, estando geralmente disponíveis em programas isolados, mas também, em alguns poucos casos, em sistemas completamente integrados (RUSHTON, 2003).

Uma das principais aplicações dos mapas na epidemiologia é facilitar a identificação de áreas geográficas e grupos da população que apresentam maior risco de adoecer ou morrer, portanto, precisam de maior atenção, seja preventiva, curativa ou de promoção da saúde.

O uso de um SIGs está relacionado à seleção de variáveis de análise e o estudo de suas combinações em uma tentativa de representar a realidade de uma forma simplificada, selecionando os aspectos mais relevantes, na busca de respostas sobre correlações e comportamentos de variáveis presentes no ambiente, sendo que o risco de subjetividade pode ser reduzido por processos de ajuste ou calibração, quando são avaliados os parâmetros envolvidos

A análise espacial em saúde constitui o estudo quantitativo de fenômenos que são localizados geograficamente no espaço e podem ser realizadas através dos métodos de visualização, de análise exploratória ou de modelagem de dados espaciais. Essa análise vem sendo empregada nos estudos epidemiológicos como um método que permite a integração de informações

socioeconômicas, ambientais e demográficas, a fim de captar as desigualdades existentes, sem dissociá-las do espaço territorial.

As limitações materiais correspondem geralmente à falta de similaridade dos dados entre os diferentes setores administrativos, diferença no formato digital de dados, falta de dados e a definição do custo para obter a elaboração dos bancos de dados (BARCELLOS & SABROZA, 2001).

1.4 Espaço Geográfico e Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos tradicionais abordam a categoria “lugar”, que diferenciado das características “tempo” e “pessoas”, constitui um dos seus principais elementos de análise, assim espaço é compreendido, separado do tempo e das pessoas, como o lugar geográfico que predispõe a ocorrência de doenças (NAVARRO, 1992; SILVA, 1997; COSTA & TEIXEIRA, 1999; CZERESNIA & RIBEIRO, 2000; ROJAS & BARCELLOS, 2003).

Para CZERESINA (2000), o espaço não é, *a priori*, cindido do tempo e das pessoas. O lugar pode ser compreendido como topos em que se dá um acontecimento. Nessa perspectiva, o espaço constitui-se e distingue-se dos corpos no momento da vivência concreta dos fenômenos, através de uma interface que se configura no decorrer da própria experiência.

Em epidemiologia, o espaço foi inicialmente compreendido como resultado de uma interação entre organismo e natureza bruta, compreendida independente da ação e percepção humana. Da mesma forma, na geografia clássica, o espaço foi entendido como substrato de fenômenos naturais, como o clima, a hidrografia, a topografia, a vegetação, etc. (CZERESNIA, RIBEIRO, 2000).

Uma das mais importantes elaborações teóricas do conceito de espaço geográfico vinculado ao estudo de doenças transmissíveis foi feita por Pavlovsky na década de 30. O conceito de foco natural expressa uma apreensão espacial que integra o conhecimento das doenças transmissíveis com a geografia e a ecologia. Posteriormente, realizaram-se estudos que, partindo da teoria dos focos naturais de Pavlovsky, dedicaram atenção à influência humana na transformação das paisagens geográficas onde se desenvolve doenças associadas a focos naturais.

O modelo do foco natural e da sua transformação pela ação humana com conseqüente alteração da epidemiologia de uma doença é fundamental para a análise do espaço enquanto categoria da epidemiologia, quando se busca a compreensão da epidemiologia de doenças muito ligadas ao meio, em especial as zoonoses que têm habitats naturais em ecossistemas

bem definidos, nos quais patógenos, vetores e hospedeiros naturais formam associações, ou biocenoses onde o patógeno circula. A doença passa a ter como que uma personalidade própria e se incorpora no contexto ecológico, sendo vista como parte integrante do ecossistema. A identificação destas relações causais ou fundamentais é a chave do processo de investigação (PAVLOVSKY, 1969; NAVARRO, 1992; SILVA, 1997).

É importante destacar que vetor e reservatório não respeitam as linhas arbitrárias da divisão de áreas administrativas (NEVES e cols., 2001). A circulação contínua do agente infeccioso sustém o foco natural. O ser humano só se torna vítima da doença, quando permanece no território que constitui o foco natural de doença numa determinada estação do ano e são atacados por vetores hematófagos infectados. Muitas vezes estes vetores não demonstram interesse alimentar pelo homem (PAVLOVSKY, 1969).

Max Sorre foi além da abordagem de Pavlovsky ao trabalhar a importância da ação humana na formação e dinâmica de complexos patogênicos. O conceito de complexo patogênico ampliou o poder analítico e explicativo de uma concepção antes praticamente restrita à descrição do meio físico. Ao assumir a ecologia como eixo central, o conceito de espaço que Sorre utiliza é, por um lado, o mesmo que se formula através da biologia: as relações entre um meio externo que varia e um meio interno que necessita adaptar-se para manter suas constantes fisiológicas (FERREIRA, 1991).

No Brasil, Samuel Pessoa, influenciado pelos estudos de Sorre e Pavlovsky, criou uma escola de estudos em geografia médica no Brasil, no contexto da chamada medicina tropical. Segundo PESSOA (1978), o meio geográfico cria, indiscutivelmente, condições constantes e necessárias para a incidência e propagação de inúmeras moléstias reinantes nos trópicos e, principalmente, em relação às doenças metaxênicas, isto é, àquelas que exigem para sua transmissão vetores biológicos, como por exemplo, a malária, a febre amarela, as filaríoses transmitidas por mosquitos, as esquistossomoses por moluscos. O desenvolvimento dos vetores, bem como a multiplicação do agente patogênico nestes hospedeiros, está estritamente ligado ao meio geográfico e especialmente às condições climáticas.

O espaço pode ser didaticamente dividido em três grandes categorias: o espaço natural, o espaço percorrido (alterado levemente pela ação humana) e o espaço organizado (alterado profundamente pela ação humana).

O uso do espaço enquanto categoria de análise para a compreensão da ocorrência e da distribuição das doenças nas coletividades surgiu antes mesmo da consolidação da epidemiologia como disciplina científica. De fato, a relação do meio geográfico com o processo saúde–doença e sua historicidade já está sendo estudada desde, aproximadamente,

480 a.C. com o trabalho de Hipócrates intitulado *Ares, Águas e Lugares* (PESSOA, 1978), numa concepção ambientalista, tendo uma aplicação concreta na epidemiologia a partir dos estudos de John Snow sobre o modo de transmissão da cólera em Londres, no início da Revolução Industrial e Científica.

A utilização do espaço na área de saúde tem sido incrementada com o crescente acesso a bases de dados epidemiológicos e pela disponibilidade de ferramentas cartográficas e estatísticas computadorizadas. O uso dessas ferramentas pressupõe, no entanto, modelos de explicação do processo saúde/doença baseados em variáveis espaciais, como distância e vizinhança, e no inter-relacionamento com dados de caracterização do lugar. O espaço é muitas vezes utilizado como simples plano geométrico para a disposição e análise de dados epidemiológicos, tendo como premissa os elementos espaciais próximos compartilharem condições sócio-ambientais semelhantes.

Da relação entre espaço, tempo e técnica, revela-se a história, que tem sua expressão no território. E, ainda, revelam-se as desigualdades, a exclusão de parcela significativa da população, concentrada em um território degradado, onde pobres de todas as naturezas lutam contra todos os carecimentos (SANTOS, 1999). Seguramente, a pobreza não é apenas o fato do modelo socioeconômico vigente, mas também, do modelo espacial (SANTOS, 1999).

Ao final da década de 1980, iniciam-se no campo da saúde, os estudos que utilizam os Sistemas de Informação Geográfica (SIG) para localização e distribuição espacial da ocorrência de doenças. A partir de então as abordagens espaciais foram implementadas nos serviços de saúde e estão se consolidando nas secretarias de saúde de estados e municípios. Isto se deve, em grande parte, à disponibilidade de SIG com interfaces amigáveis e de baixo custo (COSTA & TEIXEIRA, 1999; CARVALHO & SOUZA-SANTOS, 2005).

A partir da década 1990 o espaço componente clássico das análises epidemiológicas de situação de saúde é contemplado por um renovado interesse, que pode ser creditado, em grande parte, ao avanço dos recursos computacionais e das técnicas de geoprocessamento que possibilitaram a rápida manipulação de mapas (CLARKE e cols., 1996; MEDRONHO & WERNECK, 2002; RICKETTS, 2003).

1.5 Epidemiologia Espacial

A Epidemiologia Espacial é um dos enfoques da Epidemiologia, no qual se equaciona o estudo de fatores sociais e ambientais para o estudo das causas da doença. A doença tende a

relacionar-se com características geográficas específicas e não estáveis (PAVLOVSKY, 1969).

O estabelecimento da epidemiologia espacial como campo específico de análise é recente, e tomou corpo nas duas últimas décadas, viabilizado por crescente disponibilidade de informações populacionais e de saúde geograficamente localizadas, ganhos na capacidade de processamento informatizado, desenvolvimento dos SIG e avanços da metodologia estatística. Esses fatores levaram à novas formas de descrever, modelar e compreender a variação espacial do risco de adoecer (ELLIOT e cols., 2000).

Para ELLIOTT & WARTENBERG (2004), epidemiologia espacial é a descrição e análise de variações geográficas de doenças em relação aos fatores de risco ambientais, demográficos, comportamentais, socioeconômicos, genéticos e infecciosos. OSTFELD e cols. (2005) definem epidemiologia espacial como o estudo da variação espacial do risco ou incidência da doença. Para o autor, ela é a principal disciplina científica que vem se dedicando ao entendimento das causas e conseqüências da heterogeneidade espacial das doenças infecciosas, particularmente das zoonoses.

Foi através do estudo das doenças transmitidas por vetores que a abordagem espacial pôde ser mais objetiva, explicitando elos capazes de integrar maior número de elementos e alcançando assim maior materialidade na compreensão da relação entre espaço e ocorrência de doenças.

A transmissão de um agente infeccioso requer um contato direto ou indireto entre a fonte de infecção e o animal susceptível, sendo que a proximidade espacial é considerada um fator-chave na determinação de risco individual ou de grupo (PFEIFFER, 2004). A probabilidade de transmissão declina dramaticamente com a distância de um hospedeiro infectado. Assim, fatores que afetam a posição espacial do patógeno, hospedeiro e vetor e sua probabilidade de estabelecer esse encontro são fundamentalmente importantes para a dinâmica da doença (OSTFELD e cols., 2005).

Para Pavlovsky a epidemiologia espacial, chamada por ele de epidemiologia das paisagens, consistia de três observações básicas: a primeira, de que as doenças tendem a estar limitadas geograficamente; a segunda, que a variação espacial advém de uma variação básica nas condições físicas ou biológicas que dão suporte aos patógenos e seus vetores e reservatórios; e a terceira, se essas condições bióticas e abióticas podem ser delimitadas no mapa, então tanto o risco contemporâneo quanto as mudanças futuras no risco poderão ser preditas.

Na epidemiologia espacial o uso de mapas tem sido empregado para dois distintos propósitos: o primeiro, para a realização de análise da dinâmica espaço-temporal de um processo epidêmico com o intuito de entender os fatores que influenciaram o padrão e as expansões

espaciais das doenças; e o segundo, para caracterizar a variação espacial de risco de infecção e potenciais causas dessas variações (OSTFELD e cols., 2005).

As investigações em epidemiologia espacial, segundo ELLIOTT & WARTENBERG (2004), podem ser divididas em três principais áreas: mapeamento de doenças; estudos de correlação geográfica; e agrupamento, conglomerado de doenças e vigilância. O mapeamento tem sido usado com o propósito de levantar hipótese sobre a etiologia de doenças, aumentar a vigilância de doenças em áreas de alto risco, e para localizar conglomerados de doenças (WILKINSON e cols., 1997). Nos estudos de correlação geográfica, o principal objetivo é examinar as variações geográficas através dos grupos de populações em exposição às variáveis ambientais, socioeconômicas e demográficas. Os conglomerados de doença, ao mostrarem um padrão espacial não aleatório, contribuem para esclarecer a etiologia das doenças (WAKEFIELD e cols., 2000). A vigilância tem sido usada para identificar aumentos precoces de incidência de doenças.

Segundo GATRELL (2004), a difusão espacial das doenças infecciosas ocorre nas formas conhecidas como difusão contagiosa, na qual a doença se propaga como uma onda “de dentro para fora” de um ou mais centros de infecção; e difusão hierárquica, na qual a fonte provável de infecção está nos centros urbanos com grande número de população e daí se propaga para centros urbanos menores, não respeitando o espaço geográfico convencional, aparentando haver uma interação nas estruturas urbanas, onde ocorre o contato.

A análise do processo de organização do espaço, por ser este um processo contínuo, permite uma visão dinâmica do processo saúde-doença (NAVARRO, 1992; SILVA, 1997; COSTA & TEIXEIRA, 1999, ROJAS & BARCELLOS, 2003). A compreensão desse processo é em muito facilitada pela utilização de tecnologias de SIG e Geoprocessamento. Essas ferramentas aliadas à métodos estatísticos possibilitam a realização de investigações realistas da variação espacial do risco de doença, particularmente ao nível de pequenas áreas (ELLIOT, 2000).

1.6 Análise Espacial

Compreender a distribuição espacial de dados oriundos de fenômenos ocorridos no espaço constitui hoje um grande desafio para a elucidação de questões centrais em diversas áreas do conhecimento, seja em saúde, em ambientes, em geografia, entre tantas outras (CÂMARA e cols., 2002).

A ênfase da análise espacial é mensurar propriedades e relacionamentos, levando em conta a localização espacial do fenômeno em estudo de forma explícita.

A análise espacial é composta por um conjunto de procedimentos cuja finalidade é a escolha de um modelo inferencial que considere explicitamente os relacionamentos espaciais presentes no fenômeno. Em geral, o processo de modelagem é precedido de uma fase de análise exploratória, associada à apresentação visual dos dados sob a forma de gráficos e mapas e a identificação de padrões de dependência espacial no fenômeno em estudo (CÂMARA e cols., 2002).

1.6.1 Tipos de dados em análise espacial

A taxonomia mais utilizada para caracterizar os problemas de análise espacial considera três tipos de dados: (i) eventos ou padrões pontuais, que são fenômenos expressos através de ocorrências identificadas como pontos localizados no espaço, denominados de processos pontuais. São exemplos: localização de crimes, ocorrência de doenças, e epicentros de um terremoto; (ii) superfícies contínuas, que são estimadas a partir de um conjunto de amostras de campo, que podem estar distribuídas de forma regular ou não. Em geral, são dados advindos de levantamento de recursos naturais incluindo mapas geológicos, ecológicos, etc; e (iii) áreas com contagens e taxas agregadas que são dados associados a levantamentos populacionais, como censo e estatísticas de saúde, e que originalmente se referem a indivíduos localizados em pontos específicos do espaço. Regra geral, os dados são agregados em unidades de análise geralmente definidas por polígonos fechados que normalmente se caracterizam por serem áreas fixadas do ponto de vista administrativo ou legal (ex: setor censitário, distritos, municípios) (BAILEY & GATRELL, 1995; BAILEY, 2001; CÂMARA e cols., 2002). Ressalta-se que estes fenômenos são dependentes de escala, ou seja, sua identificação varia de acordo com a escala utilizada na construção do mapa (BAILEY & GATRELL, 1995).

1.6.2 Métodos de análise espacial

A análise espacial de eventos deve ser realizada levando-se em conta os três métodos básicos: (i) visualizar; (ii) explorar e (iii) modelar (BAILEY & GATRELL, 1995). Segundo ANSELIN (1999), esses métodos utilizam como ferramenta a:

- seleção: compreende os processos de navegação num banco de dados geográficos, realizando consultas e apresentando mapas cloropléticos simples;

- manipulação: envolve todas as funções que criam dados espaciais. Nesta etapa, é que será utilizada Álgebra de Mapas em Geoprocessamento, ampliando a capacidade de análise e correlações;
- análise exploratória: permite descrever e visualizar distribuições espaciais, descobrir padrões de associação espacial (aglomerados espaciais), sugerir a existência de instabilidades espaciais (não-estacionariedade) e identificar observações atípicas (outliers). Essas técnicas, quando aplicadas a dados espaciais, são essenciais ao desenvolvimento das etapas da modelagem estatística espacial, em geral, muito sensível ao tipo de distribuição, à presença de valores extremos e à ausência de estacionariedade (CARVALHO, 1997);
- análise confirmatória: envolve o conjunto de modelos de estimação e procedimentos de validação, necessários para implementar análises multivariadas com componentes espaciais. Essas análises partem do conceito de Waldo Tobler de que "todas as coisas são parecidas, mas coisas mais próximas se parecem mais que coisas mais distantes". Desse conceito se retira a premissa da dependência espacial e sua formulação matemática, a autocorrelação espacial, porque se subentende que, numa dada situação, observações próximas no espaço possuirão valores similares, indicando a correlação de atributos, e, a partir daí, medir-se-á quantitativamente esse relacionamento.

1.6.2.1 Análise de padrão de pontos

De acordo com BAILEY & GATRELL (1995), o padrão de pontos é considerado o modo mais simples de representar dados espaciais. É definido como uma base de dados contendo uma série de localização de pontos numa determinada região de estudo onde ocorreu o evento de interesse. Em sua apresentação mais simples estes dados espaciais contêm apenas coordenadas dos eventos. Em outros casos pode-se ter atributos adicionais relacionados a estes eventos que podem ser considerados em alguns tipos de análise (ex: sexo, idade, etc), neste caso, utiliza-se a denominação de padrão de pontos marcados (GATRELL e cols., 1996; CARVALHO & CÂMARA, 2002). Ao observarmos a distribuição de qualquer evento epidemiológico (doença, acidentes, óbitos), a primeira pergunta é se a distribuição espacial destes eventos segue um determinado padrão (BAILEY & GATRELL, 1995; CARVALHO & CÂMARA, 2002).

Os padrões de distribuição numa determinada região podem ser classificados em: (i) distribuição regular; (ii) padrão de aglomeração e (iii) distribuição ao acaso (BAILEY & GATRELL, 1995, WARD & CARPENTER, 2000). Em uma distribuição regular, os eventos

se encontram igualmente espaçados, estando localizados mais ou menos à mesma distância de seus vizinhos mais próximos e dispersos na área de estudo, portanto, existe uma distribuição uniforme. Por outro lado, em um padrão de aglomeração, os eventos se encontram agrupados observando-se áreas substancialmente desprovidas de eventos. Por sua vez, em uma distribuição ao acaso, os eventos têm a mesma possibilidade de estar em qualquer lugar do espaço, ou seja, os pontos se distribuem aleatoriamente. Para WARD & CARPENTER (2000), nesta última situação, existe uma mescla de distribuição aglomerada e uniforme. Em geral, o objetivo é observar se a distribuição de eventos tem tendência a exibir um padrão sistemático de distribuição. Conhecer a exata localização do evento permite a utilização de uma grande variedade de métodos analíticos que estão disponíveis para se avaliar o padrão espacial de distribuição (GATRELL e cols., 1996).

A aplicação de análise de padrão de pontos, assim como dos métodos baseados em SIG, oferece uma grande flexibilidade para delinear a distribuição espacial dos eventos comparado com as abordagens tradicionais da epidemiologia, que requerem delimitações de áreas usualmente arbitrárias (DUNN e cols., 2001). A localização pontual de eventos é fundamental para possibilitar a avaliação de seu padrão espacial sem a necessidade de unidade de agregação de área predeterminada (SANTOS e cols., 2001).

Em termos estatísticos, os processos pontuais são definidos como um conjunto de pontos irregularmente distribuídos em um terreno cuja localização foi gerada por um mecanismo estocástico com efeitos de primeira ordem e segunda ordem, se estes dois efeitos estiverem presentes simultaneamente complica a análise estatística de dados (CÂMARA e cols., 2002).

Os efeitos de primeira ordem, considerados globais ou de larga escala, correspondem a variações no valor médio do processo no espaço. Neste caso, estamos interessados na intensidade do processo, isto é, no número de eventos por unidade de área. Efeitos de segunda ordem, denominados locais ou de pequena escala, representam a dependência espacial no processo, proveniente da estrutura de correlação espacial. Para medir a dependência espacial, procura-se estimar o relacionamento entre pares de eventos (por unidade de área) no espaço, o que corresponde a uma aproximação do cálculo de covariância entre as variáveis aleatórias que representam cada evento. (CÂMARA e cols., 2002).

1.6.2.2 Análise de padrão de áreas

Assim como na análise de padrão de pontos, na análise espacial de dados de áreas o interesse é detectar e explicar os padrões espaciais ou tendências dos valores aplicados a estas áreas

(BAILEY & GATRELL, 1995; GATRELL e cols., 1996; BAILEY, 2001). Quando os eventos estão agregados por municípios, bairros ou ainda setores censitários tem-se dados espaciais cuja localização está associada a áreas limitadas por polígonos, ou seja, sem localização exata dos eventos, somente de um valor por área. A forma usual de apresentação de dados agregados por áreas é o uso de mapas temáticos. A partir desta observação, assim como na distribuição de padrões de pontos, podem-se levantar algumas hipóteses, tais como: este padrão apresenta uma distribuição aleatória ou uma agregação definida? Existem agrupamentos de áreas com padrões diferenciados dentro da região de estudo?

Para responder a estas questões utilizam-se técnicas de análise espacial de dados agregados por áreas. Um dos problemas básicos com dados agregados por área é que, para uma mesma população estudada, a definição das fronteiras das áreas afeta os resultados (WALLER, 2000). Ou seja, se os dados foram agregados para uma determinada área deve-se levar em conta que essa agregação pode ser oriunda de uma decisão administrativa arbitrária e, portanto, os padrões observados podem refletir os limites estabelecidos (BAILEY & GATRELL, 1995; GATRELL e cols., 1996). Esse fato é chamado de “problema da unidade de área modificável”. Contudo deve-se levar em conta que para muitas situações o dado agregado é o único dado disponível para o estudo de alguns eventos (CARVALHO & CÂMARA, 2002).

1.6.3 Ferramentas de análise

As técnicas de análise espacial permitem visualizar regiões com concentração aparentemente alta de eventos e possibilitam determinar se o aparente aglomerado de casos ocorreu ou não ao acaso (BEATO FILHO e cols., 2001). De acordo com BESAG & NEWELL (1991) e LAWSON & KULLDORF (1999), os testes estatísticos utilizados em análise espacial podem ser agrupados em duas grandes categorias: (i) testes globais e (ii) testes locais. Em sua maioria os testes para identificação de aglomerados espaciais de doenças são testes para detecção de aglomerados globais, neste sentido, todos os casos para um atributo são processados. Esses procedimentos testam a presença de aglomerados sem ter a habilidade de identificar a localização do mesmo. Testes globais não definem a priori um local específico como possível localização do conglomerado. Desta forma, testam a hipótese de que não existe aglomerado na região contra a hipótese alternativa de que existe conglomerado sem especificar sua localização.

Os testes locais para a identificação de aglomerados são usados quando se tem uma fonte primária pré-definida, ou seja, verificam a existência de aglomerados em regiões definidas a

priori, antes da observação do evento. Testam a presença de aglomerados em áreas específicas, regra geral em torno de um foco suspeito de risco aumentado para uma doença (BESAG & NEWELL, 1991; WARD & CARPENTER, 2000). São especialmente úteis quando existe forte suspeita de um agente etiológico. Para WARD & CARPENTER (2000) e WAKEFIELD e colaboradores (2000) além das duas categorias descritas acima, pode-se considerar ainda uma terceira que são os testes de detecção de aglomerados. Nessa abordagem é possível identificar o local da ocorrência do aglomerado e testar sua significância estatística. Testes globais e testes de detecção de aglomerados complementam-se e têm uma boa aplicação no estudo espacial de aglomerados em diversos cenários epidemiológicos.

Existem diversas técnicas disponíveis de análise exploratória espacial para detectar e mapear “áreas quentes” ou aglomerados. Dentre elas, destaca-se a técnica de Kernel (BAILEY & GATRELL, 1995; KELSALL & DIGGLE, 1995; RUSHTON & LOLONIS, 1996).

A estimativa Kernel é uma técnica de interpolação exploratória que gera uma superfície de densidade para a identificação visual de “áreas quentes”. Entende-se como a ocorrência de uma zona quente como uma condição indicativa de alguma forma de aglomeração em uma distribuição espacial. A estimativa Kernel é essencialmente um método de alisamento espacial para dados pontuais (SILVERMAN, 1986; BAILEY & GATRELL, 1995; GATRELL e cols., 1996), embora já tenha sido aplicado para dados de área, particularmente em atlas eletrônicos (BRAGA e cols., 1998). Dentre os procedimentos para estimar densidade de eventos a estimativa Kernel é a mais conhecida e a mais utilizada, desempenhando um papel importante no contexto epidemiológico (GATRELL e cols. 1996). É uma técnica estatística, de interpolação, não paramétrica, em que uma distribuição de pontos ou eventos é transformada numa “superfície contínua de risco” para a sua ocorrência. Este procedimento permite filtrar a variabilidade de um conjunto de dados, sem, no entanto, alterar de forma essencial as suas características locais (BAILEY e GATRELL, 1995). Para CROMLEY & MCLAFFERTY (2002), o estimador Kernel não é um método de detecção de cluster por si, mas, um método para explorar e mostrar o padrão de pontos de dados em saúde, e é útil a partir do momento em que gera uma superfície contínua a partir de dados pontuais.

De acordo com LEVINE (2002) o estimador Kernel produz uma superfície contínua, com densidades calculadas em todas as localizações, desta forma, o investigador não precisa definir de forma arbitrária onde “cortar” a “área quente”. Contudo, é importante ressaltar que a interpretação dos resultados obtidos mediante a análise Kernel é subjetiva, e depende do conhecimento prévio da área de estudo. A técnica apresenta como uma das maiores vantagens a rápida visualização de áreas que merecem atenção, além de não ser afetada por divisões

político-administrativas (SOUZA-SANTOS & CARVALHO, 2000). Portanto o estimador de intensidade é uma boa alternativa para se avaliar o comportamento dos padrões de pontos em uma determinada área de estudo, sendo considerado muito útil para fornecer uma visão geral da distribuição de primeira ordem dos eventos (CARVALHO & CÂMARA, 2002). Neste estudo, utilizou-se a razão de Kernel que consiste na criação de uma razão entre duas superfícies para visualizar a superfície de risco da doença em questão. Através deste método, é possível delimitar áreas de maior densidade de casos e compará-las visualmente com potenciais fatores de risco para a ocorrência da doença.

As ferramentas de análise exploratória em áreas destinam-se à descrição dos fenômenos espaciais com o objetivo de ajudar o analista a melhor compreender o comportamento dos dados analisados e a desenvolver hipóteses e modelos sobre o fenômeno estudado.

A visualização dos dados consiste na apresentação da distribuição dos atributos por área em mapas temáticos, sendo esta a forma mais simples e intuitiva de análise exploratória. A análise de mapas temáticos permite verificar como cada um dos atributos influencia os demais e estimar relações de causa e efeito entre eles, além de permitir a identificação de valores extremos.

Na análise visual dos dados, deve-se considerar a construção de diversos mapas variando-se os limites e a quantidade de classe de forma a se obter uma visão geral do comportamento da variável analisada.

A Média Móvel Espacial é uma forma simples de explorar a variabilidade espacial, pois permite identificar padrões e tendências espaciais através da produção de uma superfície de maior flutuação (menos descontínua, mais suave) que os dados originais (CÂMARA e cols., 2001). Essa superfície resulta da influência dos valores dos atributos vizinhos sobre o valor do atributo de cada área, ou seja, áreas cujos atributos apresentem valores elevados/reduzidos e que possuam vizinhos com atributos de valores reduzidos/elevados, tenderão a reduzir/elevar os valores dos atributos desta área.

Essa média pode ser calculada a partir dos elementos w_{ij} da matriz de adjacência espacial W, tomando-se simplesmente a média dos vizinhos,

$$\mu_i = \frac{\sum_{j=1}^n w_{ij} z_j}{\sum_{j=1}^n w_{ij}}$$

onde:

μ_i : média móvel espacial do local i ;

z_i : diferença entre o valor do atributo no local i e a média de todos os atributos;

w_{ij} : pesos atribuídos conforme a relação topológica entre os locais i e j .

Os Indicadores de Autocorrelação Espacial Global permitem avaliar um aspecto fundamental na análise exploratória, a dependência espacial dos dados. Esses indicadores visam estimar o quanto o valor observado de um atributo numa área é dependente dos valores desta mesma variável nas localizações vizinhas, fornecendo um único valor como medida de associação espacial para todo o conjunto de dados, o que é útil na caracterização da região de estudo como um todo.

Uma das formas de se medir a autocorrelação espacial é através do Índice de Moran Global (I), que considera apenas o vizinho de primeira ordem e é calculado conforme a equação a seguir,

$$I = \frac{n \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} z_i z_j}{\sum_{i=1}^n z_i^2}$$

onde:

I : índice global de Moran;

n : quantidade de áreas;

z_i : diferença entre o valor do atributo no local i e a média de todos os atributos;

z_j : diferença entre o valor do atributo dos vizinhos do local i e a média de todos os atributos;

w_{ij} : pesos atribuídos conforme a relação topológica entre os locais i e j .

Segundo CARVALHO (1997), esse índice compara a distribuição observada do atributo em relação à distribuição esperada num padrão aleatório. A hipótese nula é a de completa aleatoriedade espacial, quando o atributo se distribui ao acaso entre as áreas, sem relação com a posição. De uma forma geral, embora isto não seja estritamente verdadeiro, este índice tende a ter valores entre -1 e +1, quantificando o grau de autocorrelação existente, sendo positivo para correlação direta, negativo quando inversa.

Uma outra forma de se detectar a autocorrelação espacial entre os dados é através do índice C de Geary, o qual difere do índice I de Moran por utilizar a diferença entre os pares, enquanto o de Moran utiliza a diferença entre cada ponto e a média global. No presente estudo, será usado somente o índice I de Moran.

Um dos aspectos mais relevantes com relação ao índice de Moran e ao índice C de Geary é o estabelecimento de sua validade estatística, ou seja, verificar qual a significância da correlação espacial entre os dados. Para tanto, é preciso associá-los a uma distribuição estatística, sendo possíveis duas abordagens (KAMPEL e cols., 2000; CÂMARA e cols., 2001):

- Normal Padrão: onde se considera que a variável em questão tem distribuição normal padrão, com média igual a 0 e variância igual a 1; a significância da estatística é obtida através da comparação direta do valor computado de z e a sua probabilidade numa tabela normal padrão;

- Teste de Pseudo-Significância ou Permutação: onde são geradas diferentes permutações dos valores de atributos associados às regiões, as quais produzem um novo arranjo espacial, onde os valores estão redistribuídos entre as áreas. Como apenas um dos arranjos corresponde à situação observada, pode-se construir uma distribuição empírica de I . Se o valor do índice I efetivamente medido corresponder a um “extremo” da distribuição simulada, então efetivamente trata-se de evento com significância estatística. Sendo assim, segundo KAMPEL e cols. (2000), um valor de z positivo e significativo para o índice I de Moran indica correlação espacial positiva, ou seja, valores altos ou baixos estão mais agregados espacialmente do que estariam simplesmente pelo acaso, sendo evidenciado o mesmo para um valor de z negativo e significativo no caso do índice c de Geary.

O Diagrama de Espalhamento de Moran, uma forma adicional de se visualizar a dependência espacial dos dados, consiste na construção de um gráfico bidimensional de Z (valores normalizados) por WZ (média dos vizinhos) que permite analisar o comportamento da variabilidade espacial, indicando os diferentes regimes espaciais de associação presentes nos dados, através da comparação dos valores normalizados do atributo numa área com a média dos valores normalizados dos seus vizinhos.

A variabilidade espacial é representada no gráfico por quatro quadrantes que indicam tanto pontos de associação espacial positiva, onde os valores dos vizinhos são semelhantes ao valor do local (Q1: valores positivos, médias positivas; e Q2: valores negativos, médias negativas), como pontos de associação espacial negativa, os vizinhos possuem valores distintos do valor

local (Q3: valores positivos, médias negativas; e Q4: valores negativos, médias positivas) (Figura 7).

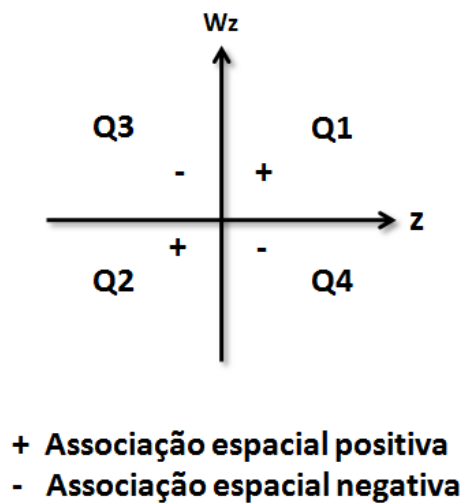


Figura 11 - Diagrama de Espalhamento de Moran

A análise do Diagrama de Espalhamento de Moran permite identificar a presença de valores extremos, ou *outliers*, os quais não seguem o mesmo processo de dependência espacial que a maioria das outras observações. Esses valores são identificados no diagrama como sendo os pontos extremos em relação à tendência central, refletida pela inclinação da regressão, ou como pontos cujos valores estão acima de dois desvios padrões da média. Geralmente, esses pontos se localizam nos quadrantes Q3 e Q4 e indicam regimes de transição espacial entre regimes espaciais distintos.

No entanto, KAMPEL e cols. (2000) ressaltam que esses valores não podem ser considerados "bolsões" de não-estacionariedade se estão espacialmente contíguos ou são pontos de borda, e chamam a atenção para a possível associação da presença de valores extremos a problemas com a especificação da matriz de proximidade ou com a escala espacial de observação dos dados. O Diagrama de Espalhamento de Moran também pode ser apresentado na forma de um mapa temático bidimensional, conhecido como *Box Map*, no qual cada polígono é apresentado indicando-se seu quadrante no diagrama de espalhamento.

Identificada a associação espacial para todo o conjunto de dados, é desejável examinar padrões numa escala de maior detalhe, de forma a verificar se a hipótese de estacionariedade do processo verifica-se localmente. Para tanto, são utilizados os indicadores de associação local que produzem um valor específico para cada área, permitindo assim a identificação de agrupamentos, de valores extremos e a existência de vários regimes espaciais.

Um dos indicadores mais difundidos é o índice local de Moran, expresso pela equação abaixo:

$$I_i = \frac{\sum_{j=1}^n w_{ij} z_i z_j}{\sum_{i=1}^n z_i^2}$$

onde, I_i : índice de Moran local;

z_i : diferença entre o valor do atributo no local i e a média de todos os atributos;

w_{ij} : pesos atribuídos conforme a conexão entre os locais i e j .

Neste índice, segundo RAMOS (2002), a autocorrelação espacial é calculada a partir do produto dos desvios em relação à média, como uma medida de covariância. Neste caso, valores significativamente altos indicam altas probabilidades de que haja locais de associação espacial, tanto de áreas com altos valores associados, como com baixos valores associados, e valores baixos indicam um padrão que pode ser entendido como locais de comportamento mais errático da variável observada entre uma área e seus vizinhos.

A significância estatística do uso desses índices é computada de forma similar ao caso do índice global de Moran e seus resultados podem ser visualizados através da geração de um mapa, o *Lisa Map*, no qual os valores do índice local de Moran são classificados em quatro grupos: não significantes, com significância de 95% (classe 1), 99% (classe 2) e 99,9% (classe 3). Esse mapa permite a identificação das regiões que apresentam correlação local significativamente diferente do resto dos dados, vistas como "bolsões" de não-estacionariedade, os quais se referem à áreas de dinâmica espacial própria e que merecem uma análise detalhada (CÂMARA e cols., 2001).

Além dos mapas de significância, há uma outra ferramenta utilizada na exploração de padrões de associação espacial conhecida como *Moran Map* classifica em quatro grupos somente os objetos para os quais os valores do índice local de Moran foram considerados significantes, conforme o quadrante aos quais pertencem no gráfico de espalhamento de Moran, ficando os demais objetos classificados como "sem significância".

2 JUSTIFICATIVA

A LVA é uma doença crônica grave, de alta letalidade, que acomete pessoas de todas as idades, principalmente crianças. Nos últimos anos, os dados epidemiológicos do Ministério da Saúde revelam que a doença vem se expandindo e se urbanizando. A urbanização da doença, por se tratar de um fenômeno relativamente novo, pouco se conhece sobre sua epidemiologia. Muito embora já se saiba que a alta densidade demográfica, as mudanças ambientais, as migrações e as precárias condições de moradia e sanitárias são fatores determinantes para a ocorrência da doença em áreas urbanas (SILVA e cols., 1997; TAUIL, 2006).

As medidas de controle preconizadas pelo Ministério da Saúde têm encontrado grandes dificuldades para controlar a doença, especialmente em áreas urbanas. Tal situação aponta para a necessidade de estudos sobre o comportamento epidemiológico da doença em ambientes urbanos com alta densidade demográfica como é o caso de Fortaleza: capital com a maior densidade demográfica do país (7.694,3 hab/Km², segundo IBGE/2007) e a segunda cidade com maior número de casos da doença no Brasil (média de 225 casos/ano, nos últimos três anos).

O grande interesse dos pesquisadores e autoridades sanitárias do país em melhor conhecer a doença, especialmente nas décadas de 30 a 50, foi arrefecido nos anos seguintes, até que, na década de 80, após a doença manifestar sinais de que havia se urbanizado, o assunto voltou novamente ao centro das atenções, sendo priorizado pelas autoridades de saúde do país. No entanto, no Estado do Ceará e de modo especial na cidade de Fortaleza o assunto despertou pouco interesse, evidenciado pela falta de um programa de controle da doença e pela carência de pesquisas nessa área.

Assim, este trabalho se justifica em razão da magnitude do problema e pela escassez de conhecimentos epidemiológicos sobre a doença na cidade de Fortaleza, especialmente no que tange à dinâmica espaço-temporal da LVA, à identificação de áreas de risco, e à caracterização dos padrões de difusão espacial e epidemiológico da doença, considerados relevantes e essenciais para o planejamento das ações de vigilância e controle da doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral: Avaliar a distribuição espacial e temporal da incidência de Leishmaniose Visceral Americana (LVA) no Município de Fortaleza, Ceará, Brasil, no período de 1995 a 2008.

3.2 Específicos:

3.2.1 Descrever os padrões espaciais e temporais da distribuição da incidência de LVA em Fortaleza, no período do estudo;

3.2.2 Caracterizar o padrão epidemiológico da doença;

3.2.3 Descrever o padrão de difusão espacial da doença;

3.2.4 Identificar áreas de risco para a ocorrência da doença.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Estudo ecológico de tendência temporal e distribuição espacial de casos confirmados de LVA registrados em Fortaleza no período de 1995 a 2008. O bairro foi a área geográfica usada como unidade de análise.

4.2 População de estudo

Todos os casos humanos de LVA notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/MS) no período do estudo, considerados autóctones de Fortaleza e confirmados com base nos critérios adotados pelo Ministério da Saúde (MS, 2006).

4.3 Área de Estudo

Fortaleza é a capital do Estado do Ceará (Figuras 8 e 9). Situa-se no litoral atlântico do Nordeste do Brasil a 03° 43' 02" de latitude Sul e 38° 32' 35" de longitude Oeste, a 21 metros de altitude, ocupa uma área de 316 km², e possui os seguintes limites: Norte – Oceano Atlântico; Sul – Pacatuba, Eusébio, Maracanau e Itaitinga; Leste – Aquiraz e Oceano Atlântico; e Oeste – Caucaia. Segundo o IBGE (2007), Fortaleza tem 2.431.415 habitantes, sendo considerada a capital de maior densidade demográfica do país com 7.694,3 hab./km². A cidade concentra cerca de 30% da população do Estado do Ceará. O clima é tropical, quente e úmido, com temperatura média anual de 26,5°C. A média pluviométrica é de 1.338 mm/ano, sendo os meses do início do ano os mais chuvosos. A umidade relativa do ar varia de 73% (mínima) a 82,5% (máxima). A cidade é drenada por quatro bacias hidrográficas: Bacia da Vertente Marítima, Bacia do rio Cocó, Bacia dos rios Maranguapinho/Ceará, e Bacia do rio Pacoti (Figura 10). A vegetação predominante é de mangue e restinga. O solo predominante é o arenoso. Tem 34 km de praias e várias lagoas, dentre as quais se destacam pelas suas importâncias as lagoas da Parangaba e de Messejana. O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) médio é de 0,786 (PNUD/2000) (Figura 11). É uma cidade heterogênea, com grandes desigualdades sociais; cerca de um terço da população mora em favelas. Há favelas em todos os bairros da cidade. Entre os anos de 1980 e 2003, o número de favelas saltou de 147 para 722. Cerca de 87,22% dos domicílios são servidos pela rede pública de abastecimento d'água

(Companhia de Água e Esgoto do Ceará – CAGECE, 2002) e 42,04% das residências são cobertas pela rede pública de esgotamento sanitário (IBGE, 2000).

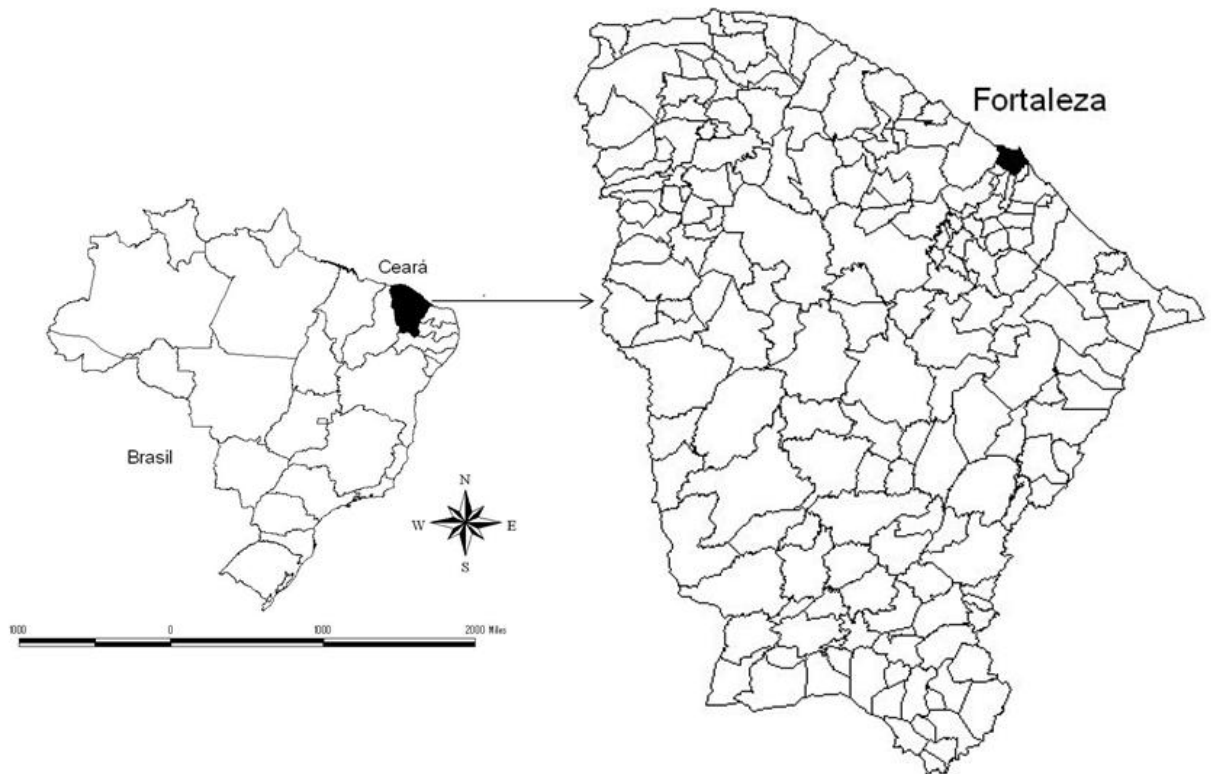


Figura 12 - Localização da cidade de Fortaleza no Estado do Ceará e a deste último no mapa do Brasil.

Toda extensão do município foi considerada área urbana no início da década de 1990, estando dividida em 116 bairros, em seis Regiões Político-Administrativas, denominadas de Secretarias Executivas Regionais (SER) (Apêndices A e B).

A população da cidade está desigualmente distribuída em seus 116 bairros, concentrada nas regiões Oeste e Noroeste (Figura 12). A taxa média geométrica de crescimento anual da população no período de 1991-2000 foi de 2,15%. No censo de 2000, 43,37% da população era do sexo masculino e 56,63% do sexo feminino. Quanto as faixas etárias: 9,54% tinham menos de 4 anos, 9,62% tinham de 5 a 9 anos, 21,25% tinham de 15 a 19 anos, 18,71% tinham de 20 a 29 anos, 33,40% tinham de 30 a 60 anos, e 7,48% tinham mais de 60 anos de idade (SEPLA/2009).

4.4 Critérios de inclusão e exclusão no estudo

Foram incluídos os casos humanos de LVA de qualquer idade e de ambos os sexos, residentes em Fortaleza, que preenchiam os critérios adotados pelo Ministério da Saúde para confirmação diagnóstica e do local da infecção (autoctonia), investigados e notificados no SINAN no período do estudo, considerando a data do início dos sintomas.

Foram excluídos os casos humanos de LVA que apresentavam data de início dos sintomas anterior ao dia 01 de janeiro de 1995 e posterior a 31 de dezembro de 2008, dados de endereço incompletos e/ou errados, inconsistências de dados na ficha de notificação, e os casos de outros municípios.

O banco de dados dos casos humanos de LVA passou por um processo de validação, no qual as notificações em duplicidade ou triplicidade foram depuradas manualmente, observando-se os conceitos adotados pelo Programa de Leishmaniose Visceral do Ministério da Saúde do Brasil.

4.5 Variáveis do estudo

4.5.1 Variável dependente

Casos de LVA confirmados com base nos seguintes critérios adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil: 1) critério clínico laboratorial – a confirmação dos casos clinicamente suspeitos deverá preencher no mínimo um destes critérios: encontro do parasito nos exames parasitológicos direto e/ou cultura; e imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais,

desde que excluídos outros diagnósticos diferenciais; e 2) critério clínico epidemiológico – paciente de área endêmica com transmissão de LVA, com suspeita clínica sem confirmação laboratorial, mas com resposta favorável ao teste terapêutico.

4.5.2 Variáveis independentes

Quadro 1 - Categorização das variáveis independentes

Variáveis	Categorização
Sexo	Masculino e Feminino
Faixa etária (anos)	0 a 4
	5 a 9
	10 a 19
	20 a 29
	30 a 60
	> 60
Grupo de idade	< 10 anos e \geq 10 anos
Local de residência	Bairro de residência do caso notificado
Manifestação clínica	Sintomas decorrentes da doença
Evolução clínica	Cura, abandono, óbito LVA, óbito não LVA, transferência, ignorado
Tipo de diagnóstico	Parasitológico e sorológico (IFI, ELISA, outros)
Tipo de tratamento	Glucantime, anfotericina B, pentamidina e anfotericina B lipossomal
Escolaridade (anos de estudo)	1 a 3
	4 a 7
	8 a 11
	12 e mais
	Não se aplica
	Ignorado

A variável local de residência foi considerada, inicialmente, cada um dos 116 bairros da cidade. Para o preenchimento da variável local de residência foi coletada a informação do nome do bairro. Nos casos em que não existia a informação do bairro, foi coletado o nome da

rua e, posteriormente, feita a consulta para identificação do bairro, com o auxílio da lista de endereços da Companhia Elétrica do Ceará (Coelce). Em alguns casos, quando havia registro do ponto de referência na ficha de notificação, também foi possível identificar o nome do bairro.

A variável grupo etário foi criada para verificar as características da doença entre os indivíduos menores de dez anos e maiores ou igual a dez anos, idade essa que praticamente separa a população do estudo em duas partes iguais.

4.6 Dados Epidemiológicos

As informações relativas aos casos autóctones de LVA do período de 1995 a 2008 foram obtidas da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza (SMS), através da Célula de Vigilância Epidemiológica (CEVEPI). As informações sobre a sorologia canina foram obtidas junto ao Centro de Controle de Zoonose de Fortaleza (CCZ).

Os dados demográficos do município foram obtidos da Secretaria de Planejamento e Orçamento de Fortaleza (SEPLA/2009) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE/2000).

4.7 Georreferenciamento dos Casos

Foram usados os dados relativos aos casos humanos de LVA atualizados até o início do segundo semestre de 2009.

Entre as informações disponíveis, encontram-se os dados do endereço que foram georreferenciados com o uso de uma ferramenta de domínio público e disponível na internet denominada Google Earth. Ela possibilitou a identificação de endereços através de consulta, em particular das coordenadas X,Y no formato projeção UTM, datum SAD69 (America do Sul, 1969). Quando não foi possível localizar por essa ferramenta, foi utilizado o Sistema de Posicionamento Global (GPS).

Uma vez obtidos os pontos, esses foram agrupados e geocodificados em uma camada no formato SHP (ESRI).

Em seguida, foi usado o Mapa Urbano Básico Digital do Município de Fortaleza produzido pela Secretaria Municipal de Desenvolvimento Urbano e Infra-estrutura (SEINF) que contém camadas de limites geográficos do Município com detalhamento em nível de rua, setores

censitários e bairros. Esses mapas foram sobrepostos com a camada de casos de LVA, utilizando-se de uma ferramenta SIG: o Arc View 3.3.

Para o cálculo da incidência anual dos casos de LVA em Fortaleza, para os períodos propostos, tomou-se como denominador as populações dos censos demográficos de 2000 e 2007 (contagem da população), fornecidas pelo IBGE, e nos anos intercensitários as populações estimadas para o município e os bairros (SEPLA/2009).

4.8 Análise dos Dados

Todos os dados foram analisados pelo programa Stata/SE 9.1, produzido pela StataCorp 4905 Lakeway Drive College Station, Texas 77845, USA e Microsoft Excel 2003 versão 7.0 produzido pela Microsoft Corporation. A análise espacial dos dados foi realizada através dos *softwares* livres: TerraView 3.3.1 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, Brasil), disponível no site: <http://www.dpi.inpe.br/terraview>; e o GeoDa versão 0.9.5-i, disponível em: <http://geodacenter.asu.edu/>. O Arc View 3.3 foi outro software (não livre) utilizado na análise exploratória dos dados.

Segundo ZOELLNER & SCHMIDTMANN (1999) e TANGO (1999), a principal limitação do uso da estatística I de Moran é a sua utilização para doenças raras e para regiões com alta heterogeneidade da densidade populacional. No presente estudo, esta limitação foi reduzida com a utilização de uma coorte de casos de LVA abrangendo dois períodos de cinco anos na fase endêmica e outro de 4 anos na fase epidêmica da doença. Foram calculadas as taxas de incidência média dos casos novos de LVA, por cada um dos três períodos, para cada bairro e todo o município, de acordo com a fórmula:

$$\text{Taxa de incidência média} = \frac{\text{Total de casos novos}}{\text{número de anos}} \\ \text{População no centro do período}$$

A população no centro do período foi obtida por meio das populações estimadas, por interpolação geométrica entre o total de habitantes no município e em cada bairro.

O estudo do processo de difusão espacial foi realizado através de mapas sequenciais elaborados a partir das médias móveis temporais (3 anos) da taxa de incidência anual da doença de cada bairro com o objetivo de visualizar a evolução da doença no período estudado. O primeiro e o último ano do período foram desprezados pela falta de dados do ano anterior e posterior, respectivamente. Os valores obtidos foram usados para classificar os bairros de

acordo com o resultado de sua comparação com ele próprio e ainda com o resultado da média dos bairros de Fortaleza. Os bairros foram classificados como: inalterado, quando não houve variação da média em relação ao ano anterior; aumento da incidência, quando a média observada superou a do ano anterior; e top quartil, para aqueles que se encontraram no intervalo interquartil mais elevado. Os bairros sem casos de LVA foram excluídos.

Para avaliar a relação espacial entre as taxas de incidência anual da doença, especialmente no período epidêmico, foi usado o Índice de Moran Bivariado. O conceito de correlação espacial multivariada tenta captar em que medida os valores observados para uma variável (x_k), observada em uma localidade, exibem uma associação sistemática com os valores de outra variável (y_l) observados para as localidades vizinhas (ANSELIN e cols., 2002).

Para avaliar o processo de difusão, usou-se a média móvel do último ano dos dois primeiros períodos e a média móvel de 2007, ano em que ocorreu o pico epidêmico. A análise exploratória dos dados espaciais foi realizada através do software livre GeoDa versão 0.9.5-i.

Para identificação das áreas de risco para ocorrência da LVA foram usadas técnicas de análise espacial de dados agregados por área e, complementarmente, a técnica de análise espacial de Kernel (Razão de Kernel), que consiste na criação de uma razão entre duas superfícies, para visualizar a superfície de risco da doença, onde o numerador compreende os casos de cada bairro e o denominador o kernel da população dos respectivos bairros.

Inicialmente, foram identificadas áreas homogêneas constituídas de bairros com associação espacial, utilizando-se o Índice de Moran Global, mais especificamente o Box Map, no qual o atributo foi classificado conforme sua posição em relação aos quadrantes do Diagrama de Espalhamento de Moran, recebendo uma cor correspondente quando gerado o mapa (CÂMARA e cols., 2005). Dessa forma, os bairros foram classificados de acordo com sua localização nos quadrantes do Diagrama de Espalhamento de Moran, em áreas de agrupamentos de bairros homogêneos, considerados como: quadrante 1 (+/+) e quadrante 2 (-/-) para áreas de associação espacial positiva, e quadrante 3 (+/-) ou quadrante 4 (-/+) para áreas de associação espacial negativa. Com base no mapa gerado, foram adotadas quatro áreas distintas de risco para a ocorrência da doença, assim discriminadas: área de alto risco, quando no quadrante 1; área de baixo risco, quando no quadrante 2; área de médio risco Q3, quando no quadrante 3; e área de médio risco Q4, quando no quadrante 4.

O Moran Map foi construído para visualizar no interior de cada área de prioridade identificada pelo Box Map, bairros onde a dependência espacial é mais pronunciada, destacando áreas de autocorrelação estatisticamente significativa. O Moran Map é a representação do Índice de Moran Local, onde os bairros são classificados em 4 quadrantes

(Q+/, Q-/, Q+/-, e Q-/+) e bairros não-significantes estatisticamente (CÂMARA, e cols., 2005). Os bairros de Q+/+ serão considerados como áreas críticas (alto risco) de ocorrência de LVA.

De modo similar aos indicadores globais, a significância do índice local de Moran deve ser avaliada, utilizando-se hipótese de normalidade ou simulação de distribuição por permutação aleatória nos valores dos atributos (ANSELIN, 1995).

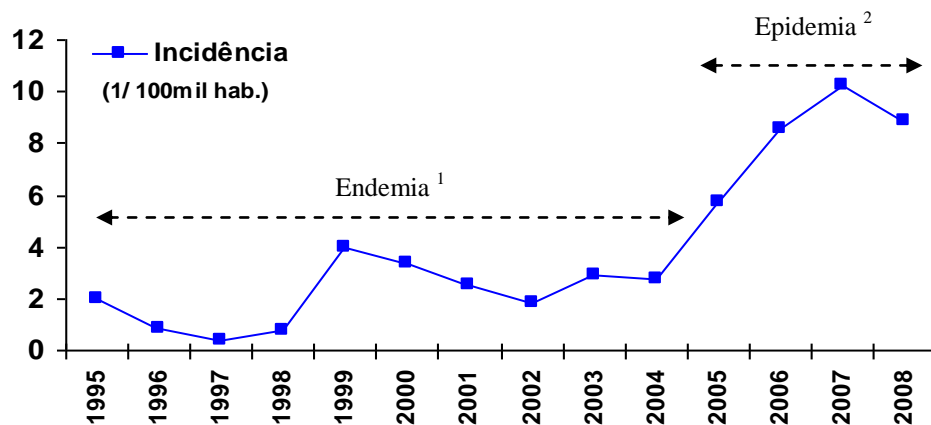
Uma vez determinada a significância estatística de Moran é muito útil gerar um mapa indicando as regiões que apresentam correlação local significativamente diferente do resto dos dados. Esse mapa é denominado por ANSELIN (1995) de “LISA MAP”. Na geração do LISA MAP, os índices locais são classificados como: não significantes; com significância de 95% (1,96 sd), 99% (2,54 sd) e 99,9% (3,2 sd). As análises estatísticas foram realizadas com o software livre TerraView 3.3.1 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, Brasil).

4.9 Questões éticas

Por se tratar de um estudo que utilizou dados secundários do sistema de vigilância, cujas informações referem-se a condutas compatíveis aos conhecimentos estabelecidos ao longo do período da pesquisa, não se fez necessário a aplicação do termo do consentimento livre e esclarecido.

5 RESULTADOS

A figura 13 mostra que a incidência da LVA, no período de 1995 a 2004, manteve-se constante e regular, sofrendo apenas uma variação no ano de 1999 que ficou dentro do limite esperado, revelando o comportamento endêmico da doença. No entanto, a partir de 2005, a taxa de incidência aumentou de forma contínua, gradativa e acima do esperado, evidenciando o caráter epidêmico da doença. Essa mudança ocorreu no segundo semestre de 2005, quando foram registradas taxas de incidências mensais de LVA acima do limite superior endêmico, com exceção de setembro. A curva epidêmica mostra que seu pico ocorreu em janeiro de 2007, quando foi registrado o maior coeficiente de incidência da doença. A partir de 2008, observa-se um declínio no processo e uma tendência de retorno aos níveis endêmicos, que provavelmente deverão ficar em patamares mais elevados (Figura 14).



Legenda: hab. – habitantes

Figura 13 - Distribuição temporal das taxas de incidência anual de LVA, segundo ano do início dos sintomas, Fortaleza, Ceará, 1995 – 2008.

¹ Endemia é definida como a presença habitual de uma doença em uma determinada área geográfica. Pode também referir-se à ocorrência comum de uma doença nessa área. ² Epidemia é definida como a ocorrência de um grupo de doenças de natureza similar em uma comunidade ou região, claramente acima da expectativa normal, e proveniente de uma fonte comum ou propagada (LEO GORDIS, 2004)

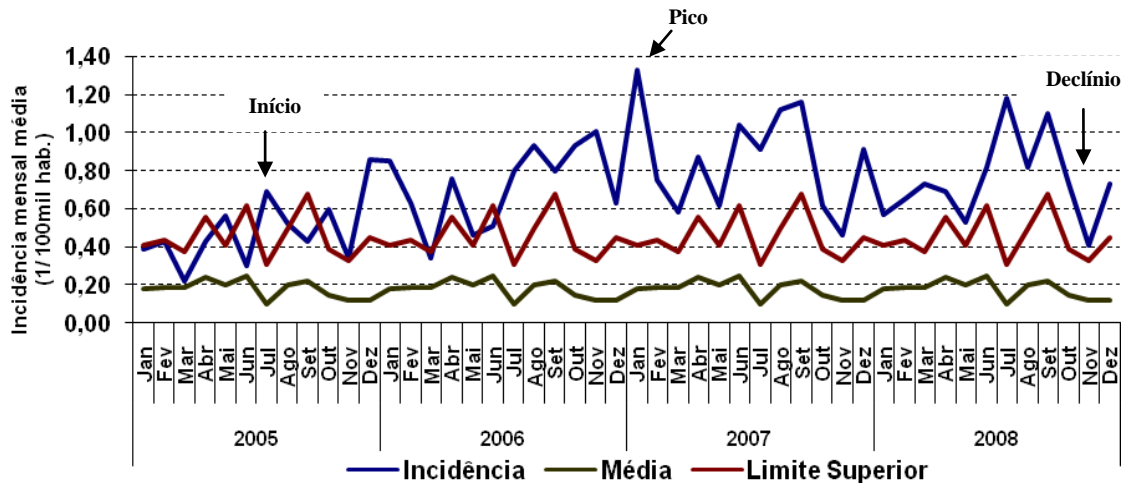


Figura 14 - Diagrama de controle da LVA, elaborado para o período 2005 a 2008, Fortaleza, Ceará.

A figura 15 mostra que a distribuição espacial da doença ocorreu de forma heterogênea (não uniforme) em todos os períodos e que as taxas de incidência da doença apresentaram grandes variações entre os bairros. Na fase endêmica (1995-2004) não se observa um padrão definido de distribuição da doença, entretanto, os bairros da periferia apresentam níveis de incidência um pouco mais elevados, comparados com os demais bairros. Em relação aos 116 bairros de Fortaleza, os dados do primeiro período (1995 a 1999) revelam que: em 44 bairros não foram registrados casos da doença; em 49 bairros as taxas ficaram menores ou iguais a 3,8 casos/100 mil hab./ano; em cerca de 20 bairros as taxas ficaram acima 3,8 e abaixo ou igual a 9,55 casos/100 mil hab./ano; e em 3 bairros: Siqueira (11,29), Dende (10,23) e Mata Galinha (10,00) as taxas ficaram acima de 9,55 e abaixo ou igual 17,87 casos/100 mil hab./ano. No período de 2000 a 2004, a doença se expandiu atingindo 89 bairros, dos quais 41 apresentaram taxas menores ou iguais a 3,8 casos/100mil hab./ano; 42 registraram taxas acima de 3,8 e abaixo ou igual a 9,55 casos/100 mil hab./ano; e em seis deles: Aeroporto (9,97), Moura Brasil (10,70), Praia de Iracema (12,25), Jacarecanga (24,04), João XXIII (11,83) e Dunas (12,55) as taxas ficaram acima de 9,55 e abaixo ou igual 17,87 casos /100 mil hab./ano.

No período epidêmico (2005-2008), a doença se expandiu mais e foram registradas as mais altas taxas de incidência do período em estudo, que se concentraram na região oeste. Nesse período, 100 bairros foram afetados pela doença, dos quais 22 registraram taxas inferiores a 3,8 casos/100 mil hab./ano, 45 apresentaram taxas acima de 3,8 e abaixo ou igual a 9,55 casos/100 mil hab./ano, 24 com taxas acima de 9,55 e abaixo ou igual 17,87 casos/100 mil hab./ano, 8 deles: Moura Brasil (24,32), Jardim América (22,77), Dende (20,59), Conj. Ceará I (22,17), Conj. Ceará II (21,24), Bom jardim (27,46) e Bela Vista (30,62) com taxas acima de

17,87 e abaixo ou igual a 30,62 casos/100 mil hab./ano, e apenas 1: Jacarecanga (68,83) com taxa acima de 30,62 casos/100 mil hab./ano. Dois bairros merecem destaque: Bela Vista, por ter apresentado uma grande variação de taxa de incidência em relação ao período anterior (3,69 para 30,62) e Jacarecanga, por ter mantido elevadas taxas de incidência nos dois últimos períodos (24,04 e 68,83).

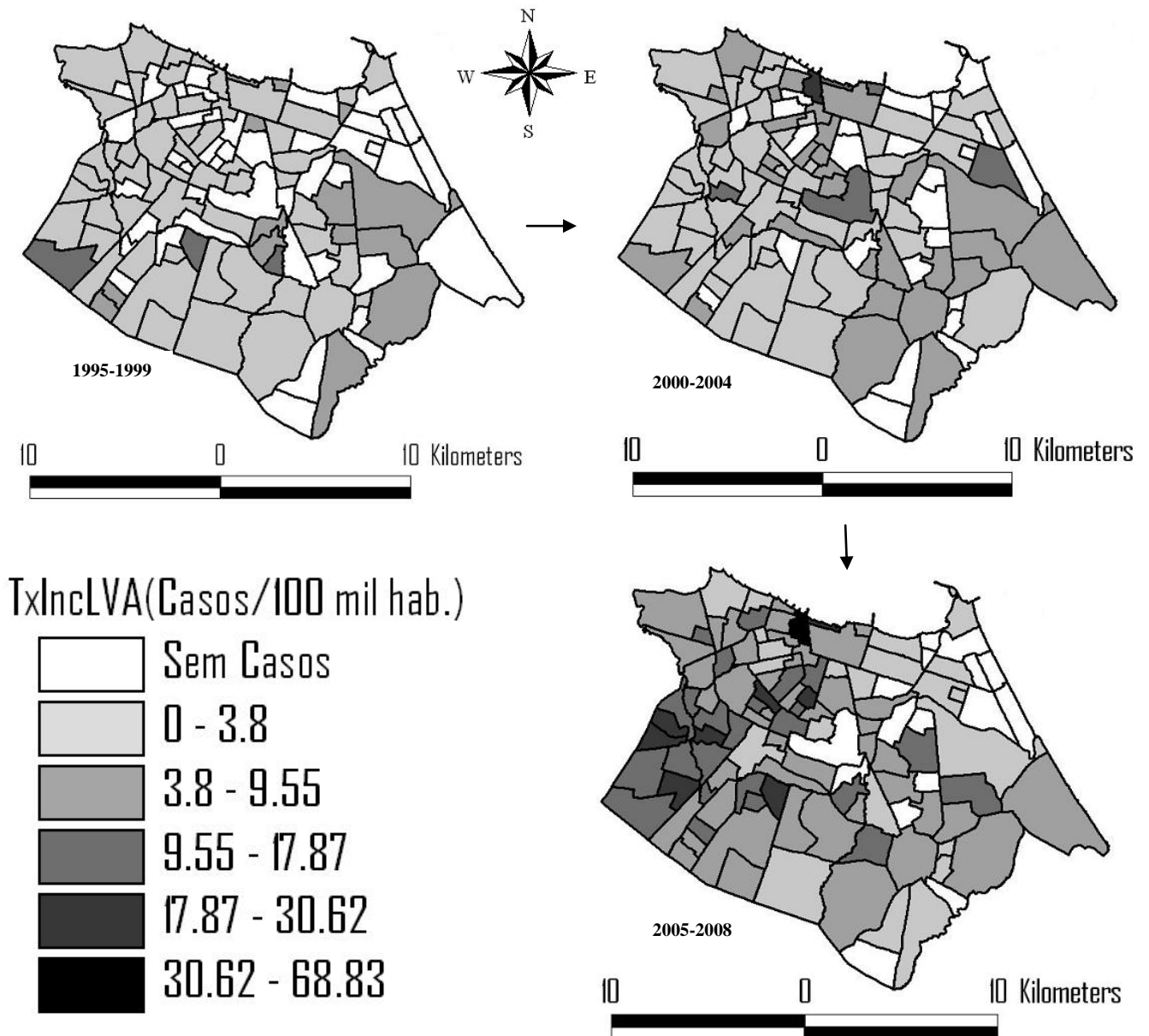


Figura 15 - Distribuição espacial das taxas de incidência anuais de LVA, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

Em todo o período do estudo foram notificados e confirmados 1.267 casos de LVA no município de Fortaleza. Desse total, 458 (36,15%) foram registrados no período endêmico e 809 (63,85%) no período epidêmico.

A análise da distribuição dos casos de LVA, segundo faixa etária e sexo (Tabela 1), mostra que até os dez anos de idade não há predominância de sexo. No entanto, acima dessa idade, observa-se que o sexo masculino apresenta predominância estatisticamente significativa ($P=0.000$), tanto no período endêmico quanto no epidêmico. A razão entre os sexos no período epidêmico foi semelhante a do período endêmico em todas as faixas etárias, exceto na faixa de pessoas com mais de 60 anos.

Tabela 1 - Distribuição dos casos confirmados de LVA dos períodos endêmico e epidêmico, segundo faixa etária e sexo, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

Faixa etária	Endêmico				Epidêmico			
	Sexo				Sexo			
	Masc		Fem		Masc		Fem	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0 a 4 anos	69	48,94	72	51,06	128	50,79	124	49,21
5 a 9 anos	31	55,36	25	44,64	37	48,68	39	51,32
10 a 19 anos	40	62,50	24	37,50	63	65,63	33	34,38
20 a 29 anos	56	75,68	18	24,32	79	79,00	21	21,00
30 a 60 anos	96	84,96	17	15,04	196	82,01	43	17,99
> 60 anos	9	90,00	1	10,00	30	65,22	16	34,78
Total	301	65,72	157	34,28	533	65,88	276	34,12

Legenda: N – número de casos de LVA, Masc – masculino e Fem – feminino.

A média de idade dos indivíduos do sexo masculino foi de $22,90 \pm 18,24$ anos e de $25,78 \pm 20,53$ anos, respectivamente, no período endêmico e epidêmico. No sexo feminino a média foi de $11,87 \pm 14,06$ anos e de $16,58 \pm 21,25$ anos, respectivamente, no período endêmico e epidêmico.

A figura 16 mostra que a mediana da idade do grupo etário com menos de 10 anos sofreu pouca variação de um período epidemiológico para o outro, nos dois sexos. No entanto, no grupo com ou mais de 10 anos, ela se elevou em ambos os sexos no período epidêmico. Nesse grupo, a mediana da idade do sexo masculino foi maior do que a do sexo feminino nos dois períodos, entretanto, a média de idade do sexo feminino (36,40) foi ligeiramente superior a do sexo masculino (36,07) no período epidêmico, devido à maior dispersão dos valores registrados no sexo feminino.

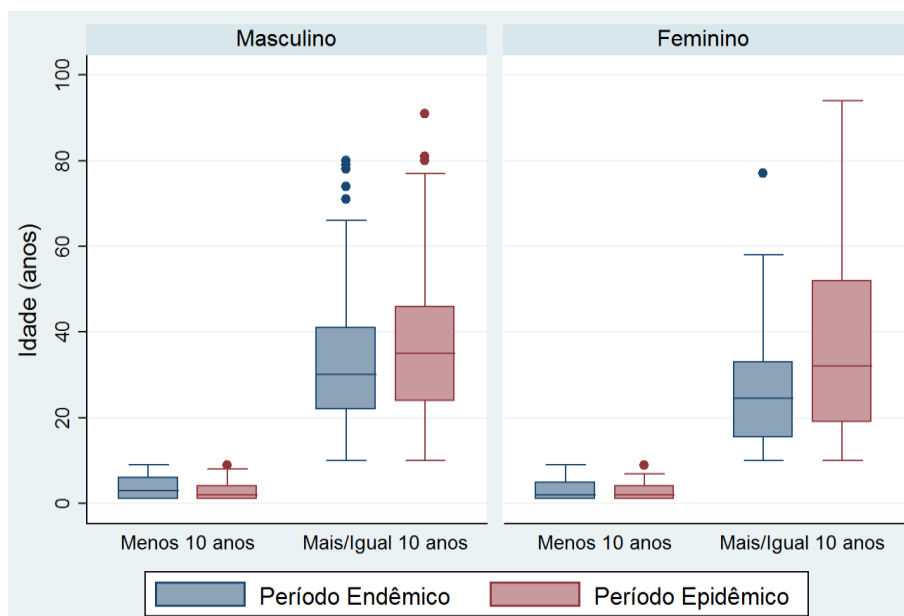


Figura 16 - Distribuição dos casos humanos de LVA dos períodos endêmico e epidêmico, segundo a idade e o sexo, Fortaleza, Ceará.

As tabelas 2 e 3 mostram que, independente do período epidemiológico, o risco de adoecer foi duas vezes maior no homem do que na mulher. No entanto, esse risco se mostrou diferente quando se estratificou os casos em dois grupos etários: idade menor de 10 anos e igual/maior de 10 anos. No primeiro, o risco foi praticamente o mesmo, entretanto, no segundo ele foi de aproximadamente quatro vezes maior no sexo masculino do que no feminino. Essa diferença se mostrou estatisticamente significativa ($P=0,000$).

Tabela 2 - Incidência e risco relativo dos casos humanos de LVA, por sexo e grupo etário, Fortaleza, Ceará, no período endêmico (1995-2004).

Sexo	Idade						Total *	Inc	RR
	< 10 anos			≥ 10 anos					
	N	Inc	RR	N	Inc	RR			
Masculino	96	5,05	1,19	202	2,52	3,65	298	3,00	2,19
Feminino	92	4,26	1,00	63	0,69	1,00	155	1,37	1,00
Total	188	4,63	–	265	1,55	1,00	453	2,13	2,99

Legenda: Inc – Incidência (1/100.000 hab.); RR - Risco Relativo; e N - número de casos.

Nota: * Não foi possível identificar a idade de 5 (cinco) casos.

Tabela 3 - Incidência e risco relativo dos casos humanos de LVA, por sexo e grupo etário, Fortaleza, Ceará, no período epidêmico (2005-2008).

Sexo	Idade						Total	Inc	RR
	< 10 anos			≥ 10 anos					
	N	Inc	RR	N	Inc	RR			
Masculino	165	19,08	1,14	369	10,12	3,78	534	11,83	2,21
Feminino	164	16,68	1,00	111	2,68	1,00	275	5,36	1,00
Total	329	17,80	–	480	6,16	1,00	809	8,39	2,89

Legenda: Inc – Incidência (1/100.000hab.); RR - Risco Relativo; e N - número de casos.

Quanto às manifestações clínicas, observou-se que, tanto no período endêmico quanto no epidêmico, a febre foi a manifestação clínica mais freqüente, vindo em seguida e nesta ordem a esplenomegalia, a hepatomegalia, o emagrecimento, a fraqueza e a tosse. As tabelas 4 e 5 mostram que os grupos etários com idade menor de 10 anos e igual/maior de 10 anos apresentam diferenças estatisticamente significativas entre eles em relação à freqüência de hepatoesplenomegalia, tanto no período endêmico quanto no epidêmico. No período epidêmico, observou-se ainda diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto à freqüência de emagrecimento, tosse e fraqueza. Além disso, quando se comparou os dados dos períodos epidemiológicos relativos à cada grupo etário (Tabelas 6 e 7), constatou-se que a freqüência de hepatoesplenomegalia no grupo com menos de 10 anos na fase endêmica era superior ao da fase epidêmica. Por outro lado, o grupo com idade igual/maior de 10 anos apresentou freqüências de hepatomegalia, emagrecimento, fraqueza e tosse na fase epidêmica superiores àsquelas encontradas na fase endêmica. Tais diferenças foram estatisticamente significativas.

Tabela 4 - Distribuição dos casos confirmados de LVA, segundo grupo etário e manifestações clínicas, Fortaleza, Ceará, no período endêmico (2001-2004).

Manifestação clínica **	Idade						Frequência geral	Valor p
	< 10 anos			≥ 10 anos				
	Total*	Sim	%	Total*	Sim	%		
Febre ⁽¹⁾	63	62	98,41	106	103	97,17	97,63	0,6073
Esplenomegalia ⁽²⁾	61	60	98,36	90	67	74,44	84,11	0,0001
Hepatomegalia ⁽³⁾	61	57	93,44	90	56	62,22	74,83	0,0000
Emagrecimento ⁽⁴⁾	41	29	70,73	67	48	71,64	71,30	0,9192
Fraqueza ⁽⁵⁾	43	32	74,42	60	39	65,00	68,93	0,3084
Tosse ⁽⁶⁾	42	22	52,38	58	21	36,21	43,00	0,1069

Nota: * Total de casos com informações sobre os atributos. ** Variável sem os dados do período de 1995 a 2000. Percentual de fichas com atributo ignorado: 24,88% ⁽¹⁾; 32,88% ⁽²⁾; 32,88% ⁽³⁾; 52% ⁽⁴⁾; 54,22% ⁽⁵⁾; e 55,55% ⁽⁶⁾.

Tabela 5 - Distribuição dos casos confirmados de LVA, segundo grupo etário e manifestações clínicas, no período epidêmico (2005-2008), Fortaleza, Ceará.

Manifestação clínica	Idade						Frequência geral	Valor p
	< 10 anos			≥ 10 anos				
	Total*	Sim	%	Total*	Sim	%		
Febre ⁽¹⁾	321	314	97,82	473	456	96,41	96,98	0,2536
Esplenomegalia ⁽²⁾	314	273	86,94	466	360	77,25	81,15	0,0007
Hepatomegalia ⁽³⁾	310	257	82,90	461	337	73,10	77,04	0,0015
Emagrecimento ⁽⁴⁾	304	180	59,21	464	401	86,42	75,65	0,0000
Fraqueza ⁽⁵⁾	307	192	62,54	470	385	81,91	74,26	0,0000
Tosse ⁽⁶⁾	306	141	46,08	461	248	53,80	50,72	0,0363

Nota: * Total de casos com informações sobre os atributos. Percentual de fichas com atributo ignorado: 1,85% ⁽¹⁾; 3,58% ⁽²⁾; 4,69% ⁽³⁾; 5,06% ⁽⁴⁾; 3,95% ⁽⁵⁾; e 5,19% ⁽⁶⁾.

Tabela 6 – Distribuição dos casos confirmados de LVA com idade < 10 anos, por período epidemiológico e manifestações clínicas, Fortaleza, Ceará, 2001-2008.

Manifestação clínica	Idade: < 10 anos						Valor p
	Epidêmico			Endêmico			
	Total*	Sim	%	Total*	Sim	%	
Febre	321	314	97,82	63	62	98,41	0,7747
Esplenomegalia	314	273	86,94	61	60	98,36	0,0097
Hepatomegalia	310	257	82,90	61	57	93,44	0,0369
Emagrecimento	304	180	59,21	41	29	70,73	0,1565
Fraqueza	307	192	62,54	43	32	74,42	0,1286
Tosse	306	141	46,08	42	22	52,38	0,4428

Nota: * Total de casos com informações sobre os atributos.

Tabela 7 – Distribuição dos casos confirmados de LVA com idade ≥ 10 anos, por período epidemiológico e manifestações clínicas, Fortaleza, Ceará, 2001-2008

Manifestação clínica	Idade: ≥ 10 anos						Valor p
	Epidêmico			Endêmico			
	Total*	Sim	%	Total*	Sim	%	
Febre	473	456	96,41	106	103	97,17	0,6971
Esplenomegalia	466	360	77,25	90	67	74,44	0,5633
Hepatomegalia	461	337	73,10	90	56	62,22	0,0368
Emagrecimento	464	401	86,42	67	48	71,64	0,0017
Fraqueza	470	385	81,91	60	39	65,00	0,0020
Tosse	461	248	53,80	58	21	36,21	0,0115

Nota: * Total de casos com informações sobre os atributos.

A tabela 8 mostra que no período endêmico (1995-2004) a taxa de incidência média anual da LVA foi de 2,14 casos/100.000 habitantes. Essa taxa por faixa etária apresentou valores diferentes que variam de 0,63 (> 60 anos) a 6,62 (0 a 4 anos), com o último representando três vezes o valor da média do período. A letalidade média foi de 5,24%, variando de 1,59% (10 a 19 anos) a 10% (> 60 anos) entre as diferentes faixas etárias, com o valor da última correspondendo a duas vezes o valor da média do período. Nesse período, tanto a incidência quanto a letalidade registraram índices semelhantes àqueles observados no país nessa mesma época. No período epidêmico (2005-2008), a taxa de incidência foi de 8,39 casos/100.000

habitantes, variando de 4,59 (10 a 19 anos) a 27,49 (0 a 4 anos), com a última representando três vezes o valor da média do período. A letalidade foi de 6,18%, variando de 1,32% (5 a 9 anos) a 30,43% (>60 anos), tendo essa última sido superior em cinco vezes o valor da média do período. A incidência foi quatro vezes o valor da incidência média anual da doença no país. Por outro lado, a letalidade foi semelhante àquela registrada no Brasil no período correspondente. Durante a epidemia houve um aumento significativo da incidência em todas as faixas etárias, em proporções iguais, com exceção da faixa etária acima dos 60 anos que teve um aumento muito acima daquele observado nas outras faixas (Figura 17). Nessa última, foram registradas ainda as taxas mais altas de letalidade.

Tabela 8 - Incidência e letalidade dos casos humanos de LVA, por faixa etária e período epidemiológico, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

Faixa etária	Período epidemiológico							
	Endêmico (1995 a 2004) ⁽³⁾				Epidêmico (2005 a 2008)			
	Casos	Incidência ⁽¹⁾	Óbitos	Letalidade ⁽²⁾	Casos	Incidência ⁽¹⁾	Óbitos	Letalidade ⁽²⁾
0 a 4	134	6,62	6	4,48	253	27,49	13	5,14
5 a 9	54	2,65	4	7,41	76	8,19	1	1,32
10 a 19	63	1,40	1	1,59	94	4,59	3	3,19
20 a 29	72	1,82	3	4,17	100	5,54	3	3,00
30 a 60	120	1,70	9	7,50	240	7,45	16	6,67
> 60	10	0,63	1	10,00	46	6,38	14	30,43
Total	458	2,14	24	5,24	809	8,39	50	6,18

Nota: ⁽¹⁾ Taxa de incidência média anual (1/100.000 hab.), ⁽²⁾ Taxa de letalidade média e ⁽³⁾ No período de 1995 a 2004, não foi possível identificar a idade de 5 (cinco) pacientes.

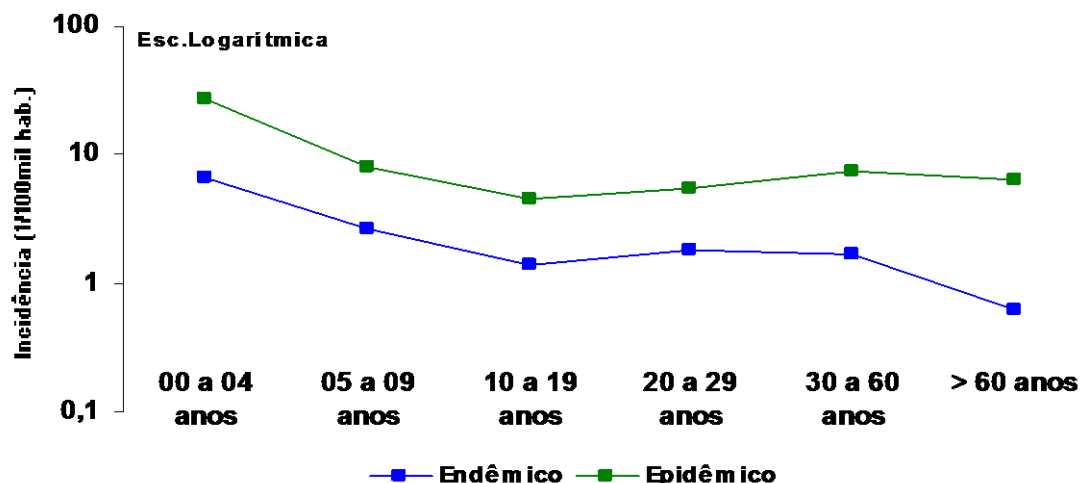


Figura 17 - Incidência dos casos confirmados de LVA, segundo faixa etária e período epidemiológico, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

A tabela 9 mostra que a pesquisa direta do parasito em esfregaço medular foi o método diagnóstico preferencial. Cerca de 75,52%, na fase epidêmica, e 34,50%, na fase endêmica, dos casos de LVA realizaram esse tipo de exame. Em seguida, vêm os métodos sorológicos com 43,76%, na fase epidêmica, e 24,23%, na fase endêmica, dos casos da doença que realizaram esse teste. A sensibilidade do exame parasitológico foi de 81,65%, no período endêmico, e de 78,56%, no período epidêmico. Já a sensibilidade dos exames sorológicos foi de 83,78%, na fase endêmica, e de 92,94%, na fase epidêmica.

Tabela 9 - Distribuição dos casos confirmados de LVA, segundo exame diagnóstico e período epidemiológico. Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

Período epidemiológico	Diagnóstico					
	Parasitológico			Sorológico		
	Total	Positivo	%	Total	Positivo	%
Endêmico ⁽¹⁾	158	129	81,65	111	93	83,78
Epidêmico ⁽²⁾	611	480	78,56	354	329	92,94
Total	769	609	79,19	465	422	90,75

Nota: ⁽¹⁾ 458 casos confirmados. ⁽²⁾ 809 casos confirmados.

No período endêmico, aproximadamente 43% dos casos de LVA foram confirmados pelo critério laboratorial. No período epidêmico, essa cifra aumentou para 86%, dobrando o percentual de casos com confirmação laboratorial (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição dos casos confirmados de LVA, segundo critério diagnóstico. Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

Período epidemiológico	Critério diagnóstico				Total
	Laboratorial		Clínico-epidemiológico		
	Sim	%	Sim	%	
Endêmico	197	43,01	261	56,99	458
Epidêmico	702	86,77	107	13,23	809
Total	899	70,96	368	29,04	1267

A figura 18 mostra que a principal droga usada no tratamento dos casos de LVA foi o Glucantime e que o uso da Anfotericina B vem crescendo nos últimos anos.

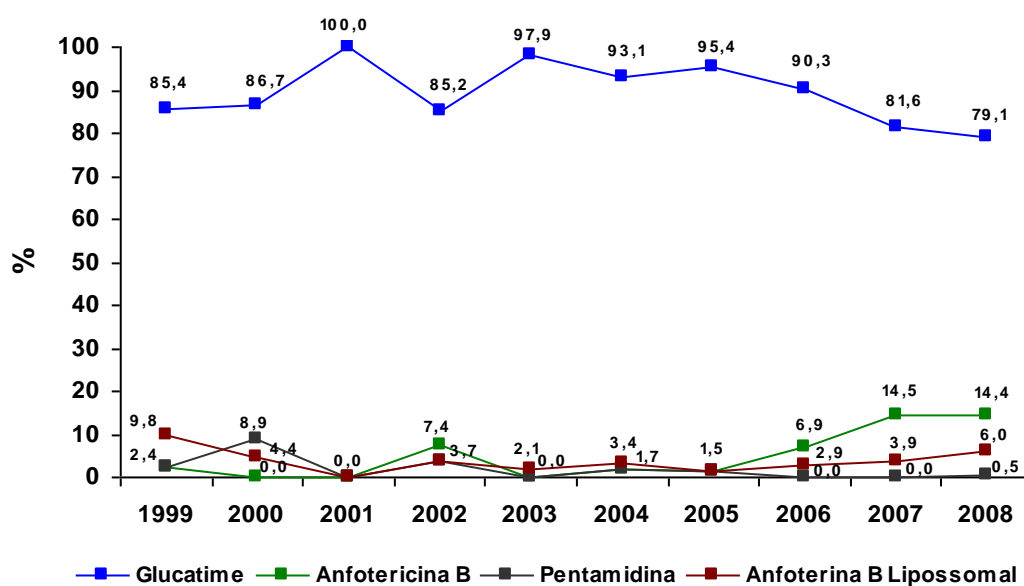


Figura 18 - Distribuição percentual de casos de LVA, segundo droga usada no tratamento, Fortaleza, Ceará, 1999-2008.

A figura 19 mostra que a taxa de cura apresentou um declínio nos últimos anos. Além disso, ele revela um aumento gradativo dos casos de LVA com co-infecção por HIV e índices baixos de recidiva da doença.

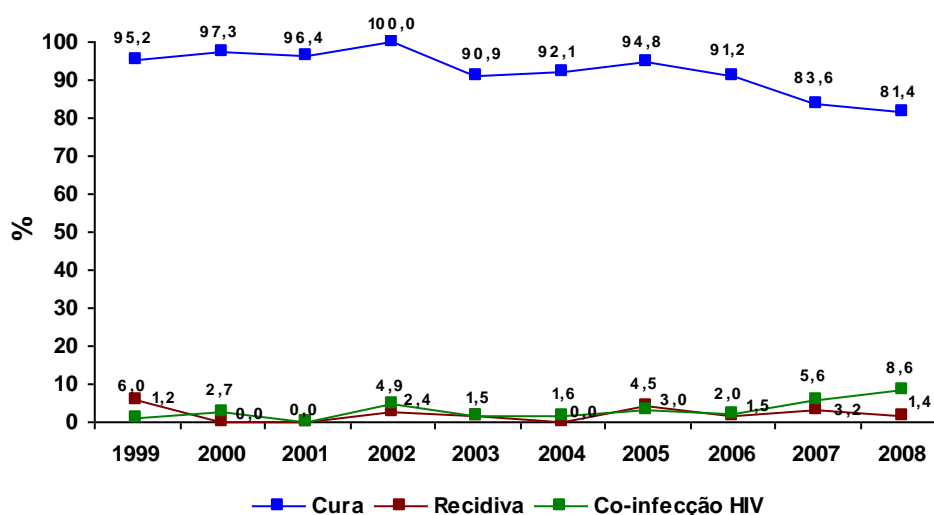


Figura 19 - Taxas de cura, recidiva e de co-infecção por HIV dos casos confirmados de LVA, Fortaleza, Ceará, 1999-2008.

A tabela 11 mostra que o percentual de pacientes analfabetos e com 7 ou menos anos de estudos foi praticamente o mesmo nos dois períodos epidemiológicos. No entanto, no grupo de indivíduos com mais de 7 anos de estudos houve um aumento estatisticamente significativo no período epidêmico ($P=0,000$).

Tabela 11 - Distribuição dos casos de LVA, segundo escolaridade e período epidemiológico, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

Período epidemiológico	Anos de estudo										Total
	Analfabeto		≤7anos		>7 anos		Não se aplica ⁽¹⁾		Ignorado ⁽²⁾		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Endêmico	6	1,31	84	18,34	14	3,06	165	36,03	189	41,27	458
Epidêmico	13	1,61	160	19,78	94	11,62	297	36,71	246	30,41	809

Legenda: N - número de casos.

Nota: ⁽¹⁾ Casos fora de idade escolar. ⁽²⁾ Casos em idade escolar, mas sem informação.

Quanto à distribuição geográfica da doença, a tabela 12 mostra que houve um aumento gradativo do percentual de bairros afetados pela doença, tendo em 2008, atingido cerca de 70% dos bairros de Fortaleza. A SER II apresentou o menor percentual de bairros atingidos, tanto no período endêmico quanto no epidêmico. Por outro lado, as SER III e V apresentaram os maiores percentuais de bairros atingidos pela doença, particularmente nos últimos anos.

Tabela 12 – Percentual de bairros de cada SER afetado pela LVA, segundo o período epidemiológico, em Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

SER (Nº bairros)	Período epidemiológico					
	Endêmico			Epidêmico		
	Bairros (%)		Bairros (%)		Bairros (%)	
	1995 a 1999	2000 a 2004	2005	2006	2007	2008
I (15)	16,00	36,00	60,00	80,00	73,33	73,33
II (21)	11,43	15,24	38,10	23,81	19,05	38,10
III (16)	16,25	35,00	43,75	81,25	87,50	93,75
IV (19)	8,42	33,68	31,58	47,37	47,37	78,95
V (18)	31,11	46,67	88,89	77,78	83,33	83,33
VI (27)	23,70	26,67	55,56	44,44	66,67	59,26
Total (116)	18,10	31,21	52,59	56,03	61,21	68,97

A figura 20 mostra os mapas sequenciais com a classificação dos bairros, de acordo com as médias móveis temporais (3 anos) de suas taxas de incidência anual de LVA. Na fase endêmica, vista a partir de 1999, os bairros com as maiores taxas de incidência da doença estavam localizados na região leste da cidade, principal foco da doença. Em 2004, as maiores taxas foram registradas na região norte da cidade. Em 2007, os bairros da região oeste registraram as maiores taxas, enquanto os bairros da região leste permaneceram, na sua maioria, inalterados, demonstrando um deslocamento da endemia do leste para o oeste.

No período endêmico, os Índices de Moran Bivariados (Tabela 13) entre as taxas de incidência anual da doença dos anos de 1999 e 2000 e de 2004 e 2005, correspondentes ao término e início dos períodos em estudo, não indicaram a existência de relação espacial, ou seja, que não foi possível detectar autocorrelação espacial. Por outro lado, no período epidêmico (2005-2008), os Índices de Moran Bivariados das taxas de incidência anual de LVA dos bairros de Fortaleza entre os anos do referido período mostraram que existe dependência espacial entre as incidências dos anos consecutivos, confirmada pelos valores positivos encontrados.

Os mapas sequenciais com a classificação dos bairros, baseadas na comparação das médias móveis temporais (3 anos) de suas taxas de incidência anual de LVA com a média dos outros bairros, foram omitidos por terem apresentado padrão espacial semelhante ao da figura 20.

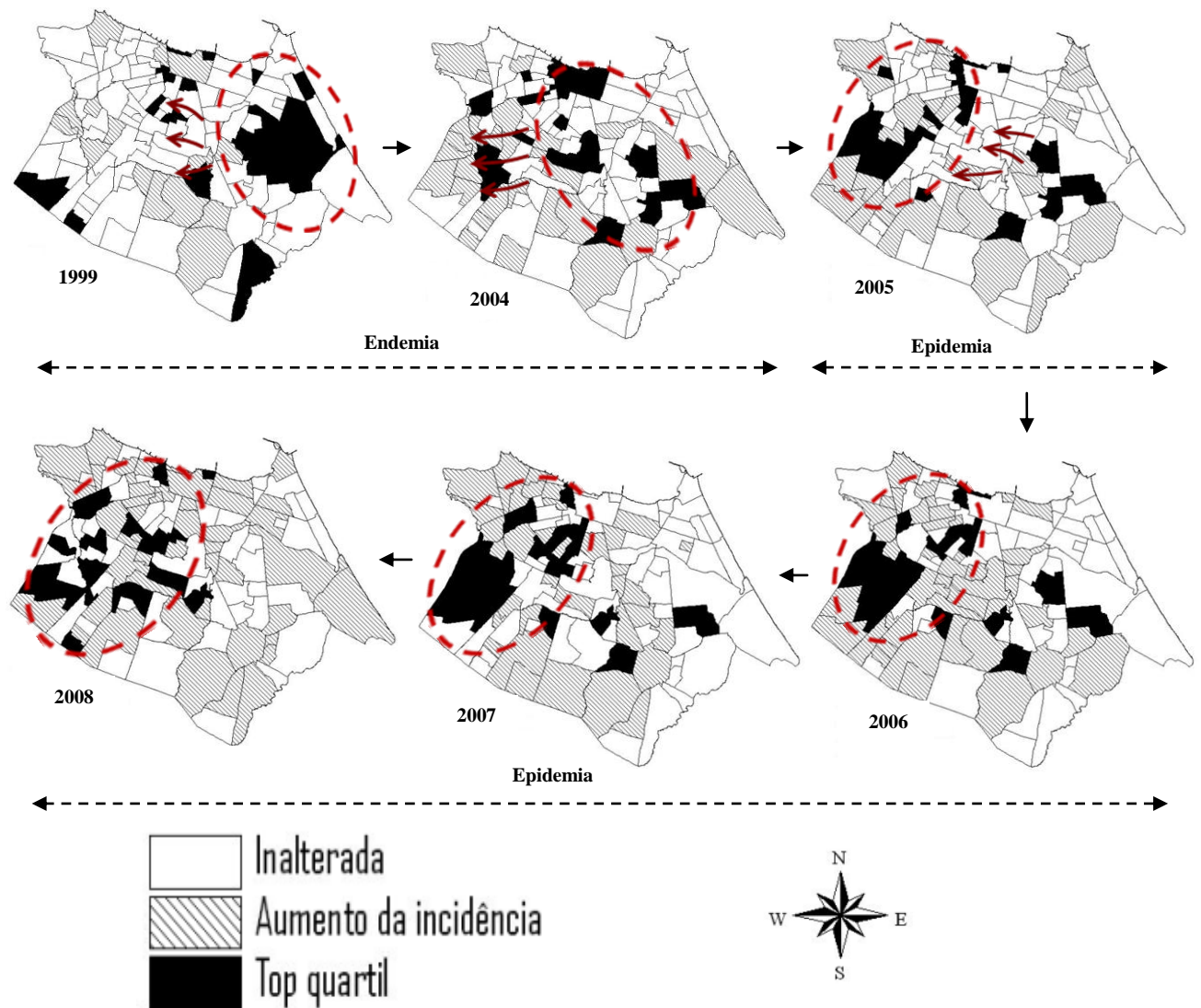


Figura 20 - Classificação dos bairros de Fortaleza baseada na comparação das médias móveis temporais (3 anos) de suas taxas de incidência anual de LVA com a do próprio bairro, nos anos de 1999, 2004 e 2005 a 2008.

Tabela 13 - Índice de Moran Bivariado entre as taxas de incidência anual de LVA dos bairros de Fortaleza

Variáveis	Índice de Moran Bivariado	Valor p [*]
TxInc 1999 vs TxInc 2000	-0.0187	0,6640
TxInc 2004 vs TxInc 2005	0.0422	0,3810
TxInc 2005 vs TxInc 2006	0.1380	0,0080
TxInc 2006 vs TxInc 2007	0.1305	0,0120
TxInc 2007 vs TxInc 2008	0.1109	0,0280

Legenda: TxInc – Taxa de Incidência.

Nota: * Nível de significância baseada em 999 permutações aleatórias.

A estratificação de áreas de risco para LVA, baseada no Box Map (Figura 21), revelou que no período de 1995 a 1999 as áreas classificadas como de alto risco para a ocorrência da doença estavam localizadas principalmente nas regiões oeste e sul. No período seguinte (2000-2004), observou-se que essas regiões perderam esse status para as regiões norte e leste e que houve um aumento do número de bairros classificados como de médio risco (transição entre os de alto e baixo risco). No período epidêmico, os bairros classificados como de alto risco no período anterior perderam essa condição para aqueles localizados na região oeste. Nos três períodos, os bairros Centro e Moura Brasil foram classificados como áreas de alto risco.

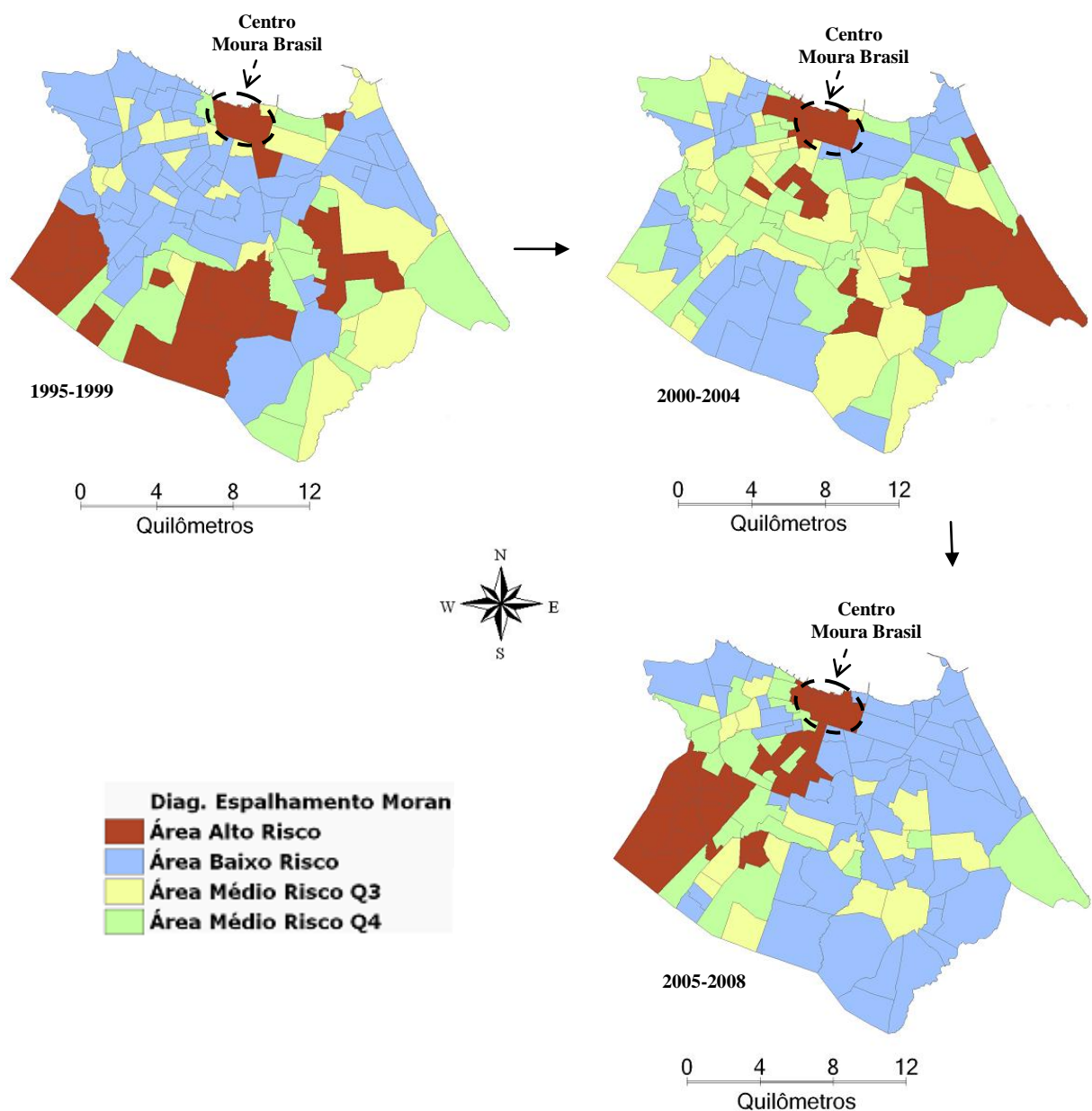


Figura 21 - Estratificação de áreas de risco para LVA, baseada no Diagrama de Espalhamento de Moran (Box Map), Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

A estratificação de áreas de risco para LVA baseada no Moran Map (Figura 22) revelou que, no período de 1995 a 1999, seis bairros foram classificados como de alto risco (Q+/+), formando três agrupamentos (clusters) assim discriminados: agrupamento 1 - Granja Lisboa (P=0,05); agrupamento 2 - Parque Dois Irmãos (P=0,05), Jardim Cearense (P=0,05) e Castelão (P=0,05); e agrupamento 3 - Parque Manibura (P=0,05) e Sapiranga Coité (P=0,05). No período seguinte, surge uma nova configuração com a formação de somente um agrupamento constituído pelos bairros: Centro (P=0,001), Moura Brasil (P=0,001), e Carlito Pamplona (P=0,05). No período epidêmico (2005-2008) ocorreu a formação de dois agrupamentos, assim discriminados: agrupamento 1 - Granja Lisboa (P=0,001), Conjunto Ceará I (P=0,05), Siqueira (P=0,05), Genibau (P=0,01), e Granja Portugal (P=0,05); e agrupamento 2 – Centro (P=0,05) e Moura Brasil (P=0,001).

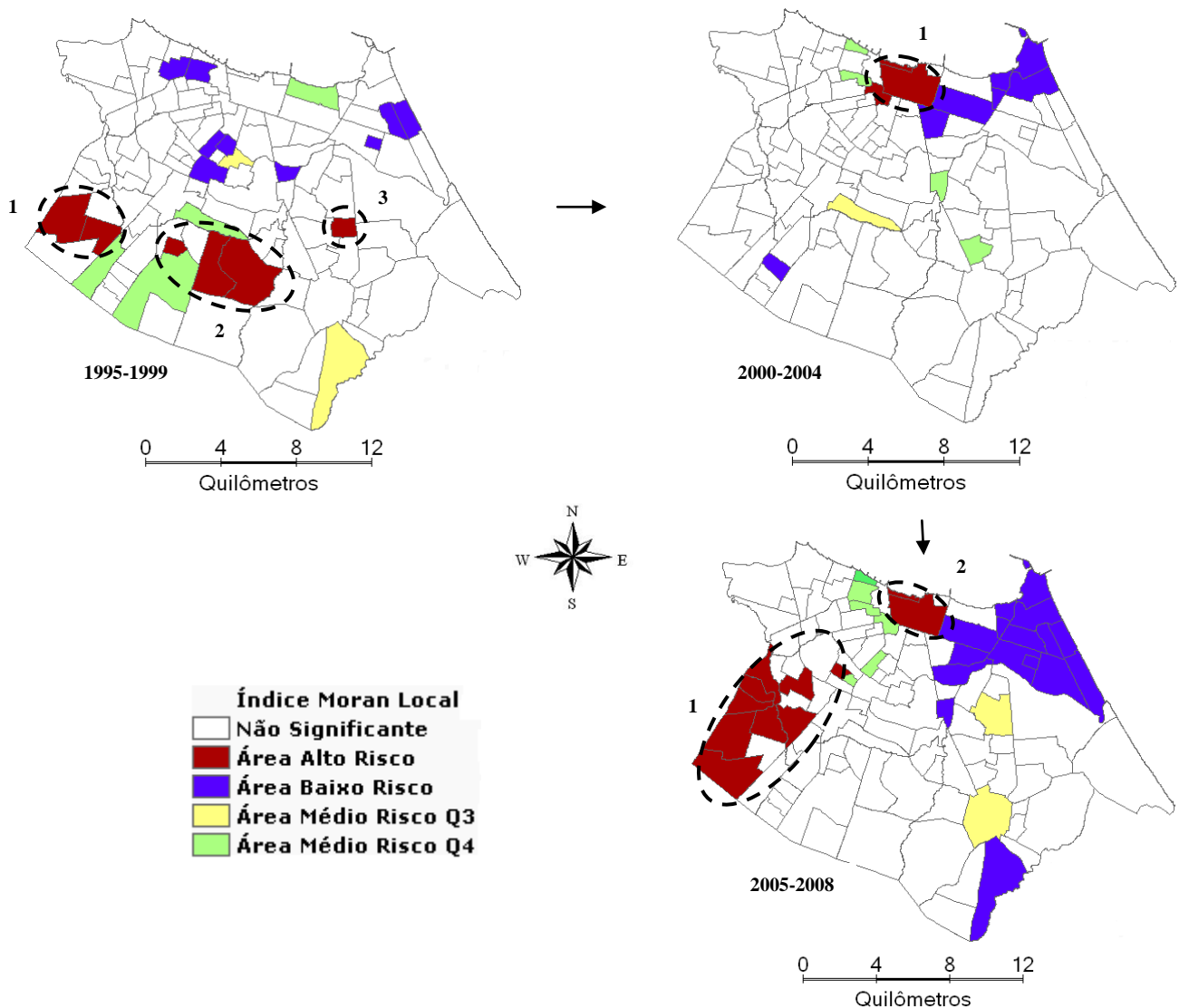


Figura 22 - Estratificação de áreas de risco para LVA, baseada no Índice de Moran Local (Moran Map), Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

Os mapas da figura 23 revelam que no período de 1995 a 1999 as regiões leste e oeste foram as áreas de maior concentração de casos da doença, ou seja, que apresentaram aglomerações de casos (“áreas quentes”). No período seguinte, observou-se o desaparecimento do aglomerado da região oeste, o surgimento de um novo aglomerado na região norte e ainda a manutenção dos aglomerados da região leste. No período epidêmico (2005-2008), a região leste manteve seu status, mas as regiões oeste e norte foram as que apresentaram as maiores concentrações de casos (aglomerados) da doença.

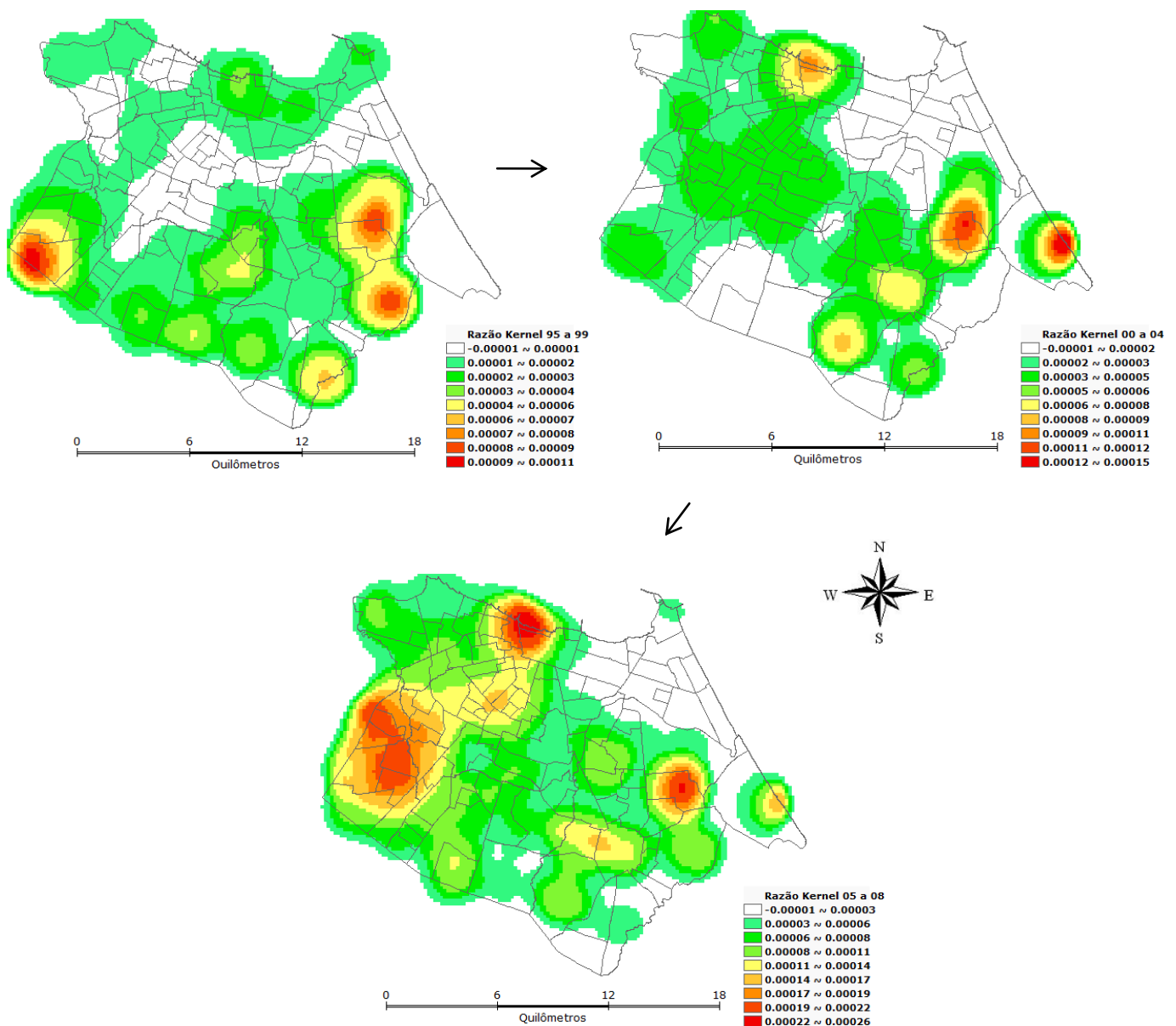


Figura 23 - Áreas de risco para ocorrência de casos de LVA, baseada na Razão de Kernel entre a densidade de casos e a densidade populacional por bairros, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

O Apêndice E reúne as características das áreas estratificadas pelo Moran Map, como áreas de alto, baixo e médio risco Q3 e Q4. A análise dos dados mostrou que a média do IDH dos bairros das áreas de alto risco caiu muito no período epidêmico, enquanto nas áreas de baixo risco houve apenas uma leve redução, quando comparadas com as dos períodos anteriores. Comparando-se as médias dos IDH dos bairros das áreas de alto e baixo risco, constatou-se que a média do índice é significativamente maior nas áreas de baixo risco, em ambos os períodos. No período epidêmico, a média da densidade demográfica dos bairros das áreas de alto risco aumentou, enquanto a dos bairros das áreas de baixo risco diminuiu, quando comparadas com as anteriores. Entre as áreas de alto e baixo risco, notou-se que a média da densidade demográfica foi maior nas áreas de alto risco somente no período epidêmico. Em relação às médias das taxas de incidência, observou-se que houve um incremento de aproximadamente 3 vezes nas taxas dos bairros entre o período endêmico e epidêmico, tanto das áreas de alto risco quanto das de baixo risco. A média das taxas de incidência dos bairros das áreas de alto risco foi de aproximadamente 10 vezes maior do que a das áreas de baixo risco, em ambos os períodos.

No que tange as áreas de médio risco, observou-se que as médias dos IDH e das taxas de incidência dos bairros aumentaram do período endêmico para o epidêmico, tanto na área de médio risco Q3 quanto na Q4. A análise comparativa entre as áreas mostrou que as médias de IDH e de taxas de incidência foram maiores em Q3, entretanto, a densidade demográfica foi menor do que Q4.

6. DISCUSSÃO

A ocorrência de LVA em Fortaleza vem sendo registrada desde a década de 40, quando Borges Sales relatou o primeiro caso autóctone da doença. A partir de então, vários casos da enfermidade foram relatados por Alencar que, na década de 70, classificou a cidade como área de baixa endemicidade. Em 1982, este autor relatou a ocorrência de um número elevado de casos de calazar em Fortaleza, que na sua avaliação não caracterizou uma epidemia. Esses fatos epidemiológicos revelam o estabelecimento da transmissão urbana da doença e levantam a suposição de que o processo de urbanização da LVA nesse município teve início provavelmente nos anos 80. Três fatos importantes ocorridos à época reforçam essa hipótese: o longo período de estiagem (seca) no nordeste, entre os anos de 78 e 83, que promoveu um intenso movimento migratório de pessoas da zona rural (área endêmica da doença) para cidades de médio e grande porte como Fortaleza; o registro de epidemias da doença em capitais de estados próximos ao Ceará como Terezina/PI (COSTA e cols., 1990) e São Luis/MA (SILVA e cols., 1997), que evidenciaram um novo padrão de transmissão da doença no Brasil: o padrão urbano; e as elevadas taxas de incidência da doença registradas no Estado do Ceará no início da década de 80 (Figura 7).

De 1983 até 1995, ano do início do período em estudo, não foi possível levantar informações epidemiológicas confiáveis sobre a ocorrência da doença na cidade de Fortaleza. É muito provável que a doença tenha se mantido de forma endêmica nesse período.

De 1995 até 2004, o padrão de ocorrência da doença foi endêmico (Figura 13). No entanto, a partir de 2005 a doença apresenta um comportamento epidemiológico do tipo epidêmico, evidenciado pelo incremento de 4 vezes na taxa de incidência (Tabela 8) e pela sua expansão espacial, que atingiu cerca de 70% dos bairros da cidade (Tabela 12). Em 2008, ocorreu uma leve redução da incidência, que pode ser interpretada como sendo a fase de declínio da epidemia. A incidência da doença não sofreu variações do tipo sazonal, cíclica ou atípica ao longo do período estudado. COSTA e cols. (1990), em Terezina (PI), e MENDES e cols. (2002), em São Luis (MA), em seus estudos sobre as epidemias de LVA ocorridas nesses municípios, observaram uma dinâmica temporal muito semelhante.

Da análise dos dados epidemiológicos acima apresentandos, pode-se inferir que a evolução temporal da doença em Fortaleza apresenta três fases bem distintas: a primeira, marcada pelo relato de ocorrências esporádicas da doença entre as décadas de 30 e 70; a segunda, assinalada pelo registro de sua ocorrência endêmica, relatada em trabalhos realizados entre as décadas de 80 e 90; e a última, definida pelo seu comportamento epidêmico, que teve início em 2005.

A distribuição espacial da doença (Figura 15), no período endêmico (1995 a 2004), ocorreu de forma dispersa, atingindo aleatoriamente, ou seja, ao acaso os bairros de Fortaleza. No entanto, os bairros da periferia da cidade, áreas consideradas receptoras de migrantes, apresentaram taxas de incidência da doença mais elevadas, comparadas com as dos outros bairros, revelando a existência de locais de maior propabilidade de ocorrência da doença entre os bairros da cidade. A razão de Kernel (Figura 23), com base nos dados do primeiro período (1995-1999), evidenciou a existência de três “áreas quentes” ou aglomerados da doença: duas localizadas na região leste e uma na região oeste. Foi na região leste, mais precisamente no então distrito de Messejana, que ALENCAR (1956) relatou a ocorrência de casos da doença e a presença do vetor, *Lu. longipalpis*, e do cão doméstico infectado. Essas regiões, conforme se observa nos Apêndices C, D e E, apresentam características ambientais e socioeconômicas favoráveis à proliferação do vetor. Além disso, são regiões que passaram por um processo recente de urbanização (SEPLA, 2008). No segundo período (2000 a 2004), a doença se difundiu da região leste para a região norte da cidade, criando ali um novo foco que se consolidou e se difundiu para a região oeste, onde provavelmente os fatores ambientais e socioeconômicos foram determinantes para a ocorrência do processo epidêmico que de acordo com as figuras 22 e 23 ficou concentrado a essa área, denunciando a existência de uma forte dependência espacial. A expansão da doença para a região norte, durante o período endêmico, provavelmente ocorreu de modo hierárquico (GATRELL, 2004), ou seja, de um centro urbano para o outro sem respeitar o espaço geográfico, em decorrência provavelmente da circulação urbana. Segundo KAWA e SABROZA (2002), a circulação urbana cria as condições necessárias para a doença se disseminar em vários focos, ao permitir o contato próximo entre indivíduos suscetíveis e o vetor. No entanto, durante a epidemia a difusão se processou por contágio, ou seja, de um bairro com elevada concentração de casos para o seu vizinho, confirmada pelos valores positivos e estatisticamente significativos dos Índices de Moran Bivariados encontrados entre as taxas de incidência de LVA dos anos do período epidêmico. COSTA e cols. (1990), em Terezina (PI), e MENDES e cols. (2002), em São Luiz (MA) observaram padrões semelhantes de distribuição e difusão da LVA em seus respectivos estudos.

É importante destacar que os bairros da SER II, localizados na faixa litorânea da cidade e que apresentam como características: um grande adensamento demográfico, provocado pela classe média e alta que ai se estabeleceu; ausência de espaço livre a ser ocupado; reduzido número de favelas; infra-estrutura sanitária adequada; boas condições de habitação; escassez de área verde e bacia hidrográfica constituída pela vertente marítimica sem rios e lagoas, mostraram-

se menos vulneráveis à ocorrência da doença em todo o período do estudo, inclusive durante a epidemia (Tabela 12). Em contrapartida, os bairros que se caracterizaram por apresentar grande contingente populacional, constituído na sua maioria por migrantes da zona rural; carência de infra-estrutura sanitária; precárias condições de moradia; residências com criação de animais no peridomicílio; grandes áreas verdes; bacia hidrográfica com rios (bacia do Maranguapinho/Ceará) e lagoas (messejana, parangaba, etc) mostraram-se mais vulneráveis. Esses últimos integram os eixos de expansão/difusão da doença.

Pelo exposto, pode-se inferir que os processos de distribuição e difusão da doença foram influenciados pelos fatores ambientais e socioeconômicos.

Quanto às características epidemiológicas dos casos humanos, as crianças com idade abaixo de 4 anos foram as mais acometidas pela doença, tanto no período endêmico quanto no epidêmico. Estudos têm demonstrado que a alta susceptibilidade à infecção, neste grupo populacional, pode ser explicada pela imaturidade imunológica típica desta faixa etária e ao quadro de Desnutrição Protéico-Calórica (DPC), muito comum em áreas endêmicas de LVA (BADARÓ e cols., 1986; CAMPOS, 1995; DYE & WILLIAMS, 1993; GRIMALDI e cols., 1980; MARZOCHI & MARZOCHI, 1994). HARRISON e cols.(1986), BADARÓ e cols.(1986) e PÉREZ & MALAVÉ (1981), através de observações epidemiológicas, concluíram que a DPC é um sério fator de risco para o desenvolvimento da LVA em humanos, e CELF e cols. (1987), estudando uma área da região árida do interior do Estado da Bahia, demonstraram através de dados antropométricos e testes sorológicos que a DPC tem um papel crítico na progressão da LVA, levando o paciente a desenvolver formas mais graves da doença. Através de um estudo retrospectivo em que analisavam as características clínicas e epidemiológicas, tratamento e letalidade em crianças internadas com LVA em um hospital pediátrico de Recife, QUEIROZ e colaboradores (2004) verificaram uma frequência de subnutrição na população estudada de 44,5%, enquanto 26,9% de todas as crianças eram desnutridas graves. ALENCAR (1977/78), em 1.230 casos da doença estudados no Ceará, relatou que em 81% deles tinham menos de 10 anos. O autor associou esse fato aos longos períodos de estiagem observados no nordeste que, pela escassez de alimentos, levavam às pessoas a apresentarem algum tipo de desnutrição e, conseqüentemente, a manifestarem a doença. DEANE (1955), de modo semelhante, revelou que 84,4% dos doentes de LVA tinham menos de 10 anos. Ele observou ainda que em áreas de baixa endemicidade a diferença entre adultos e crianças é menor. Para MARZOCHI e cols. (1985) e Hueb e cols. (1996), as manifestações predominantemente da doença em crianças indica a possibilidade de ocorrência de uma transmissão estabelecida, já que, em áreas de transmissão recente os

adultos são os mais afetados. No Brasil, a idade é considerada como fator de risco associado à ocorrência do calazar humano, considerando-se que a maior incidência, nas áreas endêmicas, ocorre primariamente em crianças (RODRIGUES DA SILVA, 1957; BADARÓ e cols., 1986). Em um estudo realizado recentemente numa área urbana do Estado de Minas Gerais, os principais fatores de risco para LVA encontrados foram: as condições de moradia, presença de animais e probabilidade de contato com flebotomíneos. O sexo e a idade não foram identificados como importantes fatores de risco (MORENO e cols., 2005). A análise dos dados mostra, ainda, que no período epidêmico a incidência aumentou em todas as faixas etárias, mas em maior proporção entre os adultos e idosos com idade acima de 60 anos (Figura 17), elevando a média e mediana de idade dos casos humanos de LVA, e justificando em parte o aumento da escolaridade encontrada (Tabela 11). Esses achados evidenciam uma mudança de perfil de idade dos casos de calazar. Por outro lado, esse aumento não ocorreu de modo uniforme entre os bairros da cidade, muito pelo contrário, deu-se de maneira concentrada em bairros localizados na região oeste da cidade, revelando um padrão epidemiológico de epidemia conhecido como do tipo concentrada, na qual todos os subgrupos populacionais são afetados, mas não atinge valores elevados na população. Segundo SILVA e cols. (2001), em alguns focos urbanos estudados existe uma tendência de modificação na distribuição dos casos por grupo etário, com ocorrência de altas taxas também no grupo de adultos jovens.

Em relação ao sexo, a LVA acometeu, em média, 64,3% dos indivíduos do sexo masculino. ALENCAR (1956) e DEANE (1958) já haviam observado tal diferença na incidência entre os sexos. Posteriormente, outros autores MARZOCHI e cols.(1985); COSTA e cols. (1990); ALI & ASHFORD (1994); GUERRA e cols. (2004); OLIVEIRA e cols. (2006); DANTAS-TORRES (2006); MESTRE & FONTES (2007); e ROSAS FILHO & SILVEIRA (2007) relataram ter encontrado dados semelhantes. O sexo masculino não foi o mais acometido pela doença entre os indivíduos com idade abaixo de 10 anos. No entanto, a partir dessa idade, o sexo masculino mostrou-se predominante à medida que aumentava a faixa etária. O risco de adoecer desse grupo etário foi 3,7 vezes maior do que o do sexo feminino, nos dois períodos analisados (Tabelas 2 e 3). Esses achados foram observados também por GLÓRIA (2006) e SILVA e cols. (2008). ALENCAR (1956) levantou a hipótese da existência de um fator ligado ao sexo ou à exposição que pudesse explicar esse fenômeno. ALI e ASHFORD (1994) levantaram a hipótese de que as mulheres pelo fato de permanecerem mais tempo em seus domicílios contariam com mais barreiras físicas contra o vetor. Pelo fato da LVA acometer na mesma proporção os indivíduos de ambos os sexos com menos de 10 anos de idade e em

maior proporção os indivíduos adultos do sexo masculino, que normalmente estão mais expostos ao vetor, pode-se inferir que o tempo de exposição ao vetor é o principal fator determinante da doença.

Em relação às manifestações clínicas, a análise dos dados revela que a frequência geral dos achados clínicos é praticamente a mesma nos dois períodos analisados, nos quais a febre e a hepatoesplenomegalia são as manifestações clínicas mais presentes, apresentando percentuais semelhantes aos descritos na literatura científica. No entanto, quando se estratifica essa variável em dois grupos: com idade abaixo de 10 anos e acima ou igual a dez anos (Tabelas 4 e 5), a frequência de hepatoesplenomegalia é maior no primeiro grupo, tanto no período endêmico quanto no epidêmico. Observa-se, ainda, que no período epidêmico a frequência de emagrecimento, fraqueza e tosse é maior no segundo grupo. Já em relação à febre não há diferença de frequência entre os grupos. As diferenças encontradas são estatisticamente significativas. Ao se comparar os achados clínicos de um grupo nas diferentes fases epidemiológicas (Tabelas 6 e 7), nota-se que no grupo com menos de 10 anos a frequência de hepatoesplenomegalia é menor na fase epidêmica, levantando-se a possibilidade de tratar-se de formas clínicas agudas, por apresentar discreta hepatoesplenomegalia. Segundo NEVES (2000), esses casos não ultrapassam 2 meses de evolução. Pelo fato de não se dispor de dados sobre o tempo de evolução da doença em todas as fichas analisadas, a análise dessa variável ficou parcialmente prejudicada. Em contrapartida, no grupo com idade igual ou maior a 10 anos, observou-se que a frequência de hepatomegalia, emagrecimento, fraqueza e tosse é maior na fase epidêmica, comparada com a fase endêmica, caracterizando o tipo de forma clínica conhecido como clássica ou crônica.

Quanto à evolução clínica dos casos LVA, observa-se que houve uma redução importante da taxa de cura da doença durante a epidemia, comparada com as do período anterior, denunciando uma queda da efetividade do tratamento, devido provavelmente a um ou vários destes fatores: aumento da resistência parasitária, aparecimento de cepas com maior virulência, e estado imunológico do hospedeiro comprometido. O percentual de cura de 81,4% está aquém do desejado que é de 90% (MS,2006). Além disso, observou-se um incremento dos casos de LVA com co-infecção por HIV no período epidêmico que, em parte, pode justificar um aumento da resistência ao tratamento, segundo LOPEZ e cols. (1998). Esses achados apontam para a necessidade de realização de estudos que busquem entender melhor a epidemiologia e a patogênese da doença, bem como os processos envolvidos na interação parasito-hospedeiro. Na literatura pesquisada, a variabilidade de comportamento das cepas de *Leishmania* sp em trabalhos experimentais tem sido acompanhada pela identificação

de um grande polimorfismo entre esses microorganismos. Algumas vezes, essa variabilidade está associada a genótipo ou fenótipos microbianos e curso da leishmaniose. Além disso, tem sido enfatizada a importância da carga genética e do estado imunológico do hospedeiro sobre as infecções, deixando claro que os desfechos das leishmanioses têm origens multifatoriais complexas (SCHRIEFER e cols., 2005).

Nos últimos anos, as taxas de letalidade da LVA vêm aumentando no País, apesar dos recursos disponíveis em terapia intensiva e das rotinas estabelecidas para o tratamento específico da LVA. Nos casos não tratados adequadamente a letalidade podem alcançar 10% (MS, 2006; GONTIJO & MELO, 2004) e 98% naqueles não tratados (DESJEUX, 2004). Neste trabalho, a faixa etária de pessoas com mais de 60 anos foi a que apresentou o maior coeficiente de letalidade em ambos os períodos (Tabela 8). A presença de co-morbidades nesses pacientes tem sido usada para justificar a alta letalidade da doença, que direta ou indiretamente (dificultando o diagnóstico) concorre para esse desfecho. Segundo o Ministério da Saúde (2006), um dos principais fatores que tem contribuído para esse aumento é o diagnóstico tardio. Além disso, nota-se que no período epidêmico houve redução da letalidade na maioria das faixas etárias. De acordo com COSTA (2008), a letalidade é mais elevada em indivíduos idosos de cidades afetadas recentemente pela doença, pelo fato da população não estar imune. E, que, quando a transmissão é mais intensa em cidades onde a doença é endêmica, a letalidade pode aumentar tanto em adultos quanto em crianças. Em relação a esses achados, a doença em Fortaleza apresentou comportamento diferente, evidenciado por um aumento significativo da letalidade apenas entre os idosos, tanto no período endêmico quanto no epidêmico.

Nos dois períodos, endêmico e epidêmico, observou-se que os exames usados para diagnosticar os casos de LVA apresentaram elevados níveis de sensibilidade, acima até daqueles observados na literatura científica. Em relação ao exame parasitológico, a sensibilidade foi praticamente a mesma nos dois períodos. Quanto ao exame sorológico, a sensibilidade do exame foi maior no período epidêmico do que no endêmico. Comparando os dois métodos, percebe-se que o sorológico apresenta maior sensibilidade. Os resultados encontrados estão dentro da margem de variação considerada pelo Ministério da Saúde como aceitável para esses tipos de exames. Por razões de ordem técnica, logística, e de custo, acredita-se que em curto prazo os métodos sorológicos se tornarão predominantes. Nos processos epidêmicos, o número de pessoas expostas à infecção ou infectadas, mas sem sintomas, é epidemiologicamente muito mais importante do que o número de casos diagnósticos. Assim, para avaliar a verdadeira dimensão do problema, faz-se necessária a

realização de inquéritos epidemiológicos de prevalência de infecção na população humana de Fortaleza.

Em decorrência da maior utilização de exames para confirmar os casos da doença, houve um significativo aumento no percentual de casos confirmados com base em critérios laboratoriais, conforme pode ser visto na tabela 10. O percentual de casos confirmados por laboratório (86,77%), durante a epidemia, embora elevado, está muito aquém da marca considerada ideal que é de 100%.

Pelo fato do município de Fortaleza não desenvolver atividades de vigilância epidemiológica sistemática com o objetivo de incrementar a detecção desses casos, pode-se inferir que o aumento observado na incidência de LVA no período epidêmico é resultante de uma situação epidemiológica, na qual alguns fatores foram determinantes para a instalação desse processo.

No que tange às fontes de infecção, com base nas informações obtidas na literatura e em órgãos públicos de saúde, observa-se que no período epidêmico houve um aumento concomitante da soropositividade canina para LVA e dos casos humanos da doença, evidenciando a importância do cão doméstico (*Canis familiares*) na transmissão da doença na cidade de Fortaleza. No entanto, pelo fato de não ter sido realizado inquérito sorológico canino na cidade de Fortaleza durante o período do estudo, não foi possível avaliar melhor a relação entre prevalência de casos humanos e caninos. Esses achados diferem daqueles relatados por BEVILACQUA e cols. (2001) e FORATTINI (1973) de que a enzootia canina precede de forma temporal e espacial a ocorrência dos casos humanos. A provável relação entre casos humanos e caninos vem sendo estudada desde a época de CHAGAS (1937) devido à sobreposição de áreas endêmicas de leishmaniose canina e humana. Em estudos comparativos entre prevalência humana e canina realizados por DEANE & DEANE (1955) e ALENCAR e cols. (1956) mostram a importância desse hospedeiro na transmissão da doença, tanto em área rural quanto urbana, principalmente pela abundância do parasitismo cutâneo nos cães.

Quanto ao *Lutzomyia longipalpis*, com base nas informações levantadas junto aos órgãos públicos de saúde, pode-se afirmar que a densidade populacional do vetor variou sazonalmente ao longo do ano, associada diretamente aos índices de precipitação pluviométrica (SESA, 2008) (Figura 8). É importante destacar que esses dados foram obtidos em apenas sete pontos de coleta, em locais com alta concentração de casos da doença, configurando assim uma amostragem bastante reduzida em termos geográficos, considerando-se a extensão e a situação epidemiológica da cidade. Entre os flebótomos capturados o *Lu. longipalpis* foi a espécie predominante (97%) e não foi encontrado o *Lu. cruzi*, espécie

incriminada como transmissora da doença no Estado de Mato Grosso (SANTOS e cols., 1998). Deane & Deane (1958) relataram que o *Lu. longipalpis* foi a espécie predominante de flebótomos capturada (95,7%) em Fortaleza, mostrando que a presença do vetor na cidade é antiga. Em 1989, GRIMALDI Jr. e cols. revelaram ter encontrado o *Lu. longipalpis* em áreas urbanas de Fortaleza e que o *Lu. longipalpis* foi a espécie predominante, sendo mais capturada no período chuvoso. Estudos demonstraram que essa espécie de flebótomo adaptou-se com muita facilidade aos ambientes periurbano e peridoméstico (LAISSON & SHAW, 1978; AGUIAR e cols., 1996; SHERLOCK, 1996; LAISSON & RANGEL, 2005). A ocorrência de epidemias de doenças infecciosas depende da concomitância de três fatores: grau de contato entre infectantes e suscetíveis adequado para a transmissão do agente etiológico, presença de fontes de infecção e proporção suficiente de suscetíveis nessa população (FOX e cols., 1971). No caso das doenças metaxênicas, a dinâmica populacional dos vetores adquire especial importância, na medida em que representa um dos principais fatores que determina o grau de contato entre infectantes e suscetíveis. (COSTA e cols., 1990; DEANE & DEANE, 1962). Assim sendo, no caso particular de Fortaleza, estudos sobre a população do vetor, especialmente sobre sua densidade e sobre os fatores que interferem favoravelmente na sua proliferação, impõem-se pela magnitude do problema.

O uso de técnicas de análise espacial associadas a banco de dados epidemiológicos, juntamente com informações referentes à área de estudo, vem sendo usada por alguns autores para delimitar áreas de risco para LVA. Os principais objetivos desses estudos são a identificação de regiões de sobre-risco em relação à média global do processo estudado e a busca de fatores explicativos dos diferenciais de incidência encontrados, seja no campo da análise exploratória, “mapeando” doenças, ou buscando modelos explicativos, identificando diferenciais de risco e apontando medidas preventivas (CARVALHO & SOUZA-SANTOS, 2005). Nesse tipo de estudo, dá-se ênfase aos efeitos em grupos populacionais, considerando-se o espaço e o tempo. O interesse focaliza-se não na doença em populações, mas na doença de populações, o objetivo é ver a “*floresta e não as árvores*” (CARVALHO & SOUZA-SANTOS, 2005).

A análise dos indicadores de autocorrelação espacial global e local dos casos de LVA de Fortaleza revela a existência de diferentes áreas de risco para ocorrência da doença. Com base nas técnicas utilizadas foi possível identificar os bairros Granja Lisboa, Conjunto Ceará I, Siqueira, Granja Portugal e Genibau, na SER V; Centro, na SER II; e Moura Brasil, na SER I, como áreas de alto risco para a ocorrência da doença, que apresentam as seguintes características: baixos índices de desenvolvimento humano (IDH), altas taxas de incidência da

doença, e elevada densidade demográfica (Anexo E). Utilizando-se a Razão de Kernel chegou-se às essas mesmas áreas.

Uma vez identificadas essas áreas de risco, as intervenções focais se impõem por se mostrarem mais efetivas e de menor custo operacional, contribuindo de modo relevante para a sustentabilidade dos programas de controle da doença.

7. CONCLUSÕES

O resgate de dados de LVA de anos anteriores a 1995 permitiu um melhor conhecimento da história da doença no município de Fortaleza.

A distribuição temporal da incidência da doença revelou a existência de duas fases bem distintas: a primeira (1995-2004), considerada endêmica por apresentar níveis baixos e estáveis de incidência da doença, tendo sofrido apenas uma leve e normal variação em 1999; e a segunda (2005-2008), considerada epidêmica por registrar altas taxas de incidência da doença, acima do limite de endemicidade, que mostrou um leve declínio no último ano. Não se verificou variações cíclicas, sazonais ou atípicas no período em estudo.

A distribuição espacial dos casos de LVA na fase endêmica ocorreu de forma aleatória, ou seja, os bairros foram atingidos ao acaso pela doença. No entanto, na fase epidêmica a distribuição dos casos revelou a existência de um padrão definido, com os casos se concentrando principalmente na região oeste, revelando a existência de dependência espacial.

As variações espaciais de ocorrência da doença, observadas ao longo do período estudado, revelaram padrões de difusão espacial distintos. Na fase endêmica (1995-2004), a difusão provavelmente foi do tipo hierárquico, pelo fato da doença ter se propagado de um centro urbano para outro sem respeitar os espaços geográficos. Já na fase epidêmica, foi do tipo por contágio, em razão da difusão ter ocorrido de um bairro com alta incidência para os vizinhos. Os fatores ambientais e socioeconômicos se mostraram determinantes nesse processo.

O estudo realizado revelou o estabelecimento de um novo padrão epidemiológico para o calazar em Fortaleza, que diferiu em alguns aspectos daqueles observados em outros focos urbanos da doença no Brasil. Este novo padrão se caracteriza por apresentar:

- uma tendência de aumento de casos de co-infecção HIV/Leishmania, fazendo com que essa associação seja considerada um problema emergente;
- baixa eficácia no tratamento, devido provavelmente ao aparecimento de cepas do parasita resistentes aos medicamentos;
- mudança de perfil da idade e da forma de expressão clínica dos casos humanos;
- aumento da letalidade entre pessoas idosas, provavelmente em decorrência da presença de co-morbidades;
- tendência de se manter endêmica em áreas periféricas ou mesmo central da cidade, onde albergam populações com baixo padrão de qualidade de vida, e de futuramente apresentar novos surtos epidêmicos, seguindo tendência observada em outras cidades da Região Nordeste do Brasil.

A utilização de técnicas de análise espacial associadas a banco de dados epidemiológicos e da área de estudo se mostraram de grande utilidade na identificação de áreas de risco de ocorrência da doença, principais alvos das ações preventivas e de controle da doença. Os bairros identificados como de alto risco encontram-se localizados nas regiões oeste (Granja Lisboa, Conjunto Ceará I, Siqueira, Granja Portugal e Genibau, na SER V) e norte (Centro, na SER II; e Moura Brasil, na SER I).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho reúne e resume importantes informações que poderão contribuir para o esclarecimento de questões relativas à epidemiologia da LVA em Fortaleza, bem como subsidiar as autoridades da área da saúde para o planejamento de ações voltadas para a vigilância e o controle da doença. Dentre as quais, recomenda-se a adoção das seguintes ações:

- vigilância da mortalidade, para avaliar a efetividade do tratamento e a qualidade da assistência, visando à redução dos óbitos por esse agravo;
- vigilância epidemiológica dos casos humanos, para avaliar o impacto das ações de controle, objetivando reduzir a ocorrência de novos casos e diminuir a frequência de formas graves da doença; e
- vigilância territorial dos espaços de transmissão da doença, através do monitoramento da enzootia canina e da população do vetor e da caracterização das condições ambientais das áreas de transmissão, visando reduzir a força de transmissão dessa zoonose para a população humana. Para tanto, faz-se necessária uma maior integração dos diversos setores e serviços envolvidos nessas ações de vigilância.

Estudos adicionais são recomendados para avaliar em maior profundidade a influência dos fatores ambientais e socioeconômicos na transmissão da doença. E, ainda, de estudos que busquem entender melhor os processos envolvidos na interação parasito-hospedeiro e, conseqüentemente, na patogênese da doença.

A falta de informações nas fichas de notificação analisadas, notadamente daquelas referentes aos primeiros anos do período estudado, não comprometeu os objetivos do presente trabalho.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, G.M., MEDEIROS, W.M., DE MARCO, T.S., SANTOS, S.C. & GAMBARDILLA, S. **Ecologia dos flebotomíneos da Serra do Mar, Itaguaí, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. I. A fauna flebotomínica e prevalência pelo local e tipo de captura (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae)**. Cadernos de Saúde Pública, 12, 195-206, 1996.
- AGUIAR, M.; COSTA, F.; DIMURO G. e cols. **Modelos Matemáticos baseados em autômatos celulares para Geoprocessamento**. São Carlos - SP: SBMAC, p. 1-53, 2004.
- ALENCAR, J.E. **Endemias do Nordeste Brasileiro**. Ceará Médico, v. 4, p. 24-32, abr/dez, 1953.
- _____. **Calazar no Nordeste Setentrional Brasileiro**. Ceará Médico, n.1, p.30-34, jan/mar, 1958.
- _____. **Incidência da Leishmaniose Canina no Piauí**. Ceará Médico, n. 2, p. 3-12, jun, 1958.
- _____. **Profilaxia do calazar no Ceará, Brasil**. Rev. Inst. Med. Trop., *São Paulo*, v. 3, p. 175-80, 1961.
- _____. **Leishmaniose visceral no Brasil**. Rev. Med. Univ. Fed. Ceará., v. 17/18, p. 129-148, 1977/78.
- _____. **Expansão do Calazar no Brasil**. Ceará Médico, v.5, p.86-102, 1983.
- ALENCAR, J.E.; CANTIDIO, W.M.; CAVALCANTE, D.N. **Calazar em Fortaleza**. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HIGIENE, 13., 1956, Anais... Fortaleza, Ceará. 1956.
- ALENCAR JE, HOLANDA D, CAVALCANTE JDN. **Calazar no Vale Jaguaribe, Ceará, 1956**. Rev Bras Malariol Doenças Trop 1956; 8:33-47.
- ALENCAR, J.E.; NUSSENZWEIG, V.; NUSSENZWEIG, R. S. **Leishmaniose visceral canina nos arredores de Fortaleza, Estado do Ceará: inquérito sorológico utilizando a reação de fixação do complemento com antígeno extraído do bacilo de tuberculose. Observações sobre o diagnóstico e epidemiologia da doença**. O Hospital, v. 52, n. 2. Ago. 1957.
- ALENCAR, J.E. e cols. **Aspectos atuais do calazar no Ceará**. Rev. Bras. Malariol. Doenças Trop., v. 26, p. 27-53, 1974-1976.
- ALMEIDA, E. S. **Curso de Econometria Espacial Aplicada**. Piracicaba, 2004.
- ALMEIDA, M.; MONTEIRO, A.; CÂMARA, G. **Modelos de Dinâmica Urbana: Conceitos, Derivação de Relações, Calibração, Exemplos**. São Paulo: INPE, p.1-9, 2003.
- ANSELIN, L. **"Local indicators of spatial association - LISA"**. Geographical Analysis, 27:91-115, 1995.

ANSELIN, L. **"Interactive techniques and Exploratory Spatial Data Analysis"**. In: LONGLEY, P. e cols. *Geographical Information Systems: principles, techniques, management and applications*. Cambridge: Geoinformation International, 1999.

ANSELIN, L., SYABRI, I., E SMIRNOV, O. **Visualizing multivariate spatial correlation with dynamically linked windows**. In Anselin, L. and Rey, S., editors, *New Tools for Spatial Data Analysis: Proceedings of the Specialist Meeting*. Center for Spatially Integrated Social Science (CSISS), University of California, Santa Barbara. CD-ROM. 2002.

ARIAS, J.R.; MONTEIRO, P.S.; ZICKER, F. **The reemegence of visceral leishmaniasis in Brazil**. *Emerg. infect. Dis.*, v. 2, p. 145-6. 1996.

ARRIVILLAGA, J. e cols. **The taxonomic status of genetically divergent populations of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) based on the distribution of mitochondrial and isozyme variation**. *J. Med. Entomol.*, v. 40, p. 615-627, 2003.

ARONOFF S. **Geographic Information Systems: a Management Perspective**. WDL Publications, Ottawa, Canadá. 1995.

ASHFORD, D.A.; DAVID, J.R.; FREIRE, M. **Studies on control of visceral leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil**. *Am J Trop Med Hyg.*, v. 59, n.1, p. 53-57,1998.

AZEVEDO, A.C.R. e cols. **Studies on populations of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in Brazil**. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, v. 95, p. 305-322, 2000.

BADARÓ, R.; JONES, T.C.; CARVALHO, E.M. (Cols). **New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis**. *J Infect Dis.*, v.148, p. 1003-1011, 1986.

BADARÓ, R.; JONES, T.C.; LORENÇO, R; CERF, B.J.; SAMPAIO, D.; CARVALHO, E.; ROCHA, H.; TEIXEIRA, R.; JHONSON JR, W.D. **A prospective study of visceral leishmaniasis in a endemic area of Brazil**. *The Journal of Infectious Diseases* 154: 639-649, 1986.

BAILEY T. **Spatial statistics methods in health**. *Cad Saúde Pública.*,v.17, p.1083-98, 2001.

BAILEY, T.C.; GATRELL, A.C. **Interactive spatial data analysis**. Essex: Longman: 1995.

BARCELLOS C, BASTOS FI. **Geoprocessamento, ambiente e saúde, uma união possível?** *Cadernos de Saúde Pública*, 12(3): 389-397, 1996.

BARCELLOS, C.; SABROZA, P.C. **The place behind the case: leptospirosis risks and associated environmental conditions in a flood-related outbreak in Rio de Janeiro**. *Cad Saúde Pública.*,v. 17, p. 59-67, Suplemento. 2001.

BEATO FILHO C.C, ASSUNÇÃO R.M, SILVA B.F, MARINHO F.C, REIS IA, ALMEIDA M.C. **Conglomerados de homicídios e o tráfico de drogas em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, de 1995 a 1999**. *Cad Saúde Pública* 17: 1163-1171. 2001

BESAG, J., NEWELL, J. "The detection of clusters in rare diseases", *J.R.Stat.Soc.A*, v.154, n.1, p.143-155. 1991.

BERNIER, R. e cols. **The lipophosphoglycan of *Leishmania donovani* up-regulates HIV-1 transcription in T cells through the nuclear factor-kB elements.** *J Immunol.*, v. 160, p. 2881-2888, 1998.

BEVILACQUA, P. D. **Leishmaniose Visceral: interesses públicos e privados na construção social de uma epidemia em Belo Horizonte.** 343f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1999.

BEVILACQUA, P.D.; PAIXÃO, H.H.; MODENA, C.M.; CASTRO, M.C.P.S. **Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte.** *Arq Bras Med Vet Zootec.* v. 53, p.1-8, 2001.

BOELAERT, M.; ARBYN, M.; VAN DER STUYFT, P. **Geographical information systems (GIS), gimmick or tool for health district management?** *Trop Med Int Health.*, v.3, p. 163-165, 1998.

BOELAERT, M. e cols. **Visceral leishmaniasis control: a public health perspective.** *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* v. 94, p. 465-471, 2000.

BORGES, B. K. A. **Fatores de risco para leishmaniose visceral em Belo Horizonte.** Minas Gerais: Dissertação, 2006.

BRAGA M, Cislighi C, Luppi G, Tasco C. **A multipurpose, interactive mortality atlas of Italy.** In AC Gatrell and M Löytönen, *GIS and Health*, Taylor and Francis, London. p. 125-137. 1998.

BRIGGS, D.J.; ELLIOTT, P. **The use of geographical information systems in studies on environment and health.** *World Health Stat Q.* 48(2):85-94. 1995.

CÂMARA G, MONTEIRO AMV, DRUCK S, CARVALHO MS. **Análise espacial e geoprocessamento.** In S Druck, MS Carvalho, G Câmara and AMV Montteiro, *Análise espacial de dados geográficos.* 2002.

CÂMARA, CARVALHO, CRUZ e CORREA. **Análise Espacial de Áreas.** Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. < <http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/>>. 2005.

CÂMARA, G., A. M. V. MONTEIRO, F. R. RAMOS, A. SPOSATI, D. KOGA (2001) **Mapping Social Exclusion/Inclusion in Developing Countries: Social Dynamics of São Paulo in the 90's .** In: D. Jonelle, M. Goodchild (eds.). *Best Practices in GIS.* Center for Spatially Integrated Social Science, Santa Barbara, EUA. Disponível em: <http://www.dpi.inpe.br/geopro/papers/saopaulo_csiss.pdf>. Acesso em: 16/ago/2009.

CAMARGO-NEVES, V.L.F. e cols. **Utilização de ferramentas de análise espacial na vigilância epidemiológica de leishmaniose visceral americana - Araçatuba, São Paulo, Brasil, 1998-1999.** *Cad Saúde Pública.*, v.17, p.1263-1267, 2001.

CAMARGO-NEVES, V.L.F. **Aspectos epidemiológicos e avaliação das medidas de controle da leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo, Brasil.** 2004. Tese. (Doutorado) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

CAMPOS Jr D. **Clinical and epidemiological features of Kala-Azar in children.** J Pediatr 71:261-5. 1995.

CARVALHO, M. **Aplicação de Métodos de Análise Espacial na Caracterização de áreas de Risco à saúde.** 1997. Tese. (Doutorado em Engenharia Biomédica) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1997.

CARVALHO MS, CÂMARA G. **Análise de eventos pontuais.** In S Druck, MS Carvalho, G Câmara and AMV Monteiro. Análise espacial de dados geográficos. 2002.

CARVALHO, M.S.; SOUZA-SANTOS, R. **Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas.** Cad Saúde Pública., v. 21, n. 2, p. 361-378, 2005.

CERF, B. e cols. **Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis.** J Infect Dis., v. 156, p.1030-1033, 1987.

CHAGAS, E . **Primeira verificação em indivíduo vivo da leishmaniose visceral no Brasil.** Brasil Médico., Rio de Janeiro, v. 50, p. 221-222, 1936.

CHAGAS, E.; CHAGAS, A.W. **Notas sobre a epidemiologia da leishmaniose visceral americana no Mato Grosso.** O Hospital., v. 13, p.471-380, 1938.

CHAGAS, E.; e cols. **Leishmaniose visceral americana (Relatório dos trabalhos realizados pela Comissão Encarregada do Estudo da Leishmaniose Visceral Americana em 1937).** Mem Inst Oswaldo Cruz., v.33, p. 89-229, 1938.

CHAPPUIS, F. e cols. **Visceral leishmaniasis: what a the needs for diagnosis, treatment and control?** v.5, Nov, S7-S16. Home page: www.nature.com/reviews/micro. 2007.

CHAPUT, E.K.; MEEK, J.I.; HEIMER, R. **Spatial analysis of human granulocytic ehrlichiosis near Lyme, Connecticut.** Emerg Infect Dis., v. 8, p. 943-948, 2002.

CLARKE, K.C. MCLAFFERTY, S.L.; TEMPALSKI, B.J. **On Epidemiology and Geographic Information Systems: A Review and Discussion of Future Directions.** Emerg Infect Dis., v.2, n.2, p. 85-92, 1996.

COELHO, M.V.; CUNHA, A.S.; FALCÃO, A.R. **Notas sobre um foco; de calazar no sudoeste do Estado de Goiás.** Rev Bras Malariol Doenças Trop., v. 17, p. 143-148, 1965.

COSTA, C.H.; PEREIRA, H.F.; ARAÚJO, M.V. **Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986.** Rev Saúde Pública., v. 24, p. 361-72, 1990.

COSTA, C.H.N.; PEREIRA, HF, PEREIRA FCA e cols. **Is the household dog a risk factor for american visceral leishmaniasis in Brasil?** Trans Roy Soc Trop Med Hyg 93: 464. 1999.

COSTA, C.H.N.; GOMES, R.B.B.; MAGUIRE, J.H. e cols. **Competence of the human host as a reservoir for *Leishmania chagasi***. J Infect Dis., v. 182, p. 997-1000, 2000.

COSTA, C.H.N.; VIEIRA, J.B.F. **Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil**. Rev Soc Bras Med Trop., v. 34, p. 223-8, 2001.

COSTA, C. H. N.; TAPETY, C. M. M.; WERNECK, G.L. Controle da leishmaniose visceral em meio urbano: estudo de intervenção randomizado fatorial. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 40 (4):415-419, jul-ago, 2007.

COSTA, M.C.N.; TEIXEIRA, M.G.L.C. **A concepção do “espaço” na investigação epidemiológica**. Cad Saúde Pública., v.15, n. 2, p.271-9, 1999.

CROMLEY E.K, MCLAFFERTY S.L. **GIS and Public Health**. 1ª Ed. The Guilford Press, New York, 340 pp. 2002.

CROMLEY, E.K. **GIS and disease**. Annu Rev Public Health., v. 24, p. 7-24, 2003.

CZERESNIA, D.; RIBEIRO, A.M. **O conceito de espaço em epidemiologia: uma interpretação histórica e epistemológica**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.16, n.3, p. 595-617, jul-set, 2000.

DEANE, L.M.; DEANE, M.P. **Encontro de Leishmanias nas vísceras e na pele de uma raposa, em zona endêmica de calazar, nos arredores de Sobral, Ceará**. *O Hospital*. v. 45, p. 419-21, 1954.

DEANE, L.M. **Leishmaniose visceral no Brasil. Estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará** [Tese]. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Educação Sanitária; 1956.

DEANE, M.D.; DEANE, M.P. **Visceral leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission**. Rev Inst Med Trop São Paulo. v. 4, p. 198-212, 1962.

DEANE, M.P.; DEANE, L.M. **Infecção natural do *Phlebotomus longipalpis* por leptomonas, provavelmente de *Leishmania donovani*, em foco de calazar, no Ceará**. *O Hospital*. v. 45, p. 697-702, 1954.

_____. **Leishmaniose Visceral Urbana (no cão e no homem) em Sobral, Ceará**. *O Hospital*. v. 47, p. 75-87, Rio de Janeiro, 1955.

_____. **Observações preliminares sobre a importância comparativa do homem, do cão e da raposa (*Lycalopex vetulus*) como reservatórios da *Leishmania donovani*, em área endêmica de calazar, no Ceará**. *O Hospital*, v. 48, Nr 1, Jul/1955

_____. **Observações sobre a transmissão da LV no Ceará**. *O Hospital*, v. 48, p. 347-364, 1955.

DANTAS-TORRES, F. **Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 39(4) 352-356, jul-ago, 2006.

DANTAS-TORRES, F. & BRANDÃO-FILHO, S.P. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control, *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* **48**, pp. 151–156, 2006.

DESJEUX, P. **The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide.** *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* v. 95, p. 239-243, 2001.

DESJEUX P. **Leishmaniasis: current situation and new perspectives.** *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*; 27:305-18. 2004.

DI LORENZO, C.; PROIETTI, F.A. **Leishmaniose visceral canina como fator de risco para a leishmaniose visceral humana: o que sabemos e o que não sabemos ainda.** *Rev Soc Bras Med Trop.* v. 35, Suppl 3, p. 75-81, 2002.

DIAS, F.O.P.; LOROSA, E.S.; REBELO, J.M.M. **Fonte alimentar sangüínea e a peridomiciliação de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Psychodidae, Phlebotominae).** *Cad Saúde Pública.* v.19, p. 1373-80, 2003.

DIETZE, R.; e cols. **Effect of eliminating seropositive canines on the transmission of visceral leishmaniasis in Brazil.** *Clin Infect Dis.*,v. 25, p.1240-2, 1997.

DUNN, C.E. E cols. **Analysing spatially referenced public health data: a comparison of three methodological approaches.** *Health Place.* v. 7, p. 1-12, 2001.

DYE, C.; WILLIAMS, B.G. **Malnutrition, age and the risk of parasitic disease: visceral leishmaniasis revisited.** *Proc R Soc Lond.* v. 254, p. 33-9, 1993.

DYE, C. **The logic of visceral leishmaniasis control.** *Am J Trop Med Hyg.* v. 55, p. 125-30, 1996.

ELLIOT, P. e cols. **Spatial epidemiology: methods and applications.** In:_____. *Spatial Epidemiology. Methods and applications.* New York: Oxford University Press, cap.1, p.3-15. 2000.

ELLIOTT, P.; WARTENBERG, D. **Spatial epidemiology: current approaches and future challenges.** *Environ Health Perspect.* v. 112, p. 998-1006, 2004.

EVANS, T.G. e cols. **Epedemiology of visceral leishmaniasis in Northeast Brazil.** *J Infect Dis.* v. 166, p. 1124-1132, 1992.

FERREIRA, M. U. **Epidemiologia, conceitos e usos: O complexo patogênico de Max Sorre.** *Cadernos de Saúde Pública.* v.7, p. 301-309, 1991.

FORATTINI,O.P. **Psychodidae.** In:_____. *Entomologia médica.* Editora Universidade de São Paulo, São Paulo,180p., 1973.

FOX,J.P.; ELVEBACK,L.; SCOTT,W.; GATEWOOD,L.; ACKERMAN, E. **Herd immunity: basic concepts and relevance to public health immunization practices.** *Amer. J. Epidem.*, 94:179-89,1971.

FREITAS, C. **Problemas ambientais, saúde coletiva e ciências sociais**. Ciência & Saúde Coletiva, v.8, n. 1, p. 137-150, 2003.

GATRELL A. C. BAILEY T. C. DIGGLE P. J. e ROWLINGSON B. S. **“Spatial point pattern analysis and its application in geographical epidemiology”**. Transactions, Institute of British Geographers (21):256-274. 1996.

GATRELL, A. **Geographical information Science and Spatial analysis in Human Health: Parallels and Issues for Animal Health research**. In: DURR, P. A; GATRELL, A. GIS and Spatial Analysis in Veterinary Science. London: CABI Publishing, cap.3, p.69-98. 2004.

GLASS, G.E. e cols. **Using remotely sensed data to identify areas at risk for hantavirus pulmonary syndrome**. Emerg. Infect. Dis. 6, 238–247. 2000.

GONTIJO C.M.F. & MELO M.N. **Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas**. In: Rev Brasileira Epidemiologia, 2004.

GORDIS, L. **Epidemiologia**, 2ª Ed. Editora Reventer, Rio de Janeiro, RJ, 2004.

GLORIA, M.R.B. **Leishmaniose visceral: situação epidemiológica e distribuição espacial, município de Palmas, Tocantins**. Tese de Mestrado Fundação Oswaldo Cruz/Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro/RJ, maio, 2006.

GRIMALDI JR, G. & TESH, R.B. **Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research**. Clin Microbiol Rev., v. 6, n.3, p. 230-50. 1993.

GRIMALDI JR, G., TESH, R.B. & MCMAHON-PRATT, D. **A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world**. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 41, 687-725. 1989.

GRIMALD JRG, MORIEARTY PL, HOFF R. **Leishmania mexicana: immunology and histopathology in C3H mice**. Exp Parasitol; 50:45-56. 1980.

HARRISON LH, NAIDU TG, DREW JS, DE ALENCAR JE, PEARSON RD. **Reciprocal relationships between undernutrition and the parasitic disease visceral leishmaniasis**. Rev Infect Dis; 8:447-53. 1986.

GUERRA, J. A. O., BARROS, M. L. B., FÉ, N. F., GUERRA, M. V. F., CASTELLON, E., PAES, M. G., SHERLOCK, I. A. **Leishmaniose visceral entre índios no Estado de Roraima, Brasil. Aspectos clínicoepidemiológicos de casos observados no período de 1989 a 1993**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 37(4):305-311, jul-ago, 2004.

HENDRICKX, G.; BIESEMANS, J.; DEKEN, R. **The use of GIS in Veterinary Parasitology**. In: DURR, P. A; Gatrell, A. GIS and Spatial Analysis in Veterinary Science. London: CABI Publishing, cap. 6, p.145-176. 2004.

HERWALDT, B.L. **Leishmaniasis**. The Lancet. v. 354, p. 1191-99, 1999.

HIGGS, G.; GOULD, M. **Is there a role for GIS in the 'new NHS'?** Health & Place. v. 7, p. 247-259, 2001.

INFORME EPIDEMIOLÓGICO. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Leishmaniose Visceral. Disponível em: <<http://www.saude.ce.gov.br>>. Acessado em 29/jun/2009.

IVERSON, L.B.; CAMARGO, M.E.; VILLANOVA, A. **Inquérito sorológico para pesquisa de leishmaniose visceral em população canina urbana do município de São Paulo-Brasil (1979-1982)**. Rev Inst Med Trop São Paulo. v. 25, p. 310-317, 1983.

JERONIMO, S.M. e cols. **An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil**. Trans R Soc Trop Med Hyg., v. 88, p. 386-388, 1994.

KAMPEL, S. A.; G. CAMARA e J. A. QUINTANILHA. **Análise Exploratória das Relações Espaciais do Desflorestamento na Amazônia Legal Brasileira**. Disponível em: <http://www.dpi.inpe.br/gilberto/papers/silvana_gisbrasil2000.pdf>. Acesso em: 21/Out/2009.

KELSALL JE, DIGGLE PJ. **Non-parametric estimation of spatial variation in relative risk**. Stat Med 14: 2335-2342. 1995.

KEMP, M.; THEANDER, T.G.; KHARAZMI, A. **The contrasting roles of CD4 T cells in intracellular infections in humans: leishmaniasis as an example**. Immunol Today., v. 17, p.13-17, 1996.

KULLDORFF, M. **Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic**. J Royal Stat Soc SerA., v.164, p. 61-72, 2001.

LAINSON, R. e cols. **A Leishmania e as leishmanioses**. In Instituto Evandro Chagas: 50 Anos de Contribuição às Ciências Biológicas e à Medicina Tropical, v. 1, Serviços de Saúde Pública, Belém, Pará, p. 83-124, 1986.

LAINSON, R.; WARD, R.D.; SHAW, J.J. **Experimental transmission of *Leishmani chagasi* causative agent of neotropical visceral leishmaniasis, by the sandfly *Lutzomyia longipalpis***. Nature. (London)., v. 266, p. 628-630, 1977.

LAINSON, R. **Demographic changes and their influence on the epidemiology of American leishmaniasis**. In: SERVICE, M.W. (ed.). Demography and vector-borne diseases. Boca Raton: CRC Press, p. 85-106. 1989.

LAINSON, R.; RANGEL, E.F. ***Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review**. Mem Inst Oswaldo Cruz., v. 100, n.8, p. 811-827, 2005.

LAINSON, R.; SHAW, J.J. **Leishmanias and leishmaniasis of the New World, with particular reference to Brazil**. Bol Oficina Sanit Panam., v. 76, n.2, p. 93-114, 1974.

LAINSON R, SHAW JJ. New World leishmaniasis – the neotropical *Leishmania* species. In L Collier, A Balows, M Sussman (eds), *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, Vol. 5, *Parasitology*. Arnold, London, p. 241-266, 1998.

LANE, R.P. e cols. **Chemical analysis of the abdominal glands of two forms of *Lutzomyia longipalpis*: site of a possible sex pheromone?** Ann Trop Med Parasitol., v. 79, n. 2, p. 225-229, 1985.

LAWSON AB, KULLDORFF M. **A review of cluster detection methods.** In AB Lawson, A Biggeri, D Böhning, E Lesaffre, JF Viel and R Bertollini, Disease mapping and risk assessment for public health, John Wiley and Sons, Chichester. p. 99-110. 1999.

LEAL MC, SZWARCOWALD CL. **Características da mortalidade neonatal no Estado do Rio de Janeiro na década de 80: uma visão espaço-temporal.** Rev Saúde Pública 31: 457-465. 1997.

LE PONT, F.; PADILLA, J; DESJEUX, P. **Impact de pulverisation de deltamethrine dans un foyer de leishmaniose de Bolivie.** Ann Soc Belg Med Trop., v. 69, p. 223-32, 1985.

LEVINE N. **CrimeStat: A spatial statistics program for the analysis of crime incident locations.** Ned Levine & Associates, Houston, TX, and the National Institute of Justice. Washington, DC. 2002.

LEWIS, D.J. **A taxonomic review of the genus *Phlebotomus* (Diptera: Psychodidae).** Bull Br Mus Nat Hist (Ent), v. 45, p.121-209, 1982.

LOPEZ VELEZ, R.; PEREZ MOLINA, J.A.; GUERRERO, A. **Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and *Leishmania* in a area of madrid, Spain.** Am J Trop Med Hygiene., v. 58, n. 4, p. 436-443, 1998.

LUNA, E. J.A. **A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil.** São Paulo: Rev. Bra. Epidemiol. Vol. 5, nº 3, 2002.

LUTZ, A.; NEIVA, A. **Contribuição para o conhecimento das espécies do gênero *Phlebotomus* existentes no Brasil.** Mem. Inst. O. Cruz, v. 4, p. 84-95, 1912.

MACHADO-COELHO GL, ASSUNCAO R, MAYRINK W, CAIAFFA WT. **American cutaneous leishmaniasis in Southeast Brazil: space-time clustering.** Int J Epidemiol 28: 982-989. 1999.

MAIA-ELKHOURY, A.N.S. e cols. **Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges.** Cad Saúde Pública, v. 24, p. 2941-2947, 2008.

MAIA-ELKHOURY ANS. **Avaliação dos registros de morbimortalidade da leishmaniose visceral nos sistemas de informações do SUS [Masters Thesis].** Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia; 2005.

MALTEZOU. **Visceral Leishmaniasis during Childhood in Southern Greece.** Clin Infect Dis., v.31, p. 1139-1143. 2000.

MANGABEIRA, O. **Sobre a sistemática e biologia dos *Phlebotomus* do Ceará.** Rev Bras Malariol Doenças Trop., v. 21, p. 3-26, 1969.

MARGONARI, C.; FREITAS, C.; RIBEIRO, R. e cols. **Epidemiologia da Leishmaniose no Município de Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, Utilizando Análises Espaciais.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v.101, n. 1, p. 31-38, 2006.

MORRISON, A. e cols. **Exploratory Space-Time Analysis of Reported Dengue cases during an outbreak in Florida, Puerto Rico, 1991-1992.** American Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 58, n. 3, p. 287-298, 1998.

MARZOCHI, M.C.A.; MARZOCHI, K.B.F. **Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil – emerging anthroozoonosis and possibilities for their control.** Cad Saúde Pública, v. 10, Suppl 2, p. 359-375, 1994.

MARZOCHI, M.C.A. e cols. **Leishmaniose visceral na cidade do Rio de Janeiro, Brasil.** Cad Saúde Pública, v. 1, p. 5-17, 1985.

MCKENZIE, J. **The use of GIS in the management of Wildlife Diseases.** In: DURR, P. A.; GATRELL, A. GIS and Spatial Analysis in Veterinary Science. London: CABI, cap.10, p.249-284. 2004.

MEDRONHO, R.A.; WERNECK, G.L. **Técnicas de análise espacial em saúde.** In: MEDRONHO, R.A. (org.). Epidemiologia. São Paulo: Ateneu, p. 427-436. 2002.

MENDES WS, SILVA AA, TROVÃO JR, SILVA AR, COSTA JM. **Expansão espacial da leishmaniose visceral americana em São Luis, Maranhão, Brasil.** Rev Soc Bras Med Trop; 35:227-31. 2002.

MESTRE, G. L. C., FONTES, C. J. F. **A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., vol.40, n.1, pp. 42-48. 2007.

MIGONE, L.E. **Un caso de kala-zar a Asunción (Paraguay).** Bull Soc Path Exot., v. 6, p. 118-120, 1913.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral.** Disponível:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_leish_visceral2006.pdf>. Acessado em: 12/Out/2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Vigilância em Saúde.** <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb>. Acessado em: 12/Out/2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Série histórica de doenças de notificação compulsória no Brasil (1980-2005).** http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25340 Acessado em: 20/Nov/2009.

MISSAWA, N.A.; e cols. Evidência de transmissão de leishmaniose visceral por *Lutzomyia cruzi* no município de Jaciara, Estado de Mato Grosso. In: REUNIÃO ANUAL DE PESQUISA APLICADA EM DOENÇA DE CHAGAS E LEISHMANIOSES, 22, 2006 Uberaba: Centro Educacional e Administrativo, Universidade Federal do Triângulo Mineiro; p. 74. 2006.

MONKEN, M.; BARCELLOS, C. **Vigilância em saúde e território utilizado: possibilidades teóricas e metodológicas.** Cad.Saúde Pública, v.21, n.3, p. 898-906, 2005.

MORAIS NETO OL, BARROS MBA, MARTELLI CMT, SILVA SA, CAVENAGHI SM, SIQUEIRA JÚNIOR JB. **Diferenças no padrão de ocorrência da mortalidade neonatal e pós-neonatal no Município de Goiânia, Brasil, 1992-1996: análise espacial para identificação das áreas de risco.** *Cad Saúde Pública* 17: 1241-1250. 2001.

MORRIS, E.; WAKEFIELD, J.C. **Assessment of disease risk in relation to a pre-specified source.** In: ELLIOT, P. e cols. *Exploratory Space-Time Analysis of Reported Dengue cases during an outbreak in Florida, Puerto Rico, 1991-1992.* American Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 58, n. 3, p. 287-298, 1998.

MUKHOPADHYAY, J. e cols. **Genetic variability in biochemical characters of Brazilian field populations of the *Leishmania* vector, *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae).** *Am J Trop Med Hyg.*, v.59, p. 893-901, 1998.

MURRAY, C.J.L.; LOPEZ, A.D. **The global burden of disease.** Boston: HSPH/WHO, Harvard University Press, 1996.

MUTEBI, J.P.; TRIPET, F.; ALEXANDER, J.B.; LANZARO, G.C. **Genetic differentiation among populations of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) in Central and South America.** *Ann Entomol Soc Amer.*, v. 95, p. 740-752, 2002.

NASCIMENTO, M.D.S.B. e cols. **Prevalence of infection by *Leishmania chagasi* using ELISA (rK39 and CRUDE) and the Montenegro skin test in an endemic leishmaniasis area of Maranhao, Brazil.** *Cad Saude Publica*, v. 21, n. 6, p. 1801-1807, 2005.

NASCIMENTO, M.D.S.B.; COSTA, J.M.I.; FIORI, B.I.P. **Aspectos epidemiológicos na manutenção da leishmaniose visceral no Estado do Maranhão.** *Rev Soc Bras Med Trop.*, V. 29, P. 233-240, 1996.

NAVARRO, J. **La epidemiologia en el pensamiento científico.** *Rev.San Hig Púb*, v. 5, n. 6, p. 245-250, 1992.

NEVES, V.; RODAS, L.; KATZ, G. e cols. **Utilização de ferramentas de análise espacial na vigilância epidemiológica de leishmaniose visceral americana-Araçatuba, São Paulo, Brasil, 1998- 1999.** *Cad.Saúde Públ.*, v. 17, n. 5, p. 1263-1267, 2001.

NEVES, N.P. **Parasitologia humana**, São Paulo SP, 10. ed. Editora Atheneu, 2002

NICHOLLS, N. **El Niño southern oscillation and vector-borne disease.** *Lancet*, v. 342, p. 1284-1285, 1993.

NUNES, M.P.; JACKSON, J.M.; CARVALHO, R.W. **Serological survey for cutaneous leishmaniasis and visceral leishmaniasis in areas at risk for transmission in Rio de Janeiro where prophylactic measures had been adopted.** *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, v. 86, p. 411-417, 1991.

NYLEN, S. e cols. **Splenic accumulation of IL-10 mRNA in T cells in human visceral leishmaniasis.** J. Exp. Med., v.204, p. 805-817. 2007.

OLIVEIRA, A.C.; BATISTA, S.M.; FALCÃO, A.L. **Calazar em Minas Gerais. Revisão dos dados epidemiológicos obtidos até 1958.** Hospital (Rio de Janeiro), v. 56, p. 625-643, 1959.

OLIVEIRA, A. L. L., PANIAGO, A. M. M., DORVAL, M. E. C., OSHIRO, E. T., LEAL, C. R., SANCHES, M., CUNHA, R.V., BOIA, M.N. **Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39(5):446-450, set-out, 2006

OSTFELD R.S, GLASS G.E, KEESING F. **Spatial epidemiology: an emerging (or re-emerging) discipline.** Trends Ecol Evol 20:328-36. 2005.

PAVLOVSKY, E. **Natural Nidality of Transmissible diseases.** Moscow: Peace Publishers, p. 250. 1969.

PEARSON, R.D.; QUEIROZ SOUZA, A. **Clinical spectrum of leishmaniasis.** Clin Infect Dis., v.22, p. 1-13, 1996.

PENNA, H.A. **Leishmaniose visceral no Brasil.** Brás Med., v. 18, p. 940-50, 1934.

PEREZ, A.M.; WARD, M.P.; TORRES, P.; RITACCO, V. **Use of spatial statistics and monitoring data to identify clustering of bovine tuberculosis in Argentina.** Prev Vet Med., v.56, p. 63-74, 2002.

PÉREZ H.; MALAVÉ, I. **Protein malnutrition and the susceptibility to leishmaniasis and other protozoan diseases.** African Journal of Clinic and Experimental Immunology 1981; 2:1.

PESSOA, S. B. **Ensaio Médico-Sociais.** São Paulo: CEBES/Hucitec, 1978.

PONDÉ, R.; MANGABEIRA, O.; JANSEN, G. **Alguns dados sobre a Leishmaniose visceral americana e a doença de Chagas no Nordeste Brasileiro (Relatório de uma excursão realizada nos Estados do Ceará, Pernambuco e Bahia).** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 37, p. 333-352, 1942.

PFEIFFER,D.U. **Geographical information science and spatial analysis in animal health.** In P.A. Durr and A.C. Gatrell (eds) GIS and Spatial Analysis in Veterinary Science. CAB International, Wallingford, Oxfordshire, England. 119-144. 2004.

QUEIROZ, MÁRCIA J. A.; ALVES, JOÃO G. B., CORREIA, JAILSON B.. **Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica.** J. Pediatr. (Rio J.), vol.80, n.2, p. 141-146. 2004.

QUEIROZ, M. P. (2003). Análise Espacial dos Acidentes de Trânsito do Município de Fortaleza. Dissertação de Mestrado, Programa de Mestrado em Engenharia de Transportes, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, 124, fls. Disponível em: <<http://www.det.ufc.br/petran/>>. Acesso em: 09 de jul. 2009.

RANGEL, E. F.; VILELA, M.L. **Lutzomyia longipalpis (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) and urbanization of visceral leishmaniasis in Brasil.** Cad. Saude Pública, Rio de Janeiro, v. 24, n.12, p. 2948-2952, dez, 2008.

REBÊLO, J.M.M. e cols. **Flebótomos (*Lutzomyia*, Phlebotominae) da Ilha de São Luís, zona do Golfão Maranhense, Brasil.** Rev Soc Bras Med Trop., v. 32, p. 247-253, 1999.

REBÊLO, J.M.M. **Frequência horária e sazonalidade de *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) na Ilha de São Luís, Maranhão.** Cad Saúde Pública; 17:221-7. 2001.

RICKETTS, T.C. **Geographic information systems and public health.** Annu Ver Public Health, v.24, p. 1-6, 2003.

ROBERTS, L.J.; HANDMAN, E.; FOOTE, S.J. **Leishmaniasis.** Brit Med J., v.321, p. 801-804, 2000.

ROJAS, L.I. **Geografía de la Salud.** Rev. Cub. Salud Pública. v.29, n. 4, p.293-294, 2003.

ROJAS, L.; BARCELLOS, C. **Geografía y salud en América Latina: evolución y tendencias.** Rev Cub. Salud Pública, v. 29, n. 4, p. 330-343, 2003.

ROSAS FILHO, M. S. e SILVEIRA, F. T. **Epidemiologia, clínica e imunologia da infecção humana por *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* em área endêmica de leishmaniose visceral no Pará.** Revista Paraense de Medicina V.21 (3), jul-set, 2007.

RUSHTON, G. **Public health, GIS, and spatial analytic tools.** Annu Rev Public Health.,v. 24, p. 43-56, 2003.

RUSHTON G, LOLONIS P. **Exploratory spatial analysis of birth defect rates in an urban population.** Stat Med 15: 717-726. 1996.

RYAN, L.; LAINSON, R.; SHAW, J.J.; FRAIHA, H. **Ecologia de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) na Região Amazônica.** In.: Instituto Evandro Chagas: 50 Anos de Contribuição às Ciências Biológicas e à Medicina Tropical, v. 1, Serviços de Saúde Pública, Belém, Pará, p. 307-320, 1986.

RYAN, L.; SILVEIRA, F.T.; LAINSON, R.; SHAW, J.J. **Leishmanial infections in *Lutzomyia longipalpis* and *Lu. Antunesi* (Diptera: Psychodidae) on the island of Marajó, Pará State, Brazil.** Trans R Soc Trop Med Hyg., v. 78, p. 547-548, 1984.

SABEL CE, GATRELL AC, LOYTONEN M, MAASILTA P, JOKELAINEN M 2000. **Modelling exposure opportunities: estimating relative risk for motor neurone disease in Finland.** Soc Sci Med 50: 1121-1137.

SANTOS, M. **A natureza do espaço: técnica e tempo; razão e emoção.** São Paulo:Hucitec, 1999.

SANTOS, S.M.; BARCELLOS, C.; CARVALHO, M.S.; FLÔRES, R. **Detecção de aglomerados espaciais de óbitos por causas violentas em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, 1996.** Cad Saúde Pública, v. 17, p. 1141-1151, 2001.

SANTOS, S.O. e cols. **Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American Visceral Leishmaniasis.** Med Vet Entomol., v. 12, p. 315-317, 1998.

SEAMAN, J.; MERCER, A.J.; SONDRUP, E. **The epidemic of visceral leishmaniasis in western upper Nile, southern Sudan: course and impact from 1984 to 1994.** Int J Epidemiol., v. 25, p.862-871, 1996.

SCHELLENBERG JA, NEWELL JN, SNOW RW, MUNG'ALA V, MARSH K, SMITH PG, HAYES RJ. **An analysis of the geographical distribution of severe malaria in children in Kilifi District, Kenya.** Int J Epidemiol 27: 323-329. 1998.

SECRETARIA MUNICIPAL DE PLANEJAMENTO E ORÇAMENTO (SEPLA). **Fortaleza em Números.** Prefeitura Municipal de Fortaleza. 2009.

SHERLOCK, I.A. e cols. **Natural infection of the opossum *Didelphis albiventris* with *Leishmania donovani* in Brazil.** Mem Inst Oswaldo Cruz., v. 79, p. 511, 1984.

SHERLOCK, I.A. **Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the state of Bahia.** Mem Inst Oswaldo Cruz., v. 91, p. 671-683, 1996.

SHIMAKURA, S.E. e cols. **Distribuição espacial do risco: modelagem da mortalidade infantil em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.** Cad Saúde Pública, v. 17, p. 1251-1261, 2001.

SILVA, A.R. e cols. **Leishmaniose visceral (calazar) na ilha de São Luís, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas.** Rev Soc Bras Med Trop., v. 30, p. 359-68, 1997.

SILVA, E.S. e cols. **Visceral leishmaniasis in the metropolitan region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil.** Mem Inst Oswaldo Cruz., v. 96, n. 3, p. 285-291, 2001.

SILVA, L. **O Conceito de espaço na epidemiologia das doenças infecciosas.** Cad.Saúde Públ., p. 585-593, 1997.

SILVA, A.R., TAUIL, P.L., CAVALCANTE, M. N. S., MEDEIROS, M. N. PIRES, B. N. GONÇALVES, E.G.R. **Situação epidemiológica da leishmaniose visceral, na Ilha de São Luís, Estado do Maranhão.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 41(4):358-364, jul-ago, 2008.

SILVERMAN BW. **Density estimation for statistics and data analysis.** Chapman and Hall, London. 1986.

SOUZA-SANTOS R, CARVALHO MS. **Análise da distribuição especial de larvas de *Aedes aegypti* na Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brasil.** Cad Saúde Pública 16: 31-42. 2000.

SOUZA, C. M. **As leishmanioses no município de Belo Horizonte: estudos entomológicos e biogeográficos visando à vigilância epidemiológica.** 2005, 158 f. Tese (doutorado) - Instituto Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, MG.

TASSINARI, W. S.; PELLEGRINI, D. C. P.; SABROZA, P. C.; CARVALHO, M. S. Distribuição espacial da leptospirose no Município do Rio de Janeiro, Brasil, ao longo dos anos de 1996-1999

TAUIL, P.L. **Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil.** Rev Soc Brás Med Trop., v. 39, p. 275-277, 2006.

TESH, R.B. **Control of zoonotic visceral leishmaniasis: is it time to change strategies?** American Journal of Tropical Medicine & Hygiene. v. 52, p. 287-292, 1995.

VEXENAT, J.A. e cols. **Visceral leishmaniasis in Teresina, State of Piauí, Brazil: preliminary observations on the detection and transmissibility of canine and sandfly infections.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 89, p. 131-135, 1994.

VIEIRA, J.B.F. **O controle das leishmanioses no Brasil.** Hiléia Méd., v. 8, p.13-35, 1987.

WAKFIELD, J. e cols. **Spatial Epidemiology. Methods and Applications.** New York: Oxford University Press, cap. 9, p.153-184. 2000.

WARD R.D.; e cols. **Reproductive isolation between different forms of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva) (Diptera: Psychodidae), the vector of *Leishmania donovani chagasi* Cunha & Chagas and its significance to kala-azar distribution in South America.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 78, p. 269-280, 1983.

WALLER LA. A civil action and statistical assessment of the spatial pattern of disease: do we have a cluster? Regul Toxicol Pharmacol, 32:174-83. 2000.

WARD MP, Carpenter TE. **Techniques for analysis of disease clustering in space and in time in veterinary epidemiology.** *Prev Vet Med* 45: 257-284. 2000.

WERNECK, G.L. **Spatial approaches to study the epidemiology of visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil.** 2000. Tese (Doutorado) - Harvard School of Public Health, Boston, USA, 2000.

_____. **Leishmaniose visceral em meio urbano: avaliação das estratégias de controle utilizando uma abordagem espacial.** Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2007.

_____. **Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction.** *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.24, n.12, p. 2937-2940, dez, 2008.

WERNECK GL, COSTA CHN, WALKER AM, DAVID JR, WAND M, MAGUIRE JH. **Multilevel modeling of the incidence of visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil.** *Epidemiol Infect.* 135:195-201. 2007.

WERNECK GL, COSTA CH, WALKER AM, DAVID JR, WAND M, MAGUIRE JH. **The urban spread of visceral leishmaniasis: clues from spatial analysis.** *Epidemiology* 13:364-7. 2002.

WERNECK, G.L.; MAGUIRE,J.H. **Spatial modeling using mixed models an ecologic study of Visceral Leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil.** *Cadernos de Saúde Pública* 18: 633-37, 2002.

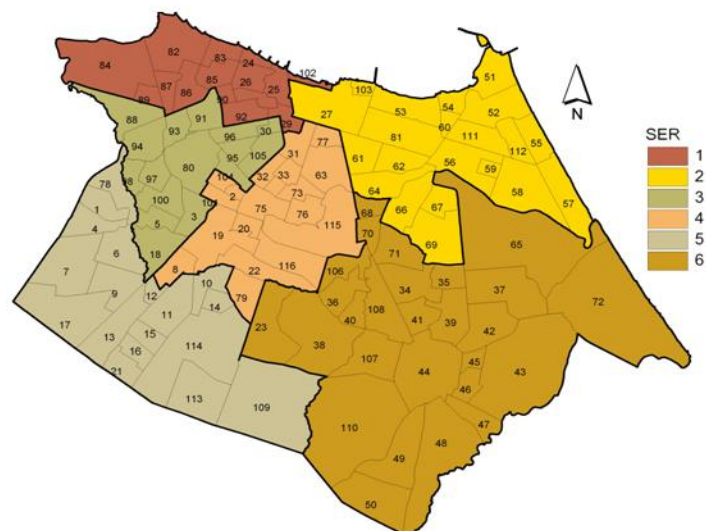
WERNECK, G.L. & STRUCHINER, C.J. **Estudos de agregados de doença no espaço-tempo: conceitos, técnicas e desafios.** *Cad. Saúde Pública* [online]., vol.13, n.4, pp. 611-624. 1997.

WEST Jr, L.A., HESS, T.J. **Metadata as a knowledge management tool: supporting intelligent agent and user access to spatial data.** *Decision Support Systems*. v. 32, p. 247-264. 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record**, nº 44, 365-372, nov., 2002.

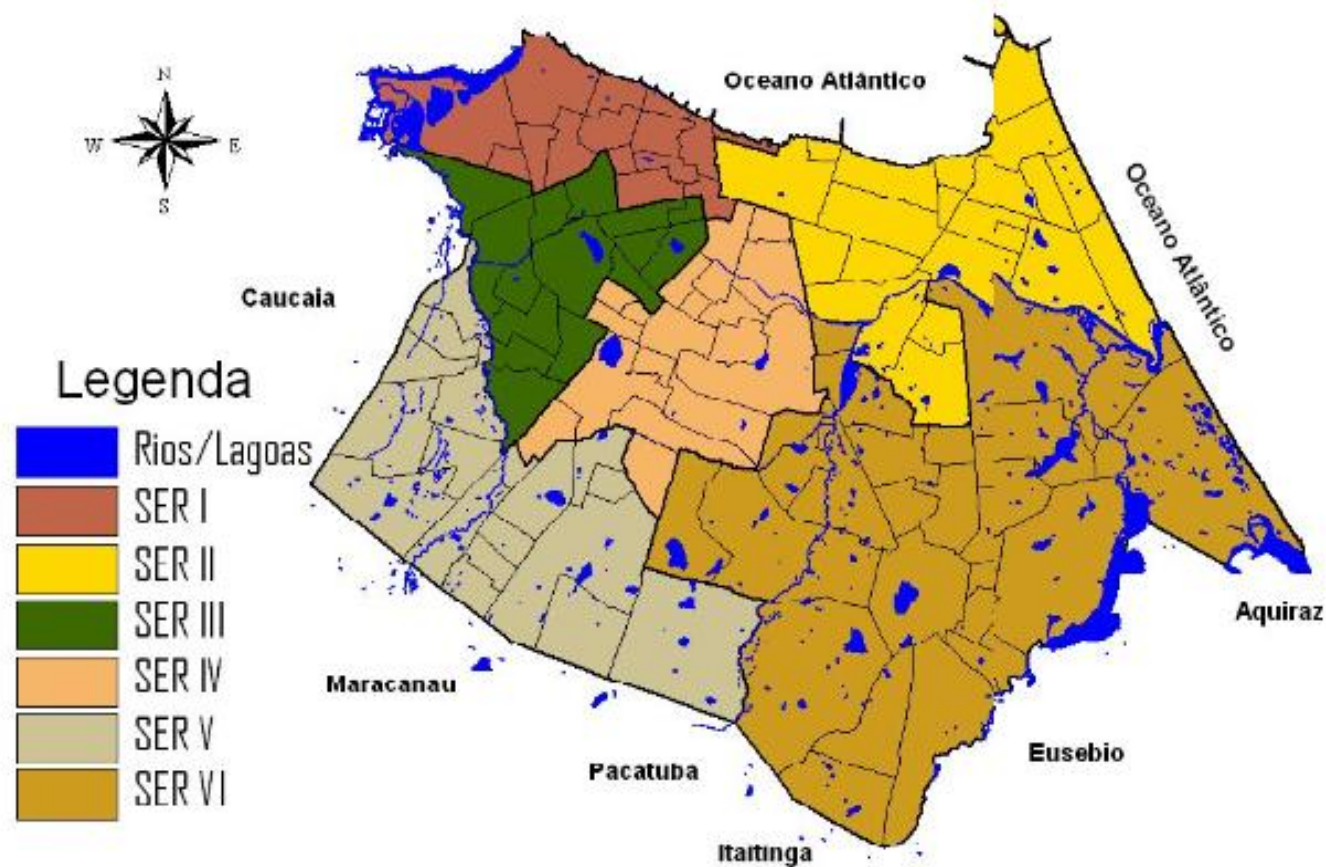
YOUNG D.G, DUNCAN M.A. **Guide to the identification and geographical distribution of Lutzomyia sandflies in Mexico, the West Indies, Central and South America (Diptera: Psychodidae).** *Mem Am Entomol Inst.*, v. 54, p:1-881, 1994.

APÊNDICE A - Mapa do Município de Fortaleza com as Secretarias Executivas Regionais (SER) e seus respectivos bairros.

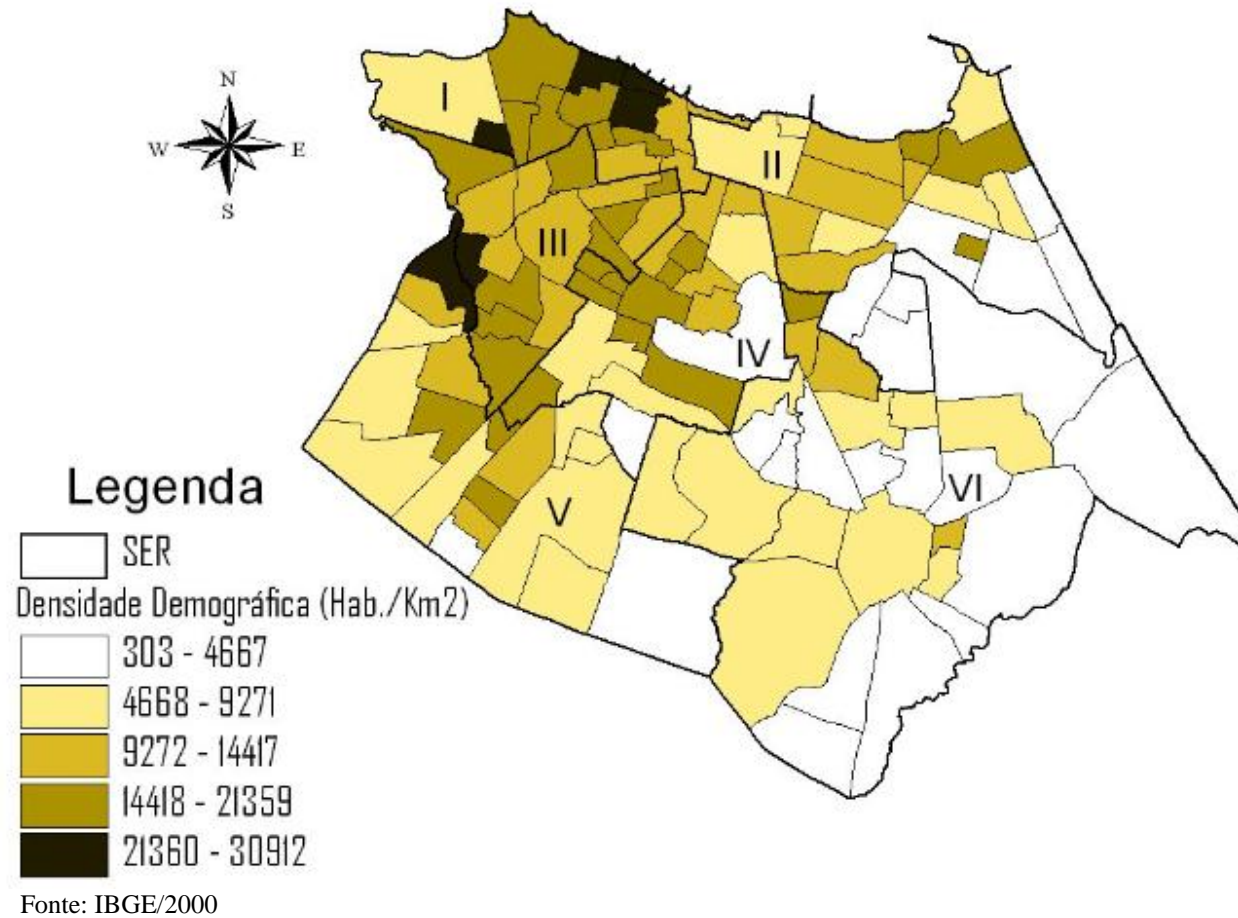


SER I		SER II		SER III		SER IV		SER V		SER VI	
Nº	Nome	Nº	Nome	Nº	Nome	Nº	Nome	Nº	Nome	Nº	Nome
24	Pirambu	27	Centro	3	Jogoei Clube	2	Couto Fernandes	1	Conjunto Ceará I	23	Parque Dois Irmãos
25	Jacarecanga	51	Cais do Porto	5	João XXIII	8	Vila Pery	4	Conjunto Ceará II	34	Cidade dos Funcionários
26	Carlito Pamplona	52	Vicente Pizon	18	Bonsucesso	19	Parangaba	6	Granja Portugal	35	Parque Manibura
28	Monte Castelo	53	Meireles	30	Parque Araxá	20	Itaoca	7	Granja Lisboa	36	Castelão
29	Farias Brito	54	Mucuripe	80	Pici	22	Itaperi	9	Bom Jardim	37	Sapiranga/Coité
82	Barra do Ceará	55	Praia do Futuro I	88	Quitinho Cunha	31	Benfica	10	Maraponga	38	Passaré
83	Cristo Redentor	56	Coco	91	Presidente Kennedy	32	Damas	11	Manoel Sátiro	39	Cambeba
84	Vila Velha	57	Praia do Futuro II	93	Padre Andrade	33	Jardim América	12	Parque São José	40	Mata Galinha
85	Álvaro Weyne	58	Dunas	94	Antonio Bezerra	63	Fátima	13	Canindezinho	41	Parque Iracema
86	Floresta	59	Cidade 2000	95	Amadeu Furtado	73	Parreão	14	Jardim Cearense	42	Alagadiço Novo
87	Jardim Iracema	60	Varjota	96	Parquelândia	74	Bom Futuro	15	Conjunto Esperança	43	Lagoa Redonda
89	Jardim Guanabara	61	Joaquim Távora	97	Dom Lustosa	75	Montese	16	Parque Santa Rosa	44	Messejana
90	Vila Elery	62	Dionísio Torres	98	Autran Nunes	76	Vila União	17	Siqueira	45	Curio
92	São Gerardo	64	São João do Tauape	100	Henrique Jorge	77	José Bonifácio	21	Parque Pres. Kennedy	46	Guajeru
102	Moura Brasil	66	Salinas	104	Bela Vista	79	Dende	78	Genibaú	47	Coacu
		67	Guararapes	105	Rodolfo Teófilo	99	Pan Americano	109	Prefeito José Walter	48	Paupina
		69	Luciano Cavalcante			101	Demócrito Rocha	113	Planalto Airton Sena	49	Ancuri
		81	Aldeota			115	Aeroporto	114	Mondubim	50	Pedras
		103	Praia de Iracema			116	Serrinha			65	Edson Queiroz
		111	Papicu							68	Alto da Balança
		112	Lourdes							70	Aerolândia
										71	Jardim das Oliveiras
										72	Sabiaguaba
										106	Dias Macedo
										107	Barroso
										108	Cajazeiras
										110	Jangurussu

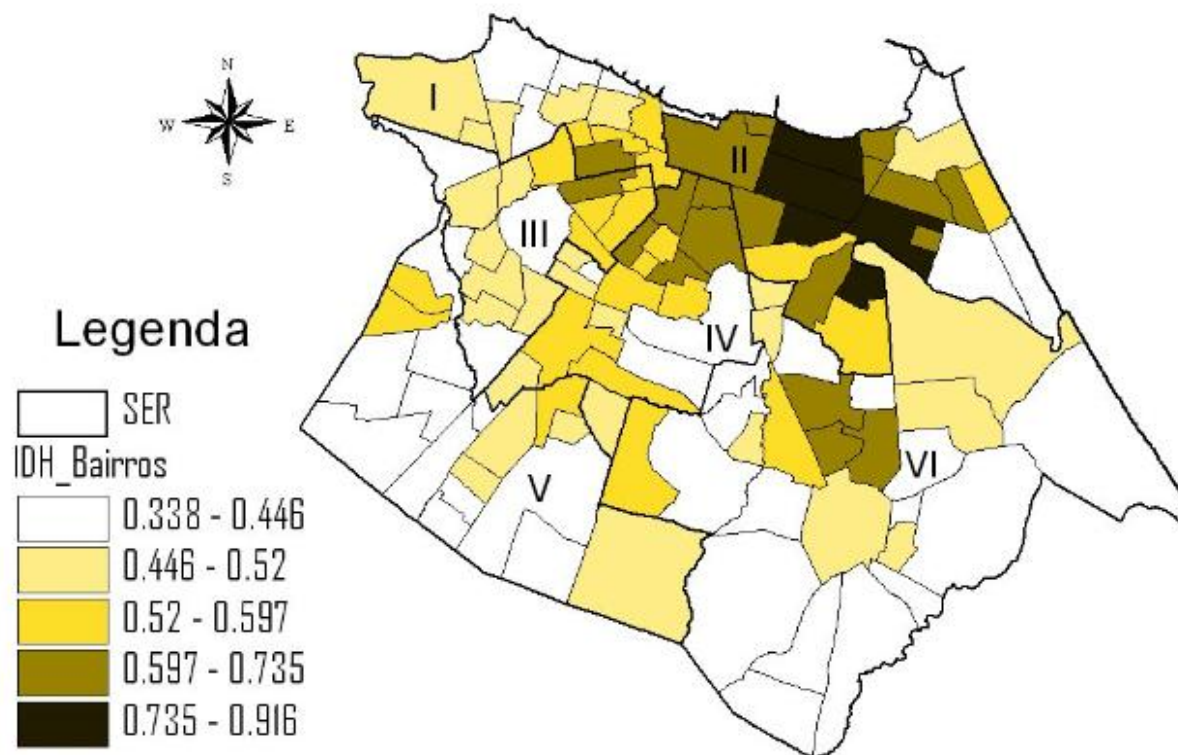
APÊNDICE B – Mapa do Município de Fortaleza com suas Secretarias Executivas Regionais (SER), rios e lagoas, e os limites geográficos.



APÊNDICE C - Mapa do Município de Fortaleza com a Densidade Demográfica dos Bairros, no ano de 2000.



APÊNDICE D - Mapa do Município de Fortaleza com o IDH dos Bairros, no ano de 2000.



Fonte: PNUD/2000

APÊNDICE E - Caracterização das áreas de risco para a ocorrência de LVA dos períodos endêmico e epidêmico, baseada na taxa de incidência, densidade demográfica e IDH dos bairros, Fortaleza, Ceará, 1995-2008.

Características		Período Endêmico								Período Epidêmico			
		1995 a 1999				2000 a 2004				2005 a 2008			
		Áreas de risco *				Áreas de risco *				Áreas de risco *			
		Alto	Baixo	Médio Q3	Médio Q4	Alto	Baixo	Médio Q3	Médio Q4	Alto	Baixo	Médio Q3	Médio Q4
Nº Bairros	Não significativa	17	50	16	11	16	27	24	36	19	36	14	15
	$p \leq 0,05$	6	6	4	6	3	6	2	2	7	17	2	6
Densidade demográfica **		5372	9823	10752	6080	11419	13356	3855	$\frac{2222}{5}$	11540	9475	8467	18733
Taxa de incidência média anual **		3,79	0,37	2,61	0,52	6,18	0,61	10,29	0,00	15,55	1,69	7,62	5,93
IDHM-B **		0,469	0,571	0,494	0,528	0,512	0,637	0,460	$\frac{0,46}{1}$	0,448	0,595	0,537	0,504

Nota: Dados obtidos na Fundação IBGE (Censo de 2000), Secretaria Municipal de Planejamento e Orçamento (SEPLA) e Vigilância Epidemiológica (CEVEPI) da Secretaria Municipal da Saúde de Fortaleza. * Estratificação baseada no Índice de Moran Local (Moran Map). ** Valor médio do atributo dos bairros com $p \leq 0,05$.

ANEXO A – Bacias Hidrográficas do Município de Fortaleza, Ceará, 2009.

