



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Luciana da Rocha Mota da Silva

**Distribuição espacial da coinfeção leishmaniose visceral-HIV em
Teresina/PI, 2006 a 2015**

Rio de Janeiro

2018

Luciana da Rocha Mota da Silva

Distribuição espacial da coinfeção leishmaniose visceral-HIV em Teresina/PI, 2006 a 2015

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/C

S586 Silva, Luciana da Rocha Mota da
Distribuição espacial da coinfeção leishmaniose visceral-
HIV em Teresina/PI, 2006 a 2015 / Luciana da Rocha Mota da
Silva – 2018.
61 f.

Orientador: Guilherme Loureiro Werneck.

Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de
Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Leishmaniose visceral – Teresina (PI) - Teses. 2. HIV –
Teresina (PI) - Teses. 3. Coinfeção – Teses. 4. Doenças
transmissíveis – Teses. I. Werneck, Guilherme Loureiro. II.
Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina
Social. III. Título.

CDU 616.993.161

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Luciana da Rocha Mota da Silva

**Distribuição espacial da coinfeção leishmaniose visceral-HIV em Teresina/PI, 2006 a
2015**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 28 de junho de 2018.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck
Instituto de Medicina Social – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Ueleres Braga
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Roberto de Andrade Medronho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Andréa Sobral de Almeida
Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro
2018

DEDICATÓRIA

A todos os profissionais que atuam na vigilância epidemiológica

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me mostrar que para tudo há o seu tempo;

Ao meu marido, pelo apoio incondicional e paciência;

À minha família e amigos, pela compreensão das minhas ausências;

Ao meu orientador, pelo carisma, generosidade e paciência;

À equipe de trabalho do NVS do HMMC, principalmente à Maria Ciete, por total apoio no período do curso;

Às amigas Juliana Agra, Juliana Oliveira, Rahiza, Giuliana, Valéria e Mayara (minha parceira das doenças infecciosas), por compartilhar inúmeras horas de estudo, alegrias e tristezas;

Aos “anjos” Ana Sara, Ana Paula e Ismael, que sempre foram solícitos às dúvidas sobre análise estatística e espacial;

Aos professores José Ueleres, Roberto Medronho e Andréa, por aceitarem o convite para as banca da defesa da dissertação e por suas contribuições;

Às funcionárias da secretaria do IMS, Eliete, Aline e Silvia e Alexandra.

A persistência é o caminho do êxito.

Charles Chaplin

RESUMO

SILVA, Luciana da Rocha Mota da. **Distribuição espacial da coinfeção leishmaniose visceral-HIV em Teresina/PI, 2006 a 2015.** 2018. 61 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

A cada ano ocorrem aproximadamente 50 a 90 mil novos casos de leishmaniose visceral (LV). Mais de 90% dos casos de LV ocorrem em sete países no mundo: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. Na América Latina, 96% ocorrem no Brasil. A coinfeção LV-HIV tem sido considerada como doença emergente em várias regiões do mundo em função da superposição geográfica das duas infecções como consequência da urbanização das leishmanioses e da interiorização da infecção por HIV. A coinfeção LV-HIV geralmente resulta em respostas desfavoráveis ao tratamento, frequentes recidivas e óbitos prematuros. Este estudo teve como objetivo descrever e analisar o perfil clínicoepidemiológico e a distribuição espacial e temporal da coinfeção da LV-HIV em Teresina/PI, de 2006 a 2015. Trata-se de um estudo seccional, com dimensão temporal, desenvolvido a partir de dados espaciais georreferenciados para o endereço do domicílio de residência referentes aos casos de LV e LV-HIV notificados e confirmados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Do total de casos de LV notificados no período do estudo (737), 19,4% eram de coinfeção LV-HIV. A proporção de casos da coinfeção LV-HIV em relação aos casos de LV foi de 8,6%, em 2006 e 47,7% em 2015, o coeficiente de incidência foi de 0,87 casos por 100.000 habitantes e 2,49 casos por 100.00 habitantes, para os mesmos períodos. Destaca-se a diferença entre o diagnóstico clínico e laboratorial entre os dois grupos sendo fraqueza, emagrecimento, quadro infeccioso e fenômenos hemorrágicos as manifestações clínicas mais frequentes nos casos com LV-HIV. A letalidade e a recidiva foram, aproximadamente, duas vezes maiores nesse grupo, 11,4% e 13,3%, respectivamente. Foi evidenciada maior agregação espacial dos casos LV-HIV em relação àquela observada para os casos de LV. Os resultados apresentados neste estudo contribuem para o conhecimento sobre o diagnóstico clínicoepidemiológico e o processo de ocorrência da coinfeção LV-HIV, potencializando ações de prevenção e planejamento em saúde.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral. HIV. Coinfeção. Sistema de Informação Geográfica.

ABSTRACT

SILVA, Luciana da Rocha Mota da. **Spatial distribution of visceral leishmaniasis-HIV coinfection in Teresina/PI, 2006 to 2015**. 2018. 61 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Each year occur approximately 50 to 90 thousand new cases of visceral leishmaniasis (VL). More than 90% of the cases of VL occur in seven countries of the world: Brazil, Ethiopia, India, Kenya, Somalia, Sudan and South Sudan. In Latin America, 96% occur in Brazil. The VL-HIV coinfection has been considered as emerging disease in several regions of the world depending on the geographical overlap of both infections as a result of leishmaniasis urbanization and HIV infection interiorization. The VL-HIV coinfection usually results in unfavorable treatment responses, frequent relapses and premature deaths. The objective of this study was to describe and analyze the clinical and epidemiologic profiles and the spatial and temporal distribution of VL-HIV coinfection in Teresina/PI, from 2006 to 2015. It is a cross-sectional study, with temporal dimension, developed from geo-referenced data for the address of residence domicile concerning notified and confirmed VL and VL-HIV cases in the Brazilian Disease Information System. From the total number of cases of LV notified within the period of the study (737), 19.4% were of VL-HIV coinfection. The proportion of VL-HIV cases coinfection in relation to LV cases was 8.6% in 2006 and 47.7% in 2015, the coefficient of incidence was 0.87 cases per 100,000 inhabitants and 2.49 cases per 100.00 inhabitants, in the same periods. Highlights the clinical and laboratory diagnosis difference between the two groups with weakness, weight loss, infection and hemorrhagic phenomena the most frequent clinical manifestations in patients with LV-HIV. The mortality and recurrence were approximately two times higher in this group, 11.4% and 13.3%, respectively. It was evidenced greater VL-HIV spatial aggregation cases in relation to that observed for LV cases. The results presented in this research contributes to the knowledge about the clinical and epidemiological diagnosis and the process of VL-HIV coinfection occurrence, potentiating prevention and health planning actions.

Keywords: Visceral leishmaniasis. HIV. Coinfection. Geographic Information System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Distribuição das mortes relacionadas a coinfecção LV-HIV/Aids por municípios de residência. Brasil, 2000-2011.....	23
Figura 2 –	Distribuição dos casos de LV coinfectados com HIV segundo município de residência. Brasil, 2000 e 2008.....	27
Figura 3 –	Mapa de Teresina.....	31
Figura 4 –	Mapa de pontos dos casos de coinfecção LV-HIV e casos de LV em Teresina/PI, 2006 a 2005	38
Figura 5 –	Mapa de densidade de <i>Kernel</i> dos casos de LV. Teresina/PI, 2006 a 2015	39
Figura 6 –	Mapa de densidade de <i>Kernel</i> dos casos de LV- HIV. Teresina/PI, 2006 a 2015.....	40
Figura 7 –	<i>Cluster</i> dos casos de LV-HIV detectado pela estatística Scan de Kulldorf. Teresina/PI, 2006 a 2015	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Número de casos e coeficiente de incidência de LV. Brasil, 1985-2002.....	18
Gráfico 2 –	Casos de LV coinfectados com HIV segundo macrorregião de residência. Brasil, 2000 e 2008.....	26
Gráfico 3 –	Série histórica e tendência linear prospectiva dos casos de coinfeção LV-HIV segundo ano de notificação. Teresina/PI, 2006 a 2015.....	42
Gráfico 4 –	Proporção e incidência dos casos de coinfeção LV-HIV segundo ano de notificação. Teresina/PI, 2006 a 2015.....	43
Gráfico 5 –	Letalidade dos casos LV-HIV e casos de LV. Teresina/PI, 2006 a 2015.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Resultado do teste Scan de Kulldorf dos casos de coinfecção LV-HIV. Teresina/PI, 2006 a 2015.....	41
Tabela 2 –	Resultado da RDVMP dos casos de coinfecção LV-HIV. Teresina/PI, 2006 a 2015	42
Tabela 3 –	Resultado da RDVMP dos casos de LV. Teresina/PI, 2006 a 2015.....	42
Tabela 4 –	Características demográficas dos casos de coinfecção LV-HIV e não coinfecção HIV. Teresina/PI, 2006 a 2015.....	44
Tabela 5 –	Aspectos clínicos dos casos de coinfecção LV-HIV e não coinfecção HIV. Teresina/PI, 2006 a 2015	45
Tabela 6 –	Procedimentos diagnósticos e terapêuticos dos casos de coinfecção LV-HIV e não coinfecção HIV. Teresina/PI. 2006 a 2015	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
DAT	<i>Direct agglutination test</i>
ELISA	Ensaio imunoenzimático ligado a enzima
GPS	<i>Global Positioning System</i>
HIV	<i>Vírus da imunodeficiência humana</i>
IBGE	Instituto de Geografia e Estatística
IFAT	Imunofluorescência indireta
LV	Leishmaniose visceral
LVZ	Leishmaniose visceral zoonótica
LVA	Leishmaniose visceral antroponótica
OMS	Organização mundial da saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PI	Piauí
RDVMP	Razão da distância do vizinho mais próximo
SIG	Sistema de Informação Geográfico
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SisLeish	Sistema de Informação Regional de Leishmanioses
TARV	Terapia antirretroviral
UDI	Usuários de drogas injetáveis
UNAIDS	<i>Programa das Nações Unidas sobre HIV/Aids</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	REVISÃO DE LITERATURA	16
1.1	Aspectos epidemiológicos	16
1.2	Coinfecção Leishmaniose visceral e HIV	19
1.3	Distribuição espacial	25
2	JUSTIFICATIVA	29
3	OBJETIVO	30
3.1	Geral	30
3.2	Específico	30
4	METODOLOGIA.....	31
4.1	Área do estudo	31
4.2	Desenho do estudo	32
4.3	População e fonte de dados	32
4.4	Crêterios de inclusão e exclusão	33
4.5	Processamento e análise estatística dos dados	33
4.6	Técnicas utilizadas para o estudo descritivo	36
4.7	Aspectos éticos	37
5	RESULTADOS	38
6	DISCUSSÃO	48
	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICE A – Mapa de pontos dos casos ignorados ou brancos. Teresina/PI, 2006 a 2015.....	60
	APÊNDICE B – Percentual de informações ignoradas ou não preenchidas para cada variável do estudo. Teresina/PI, 2006 a 2015	61

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é causada por parasitos do gênero *Leishmania*, principalmente *L. donovani* e *L. infantum* (sin. *L. chagasi*), transmitidos pela picada da fêmea de flebotomíneos (QUINNELL; COURTENAY, 2009). São parasitos intracelulares obrigatórios das células do sistema fagocítico mononuclear, sendo a forma promastigota encontrada no tubo digestivo do inseto vetor, enquanto a forma amastigota é encontrada nos tecidos dos vertebrados (BRASIL, 2014).

Os ciclos de transmissão da leishmaniose visceral podem ser caracterizado como majoritariamente zoonótico (leishmaniose visceral zoonótica - LVZ), com o cão doméstico como principal reservatório, além de alguns animais silvestres, ou antroponótico (leishmaniose visceral antroponótica - LVA) onde o reservatório hospedeiro é o ser humano (QUINNELL; COURTENAY, 2009). A LVZ ocorre predominantemente nas Américas e na região mediterrânea da Europa e África enquanto a LVA predomina no subcontinente indiano e na África.

Nas Américas, *L. infantum* é a espécie envolvida na transmissão doença (BRASIL, 2016a) (BRASIL, 2014). No Brasil, duas espécies de vetores estão relacionadas com a transmissão da doença: *Lutzomyia longipalpis*, a principal, e *Lutzomyia cruzi*, incriminada como vetor em áreas específicas dos estados do Mato Grosso e Mato Grosso do Sul (BRASIL, 2014). Na área urbana, a doença tem o cão como reservatório (*Canis familiaris*) e principal fonte de infecção, no ambiente silvestre os principais reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*) (BRASIL, 2016a).

L. longipalpis adapta-se facilmente ao peridomicílio e a variadas temperaturas, podendo ser encontrada no interior dos domicílios e em abrigos de animais domésticos (BRASIL, 2016a). Esses insetos, no Brasil, são conhecidos popularmente por mosquito-palha, tatuquira, birigui, entre outros, dependendo da região geográfica (BRASIL, 2016a).

O espectro clínico da infecção humana por *L. infantum* é amplo, variando de infecção assintomática até formas clínicas graves levando ao óbito. Na infecção assintomática, o parasito pode permanecer no organismo durante longo tempo após a infecção inicial. Assim, quando esses indivíduos desenvolvem algum tipo de imunossupressão podem apresentar quadro de LV muito além do período habitual de incubação (BRASIL, 2016a).

O período de incubação da LV pode ser de 10 dias a mais de um ano e o início da doença é geralmente gradual. Os sintomas comuns são febre, mal-estar, tremores ou calafrios, perda de peso, anorexia e desconforto no hipocôndrio esquerdo. Os sinais clínicos comuns são esplenomegalia não dolorosa, com ou sem hepatomegalia, prostração e palidez das membranas mucosas. Linfadenopatia pode estar presente e pode ser a única manifestação clínica (WHO, 2010). Também podem apresentar hipergamaglobulinemia e pancitopenia. A doença pode ser fatal se não tratada de forma adequada (BRASIL, 2016a).

A doença é mais frequente em crianças com menos de 10 anos (41,9%) e o sexo masculino é proporcionalmente o mais afetado (62,8%) (BRASIL, 2016a). A razão da maior suscetibilidade em crianças é explicada pelo estado de relativa imaturidade imunológica celular, o que pode ser agravada pela desnutrição, além de uma maior exposição ao vetor no peridomicílio (BRASIL, 2014).

O diagnóstico clínico da LV pode variar desde manifestações clínicas discretas, moderadas e graves, e deve ser suspeitado quando o paciente apresentar: febre e esplenomegalia associado ou não à hepatomegalia (BRASIL, 2014).

O diagnóstico laboratorial baseia-se em exames imunológicos, parasitológicos e moleculares. As principais técnicas utilizadas para o diagnóstico imunológico da LV são a Imunofluorescência indireta (IFAT), o teste de aglutinação direta (DAT), o teste imunocromatográfico rápido, e o ensaio imunoenzimático (Elisa) (BRASIL, 2011b; FREIRE, 2017; WHO, 2010).

Por serem técnicas de detecção de anticorpos, apresentam como limitação a não diferenciação entre infecção ativa ou passada. Essa limitação dificulta o diagnóstico da doença, pois, em áreas endêmicas para LV, indivíduos portadores de infecção assintomática ou mesmo os já tratados, podem apresentar níveis detectáveis de anticorpos (FREIRE, 2017).

O diagnóstico parasitológico é o diagnóstico de confirmação clássico onde as formas amastigotas do parasito são visualizadas no exame microscópio em material

biólogo obtido preferencialmente da medula óssea, do linfonodo ou do baço (BRASIL, 2016a). Embora a especificidade da microscopia seja alta, sua sensibilidade varia de acordo com o tecido analisado (WHO, 2010).

Atualmente os ensaios baseados na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), constituem as principais abordagens moleculares utilizadas em laboratórios e centros de pesquisas (FREIRE, 2017).

A OMS sugere que o tratamento da LV seja baseado em protocolos nacionais e regionais específicos, e as decisões terapêuticas devem se basear na relação risco-benefício individual em relação aos medicamentos, nas condições dos serviços de saúde e na prevenção da resistência aos medicamentos. Afirma ainda que uma política de país baseada em combinações de drogas parece ser a melhor estratégia para minimizar o aparecimento de resistência (WHO, 2010).

Há dois antimoniais pentavalentes disponíveis: o Stibogluconato de sódio e o antimoniato-N-metil glucamina (WHO, 2010). No Brasil, a única formulação disponível é o antimoniato N-metil glucamina, recomendado como o fármaco de primeira escolha para o tratamento da LV, exceto em algumas situações, nas quais se recomenda o uso da anfotericina B, prioritariamente em sua formulação lipossomal (BRASIL, 2016a).

Os efeitos colaterais mais comuns são a anorexia, vômitos, náusea, dor abdominal, mal estar, mialgia, artralgia, cefaleia, gosto metálico e letargia. Também podem ocorrer alterações cardiovasculares sérias, pancreatite, aumento das enzimas hepáticas, leucopenia, anemia e trombocitopenia (BRASIL, 2014).

Nos casos de recidiva da doença, o antimoniato-N-metil glucamina deve ser instituído em um segundo tratamento com a mesma dose, porém por tempo mais prolongado (no máximo 40 dias), antes de se rotular o caso como refratário ao tratamento (BRASIL, 2016a).

A coinfeção LV-HIV é uma doença emergente no Brasil e apresenta manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento distintos que a LV.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Aspectos epidemiológicos

Segundo a OMS, a leishmaniose é uma das doenças tropicais mais negligenciadas no mundo (WHO, 2010). A doença afeta as pessoas mais pobres, está associada à desnutrição, ao deslocamento da população, habitação precária, um sistema imunológico deficiente, falta de recursos financeiros e a mudanças ambientais (WHO, 2016a). A OMS estima que a cada ano ocorrem aproximadamente 50 a 90 mil casos novos de LV. Mais de 90% dos casos de LV ocorrem em sete países no mundo: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2018). Na América Latina, 96% ocorrem no Brasil (ALVAR et al., 2012).

Esses dados devem ser interpretados com cautela, já que a subnotificação é expressiva (ALVAR et al., 2012). No Sudão do Sul, por exemplo, a verdadeira incidência da LV é desconhecida por conta da precária infraestrutura de saúde, baixa disponibilidade desses serviços e sistema de vigilância e acessibilidade limitada, no qual muitas pessoas morrem antes de chegar a um centro de tratamento (RUIZ-POSTIGO et al., 2014).

Ao contrário de outros focos importantes de LV, a notificação dos casos é obrigatória no Brasil, e os dados de vigilância são os mais completos (BERN; MAGUIRE; ALVAR, 2008; BRASIL, 2014). Ainda assim, o problema da subnotificação é relevante, conforme demonstrado no estudo de Maia-Elkhoury et al. (2007), utilizando o método de captura-recaptura para estimar a subnotificação da LV, com base em dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação Hospitalar (SIH), no ano de 2003. O estudo identificou os principais indicadores epidemiológicos para este ano e os corrigiu, com base nas estimativas de casos e óbitos de LV no Brasil. Os autores constataram que o coeficiente de incidência passou de 1,7 casos por 100.000 habitantes para 2,9 casos/100.000 habitantes. Em relação aos óbitos, após recalcular a taxa de letalidade, verificou-se um aumento de 6,9% para 8,0% (MAIA-ELKHOURY et al., 2007).

No Brasil, a LV é uma doença endêmica originalmente limitada a áreas rurais do país, mas que sofreu um processo gradual de urbanização a partir da década de 1980,

quando ocorreu o primeiro surto de LV em Teresina (CERBINO NETO; WERNECK; COSTA, 2009). Os autores sugerem ainda, que o processo de emigração, de pessoas e animais domésticos, procedentes das áreas rurais desencadeou a epidemia (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990).

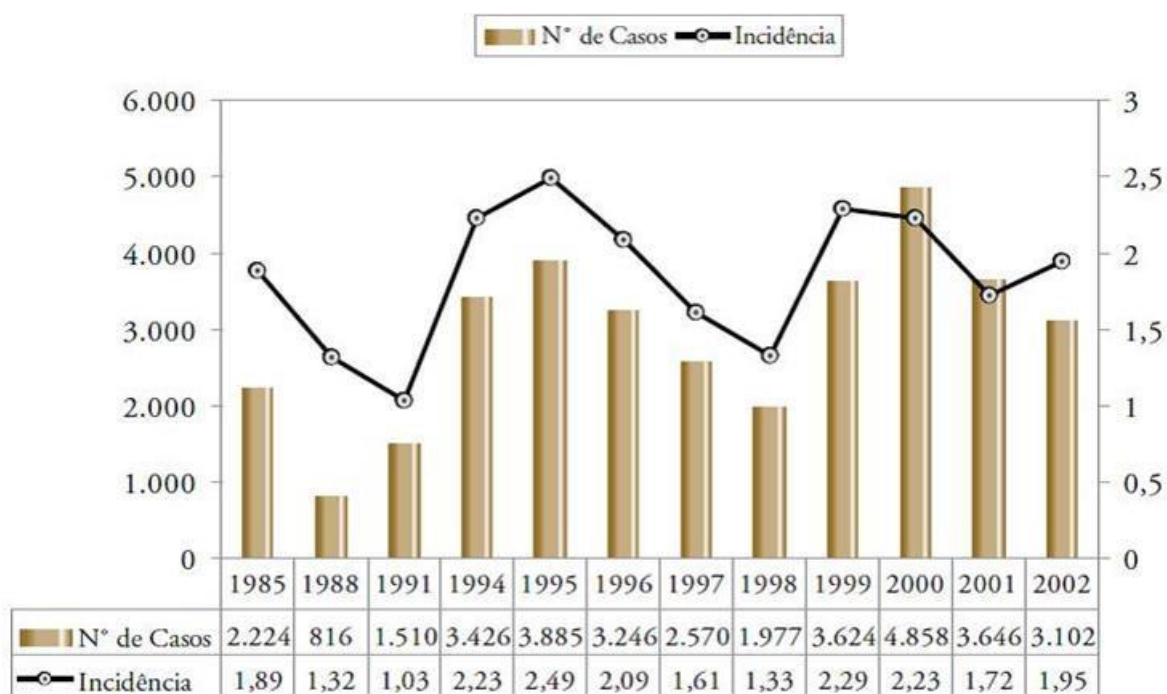
As epidemias foram descritas posteriormente em outras capitais na Região Nordeste como Natal (Rio Grande do Norte) e São Luís (Maranhão), e mais recentemente a doença também foi encontrada em outras áreas urbanas como Araçatuba e Bauru (São Paulo), Belo Horizonte (Minas Gerais), Rio de Janeiro, Fortaleza (Ceará), Campo Grande (Mato Grosso do Sul), Palmas (Tocantins), Timon (Maranhão), Santarém (Pará), Corumbá e Três Lagoas (Mato Grosso do Sul) (BRASIL, 2014; CERBINO NETO; WERNECK; COSTA, 2009).

A LV está distribuída em 21 Unidades da Federação, atingindo as cinco regiões brasileiras. Na década de 1990, aproximadamente 90% dos casos notificados de LV ocorreram na região Nordeste (BRASIL, 2016a). Em 2012, à medida que a doença se expandiu, a região Nordeste passou a ser responsável por 43% dos casos do país (BRASIL, 2016a).

Precárias condições de vida associada ao saneamento deficiente favorecem infecções de LV humana e canina em áreas urbanas (WHO, 2010). As áreas periféricas das cidades, onde a densidade da vegetação é favorável para populações de vetores e prováveis hospedeiros de reservatórios caninos silvestres, associado à desnutrição, são características de áreas geográficas conhecidas para o desenvolvimento da LV (CORREIA et al., 2007).

No período de 2003 a 2012, a média anual de casos de LV foi de 3.565 casos e a incidência de 1,9 caso/100.000 habitantes. No mesmo período, a letalidade média foi de 6,9% atingindo os maiores percentuais nos anos de 2003 (8,5%) e 2004 (8,2%) (BRASIL, 2016a).

Gráfico 1 - Número de casos e coeficiente de incidência de incidência de LV. Brasil, 1985-2002.



Fonte: COVEV/ CGDT/DEVEP/SVS/MS

Fonte: Brasil, 2014.

Entre 1985 e 2002 foram registrados 34884 casos de LV no Brasil. A taxa de incidência variou de aproximadamente 1,89 para 1,95 casos por 100.000 habitantes, entre os anos de 1988 e 2002, respectivamente (BRASIL, 2014) (Gráfico 1)

Entre 1998 e 2010 foram registrados 32.459 casos de LV, entre os 21 estados. O número médio anual de casos foi de 3.246, com uma taxa de incidência de aproximadamente 1,85 casos por 100.000 habitantes, com tendência a aumento do número de casos (Maia-Elkhoury et al., 2008).

No ano de 2014 foram notificados um total de 3.453 casos de LV no Brasil, apresentando uma taxa de incidência de 5,2 casos por 100.000 habitantes em áreas endêmicas, 65% dos casos no gênero masculino, 47% dos casos na população acima de 19 anos e uma taxa de letalidade de 9% do total dos casos (WHO, 2016b).

As áreas com transmissão de LV são classificadas de acordo com o risco epidemiológico, utilizando a média de casos nos últimos cinco anos: transmissão

esporádica ($<2,4$ casos), transmissão moderada ($\geq 2,4$ e $<4,4$ casos) e transmissão intensa ($\geq 4,4$ casos) (MAIA-ELKHOURY et al., 2008). A prioridade às medidas de controle é dada às áreas nas quais a transmissão é moderada e intensa (MAIA-ELKHOURY et al., 2008).

1.2 Coinfecção Leishmaniose visceral e HIV

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um grande problema global de saúde pública. Em 2015, havia um total 36,7 milhões pessoas vivendo com HIV em todo o mundo, com 2,1 milhões de novas infecções (UNAIDS, 2017a). O HIV está presente em praticamente todos os países e territórios. Na Ásia e no Pacífico com 5.1 milhões, leste e sul da África 19.1 milhões, leste da Europa e Ásia central 1.5 milhões, América latina e Caribe 2,0 milhões, Oriente Médio e norte da África 230 mil, África central e ocidental 6,5 milhões, Europa central e ocidental e América do Norte 2,4 milhões (UNAIDS, 2017b).

No Brasil, de 2007 até junho de 2016, foram notificados no SINAN 136.945 casos de infecção pelo HIV e de 1980 a junho de 2016, foram notificados no país 842.710 casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids). A taxa de detecção de Aids no Brasil tem apresentado estabilização nos últimos dez anos, com uma média de 20,7 casos/100 mil habitantes (BRASIL, 2016b).

As mudanças recentes nas tendências epidemiológicas das infecções por HIV e leishmaniose podem levar a um maior grau de sobreposição, maior risco de coinfecção e justificam maior atenção (ALEMAYEHU; WUBSHET; MESFIN, 2016). A coinfecção LV-HIV tem sido considerada como doença emergente em várias regiões do mundo em função da superposição geográfica das duas infecções, como consequência da urbanização das leishmanioses e da interiorização da infecção por HIV (CARVALHO et al., 2013; LINDOSO et al., 2016).

Desde o final da década de 1980, a coinfecção foi relatada em 35 países (ALEMAYEHU; WUBSHET; MESFIN, 2016; LINDOSO et al., 2016).

O primeiro caso de LV associado à infecção pelo HIV foi relatado em 1985 na Europa mediterrânea (WHO, 2010). Na região do mediterrâneo, onde a coinfecção LV-HIV é considerada hipoendêmica, foram notificados 299 casos da doença de 2001-2006 (LINDOSO et al., 2016).

No leste da África, durante o período de 2009 a 2012, a organização não governamental Médicos Sem Fronteira (MSF) tratou 1.255 casos primários de LV, dos quais 235 (18,7%) foram HIV positivos (DIRO et al., 2014). A prevalência do HIV entre casos primários de LV em outras áreas no mesmo período foram: Sudão do Sul 61/2.426 (2,5%), Sudão 19/1.455 (1,3%) e Quênia 22/1.595 (1,4%) (DIRO et al., 2014).

O HIV e a LV são doenças endêmicas em Bihar, estado localizado no leste da Índia (BURZA et al., 2014). O primeiro caso publicado da coinfeção LV-HIV foi em 1999, desde então foram relatados 89 casos com uma baixa proporção de pacientes coinfectados (0,029-0,4%) (SINGH, 2014). No entanto, ao calcular a taxa de casos de coinfeção LV-HIV/Aids para as áreas endêmicas de Bihar e Jharkhand, estes estados representam uma taxa de 6,86% dos casos de coinfeção ao ano (SINGH, 2014).

Na América Latina, o Brasil é o país com o maior número de casos notificados de LV e da coinfeção LV-HIV (LINDOSO et al., 2014). Em 2015, 257 casos (7,4%) de coinfeção LV-HIV foram notificados na América Latina, 244 casos registrados no Brasil, 12 no Paraguai e um caso na Venezuela, representando um aumento de 6% dos casos em relação a 2014, de um total de 236 casos notificados da coinfeção LV-HIV/Aids na América Latina (OPAS, 2017).

A pandemia de HIV/Aids modificou a história natural da LV. A infecção por HIV aumenta o risco de desenvolver LV entre 100 e 2.320 vezes em áreas endêmicas, reduz a probabilidade de uma resposta terapêutica e aumenta muito a probabilidade de recidiva (ALVAR et al., 2008).

Tratamento, recidiva e letalidade da coinfeção LV-HIV

A coinfeção LV-HIV geralmente resulta em respostas desfavoráveis ao tratamento, frequentes recidivas e óbitos prematuros. Existem dados escassos sobre a magnitude e os fracos resultados do tratamento da coinfeção (ALEMAYEHU; WUBSHET; MESFIN, 2016).

Em relação às manifestações clínicas, Sousa-Gomes et al. (2017) identificou diferenças entre indivíduos coinfectados LV-HIV daqueles sem a coinfeção (SOUSA-GOMES; WERNECK; ROMERO, 2017). Existem alguns relatos que apresentam

manifestações atípicas da LV (MARTINS-MELO et al., 2014), com parasitas isolados em locais incomuns (LINDOSO et al., 2016). Características clínicas atípicas, como o acometimento do trato gastrointestinal e do trato respiratório podem ser encontradas em pacientes com baixa contagem de linfócitos CD4 + (<200 células/ μ l) e os médicos devem suspeitar de LV, mesmo na ausência de sinais clássicos, como a esplenomegalia (MONGE-MAILLO et al., 2014; WHO, 2010).

O diagnóstico da LV depende de métodos clínicos e de testes laboratoriais, no entanto, em pacientes infectados pelo HIV, a sensibilidade da sorologia é muito baixa, e o diagnóstico parasitológico é o que apresenta a mais alta especificidade (LINDOSO et al., 2016; MARTINS-MELO et al., 2014). No entanto, é necessário um examinador experiente para o diagnóstico (WHO, 2010).

Em um estudo seccional sobre a comparação de testes parasitológicos, sorológicos e moleculares em pacientes coinfectados com LV-HIV, Cota et al., (2013) afirmam que o teste parasitológico é a técnica diagnóstica mais confiável no diagnóstico da coinfecção LV-HIV, com uma sensibilidade maior que 70% (COTA et al., 2013).

O IFAT e o teste rk39 apresentaram menor sensibilidade (menos de 60%) quando comparado ao teste parasitológico e o DAT exibiu um bom desempenho geral e não houve diferença significativa entre o diagnóstico de DAT ao PCR quantitativo em relação à precisão, com ambos acima de 85% (COTA et al., 2013).

O uso da reação de Montenegro deve ser desencorajado, pois é de pouca utilidade já que, na ausência de imunodeficiência adquirida, o resultado é frequentemente negativo pela imunodepressão seletiva que a infecção induz no homem (BRASIL, 2011a).

As drogas disponíveis para tratar a LV nos pacientes com HIV são mais restritas e causam efeitos colaterais graves. A Anfotericina B lipossomal é a principal droga utilizada, apresentando melhor resultados em indivíduos coinfectados com o HIV. No entanto, a dosagem é ainda um grande problema, uma vez que não existe um consenso sobre qual é a melhor escolha para diferentes populações em todo o mundo (LINDOSO et al., 2016).

No Brasil, o desoxicolato de Anfotericina B é a droga de primeira escolha em pacientes coinfectados LV-HIV. Outras drogas terapêuticas disponíveis são o antimoniato de N-metil glucamina, o isotionato de pentamidina e a Anfotericina B lipossomal (BRASIL, 2011a).

Em alguns países, combinações de drogas como a Miltefosina e a Anfotericina B têm sido utilizadas para o tratamento da coinfeção. Os antimoniais pentavalentes, embora não recomendados no tratamento da coinfeção LV-HIV por apresentar baixa eficácia e alta toxicidade, ainda continuam sendo utilizados para tratar pacientes com LV na África Oriental e América Latina (LINDOSO et al., 2016).

Uma das características no tratamento da coinfeção LV-HIV é a tendência a recidivas que ocorre em 60% dos pacientes após seis a nove meses e 90% após o tratamento para LV de 12 meses (BRASIL, 2014). Para evitar a recidiva em indivíduos com a coinfeção, pesquisas demonstraram a utilização de Anfotericina B lipossomal e a pentamidina como profilaxia secundária (LINDOSO et al., 2016).

A prevalência de pacientes coinfectados LV-HIV caiu de forma acentuada na Europa desde 1996, quando foi iniciada a terapia antirretroviral (TARV) (ALEMAYEHU; WUBSHET; MESFIN, 2016). A introdução da TARV na Europa ocasionou melhoria na qualidade de vida dos pacientes coinfectados, reduziu o número de recidivas, mortalidade e o número de novos casos de coinfeção (MONGE-MAILLO et al., 2014).

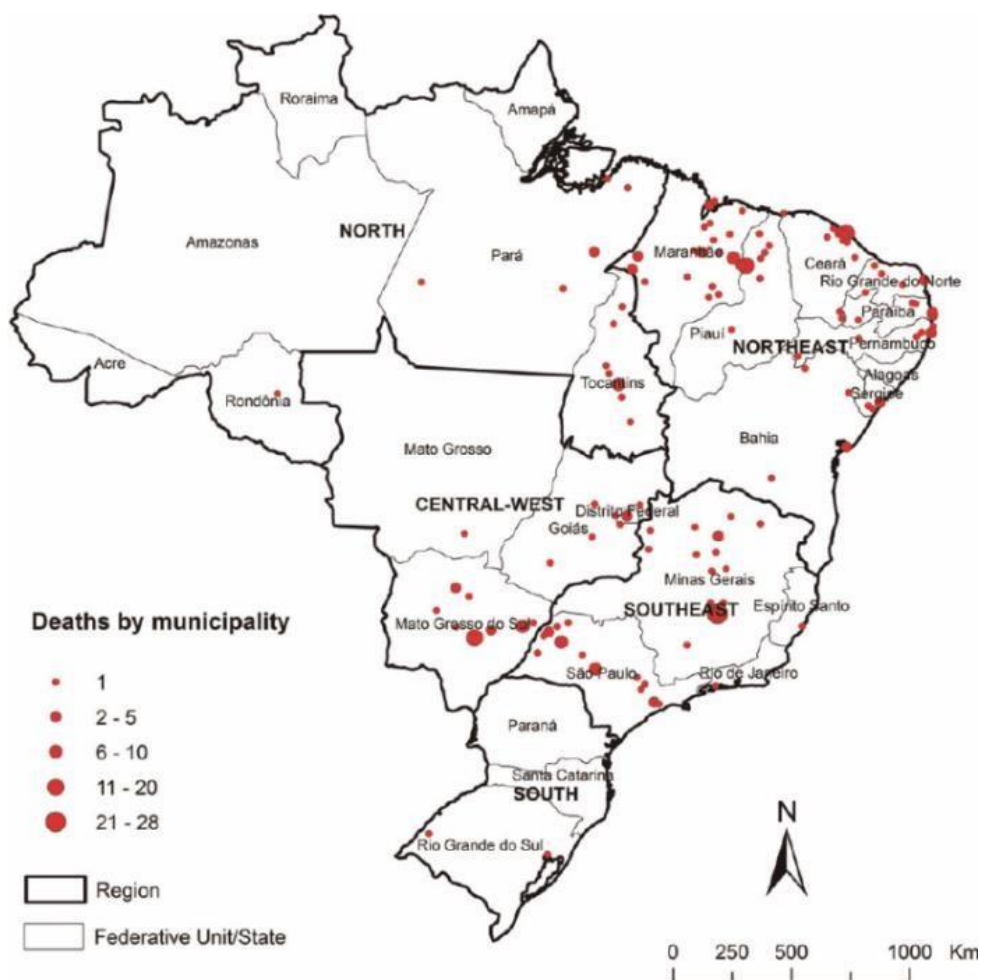
A imunossupressão é um fator importante para o desenvolvimento de LV em pacientes vivendo com HIV em áreas endêmicas para LV, ocorre quando um paciente infectado pelo HIV apresenta uma diminuição da imunidade celular, principalmente relacionada à contagem de células T CD4 +, e também para reativação de LV (LINDOSO et al., 2016).

Os achados de Távora; Nogueira; Gomes, (2015) demonstram que a baixa apresentação de níveis de CD4 foi associada a desfechos desfavoráveis no tratamento em pacientes coinfectados LV-HIV (TÁVORA; NOGUEIRA; GOMES, 2015). Além de todas as questões levantadas sobre os fatores associados à mortalidade e à recidiva nesta população, o início precoce da TARV parece ser uma medida razoável para reduzir as complicações (TÁVORA; NOGUEIRA; GOMES, 2015).

Segundo o Ministério da Saúde, a letalidade durante o primeiro episódio de LV varia de 10 a 19% e está associada com diagnóstico de Aids (BRASIL, 2014). Um estudo realizado no Brasil, identificou 272 mortes com LV e HIV mencionados no mesmo atestado de óbito, 8,2% das mortes foram relacionadas a LV e 0,2% das mortes descritas por HIV/Aids (MARTINS-MELO et al., 2014).

O aumento da mortalidade e da letalidade pela coinfeção pode ser atribuído a complicações da LV, incluindo a terapia medicamentosa, a ocorrência de outras infecções oportunistas e comorbidades e o atraso no diagnóstico da LV (MARTINS-MELO et al., 2014).

Figura 1 - Distribuição das mortes relacionadas a coinfeção LV-HIV/Aids por municípios de residência. Brasil, 2000–2011.



Fonte: Martins-Melo et al., 2014.

Transmissão da coinfeção LV-HIV

Fatores relacionados à via de infecção pelo HIV também influenciam a transmissão da leishmaniose (LINDOSO et al., 2014). Na Europa, o principal modo de transmissão do HIV é através do compartilhamento de seringas e agulhas pelos usuários de drogas (UDI) (WHO, 2010). Nas Américas a via sexual é a categoria de transmissão de HIV mais frequente entre pacientes coinfectados com LV-HIV (MAIA-ELKHOURY et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2011).

Em um estudo realizado no Rio Grande do Norte de 1990 a 2008, foram notificados 17 casos de coinfeção LV-HIV, dentre os quais todos foram infectados pelo HIV pela via sexual (NASCIMENTO et al., 2011).

No estudo de Lima et al., (2013), realizado de 1994 a 2010, em um hospital de referência na cidade de Teresina/Piauí, foram registrados dados sobre a coinfeção LV-HIV. No estudo, a principal forma de contaminação pelo vírus HIV foi a sexual (86%). Uso intravenoso de drogas e transmissão vertical correspondeu a 2,9% cada. A mortalidade ocorreu em 16,8% dos pacientes (LIMA et al., 2013).

Perfil clínico da coinfeção LV-HIV

Em relação ao perfil clínico da coinfeção LV-HIV, Lima et al., (2013), registraram dados sobre a coinfeção LV-HIV e dentre os achados, 83,2% dos pacientes eram do sexo masculino, principalmente entre 20-40 anos de idade. A maioria 84,4% vivia nas cidades. Nove crianças foram identificadas e tinham idade média de 3,6 anos (LIMA et al., 2013).

Uma metanálise sobre a coinfeção LV-HIV identificou que a maioria dos participantes também eram do sexo masculino entre 25 anos e 41 anos de idade (ALEMAYEHU; WUBSHET; MESFIN, 2016). Em outro estudo que descreveram os preditores de recidiva de LV em pacientes infectados pelo HIV, a maior proporção dos pacientes (87,7%) foram homens e jovens adultos, a idade média variou de 27 a 37 anos (COTA; SOUSA; RABELLO, 2011).

1.3 Distribuição espacial

O Geoprocessamento é definido como um conjunto de técnicas de coleta, tratamento, manipulação e apresentação de dados espaciais (BRASIL, 2006). O termo geoprocessamento é aplicado a diferentes tecnologias de manipulação e processamento de dados geográficos através de programas computacionais (MARGONARI, 2006). Dentre as tecnologias, destacam-se o sensoriamento remoto, a digitalização de dados, a automação de tarefas cartográficas, a utilização de Sistemas de Posicionamento Global (GPS) e o Sistema de Informação Geográfico (SIG) (BRASIL, 2006).

Os SIG permitem reunir uma grande quantidade de dados convencionais de expressão espacial, estruturando-os adequadamente, intensificando o tratamento integrado de seus três componentes: posição, topologia e atributos (BARCELLOS; SANTOS, 1997).

O conhecimento da estrutura e dinâmica espacial permite a caracterização do local em que ocorrem eventos de saúde. Além disso, permite o planejamento de ações de controle, alocação de recursos e a preparação de ações de emergência (BARCELLOS; BASTOS, 1996).

O impacto dos intensos fluxos migratórios pode resultar em uma dinâmica de adoecimento de difícil compreensão, no qual as modificações de hábitos e estilos de vida podem ampliar os susceptíveis e aumentar a heterogeneidade de acordo com os novos padrões individuais e coletivos do adoecimento (WERNECK; STRUCHINER, 1997).

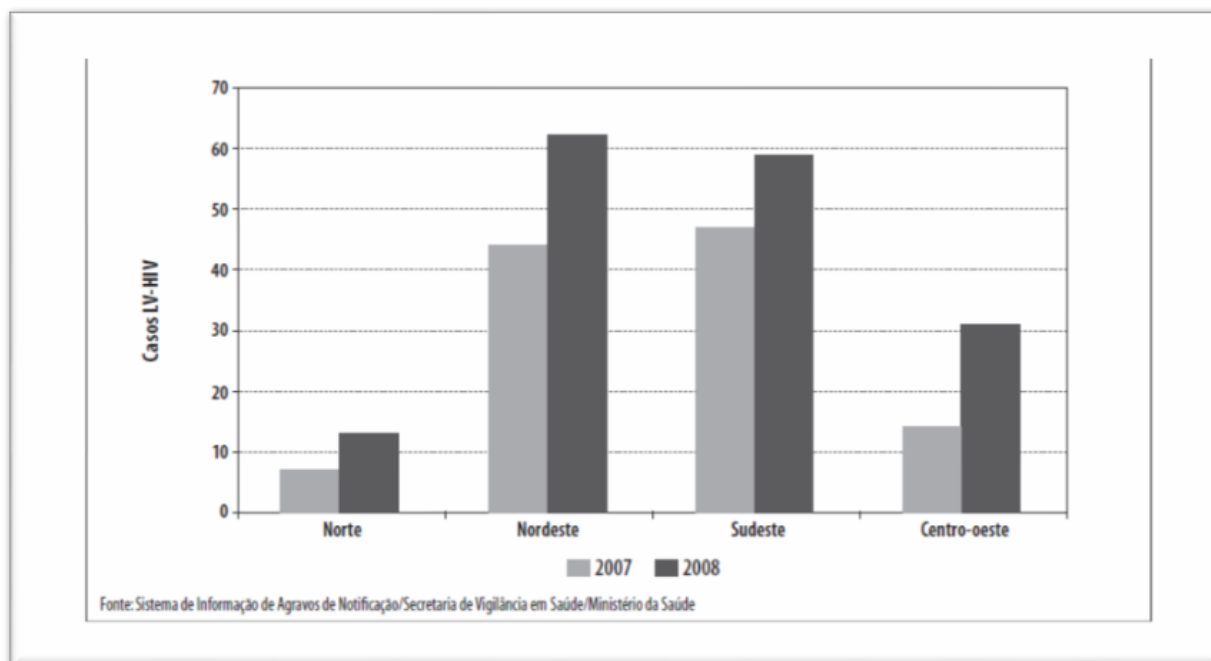
Diversos pesquisadores têm abordado o uso da análise espacial em saúde pública, possibilitando a produção de mapas de riscos espaciais e espaciais-temporais de doenças infecciosas, vetores e suas doenças transmissíveis, contribuindo para o planejamento e controle das atividades em saúde (TSEGAW et al., 2013).

Com o uso de ferramentas de análise espacial, foi possível descrever, por exemplo, a identificação de áreas com maior risco de LV na área urbana de Teresina, durante os anos de 2001-2006, a identificação de áreas mais vulneráveis à disseminação/manutenção da LV em Araguaína, Tocantins, de 2007 a 2012 e a dinâmica espacial da incidência da Aids em idosos no Rio de Janeiro, Brasil, 1997-2011 (TOLEDO et al., 2011; ALMEIDA; MEDRONHO; WERNECK, 2011; DWYER et al., 2015). A incorporação de novas tecnologias e o acesso às bases de dados secundários tem ampliado este tipo de análise (PEREIRA et al., 2015). O SIG, além de contribuir para a definição de estratégias de controle para doenças, entre elas a

LV, pode propiciar aumento na efetividade das ações de vigilância e controle dessa endemia (TOLEDO et al., 2011; ALMEIDA; MEDRONHO; WERNECK, 2011).

Compreender melhor o processo da coinfeção LV-HIV e identificar seus fatores determinantes podem facilitar a adoção de medidas eficazes de vigilância e controle da doença. A expansão das duas doenças, LV e HIV e os respectivos fenômenos da urbanização e interiorização ocorreu tanto no espaço quanto no tempo, com um aumento no número casos e mortes no Brasil (MAIA-ELKHOURY et al., 2008; SOUSA-GOMES et al., 2011).

Gráfico 2 - Casos de LV coinfectados com HIV segundo macrorregião de residência. Brasil, 2007 e 2008.



Fonte: Sousa-Gomes et al., 2011.

O SIG foi utilizado para mapear a incidência sobre coinfeção LV-HIV na Europa e permitiu a visualização, análise e monitorização da distribuição espacial dos casos de LV e HIV principalmente na Espanha, onde existia a superposição dessas duas infecções (DESJEUX; ALVAR, 2003).

Com relação à distribuição geográfica da LV-HIV no Brasil, destaca-se o estudo de Sousa-Gomes et al., (2011) com os casos de coinfeção LV-HIV distribuídos em quatro macrorregiões do país, entre 2007 e 2008: 38,1% no Nordeste, 38,1% no Sudeste, 16,2% no Centro-Oeste e na região Norte com 7,2% (SOUSA-GOMES et al., 2011). O Sistema de

Informação Regional de Leishmanioses-SisLeish/OPAS/OMS, atualiza as informações das leishmanioses nas Américas desde 2012. Nos últimos anos o SisLeish tem se consolidado e mostrado a sua importância como uma ferramenta para a vigilância das leishmanioses nas Américas, no entanto, vem se aprimorando para que os dados e informações possam ser representados de forma mais dinâmica e estar disponíveis de forma automática e detalhada para os seus usuários como também estendida ao público em geral (OPAS, 2017).

As leishmanioses e o HIV/Aids são doenças de notificação compulsória e devem ser notificadas no SINAN (BRASIL, 2016a). É importante destacar que no SINAN LV, está disponível a variável coinfeção HIV (BRASIL, 2011a).

Um estudo baseado em avaliação do SINAN de LV e bancos de dados de Aids, mostrou 176 casos de coinfeção por leishmaniose visceral e Aids, entre 2001 e 2005 (MAIA-ELKHOURY et al., 2008).

Figura 2 - Distribuição dos casos de LV coinfectados com HIV segundo município de residência. Brasil, 2007 e 2008.



Fonte: Sousa-Gomes et al., 2011.

Apesar da crescente incidência nos últimos anos, a magnitude real da coinfeção LV-HIV nas Américas é desconhecida (LINDOSO et al., 2014). Nos últimos anos, o

programa brasileiro de HIV/Aids fez um esforço notável para aumentar a cobertura do teste de HIV (BRASIL, 2015). A melhora da detecção de casos de coinfecção LV-HIV pode explicar parcialmente a tendência de crescimento da coinfecção LV-HIV atualmente observada no Brasil (BRASIL, 2011a).

No entanto, mesmo com o teste do HIV cada vez mais disponível, alcançar uma cobertura adequada da população exposta continua sendo um desafio. Além disso, a subnotificação de LV é um grande problema na maioria dos países das Américas (MAIA-ELKHOURY et al., 2007).

2 JUSTIFICATIVA

A tendência à recidiva, a alta letalidade e a toxicidade relacionadas ao tratamento dos pacientes com LV associada à infecção do HIV são de extrema relevância epidemiológica.

Teresina, capital do Piauí, foi o local de ocorrência da primeira epidemia urbana de LV nos anos de 1980 (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990) e atualmente é caracterizada como uma das regiões endêmicas no nordeste do Brasil. Em 2012, esta região foi responsável por 43,1% dos casos do país. (BRASIL, 2014).

O uso do SIG na compreensão do processo de disseminação da coinfecção LV-HIV, pode possibilitar a detecção de potenciais fatores explicativos na ocorrência de novos casos da doença no tempo e no espaço.

Sobre a realização de estudos sobre coinfecção LV-HIV no Brasil, a maioria relata o perfil clínico da coinfecção. Entre as pesquisas sobre a distribuição espacial da coinfecção LV-HIV/Aids no país, destacam-se os estudos Souza-Gomes et al., (2011), e a pesquisa de Martins Melo et al.(2014) sobre padrões epidemiológicos de mortalidade da coinfecção LV-HIV/Aids (SOUSA-GOMES et al., 2011; MARTINS-MELO et al., 2014).

Diante da magnitude do assunto e a escassez de pesquisas sobre a distribuição espacial da coinfecção da LV-HIV, torna-se necessário a compreensão dessa emergência epidemiológica. Desse modo, este estudo poderá diminuir as lacunas acerca do processo da dinâmica espacial da coinfecção LV-HIV, além de potencializar as ações de prevenção e planejamento em saúde em Teresina/PI.

3 OBJETIVO

3.1 Geral

Analisar a distribuição espacial da coinfeção LV-HIV em Teresina/PI, de 2006 a 2015.

3.2 Específicos

- Descrever e comparar a distribuição espacial da coinfeção LV-HIV e da LV sem a coinfeção HIV.
- Descrever e comparar o perfil clínico epidemiológico dos pacientes com coinfeção LV-HIV daqueles com LV sem a coinfeção.

4 METODOLOGIA

4.1 Área do estudo

O município de Teresina, capital do Estado do Piauí, ocupa uma área de 1.756 km² e atualmente possui uma população de 850,198 habitantes, e uma densidade populacional de 584,94 habitantes/km², de acordo com a estimativa para o ano de 2016 do Instituto de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2018).

A cidade é localizada entre os rios Parnaíba e Poti, a 5 ° 5'S, 42 ° 48'W. O clima é tropical, a temperatura média anual é de 27 °C. De acordo com IBGE, a cidade tem 654 setores censitários e cinco regiões geográficas, Regiões ou subdivisões (IBGE, 2016).

O município apresenta 61.6% de domicílios com esgotamento sanitário adequado, 72.3% de domicílios urbanos em vias públicas com arborização e 5.8% de domicílios urbanos em vias públicas com urbanização adequada (presença de bueiro, calçada, pavimentação e meio-fio) (IBGE, 2018). Teresina possuiu 123 bairros e possui quatro regiões administrativas: centro-norte, leste, sudeste e sul (SEMPPLAN, 2016).

Figura 3 – Mapa de Teresina/PI: (continua)

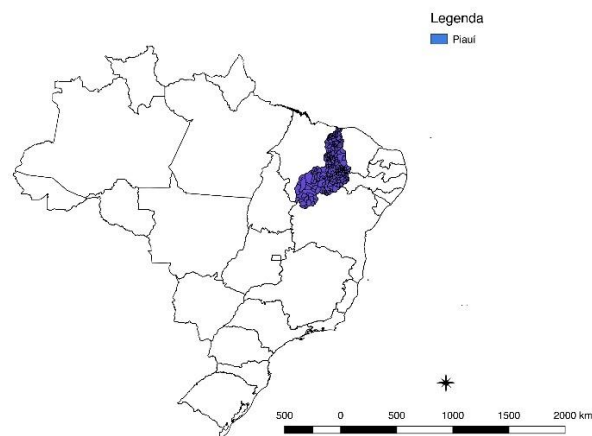
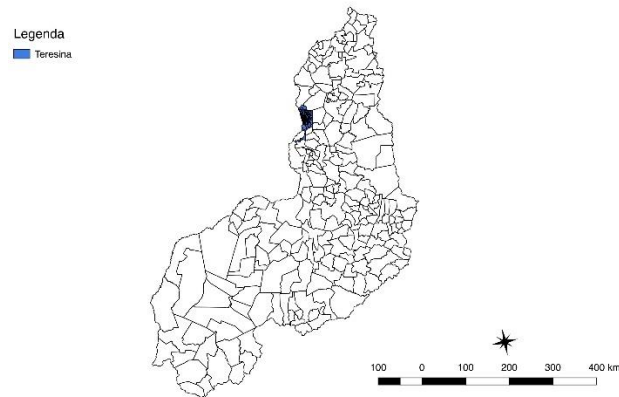


Figura 3 – Mapa de Teresina/PI: (conclusão)



Fonte: A autora, 2018

4.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo seccional desenvolvido a partir de dados espaciais, de pontos, georreferenciados para o endereço do domicílio de residência referentes aos casos de LV e LV-HIV, notificados e confirmados no SINAN LV. Também foi realizado um estudo descritivo com variáveis demográficas, clínicas e epidemiológicas do SINAN LV do período de 2006 a 2015.

4.3 População e fonte de dados

A população do estudo foi composta por todos os casos de LV notificados no SINAN, residentes no município de Teresina/PI do ano de 2006 a 2015.

O banco de dados, foi disponibilizado pelo Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis (DEVIT) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) /Ministério da Saúde (MS). Esse banco de dados possui a identificação de informações demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes notificados no SINAN LV.

A partir da ficha de notificação do SINAN LV, foi utilizado o campo 34 (Coinfecção HIV), para captação dos casos de coinfecção LV-HIV no município de Teresina/PI.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo, todos os casos notificados e confirmados no SINAN LV no período de 2006 a 2015. Foram excluídos do estudo os casos não preenchidos (em branco) do subcampo 34 (Coinfecção HIV) da ficha de notificação do SINAN LV, no período do estudo, para a avaliação dos casos de coinfecção LV-HIV.

4.5 Processamento e análise estatística dos dados

Análise dos dados espaciais para dados de pontos

A técnica de dados de pontos foi utilizada para a avaliação e magnitude da distribuição dos casos de coinfecção LV-HIV e da LV no município de Teresina/PI.

Foram utilizadas as seguintes análises e estatísticas: Mapas de intensidade de *Kernel*, Mapa com o cluster da estatística Scan de Kulldorf, estatística da Razão de Distância do Vizinho mais Próximo (RDVMP) e estatística Scan de Kulldorf.

Para as análises espaciais utilizou-se o Sistema de Referência de Coordenadas (SRC) EPSG: 32623, WGS 84/ UTM zone 23N. Optou-se por excluir os dados localizados na zona rural de Teresina, devido a maior concentração dos casos de LV na área urbana do município.

Mapas de intensidade de Kernel

A estimativa *Kernel* é uma técnica de interpolação exploratória que gera uma superfície de densidade para a identificação visual de “áreas quentes” (BARCELLOS, SILVA, ANDRADE in BRASIL, 2007). É considerada um dos principais testes estatísticos para detecção de aglomerados em análise espacial (GATRELL, 1996).

Os métodos de alisamento do *kernel* são eficazes meios de visualizar padrão espacial quando há grandes números de eventos, pois permitem a visualização tanto da distribuição espacial quanto da densidade de eventos (PFEIFFER, 2008).

A contagem de todos os pontos dentro de uma região de influência é realizada pelo estimador de intensidade de *Kernel*, que pondera os pontos pela distância de cada um à localização de interesse (CÂMARA; CARVALHO, 2002).

A estimativa é calculada:

$$\hat{\lambda}_{\tau}(u) = \frac{1}{\tau^2} \sum_{i=1}^n k\left(\frac{d(u_i, u)}{\tau}\right), d(u_i, u) \leq \tau$$

Seus parâmetros básicos são:

τ - raio de influencia ou largura da banda

k- função de estimação de *Kernel* /função de interpolação

d- distância entre a posição e a i-énésima amostra

u- indica a parte central da área

u_i - local do ponto

λ - estimativa da função intensidade.

Foram desenvolvidos mapas de intensidade de *Kernel* para casos de LV-HIV e casos de LV para o período do estudo. Foi aplicado um raio de 800 metros. Utilizou-se o complemento “mapa de calor” do *software* QGIS versão 2.18.

- Método Scan de Kulldorf

Esta técnica estatística de varredura do espaço foi implementada por Kulldorff, em um programa de detecção de *cluster* (SaTScan), que indica a localização espacial de possíveis aglomerados e utiliza inferências estatísticas desta área por meio de mapa. Para cada local, é construída uma série de círculos de raios variados. A hipótese alternativa do teste é que existe um risco elevado de doença dentro do círculo comparado com o externo. Esta metodologia detecta clusters espaço-temporais, temporais ou puramente espaciais, aplicando vários modelos de probabilidade (KULLDORFF, 1997).

A função de verossimilhança é maximizada para todas as janelas no qual a máxima verossimilhança é considerada como o aglomerado mais provável, isto é, o aglomerado com a menor probabilidade de ter ocorrido ao acaso. A razão de verossimilhança para essa janela constitui o teste da razão da máxima verossimilhança. Essa distribuição sob a hipótese nula é obtida por meio de numerosas repetições aleatórias de replicações do teste geradas sob a hipótese nula (BARCELLOS, SILVA, ANDRADE in BRASIL, 2007).

Função de verossimilhança utilizando o modelo de Bernoulli:

$$LR(z) = \frac{\left(\frac{c_z}{n_z}\right)^{c_z} \left(\frac{n_z - c_z}{n_z}\right)^{n_z - c_z} \left(\frac{C - c_z}{N - n_z}\right)^{C - c_z} \left(\frac{(N - n_z) - (C - c_z)}{N - n_z}\right)^{(N - n_z) - (C - c_z)}}{\left(\frac{C}{N}\right)^c \left(\frac{N - C}{N}\right)^{N - C}} \cdot I\left(\frac{c_z}{n_z} > \frac{C - c_z}{N - n_z}\right),$$

Onde:

C - Número total de casos

c - Número de casos observados dentro da janela z

n - Número de observações (casos e controles) dentro da janela z

N - Número total de observações (casos e controles) em toda a região do estudo

A estatística espacial Scan pode ser realizada pelos modelos probabilísticos de Bernoulli e Poisson. O modelo de Bernoulli possui cada unidade de medida que pode ter o status de caso ou não caso. Já no modelo de Poisson, os eventos em cada área são vistos como distribuído conforme o grupo sob risco conhecido (BARCELLOS; SILVA; ANDRADE in BRASIL, 2007).

A estatística espacial Scan foi realizada pela função “spscan.test” do pacote “smacpod” do software R, versão 3.4.1.

O mapa com o resultado do centroide do *cluster* significativo e o raio da sua janela, dos casos de LV-HIV detectado pela estatística Scan de Kulldorf, foi gerado através do programa QGIS versão 2.18. Foram utilizadas 100 simulações e um raio de 651,83 metros.

- Estatística da Razão de Distância do Vizinho mais Próximo (RDVMP)

A estatística da RDVMP indica o grau em que uma observação se afasta de um padrão aleatório esperado, elimina o efeito de escala e pode ser usado para comparar padrões de variedade (ROSSABACHER, 1986).

A estatística compara a distância média do outro ponto mais próximo (vizinho mais próximo) com uma distância esperada espacialmente aleatória, dividindo a distância média empírica da vizinha mais próxima pela distância aleatória esperada (o índice do vizinho mais próximo) (LEVINE, 2002).

A estatística (R) dos vizinhos mais próximos representa o grau de onde parte a observação até uma distribuição aleatória onde o $\bar{ra}$ é a média das distâncias observadas entre os vizinhos mais próximos e o $\bar{re}$ é a média da distância observada em uma distribuição aleatória.

$$R = \frac{\bar{ra}}{\bar{re}}$$

Os valores possíveis de R varia de 0,00 (aglomeração máxima), passando por 1,00 (um padrão aleatório) até 2.15 (estrutura hexagonal) (ROSSABACHER, 1986).

Esse procedimento foi realizado pela função “nni” do pacote “spatialEco” do *software* R, versão 3.4.1.

4.6 Técnicas utilizadas para o estudo descritivo

Variáveis sociodemográficas:

- Idade.
- Sexo: masculino, feminino e ignorado ou em branco.
- Raça/Cor: branca, preta, amarela, parda, indígena e ignorada ou em branco.
- Zona de residência: urbana, rural, periurbana e ignorada ou em branco.

Variáveis clínicas e laboratoriais:

- Manifestações clínicas (sim, não e ignorado ou em branco): febre, fraqueza, emagrecimento, tosse e/ou diarreia, aumento do baço, aumento do fígado, edema, palidez, quadro infeccioso, fenômenos hemorrágicos, icterícia.
- Coinfecção HIV: sim, não e ignorado ou em branco.
- Diagnóstico parasitológico: positivo, negativo, não realizado e ignorado ou em branco.
- Diagnóstico imunológico (IFI): positivo, negativo, não realizado e ignorado ou em branco.

Variáveis de classificação, tratamento e conclusão do caso:

- Critério de confirmação: laboratorial e clinicoepidemiológico.
- Tipo de entrada: caso novo, recidiva, e ignorado ou em branco.
- Droga inicial administrada: antimoniato pentavalente, anfotericina B, pentamidina, anfotericina b lipossomal e ignorada ou em branco.
- Evolução do caso: cura, óbito e ignorado ou branco.

Os dados demográficos, clínicos e epidemiológicos foram obtidos a partir da ficha de notificação/investigação de LV. Foi realizada uma análise de completitude dessas variáveis.

As diferenças no perfil demográfico, clínico e epidemiológico e o desfecho de coinfeção, foram analisadas para cada uma das variáveis selecionadas por meio do teste qui quadrado e do teste t de Student (utilizado somente para a diferença de médias das idades e o desfecho de coinfeção) e seus respectivos p valor com alfa de 5%.

Para o cálculo da incidência da coinfeção LV-HIV, foi dividido o número de casos de LV-HIV pela estimativa populacional de Teresina para cada ano de estudo. Para o cálculo da incidência da LV, foi dividido o número de casos de LV pela estimativa populacional de Teresina para cada ano de estudo.

Para o cálculo da letalidade da coinfeção LV-HIV, foi dividido o número de óbitos por LV-HIV pelo total de casos LV-HIV. Para o cálculo da letalidade da LV, foi dividido o número de óbitos por LV pelo total de casos LV para cada ano de estudo.

Para o cálculo da proporção entre os casos de LV-HIV e LV, foi dividido o número de casos de LV-HIV pelo número de casos de LV para cada ano de estudo.

As análises estatísticas foram realizadas no *software* Stata 12.0.

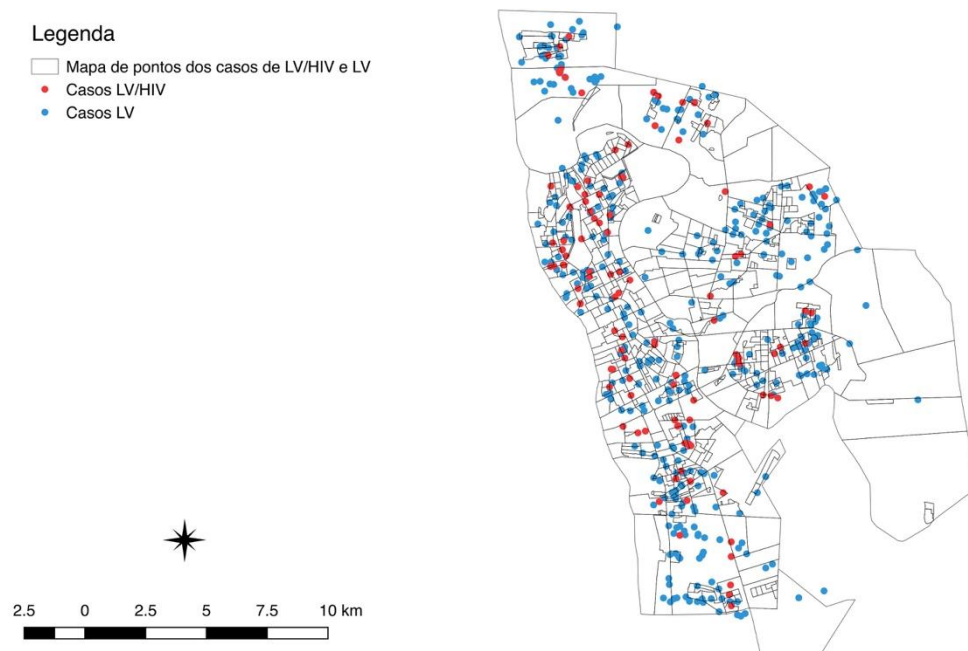
4.7 Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Social-IMS da Universidade Estadual do Estado do Rio de Janeiro- UERJ (CEP-IMS) e aprovado (CAEE:77763317.1.0000.5260)

5 RESULTADOS

Foram reportados um total de 737 casos de LV no banco de dados fornecido pelo MS, no município de Teresina/PI, durante o período de 2006 a 2015. Desse total, 143 casos foram de coinfecção LV-HIV (19,4%), 488 eram casos de LV sem HIV (66,2%) e 106 casos foram classificados como ignorados ou brancos no campo coinfecção LV-HIV. Foram georreferenciados 82,77% dos casos notificados no SINAN.

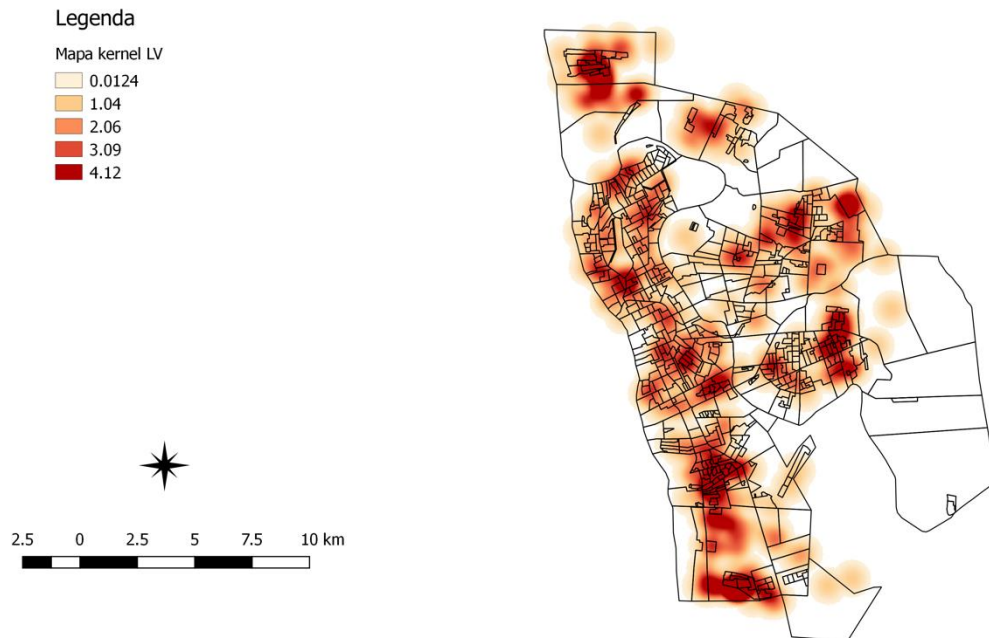
Figura 4 – Mapa de pontos dos casos de coinfecção LV-HIV e casos de LV em Teresina/PI, 2006 a 2015.



Fonte: a autora, 2018.

A figura 4 apresenta a distribuição dos dados de pontos para casos de LV-HIV e casos de LV. Os casos de LV estão distribuídos por todas as Regiões Administrativas (RA) de Teresina, centro-norte, sul, leste e somente alguns bairros da região sudeste. Os casos de LV-HIV também podem ser vistos em todas as RA de Teresina, porém estão mais concentrados na entre a região centro-norte e sul.

Figura 5 – Mapa de intensidade de *Kernel* dos casos de LV. Teresina/PI, 2006 a 2015.



Fonte: a autora, 2018.

O mapa de intensidade de *Kernel* para os casos de LV apresentam maiores intensidades de casos nas RA centro-norte, sul e à leste da RA sudeste. Baixas intensidades de casos são visualizadas na RA leste e nas áreas periféricas da RA sul (Figura 5).

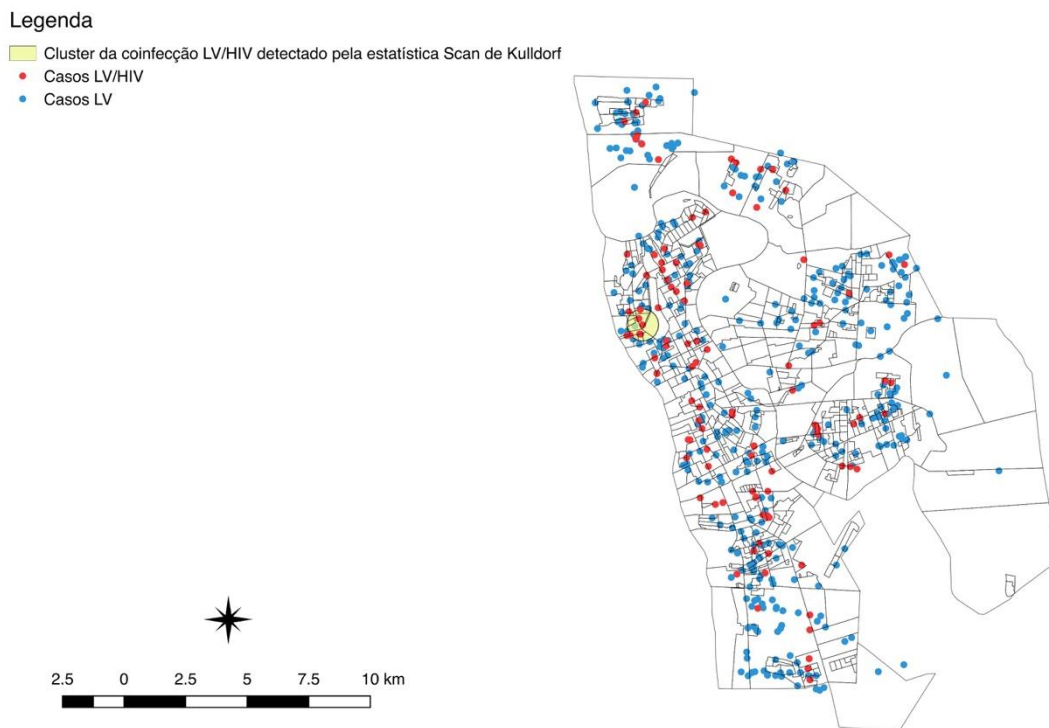
Figura 6 – Mapa de intensidade de *Kernel* dos casos de LV-HIV. Teresina/PI, 2006 a 2015.



Fonte: a autora, 2018.

Na figura 6, observamos áreas de maior intensidade de casos de LV-HIV na RA centro-norte, sul e à oeste da RA sudeste. Baixas intensidades de casos de LV-HIV são visualizadas na RA leste e nas áreas periféricas da RA sul.

Figura 7 – *Cluster* dos casos de LV-HIV detectado pela estatística Scan de Kulldorf. Teresina/PI, 2006 a 2015.



Fonte: a autora, 2018.

A RA norte foi a região que apresentou o *cluster* mais significativo após a realização da estatística Scan de Kulldorlf (Tabela 1). O teste estatístico apresentou um aglomerado 3,3 maior entre casos de coinfeção LV-HIV em relação aos casos de LV e um risco relativo 3,47 maior de casos de LV-HIV comparado aos casos de LV.

Tabela 1 - Resultado do teste Scan de Kulldorf dos casos de coinfeção LV-HIV. Teresina/PI, 2006 a 2015.

Latitude	Longitude	Raio	N. casos observados	N.casos esperados	Obs/Esp	RR	LLR	p
74,0857	94,3972	651,83m	9	2,73	3,3	3,47	8,11	0,04

Fonte: a autora, 2018.

Em relação à estatística RDVMP, o teste aponta uma maior proximidade espacial dos casos de coinfeção LV-HIV (347,49 metros), como apresentado na Tabela 2, em relação

aos casos de LV (1.984,37 metros), apresentados na Tabela 3, e um valor do teste de 0,63 para coinfeção LV-HIV e de 0,86 para os casos de LV.

Tabela 2 - Resultado da RDVMP dos casos de coinfeção LV-HIV. Teresina/PI, 2006 a 2015.

RDVMP	distância média observada	distância média esperada	z	p
0,63	347,49	555,24	-8,13	<0,001

Fonte: a autora, 2018.

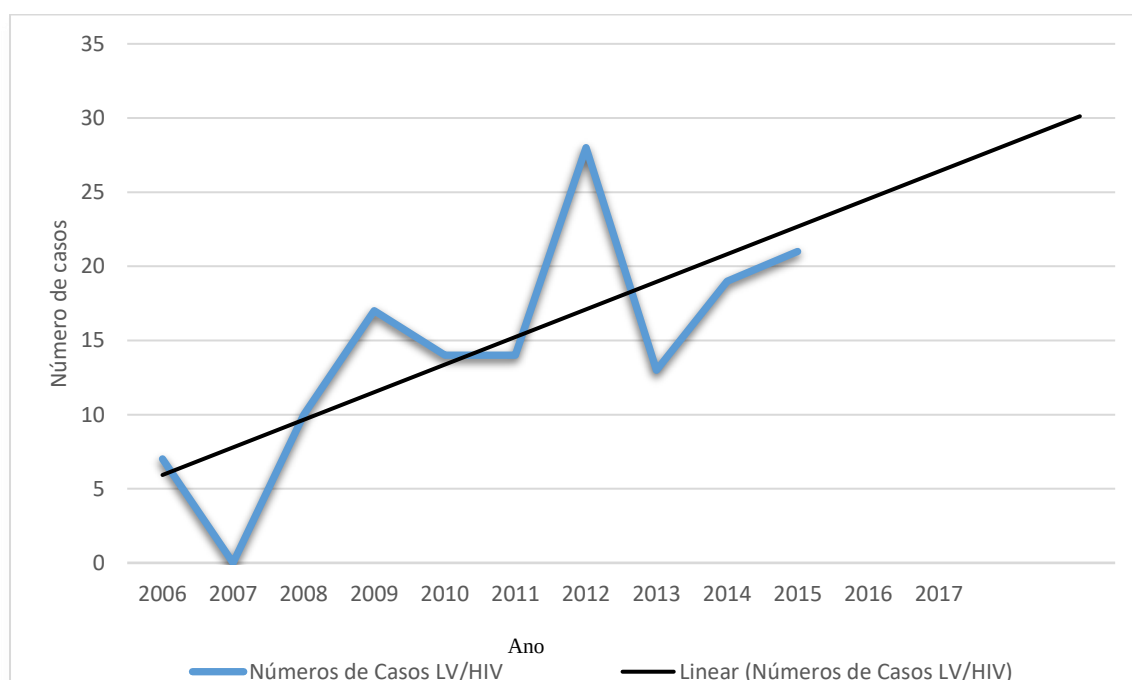
Tabela 3 - Resultado da RDVMP dos casos de LV. Teresina/PI, 2006 a 2015.

RDVMP	distância média observada	distância média esperada	z	p
0,86	1.984,37	2.312,70	-5,38	<0,001

Fonte: a autora, 2018.

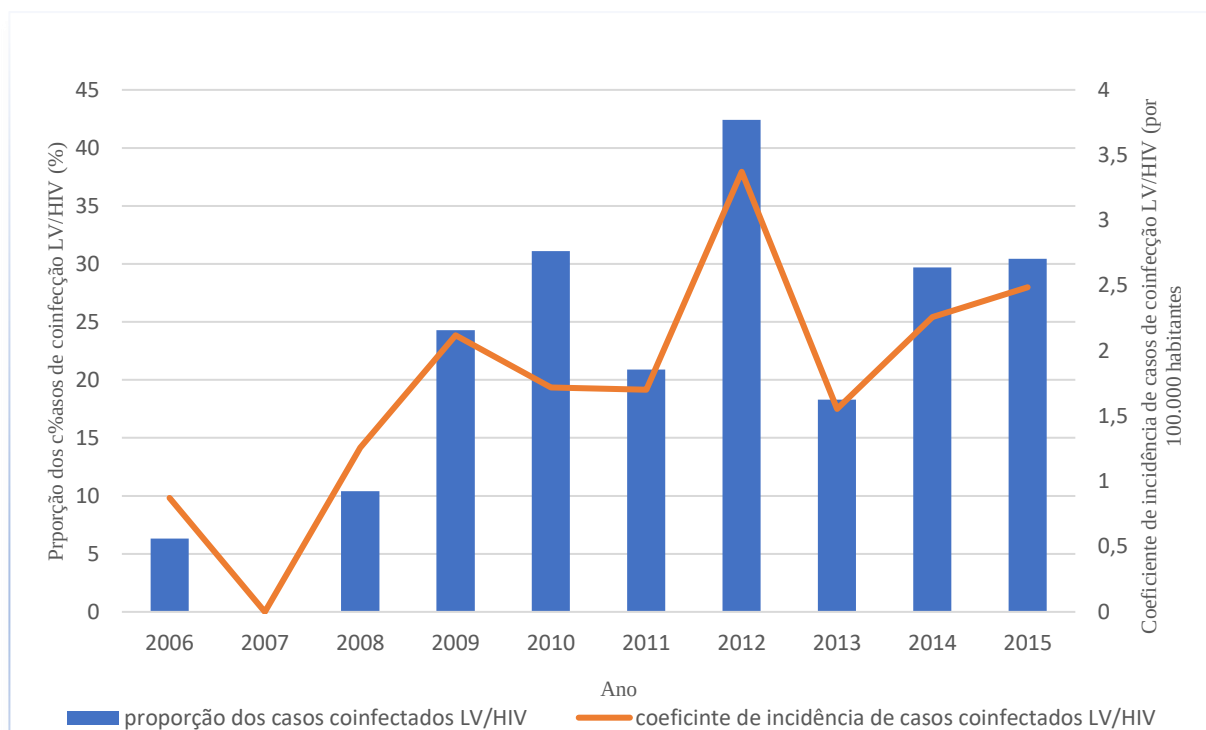
O gráfico 3 apresenta uma tendência linear projetada para os casos de LV-HIV, para mais dois anos, e o número de casos de coinfeção no período de 2006 a 2015. O gráfico sugere uma tendência linear ascendente no número de casos de coinfeção LV-HIV.

Gráfico 3 - Série histórica e tendência linear prospectiva dos casos de coinfeção LV-HIV segundo ano de notificação. Teresina/PI 2006 a 2015.



Fonte: a autora, 2018.

Gráfico 4 – Proporção e incidência dos casos de coinfeção LV-HIV segundo ano de notificação. Teresina/PI, 2006 a 2015.



Fonte: a autora, 2018.

O gráfico 4 corresponde a proporção e incidência dos casos de LV-HIV no período de 2006 a 2015. O ano de 2012 aponta maior proporção da coinfeção LV-HIV em relação a LV sem infecção pelo HIV (42,42%). O coeficiente de incidência também apresenta maior taxa neste mesmo período, 3,37 casos por 100.000 habitantes.

Em 2013, observa-se acentuada queda da proporção e do coeficiente de incidência da coinfeção LV-HIV, 18,31% e 1,55 casos por 100.000 habitantes respectivamente, seguidos de elevação das duas medidas para os anos de 2014 e 2015.

Destaca-se nesta evolução temporal, a proporção de 6,31%, em 2006 para 30,43% em 2015, e o coeficiente de incidência de 0,87 casos para 2,49 casos por 100.00 habitantes, 2006 e 2015, respectivamente.

Tabela 4 - Características demográficas dos casos de coinfeção LV-HIV e não coinfeção HIV. Teresina/PI, 2006 a 2015.

Características	Coinfectados LV-HIV		Não-Coinfectados		p
	Frequência (total)	%	Frequência (total)	%	
Idade^a (média e desvio padrão)	(38,09) (11,79)		(16,56) (21,63)		<0,001
Faixa etária^b					<0,001
<=10	05(143)	3,50	306 (486)	62,96	
>10-20	02 (143)	1,40	21(486)	4,32	
>20-40	91(143)	63,64	79(486)	16,26	
>40-60	38(143)	26,57	56(486)	11,52	
>60	07(143)	4,90	24(486)	4,94	
Sexo^b					<0,001
Feminino	25(143)	17,48	184(488)	37,70	
Masculino	118(143)	82,52	304(488)	62,30	
Raça/Cor^b					0,558
Branca	01(142)	0,70	11(486)	2,28	
Preta	02(142)	1,41	06(486)	1,24	
Amarelo	00(142)	0,00	02(486)	0,41	
Parda	139(142)	97,89	463(486)	96,06	
Indígena	00(142)	0,00	00(486)	0,00	
Zona de residência^b					0,155
Urbana/periurbana	136(143)	95,10	426(473)	90,45	
Rural	07(143)	4,90	45(473)	9,55	

a- Para a variável idade foi realizado o teste t de Student para diferença de médias populacionais.

b- Para as demais variáveis foi realizado o teste qui quadrado.

Fonte: a autora, 2018.

A Tabela 4 apresenta as características demográficas para os dois grupos da análise. O grupo de coinfectados LV-HIV apresentou a maior média de idade, 38,09 anos (desvio padrão de $\pm 11,79$), enquanto no grupo dos não coinfectados a média de idade foi de 16,56 anos (desvio padrão de $\pm 21,63$).

O sexo masculino correspondeu a 82,52% nos pacientes coinfectados e 62,30% dentre os pacientes sem coinfeção. Os resultados apresentaram a razão por sexo masculino e feminino de 4,72:1 entre os casos de coinfeção e 1,65:1 entre os casos sem coinfeção. Apesar de não apresentar significância estatística para raça/cor e zona de residência, os casos entre os pardos e moradores da zona urbana/periurbana representaram a maioria (97,89% e 95,10% respectivamente) entre os coinfectados e (96,06% e 90,45% respectivamente) nos pacientes somente com LV.

Com relação à faixa etária, os casos de coinfeção LV-HIV concentra-se entre os maiores de 20 até os 40 anos 63,64%, enquanto o predomínio da idade no grupo dos pacientes sem coinfeção HIV, prevalece entre os menores e/ou iguais a 10 anos (62,96%).

Tabela 5 - Aspectos clínicos dos casos de coinfeção LV-HIV e não coinfeção HIV. Teresina/PI, 2006 a 2015.

Características	Coinfectados LV-HIV		Não-Coinfectados		
	Frequência (total)	%	Frequência (total)	%	p
Manifestação clínica febre					
Febre	133(143)	93,01	475(488)	97,34	0,015
Fraqueza	128(142)	89,51	384(487)	78,69	0,002
Emagrecimento	88(141)	61,54	147(486)	30,12	<0,001
Tosse	43(141)	30,07	132(484)	27,05	0,453
Esplenomegalia	103(139)	72,03	420(483)	86,07	<0,001
Hepatomegalia	70(139)	48,95	292(481)	59,84	0,029
Edema ^c	16(136)	11,19	29(405)	5,94	0,093
Palidez ^c	106(135)	74,13	323(405)	66,19	0,759
Infecção secundária ^c	41(133)	28,67	80(402)	16,39	0,009
Fenômenos hemorrágicos ^c	16(134)	11,19	20(404)	4,10	0,005
Icterícia ^c	06(135)	4,20	34(403)	6,97	0,126
Tipo de entrada					0,001
Caso novo	117(135)	86,97	385(406)	94,83	
Recidiva	18(135)	13,33	21(406)	5,17	
Evolução					0,066
Cura	116 (131)	88,55	399(427)	93,44	
Óbito	15(131)	11,45	28(427)	6,56	

c- Variáveis presentes somente no banco de LV dos anos entre 2007 e 2015.

Fonte: a autora, 2018.

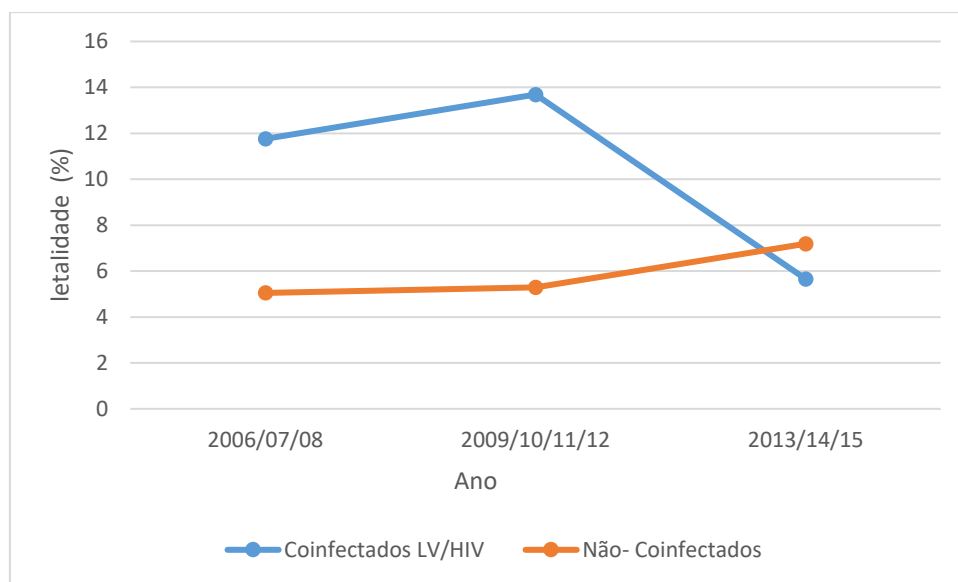
No que se refere às diferenças entre as manifestações clínicas, no grupo dos coinfectados LV-HIV fraqueza, emagrecimento, infecção secundária e fenômenos hemorrágicos foram mais frequentes (89,51%, 61,54%, 28,17%, 11,19% respectivamente) em relação aos indivíduos com LV sem a infecção por HIV, no qual prevaleceram febre (97,34%), esplenomegalia (86,07%) e hepatomegalia (59,84%) .

As variáveis tosse (0,453), edema (0,093), palidez (0,759) e icterícia (0,126) não apresentaram significância estatísticas entre os grupos.

Quanto ao tipo de entrada no tratamento da LV, o grupo de pacientes com a coinfeção LV-HIV apresentou maior percentual de recidiva em relação aos pacientes não

coinfectados, 13,33% e 5,17%, respectivamente. No que diz respeito aos casos novos, 94,83% eram em pacientes não coinfectados, 86,97% nos pacientes coinfectados.

Gráfico 5 - Letalidade dos casos LV-HIV e casos com casos de LV. Teresina/PI, 2006 a 2015.



Fonte: a autora, 2018.

No período total do estudo, 11,45% dos pacientes com coinfecção LV-HIV evoluíram para óbito, letalidade de aproximadamente o dobro do percentual dos pacientes sem coinfecção HIV (6,56%).

O gráfico 5 apresenta uma série temporal do período de 2006 a 2015, agrupados nos 3 primeiros e últimos anos e um consolidado de 4 anos no meio desse período. Observa-se que nas duas primeiras sequências anuais, a letalidade entre os coinfectados LV-HIV é aproximadamente o dobro do grupo sem coinfecção (11,76% e 5,05%) no primeiro período e (13,69% e 5,29%) no segundo período, respectivamente.

Porém, nos últimos anos, há uma acentuada queda da letalidade entre os indivíduos com coinfecção LV-HIV, de 13,69% para 5,66% e discreta elevação nos casos de LV sem a infecção pelo HIV.

A tabela 6 aponta que dentre os exames laboratoriais, somente o diagnóstico parasitológico apresentou significância estatística, os pacientes coinfectados com 87,79% e os não coinfectados com 70,98%. Já o diagnóstico imunológico (IFI) foi mais frequente nos pacientes sem a coinfecção pelo HIV 62,24%.

A Anfotericina, nas apresentações Anfotericina B desoxicolato e Anfotericina b lipossomal, foi a primeira escolha em aproximadamente 2/3 dos tratamentos dos coinfectados

(31,69% e 30,28%), respectivamente, seguida do uso do Antimoniato Pentavalente (30,99%). Entre os pacientes com LV sem coinfeção HIV, o antimoniato pentavalente foi a droga mais utilizada (66,74%), seguido pela Anfotericina b (20,25%) e a Anfotericina b lipossomal (10,95%).

Tabela 6 - Procedimentos diagnósticos e terapêuticos dos casos de coinfeção LV-HIV e não coinfeção HIV. Teresina/PI, 2006 a 2015.

Características	Coinfectados LV-HIV		Não-Coinfectados		p
	Frequência (total)	%	Frequência (total)	%	
Diagnóstico parasitológico					<0,001
Positivo	115(131)	87,79	291(410)	70,98	
Negativo	16(131)	12,21	119(410)	20,02	
Diagnóstico imunológico (IFI)					0,701
Positivo	23(39)	58,97	122(196)	62,24	
Negativo	16(39)	41,03	74(196)	37,76	
Droga inicial administrada					<0,001
Antimoniato Pentavalente	44(142)	30,99	323(484)	66,74	
Anfotericina b	45(142)	31,69	98(484)	20,25	
Pentaminida	0(142)	0,00	01(484)	0,21	
Anfotericina b lipossomal	43(142)	30,28	53(484)	10,95	
Outras	07(142)	4,93	04(484)	0,83	
Não utilizada	03(142)	2,11	05(484)	1,03	
Critério de confirmação					0,094
Laboratorial	125(136)	91,91	352(407)	86,49	
Clinico-epidemiológico	11(136)	8,09	55(407)	13,51	

Fonte: a autora, 2018.

Do total dos casos confirmados, os dois grupos apresentaram o caso encerrado por critério laboratorial, 91,91% nos pacientes coinfectados e 86,49% nos pacientes sem coinfeção HIV.

6 DISCUSSÃO

As análises espaciais deste estudo, identificaram que a população LV-HIV apresenta um padrão semelhante de distribuição geográfica relacionado ao da população somente com LV. Com base nos mapas de intensidade de *Kernel* dos casos de coinfeção LV-HIV e LV, foi possível visualizar a intensidade dos casos através de uma superfície contínua.

O mapa de intensidade de *Kernel* para os casos de LV apresentam maiores intensidades de casos nas áreas na RA centro-norte, sul, sudeste e na RA leste. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Almeida; Werneck; Medronho (2011), onde foram identificados maiores risco de transmissão para LV nos setores censitários periféricos localizados nas regiões norte, leste e sul de Teresina de 2001 a 2006, através da razão de *kernel* (ALMEIDA; WERNECK; MEDRONHO, 2011).

Ainda segundo os autores, as taxas de incidência de LV estão espacialmente correlacionados com indicadores socioeconômicos e demográficos, indicando associação da doença a condições de vida precária (ALMEIDA; WERNECK; MEDRONHO, 2011). Esses dados são confirmados por Werneck et al. (2002), quando afirmam que os casos de LV possuem como características para o favorecimento da infecção, em Teresina/PI, viver em regiões com precárias condições socioeconômicas, locais com vegetação densa e possuir cães infectados pela *Leishmania* (WERNECK et al., 2002).

Com relação ao mapa de intensidade de *Kernel* para os casos de LV-HIV, as maiores intensidades foram visualizadas na RA sul, sudeste e na RA norte. Já a estatística Scan de kulldorf detectou a presença do *cluster* mais significativo, na RA norte. Esse dado pode ser associado ao padrão de distribuição espacial da infecção HIV em Teresina, porém não há estudos disponíveis na literatura sobre a distribuição espacial dos casos de HIV/Aids em Teresina.

Levanta-se a hipótese da maior agregação dos casos de LV-HIV por supor uma forte conexão entre essa população, fortalecendo a hipótese de ser uma população diferente dos casos de LV sem infecção por HIV e, na verdade, pertencer a um subgrupo dos casos de HIV/Aids. Essa característica de agregação dos casos HIV/Aids é descrita por Parker e Camargo (2010), quando atribuem a vulnerabilidade do HIV/Aids à violência, gênero, discriminação sexual e pobreza e ao deslocamento espacial desses indivíduos, geralmente localizado nas periferias das áreas urbanas (PARKER; CAMARGO; KENNETH, 2010).

Barbosa et al. (2000), também afirmam que na epidemia do HIV existe especificidades que caracterizam sua transmissão de uma forma não aleatória. Os autores reiteram os comportamentos individuais dessa população, desempenham papel importante na transmissão do HIV (BARBOSA et al., 2000).

De acordo com o artigo de Périssé e Nery (2007), a análise de redes sociais é uma investigação que permite avaliar a influência que as conexões entre as pessoas têm na transmissão de determinada doença (PÉRISSÉ; NERY, 2007).

Em relação à diferença entre essas duas populações, seguindo a hipótese da infecção pelo vírus HIV ser determinante para adquirir LV, essa coinfeção de ambas as doenças pode ser favorecida, de forma espacial, por Teresina ser uma área endêmica para LV e pela população HIV possuir como característica clínica a imunossupressão causada pela doença. Nesse sentido, o conhecimento da estrutura espacial da infecção HIV/Aids em Teresina/PI é fundamental para uma melhor compreensão da sua dinâmica de transmissão.

A escassa literatura sobre esse mecanismo populacional da coinfeção LV-HIV, reforça a necessidade da integração entre os programas de HIV/Aids e LV, assim como um maior investimento na detecção e tratamento precoce, em áreas de alta transmissibilidade para LV, através do aconselhamento e testagem para o vírus HIV.

No que se refere aos casos de coinfeção LV/HIV comparados aos casos de LV, encontramos neste estudo um percentual maior (19,4%) em relação à pesquisa de outros autores como Sousa-Gomes et al (2011), que relataram 3,7% dos casos de coinfeção LV-HIV, do total de casos diagnosticado de LV no Brasil, entre 2007 e 2008, e Sousa-Gomes, Werneck, Romero (2017), que identificaram 2,1% dos casos de coinfeção LV-HIV/Aids do total dos casos de LV notificados no Brasil, de 2001 a 2010 (SOUSA-GOMES et al., 2011; SOUSA-GOMES; WERNECK; ROMERO, 2017).

Ainda relacionado a comparação de casos de LV-HIV em relação aos casos de LV, Távora et al., (2015), identificou 6,6% da coinfeção LV-HIV de um total de 635 casos diagnosticados de LV no período de 2010 a 2012, em um centro de referência pra doenças infecciosas no Ceará (TAVORA; NOGUEIRA; GOMES, 2015).

Em relação a faixa etária para os casos de LV, a pesquisa aponta para a concentração dos casos na faixa etária de 10 anos ou menos de idade (62,96%), assim como no estudo de Albuquerque et al. (2014) no Tocantins, de 2007 a 2010, onde ocorreu predominantemente em crianças com idade semelhante (DE ALBUQUERQUE et al., 2014).

Monge Maillo et al. (2014) descreve uma alteração desse panorama no sul da Europa relacionado a LV. Antes de 1985 dois terços dos pacientes com LV eram crianças, mas após

esse período, com o início da pandemia do vírus HIV, 70% dos pacientes eram adultos, refletindo o padrão dos grupos de risco para a idade do HIV (MONGE-MAILLO et al., 2014).

No Brasil, a LV é mais comum em crianças, no entanto, na coinfeção com HIV, a incidência é maior entre jovens do sexo masculino entre 29 e 49 anos de idade, o mesmo grupo etário dos pacientes infectados pelo HIV (LINDOSO et al., 2014).

As variáveis raça/cor e zona de residência apresentaram características semelhantes entre os dois grupos. Predominaram a cor parda e a zona urbana/periurbana como área de moradia.

Embora as variáveis raça/cor e zona de residência não tenham apresentado significância estatística, p valor de 0,558 e 0,155 respectivamente, elas apresentam resultados semelhantes a alguns estudos sobre o tema em questão. Carvalho et al. (2013), identificou 82% dos casos com coinfeção LV-HIV entre homens pardos entre os pacientes de um Centro de Referência de DST/Aids em São Luís Maranhão, de 2006 a 2008 (CARVALHO et al., 2013).

Entre 1981 a 1986, aconteceu a primeira grande epidemia urbana de LV no Brasil, no município de Teresina, PI. O crescimento populacional intenso, a migração de pessoas e animais domésticos para área urbana, periferias e favelas, propiciou um processo de urbanização acelerada resultando em condições precárias de moradia (COSTA; PEREIRA; ARAUJO, 1990; CERBINO NETO; WERNECK, 2009).

A OMS estimou que em 2011 quase 1,4 milhão de pessoas viviam com HIV na América Latina. Nessa região, o número de novas infecções pelo HIV permaneceu estável (12%), com aproximadamente 83.000 novos casos em 2011, contrapondo com a redução de 28% na ocorrência de novos casos no mundo (UNAIDS, 2012). Cota et al. (2012), relata que a disseminação da infecção pelo HIV para áreas rurais e a urbanização da LV poderiam ter influenciado a epidemiologia e a história natural dessas doenças, como a aceleração da progressão clínica de ambos devido à imunossupressão cumulativa (COTA et al., 2012). Além disso, a presença de infecção pelo HIV em áreas endêmicas de LV aumenta o risco de desenvolvimento (ALVAR et al., 2008; PINTADO et al., 2001; LINDOSO et al., 2014).

Em relação às manifestações clínicas no grupo dos coinfectados LV-HIV, fraqueza, emagrecimento, infecção secundária e fenômenos hemorrágicos foram mais frequentes. No grupo sem coinfeção, a tríade febre, esplenomegalia e hepatomegalia prevaleceram.

Segundo Brasil (2011), as manifestações clínicas das leishmanioses em pacientes coinfectados pelo HIV não indica a existência de um perfil definido de manifestações que possa ser indiscutivelmente associado à coinfecção (BRASIL, 2011b).

Ao analisar as proporções das manifestações clínicas da LV entre coinfectados e não coinfectados Souza-Gomes, Romero, Werneck (2017), também descreveram a tríade febre, esplenomegalia e hepatomegalia no grupo sem coinfecção HIV como predominantes. Entre os coinfectados, foram observados de fraqueza, emagrecimento, tosse, quadro infeccioso e fenômenos hemorrágicos maiores frequências (SOUZA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017).

As manifestações clínicas atípicas da LV nos casos de coinfecção com HIV prejudica o diagnóstico precoce dessa doença, ocasionando o tratamento tardio (LINDOSO et al., 2014). As manifestações clínicas em pacientes com LV infectados pelo HIV sem imunossupressão grave são semelhantes àquelas em pacientes imunocompetentes e que características clínicas atípicas podem ser encontradas em pacientes com baixa contagem de linfócitos CD4 + (<200 células/ μ l) (WHO, 2010).

Esses pacientes também podem ser afetados por outras infecções oportunistas, tornando difícil o diagnóstico etiológico oportuno (DIRO et al., 2015).

A OMS recomenda que todos os pacientes com LV de áreas endêmicas, realizem a testagem para o HIV, pois as opções de tratamento e prognóstico são diferentes nos pacientes coinfectados pelo HIV, que apresentam respostas celulares e humorais diminuídas para *Leishmania* spp. (WHO, 2010).

Nos indivíduos coinfectados a recidiva foi 13,33% enquanto no grupo não coinfectados LV-HIV foi de 5,17%. Cota et al., (2011), Alemayehu; Wubshet; Mesfin (2016), indicam que nos pacientes coinfectados a contagem de linfócitos do tipo CD4+ menor que 100 células/ml no é um fator importantes associados à recidiva de LV (COTA et al, 2011; ALEMAYEHU; WUBSHET; MESFIN, 2016).

A letalidade nos casos coinfectados LV-HIV foi aproximadamente duas vezes maior do que nos casos sem a infecção pelo HIV. O predomínio da letalidade entre pacientes coinfectados LV-HIV também foi relatada em outros estudos (SOUZA-GOMES et al., 2011; ALVAR et al., 2008; MARTINS-MELO et al., 2014).

Contudo, o estudo aponta que o ano de 2012 apresentou uma queda da letalidade nos indivíduos coinfectados LV-HIV. Uma hipótese a ser considerada é o sucesso do programa brasileiro de combate ao HIV/Aids no Brasil. Medidas como o diagnóstico precoce, acesso

gratuito e universal ao tratamento antirretroviral e campanhas de prevenção pode ter influenciado na queda da letalidade dessa população (BARRETO et al., 2011).

Martins Melo et al. (2014), em um estudo sobre mortalidade associada a LV e HIV/Aids através do Sistema de Informação de Mortalidade do Brasil, constatou que HIV/Aids foi a causa básica em 59,6% das mortes por coinfeção LV-HIV/Aids, enquanto a LV foi a causa básica em 39,3%. Relata ainda que a predominância dos óbitos ocorreu na região Nordeste, 47,4% (MARTINS-MELO et al., 2014).

Os achados de Albuquerque et al. (2014), no Tocantins, encontraram uma letalidade semelhante a este estudo, 19,4% entre os casos coinfectados LV-HIV e 5,4% entre os casos sem coinfeção (DE ALBUQUERQUE et al., 2014).

A confirmação laboratorial da LV, nesta pesquisa, realizou-se principalmente pelo diagnóstico imunológico (IFI), enquanto nos pacientes com coinfeção LV-HIV prevaleceu o diagnóstico parasitológico. Os testes sorológicos têm alto valor diagnóstico para o diagnóstico da LV em pacientes imunocompetentes, mas seu valor é limitado em pacientes infectados pelo HIV (WHO, 2010).

Uma revisão sistemática realizada por Cota et al. (2012), identificou que em pacientes imunocomprometidos, a investigação sorológica não é considerada um método diagnóstico preciso para o diagnóstico da LV em pacientes com coinfeção HIV. A visualização de parasitas de *Leishmania* no aspirado de medula óssea ou outro material biológico, continua sendo a técnica diagnóstica mais confiável no cenário da coinfeção por HIV. Acrescenta ainda que as técnicas moleculares parecem ser promissoras (COTA; SOUSA, 2012).

Contudo, a obtenção do material para o exame parasitológico, requer uma técnica invasiva e dolorosa e deve ser realizada por profissionais treinados, além da necessidade de um ambiente hospitalar.

No entanto, o teste sorológico DAT-LPC foi considerado uma alternativa adequada para o rastreamento de LV em pacientes HIV positivos. Por ser uma técnica simples, barata e apresentar uma especificidade e sensibilidade razoáveis nos casos com coinfeção LV-HIV (COTA et al., 2013).

Em relação ao tratamento utilizado nos pacientes com a coinfeção LV-HIV, a Anfotericina B lipossomal, é a droga recomendada pela WHO e pelo Ministério da Saúde do Brasil para o tratamento desse grupo (WHO, 2010; BRASIL, 2014). A anfotericina b e sua formulação lipídica representam 80% dos medicamentos disponíveis para o tratamento da LV no Brasil. O estudo de Machado de Assis et al. (2017) indica a possibilidade da substituição do antimoniato de N- metilglucamina (também chamado antimoniato de pentamidina) por

Anfotericina B lipossomal, com tempo menor de tratamento e eficácia estimada (MACHADO DE ASSIS, et al., 2017)

Entre os casos de LV sem infecção pelo HIV, o Antimonial Pentavalente foi a droga mais utilizada. Os Antimoniais ainda continuam sendo usados para tratar pacientes com LV na África Oriental e na América Latina. Porém, para os casos com coinfeção LV-HIV, essa droga apresenta toxicidade e baixa eficácia (LINDOSO et al., 2016).

O impacto da TARV na coinfeção LV-HIV no Mediterrâneo, reduziu sua incidência em 50-65%, proporcionou maiores taxas de sobrevida entre os pacientes e reduziu recidivas e possíveis síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (WHO, 2010).

Uma das limitações encontradas neste estudo, é referente ao preenchimento inadequado do SINAN, principalmente no campo referente à coinfeção pelo vírus HIV e às inconsistências de informações referentes aos endereços, ocasionado algumas variáveis sem dados. Em contrapartida, um dos destaques desta pesquisa, é a identificação do padrão de agregação espacial dos casos de LV-HIV. Onde a identificação espacial da coinfeção LV-HIV em Teresina/PI torna-se de extrema relevância para melhor compreensão da sua dinâmica de transmissão.

CONCLUSÃO

A coinfeção LV-HIV mostrou características demográficas e clínicoepidemiológicas distintas da infecção pela LV descritas aqui neste estudo e por outros autores. O aumento da incidência, o reflexo da elevada recidiva e óbitos, preocupam em relação ao desfecho do tratamento clínico nos indivíduos com LV-HIV.

Em regiões endêmicas para LV, é relevante a oferta do exame HIV em pacientes recém diagnosticados com essa patologia. Indivíduos infectados com HIV, em regiões de alta incidência para LV também devem ser rastreados para a doença.

O diagnóstico precoce da coinfeção LV-HIV pode ser efetivo para evitar as recidivas e letalidade. Países da Europa obtiveram sucesso na queda da coinfeção LV-HIV após o uso da terapia antirretroviral.

A análise espacial mostrou-se uma importante ferramenta para a compreensão da distribuição espacial da coinfeção LV-HIV e apontou as áreas de maior *cluster* que podem auxiliar em intervenções locais de políticas públicas.

A descrição clínicoepidemiológica e a análise espacial da coinfeção LV-HIV poderão auxiliar nas ações de prevenção, controle e alocação de eficiente de recursos direcionados para a coinfeção. Esse estudo reforça a necessidade do trabalho articulado entre os programas municipais de LV e HIV/Aids em Teresina/PI.

REFERÊNCIAS

- ALEMAYEHU M, WUBSHET M, MESFIN, N. Magnitude of visceral leishmaniasis and poor treatment outcome among HIV patients: metanalysis and systematic review. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, v. 8, p. 75–81, 2016.
- ALMEIDA, A. S.; MEDRONHO, R. D. A.; WERNECK, G. L. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 5, p. 681–687, 2011.
- ALVAR, J. et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: The second 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 21, n. 2, p. 334–359, 2008.
- ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, 2012.
- BARBOSA, M. T. S.; BYINGTON, M. R. L.; STRUCHINER, C. J. Modelos dinâmicos e redes sociais: revisão e reflexões a respeito de sua contribuição para o entendimento da epidemia do HIV. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 16(Sup. 1):37-51, 2000.
- BARCELLOS, C.; BASTOS, F. I. Geoprocessamento, ambiente e saúde: uma união possível? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 12, n. 3, p. 389–397, 1996.
- BARCELLOS, C.; SANTOS, S. M. Colocando dados no mapa: a escolha da unidade espacial de agregação e integração de bases de dados em saúde e ambiente através do geoprocessamento. **Iesus**, v. 1, n. 21, p. 21–29, 1997.
- BARCELLOS C.; SILVA, S.A.; ANDRADE, A.L.S.S. **Análise de Dados em Forma de Pontos**. in BRASIL, Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Introdução à estatística Espacial para a Saúde Pública. Brasília: MS, 2007.
- BARRETO, M.L. et al. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa, p. 47–60, **The Lancet**. Health in Brazil. 2001.
- BERN, C.; MAGUIRE, J. H.; ALVAR, J. Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 10, 2008.
- BRASIL. **Abordagens espaciais na saúde pública**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. v. 1. Brasília: MS, 2006.
- BRASIL. **Sistemas de Informações Geográficas e Análise Espacial na Saúde Pública**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. v. 2. Brasília: MS, 2007.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Introdução à estatística Espacial para a Saúde Pública**. V. 3. Brasília: MS, 2007.

BRASIL. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

BRASIL, N. **Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: MS, v. 20, n. 1, p. 107–110, 2011b.

BRASIL. **Leishmaniose Visceral**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: MS, 2014.

BRASIL. **Volume único**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: MS, 2016a.

BURZA, S. et al. HIV and visceral leishmaniasis coinfection in Bihar, India: An underrecognized and underdiagnosed threat against elimination. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 4, p. 552–555, 2014.

CÂMARA, G.; CARVALHO, M. **Análise de Eventos Pontuais** in DRUCK, S. et al. "Análise Espacial de Dados Geográficos". Brasília: EMBRAPA, 2004.

CARVALHO, F. L. et al. The epidemiological profile of HIV-positive individuals and HIV-Leishmaniasis co-infection in a referral center in São Luis, Maranhão, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 1305–1312, 2013.

CERBINO NETO, J.; WERNECK, G. L.; COSTA, C. H. N. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 7, p. 1543–1551, 2009.

CORREIA, V. R. D. M. et al. Uma aplicação do sensoriamento remoto para a investigação de endemias urbanas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 5, p. 1015–1028, 2007.

COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F.; ARAÚJO, M. V. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Rev. Saúde Pública**. N.24 p. 361–372, 1990.

COTA, G. F. et al. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: A cross-sectional delayed-type study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 2013.

COTA, G. F.; SOUSA, M. R.; RABELLO, A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in hiv-infected patients: A systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 6, p. 1–8, 2011.

COTA, F.; SOUSA, M. R. The Diagnostic Accuracy of Serologic and Molecular Methods for Detecting Visceral Leishmaniasis in HIV Infected Patients: Meta-Analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases** v. 6, n. 5, 2012.

DE ALBUQUERQUE HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: A clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 2014 vol: 47 (1) pp: 38-46

DESJEUX, P.; ALVAR, J. *Leishmania* /HIV co-infections: epidemiology in Europe. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 97, n. sup1, p. 3–15, 2003.

DIRO, E. et al. High Parasitological Failure Rate of Visceral Leishmaniasis to Sodium Stibogluconate among HIV Co-infected Adults in Ethiopia. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 2014.

DWYER, G. O. et al. Spatial dynamics of AIDS incidence in the elderly in Rio de Janeiro, Brazil, 1997-2011. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 8, p. 1721–1731, 2015.

FREIRE, M. L. **Avaliação de desempenho e custos diretos de kits comercialmente disponíveis no Brasil e do protótipo DAT-LPC para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana**. 2017. 101 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Centro de Pesquisas René Rachou, FIOCRUZ, Belo Horizonte, 2017.

KULLDORFF, M. **A spatial scan statistic**. Communications in Statistics: Theory and Methods, v.26, n.6, p. 105-111, 1997.

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

LIMA, I. P. et al. Human immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: Clinical presentation from 1994 to 2010. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 2, p. 156–160, 2013.

LINDOSO, J. A. et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 9, 2014.

LINDOSO, J. A. L. et al. Leishmaniasis–HIV coinfection: Current challenges. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, v. 8, p. 147–156, 2016.

MACHADO de ASSIS, T. M. et al. The direct costs of treating human visceral leishmaniasis in Brazil. **Rev. Soc. Med. Trop** 50(4), p. 478-482, 2017.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S. et al. Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 6, p. 931–937, 2007.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S. et al. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2941–2947, 2008.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, n. 6, p. 338–347, 2014.

MONGE-MAILLO B. et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region. **PLoS Negl Trop Di**, v. 8, n. 8, 2014.

NASCIMENTO, E. T. et al. The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 2011.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde: Leishmanioses: **Informe Epidemiológico nas Américas**: Washington: Organização Pan-Americana da Saúde; 2017 <Disponível em: www.paho.org/leishmaniasis> Acesso em: 3 mai. 2017.

PARKER, R.; CAMARGO JR; KENNETH R. Pobreza e HIV/aids: aspectos antropológicos e sociológicos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2000.

PÉRISSÉ, A.R.S.; NERY, J.A.C. Importância da análise de redes sociais na epidemiologia e na prevenção das doenças sexualmente transmissíveis. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23 n. 3:361-369, 2007.

PFEIFFER, D.U. et al. **Spatial Analysis in Epidemiology**. 1. ed. New York: Oxford, 2008.

QUINNELL, R. J.; COURTENAY, O. Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. **Parasitology**, v. 136, n. 14, p. 1915, 2009.

ROSSBACHE, L.A. Nearest-Neighbour Analysis: A Technique for Quantitative Evaluation of Polygonal Ground Patterns. **Geogr. Ann.** 68A (1-2): p.101-105,1986.

RUIZ-POSTIGO, A. et al. Visceral Leishmaniasis Outbreak in South Sudan 2009 – 2012: **Epidemiological Assessment and Impact of a Multisectoral Response**. v. 8, n. 3, p. 2012–2015, 2014.

SINGH, S. Changing trends in the epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of Leishmania-HIV co-infection in India. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 29, p. 103–112, 2014.

SOUSA-GOMES, M.L. **Coinfecção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010**. 2012. f. Dissertação (Mestrado Profissional em Epidemiologia em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

SOUSA-GOMES, M.L. et al. Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 4, p. 519–526, 2011.

SOUSA-GOMES, M.L.; ROMERO, G.A.S; WERNECK, G.L. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.11, n.9, p.1-13, 2017.

TÁVORA, L. G. F.; NOGUEIRA, M. B.; GOMES, S. T. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: Evaluation of outcome. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 6, p. 651–656, 2015.

TOLEDO, C.R.S. et al. Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. **Rev. Saude Publica**, v. n. p. 51:49, 2017.

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

UNAIDS. **Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic**. 105 p.2012.

UNAIDS. Ending AIDS: Progress towards the 90-90-90 targets. p. 1–198, 2017b.

WERNECK, G. L.; STRUCHINER, C. J. Estudos de agregados de doença no espaço- tempo: conceitos, técnicas e desafios. **Cad. de Saúde Pública**, v. 13, n. 4, p. 611–624, 1997.

WERNECK, G. L. et al. The Urban Spread of Visceral Leishmaniasis: Clues from Spatial Analysis. **Epidemiology**. v. 13, n.3, p.364-367, 2002.

WHO. **Control of the Leishmaniasis**. World Health Organization, Geneva. Tech Rep Ser, v. 949, n. March, p. 22–26, 2010.

WHO. **Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire**. v. 21, n. 83, p. 421–428, 2016a. WHO. Country General Information, Brazil., p. 2013–2014, 2016b.

WHO. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Informe de Leishmanioses**. n. 6, 2018

APÊNDICE A - Mapa de pontos dos casos ignorados ou brancos. Teresina/PI, 2006 a 2015

Legenda

- Mapa dos casos ignorados ou brancos. Teresina-PI. 2006 a 2015.
- Casos ignorados ou brancos



Fonte: a autora, 2018.

APÊNDICE B – Percentual de informações ignoradas ou não preenchidas para cada variável do estudo. Teresina/PI, 2006 a 2015.

Características	Coinfectados LV-HIV	Não Coinfectados	Campo HIV ignorado ou branco
	%	%	%
Idade	0,00	0,41	0,00
Sexo	0,00	0,00	0,00
Raça/cor	0,70	0,82	1,08
Zona de residência	0,00	3,48	2,44
Febre	0,00	0,00	4,07
Fraqueza	0,70	0,20	4,34
Emagrecimento	1,40	0,41	4,75
Tosse	1,40	0,82	5,02
Esplenomegalia	2,80	1,02	5,97
Hepatomegalia	2,80	1,43	6,38
Edema	4,90	17,01	19,27
Palidez	5,59	17,01	19,27
Quadro infeccioso	6,99	17,62	20,49
Fenômenos hemorrágicos	6,29	17,21	19,54
Icterícia	5,59	17,42	19,81
Tipo de entrada	4,90	16,80	19,27
Evolução	7,69	10,66	9,50
Diagnóstico parasitológico	0,00	0,20	4,51
Diagnóstico imunológico	0,00	0,00	4,07
Droga inicial administrada	0,70	0,82	4,88
Critério de confirmação	4,90	16,60	15,06

Fonte: a autora, 2018.