



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CLIMÁTICAS

PPGCC

Leishmaniose Visceral no Nordeste brasileiro: aspectos espaço-temporal e
variabilidade climática.

Patrícia Viana de Lima

NATAL/RN
SETEMBRO, 2020

Leishmaniose Visceral no Nordeste brasileiro: aspectos espaço-temporal e variabilidade climática.

Patrícia Viana de Lima

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Climáticas, do Centro de Ciências Exatas e da Terra da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Climáticas.

Orientador: Prof. Dr. David Mendes

Coorientador: Prof. Dra. Maria Helena Constantino Spyrides

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. David Mendes (UFRN)

Prof. Dra. Maria Helena Constantino Spyrides (UFRN)

Prof. Dra. Lara de Melo Barbosa Andrade (UFRN)

Prof. Dra. Eliana Lucia Tomaz do Nascimento (UFRN)

Prof. Dra. Ana Carla dos Santos Gomes (UFOPA)

Prof. Dr. Lincoln Muniz Alves (INPE)

NATAL/RN

SETEMBRO, 2020

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial Prof. Ronaldo Xavier de Arruda - CCET

Lima, Patrícia Viana de.
Leishmaniose Visceral no Nordeste brasileiro: aspectos
espaço-temporal e variabilidade climática / Patrícia Viana de
Lima. - 2020.
102f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do
Norte, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Climáticas. Natal, 2020.
Orientador: David Mendes.
Coorientadora: Maria Helena Constantino Spyrides.

1. Climatologia - Tese. 2. Visceral - Tese. 3. Epidemiologia
- Tese. 4. Estatística espacial - Tese. 5. Modelos lineares
generalizados mistos - Tese. I. Mendes, David. II. Spyrides,
Maria Helena Constantino. III. Título.

RN/UF/CCET

CDU 551.58

Elaborado por Joseneide Ferreira Dantas - CRB-15/324

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

Ao órgão financiador do projeto CAPES. Aos meus orientadores pela disponibilidade na orientação, Prof David Mendes, profa Maria Helena Constantino Spyrides e a Profa Lara de Melo Barbosa Andrade.

Aos meus pais pelo incentivo ao estudo e por me fazerem crer que esse esforço sempre vale a pena.

Aos meus amados avos maternos, pela educação, amor, companhia durante um bom período de minha vida tudo mais que não consigo lembrar, só por ter conhecido vocês já valem a pena ter vivido. E a Dona Maria, que me acolheu como uma avó e cuidou de mim tão bem quanto a minha.

Ao meu marido Francisco Alexandre, pelo apoio e paciência durante esse período. E aos meus filhos, pelo amor, mesmo sem entenderem nada.

A Larissa, Abigail, Hugo, Dalvanice e minha mãe, que tanto me ajudaram com meus filhos Ana Rosa e Joaquim, nessa etapa final.

A Alcina Maria, Luiz Cabral e Francisca, que me acolheram em uma determinada etapa da minha vida e me mostraram o quanto é importante estudar.

As demais pessoas que contribuem de alguma forma para o desenvolvimento do trabalho.

A minha família pela compreensão e paciência, mesmo sem entender o que essa etapa acadêmica.

A banca pela disponibilidade e contribuições que serão passadas.

E as demais pessoas que provavelmente aparecerão até o fim desta jornada.

As pessoas que contribuíram de forma direta ou indireta para o desenvolvimento deste trabalho e amizade, em especial Naurinete Barreto e George Ulguim, além de Laís e Ronabson.

A Débora e Jaína, por tornarem esses dias finais mais amáveis e mais fácil de caminhar.

Aos colegas e amigos que estiveram presentes em disciplinas e na vida, a vocês os meus sinceros agradecimentos.

Aos membros que aceitaram compor a banca de avaliação.

RESUMO

O Brasil é o país da América Latina que detém os mais elevados registros de notificações de casos confirmados de Leishmaniose Visceral (LV), com maioria dos casos registrados na região Nordeste. Neste sentido, o objetivo principal desse estudo é identificar padrões na distribuição espacial e temporal da LV no Nordeste do Brasil (NEB) e analisar as potenciais relações com fatores climáticos associados à expansão da distribuição de casos no NEB. Utilizaram-se as variáveis climáticas de temperatura (mínima, média, máxima), umidade relativa do ar e precipitação acumulada oriundas do Climate Prediction Center/National Oceanic and Atmospheric Administration (CPC/NOAA) e do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), para o período 2001 a 2015. As taxas de incidência da LV foram calculadas com base nas notificações de LV, por local de residência, do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponibilizados pelo Departamento de Informação do SUS (DATASUS) e os dados censitários do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), coletadas nos Censos Demográficos de 2000 e 2010. Utilizaram-se o Índice de Moran, o teste de Mann-Kendall e teste de Friedman, correlação cruzada e, por fim, realizou-se a estimação das razões de chances das intensidades de transmissão da LV, baseada na classificação do Ministério da Saúde, por meio da Modelagem Logito Cumulativo de Efeitos Mistos – GLMM. Considerou-se como efeito aleatório os 1.792 municípios medidos em cinco momentos do tempo, os cinco triênios formados. Os principais resultados mostraram tendência crescente da LV para o Ceará ($p = 0,046$) e tendência decrescente no estado de Alagoas ($p = 0,006$). Observou-se autocorrelação espacial dos dados nos cinco triênios estudados: 2001-2003 ($p = 0,001$); 2004-2006 ($p = 0,001$); 2007-2009 ($p = 0,001$); 2010-2012 ($p = 0,003$) e 2013 – 2015 ($p = 0,001$), mostrando o espraiamento da doença no NEB. Os GLMM via Logitos Cumulativos mostraram associação positiva da transmissão de LV com o tamanho da população ($p < 0,001$) e a temperatura média ($p = 0,002$) e associação negativa com a umidade relativa ($p < 0,001$). Quanto maior for a população do município, mais aumenta a chance de transmissão de LV em 3,48 vezes, e quanto maior a temperatura média esta chance é de 1,29 vezes maior. Com relação à umidade, verificou-se que quanto maior for, diminui a chance de transmissão em 13%. Os resultados obtidos contribuem para compreensão da relação LV e clima, apontando áreas de maior risco e o espraiamento espacial da doença. A modelagem utilizada permitiu considerar a variabilidade entre e intra municípios, mostrando-se eficaz na estimação dos parâmetros associados à LV.

Palavras-Chave: Visceral; Epidemiologia; Estatística Espacial; Modelos Lineares Generalizados Mistos

ABSTRACT

Brazil is the country in Latin America which has the highest record of notifications of confirmed cases of Visceral Leishmaniasis (VL), with the majority number of cases recorded in the Northeast region. Thus, by considering that the main goal of the present work is to identify patterns of spatial and temporal distribution of VL in Northeastern Brazil (NEB) and analyze potential relationship with climate factors associated to the expansion of the distribution of cases in the NEB. The climate variables such as temperature (minimum, average, and maximum), relative humidity and accumulated precipitation were used. Those data were obtained from the Climate Prediction Center/National Oceanic and Atmospheric Administration (CPC/NOAA) as well as from the Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), for a period from 2001 to 2015. LV incidence rates were computed on the basis of LV notifications, by place of residence, from the Brazilian Information System for Notifiable Diseases (SINAN) made available by the SUS Information Department (DATASUS) and the census data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), collected in the 2000 and 2010 Demographic Census. The Moran Index, the Mann-Kendall test and the Friedman test, and cross-correlation were used and, finally, the estimation of the odds ratios of the intensities of VL transmission based on the Ministry of Health classification according to the Cumulative Mixed Effects Modeling (GLMM). It was considered as a random effect the 1,792 municipalities measured at five moments in time, formed by the three-year periods under investigation. The main results showed an increasing trend in VL for the state of Ceará ($p = 0.046$) and a decreasing trend for the state of Alagoas ($p = 0.006$). Spatial autocorrelation of the data was observed in the five studied triennia: 2001-2003 ($p = 0.001$); 2004-2006 ($p = 0.001$); 2007-2009 ($p = 0.001$); 2010-2012 ($p = 0.003$) e 2013 – 2015 ($p = 0.001$), showing the spread of the disease in the NEB. GLMM via cumulative logitos showed a positive association between VL and population size ($p < 0.001$), VL and average temperature ($p = 0.002$), as well as between VL and relative humidity ($p < 0.001$). The larger the population of the municipality, the greater the chance of transmitting VL by 3.48 times, and the higher the average temperature this chance is 1.29 times greater. Regarding humidity, it was found that the higher it is, the chance of transmission decreases by 13%. The results obtained contribute to the understanding of the relationship between VL and climate, pointing out areas of greater risk and the spatial spread of the disease. The modeling used allowed for considering the variability between and within municipalities, proving to be effective in estimating the parameters associated with VL.

Key words: Visceral; Epidemiology; Spatial Statistics; Generalized Linear Mixed Models

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 3-1 – Área de estudo: Região Nordeste do Brasil..... | 15 |
| Figura 4-1 - Taxa de incidência da LV por 100 mil habitantes, para o período 2001-2015, nos estados do Nordeste. | 36 |
| Figura 4-2 - Box-plot das variáveis climáticas (temperatura: mínima, máxima e média, precipitação acumulada e umidade relativa) com a média da taxa de incidência da LV, para 100 mil habitantes, no período de 2001 a 2015..... | 38 |
| Figura 4-3 - Correlação cruzada entre as variáveis climáticas e taxa de incidência da LV, para o Nordeste, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2015. | 39 |
| Figura 4-4 - Distribuição da média trianual da LV por município de residência para o Nordeste. Fonte: DATASUS/SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). | 43 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 4-1 - Teste para averiguação de tendência e sazonalidade das séries temporais de notificações de LV e variáveis climáticas, por grupo de estados do RN, período 2001 a 2015. | 37 |
| Tabela 4-2 - Tipo de transmissão da LV, para as médias trianuais, no período 2001-2003, 2004-2006, 2007-2009, 2010-2012, 2013-2015, 2001-2015. | 41 |
| Tabela 4-3 - Comportamento médio das variáveis climáticas e populacionais segundo o tipo de transmissão da LV, Nordeste do Brasil, 2001 a 2015. | 44 |
| Tabela 4-4 - Estimativas dos parâmetros para o modelo linear generalizado misto no estudo sobre o tipo de transmissão da LV. | 45 |
| Tabela 4-5 - Razão de chance para o modelo logito cumulativo misto, no estudo sobre o tipo de transmissão da LV | 46 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.1 | Motivação e justificativa | 3 |
| 1.2 | Objetivos..... | 5 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA | 6 |
| 2.1 | Leishmaniose Visceral..... | 6 |
| 2.1.1 | Surgimento da LV..... | 6 |
| 2.1.2 | Agente transmissor..... | 6 |
| 2.1.3 | Ciclo evolutivo do vetor | 7 |
| 2.1.4 | Aspectos Gerais da LV..... | 8 |
| 2.1.5 | Distribuição espacial da LV | 8 |
| 2.1.6 | Fatores associados a transmissão de LV..... | 12 |
| 3 | MATERIAL E MÉTODOS | 15 |
| 3.1. | Área do estudo..... | 15 |
| 3.1.1 | Características climáticas do Nordeste..... | 15 |
| 3.2. | Fonte dos dados | 18 |
| 3.1.2 | Leishmaniose Visceral..... | 18 |
| 3.1.3 | Variáveis Climáticas | 19 |
| 3.1.4 | Variável demográfica | 20 |
| 3.2 | Métodos estatísticos | 20 |
| 3.3 | Análise de séries temporais | 21 |
| 3.3.1 | Teste Mann-Kendall..... | 21 |
| 3.3.2 | Teste de Friedman | 23 |
| 3.3.3 | Correlação cruzada | 23 |
| 3.4 | Análise espacial | 24 |
| 3.4.1 | Índice de Moran (I)..... | 24 |
| 3.5 | Análise de dados categorizados..... | 25 |
| 3.5.1 | Modelos Lineares Generalizados..... | 26 |
| 3.5.2 | Modelos Lineares Generalizados Mistos | 30 |
| 4 | RESULTADOS..... | 33 |
| 4.1 | Séries Temporais das taxas de LV | 34 |
| 4.2 | Análise do Clima | 36 |
| 4.3 | Leishmaniose Visceral e o Clima | 38 |
| 4.4 | Intensidade de transmissão da LV | 40 |
| 4.5 | Modelagem da intensidade de transmissão de LV | 44 |
| 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 47 |
| 6 | REFERÊNCIAS | 52 |
| | ANEXO I | 66 |

| | |
|---|-----------|
| ARTIGO: Análise da Transmissão de Leishmaniose Visceral no Nordeste Brasileiro, no Período 2001-2015 | 66 |
| ANEXO II | 91 |
| Comandos R | 91 |

1 INTRODUÇÃO

As Leishmanioses são um grupo de doenças infecciosas, causadas por protozoários parasitas do gênero *Leishmania*, no qual estão incluídas mais de 20 espécies. A transmissão das leishmanioses acontece pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas. Atualmente, existem mais de 90 espécies de flebotomíneos responsáveis pela transmissão das doenças, que se dividem em três formas: Leishmaniose Cutânea, Leishmaniose Mucocutânea e Leishmaniose Visceral (Ministério da Saúde, 2014; OMS, 2016).

As três formas da Leishmaniose afetam principalmente pessoas que estão em condições de maior vulnerabilidade socioeconômica, como desnutrição e em áreas com marcantes alterações climáticas e ambientais, além de pessoas portadoras do HIV (*do inglês Human Immunodeficiency Virus*). Em todo mundo, 98 países registraram casos das Leishmanioses, com registro anual em torno de 1,3 milhões de novos casos, dos quais 300 mil são de Leishmaniose Visceral (OMS, 2015).

A Leishmaniose Visceral (LV), conhecida popularmente como calazar, e é uma doença de ampla distribuição mundial. Atualmente estima-se cerca 300 mil novos casos por ano, com registro de aproximadamente 20 mil mortes, nos quais, 90% dos casos estão concentrados em seis países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do Sul e Sudão (OMS, 2019).

A LV é considerada endêmica em aproximadamente 76 países, com ampla expansão geográfica nas últimas duas décadas. Nas Américas, a LV está presente em 12 países, sendo a maioria dos casos oriundos do Brasil. No período de 2001 a 2017 foram registrados 59.769 casos de LV nas Américas, onde 96% destes casos teve origem no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; OPAS, 2019).

No Brasil, a LV passa por expansão geográfica desde a década de 1990 e atualmente está presente em municípios de 21 estados brasileiros, com grande concentração de casos no Nordeste Brasileiro – NEB (WERNECK, 2014). Para Deane e Deane (1962), as primeiras regiões endêmicas aconteceram em áreas rurais próximas a boqueirões¹ ou rios, nas quais eram desenvolvidas atividades agrícolas. Entretanto, a partir dos anos 1980, a LV passou a ser registrada em médias e grandes cidades, passando assim por um processo de urbanização (MAIA-ELKHOURY et al., 2008).

¹ Abertura de um rio ou canal.

Nos últimos 30 anos, a LV passou pelo processo de urbanização e expansão geográfica, com grandes epidemias no NEB, tornando-se prioridade na OMS (GONJITO, MELO, 2004).

Jeronimo et al. (2007), Lima (2017), Costa et al. (2018) chamam atenção para a complexidade no entendimento da LV. A LV está associada a movimentos migratórios, condições precárias de moradia, mudanças relacionadas ao ambiente, tais com desmatamento e mudanças climáticas (WERNECK, 2010; RAJESH, SANJAY, 2013; OMS, 2016). Para Githeko, Woodward, (2003) regiões mais pobres estão mais suscetíveis a danos causados por eventos climáticos, entretanto regiões de maior poder aquisitivo não estão isentas dos mesmos eventos. A LV está inclusa no grupo das doenças tropicais negligenciadas (DTN). As DTN afetam principalmente pessoas de baixo poder aquisitivo e em condições de moradia precárias.

O controle da LV teve início em 1972 e foi coordenada pela Superintendência de Campanhas de Saúde Pública, com o objetivo de diminuir o número de notificações (LIMA, 2012). As campanhas de erradicação da LV buscavam a quebra da cadeia de transmissão, de modo que os animais infectados pelo protozoário eram eliminados. Entretanto, a eliminação dos cães infectados não se mostrou eficaz na redução do número de casos da LV, de modo que o Ministério da Saúde apresentou outras estratégias para redução da proliferação do vetor transmissor da LV (DUARTE, 2010).

Para Ximenes et al. (2007), a adaptação do vetor tem se mostrado essencial para a situação endêmica na qual o Brasil se encontra. Muitos surtos endêmicos vêm sendo relatados no NEB. Isso provavelmente devido a mudanças de vetores. Estudos, como Costa (2018), mostraram que a ocorrência de mudanças ambientais, assim como a migração das populações rurais para grandes centros urbanos contribui de forma significativa para o aumento da LV nos centros urbanos. No NEB a doença é considerada um grave problema de saúde pública (SOUSA et al., 2018).

Reis et al. (2019) afirmaram que a LV pode ser influenciada por condições climáticas e ambientais, afetando principalmente regiões susceptíveis às condições climáticas extremas, como o NEB. Dias et al. (2007) discutem a relação na densidade de vetores, condicionada a condições climáticas favoráveis. Mostrando assim, que maiores densidades dos vetores estão associadas a regiões com umidade e temperatura mais elevadas.

Em regiões tropicais, a densidade populacional dos vetores aumenta durante períodos com maior incidência de chuva, uma vez que a alta umidade proporciona

eclosão dos adultos e também maior atividade dos vetores fora do abrigo (ALMEIDA et al. 2011; LANA, 2014).

A Região Nordeste do Brasil é quase que predominantemente semiárida, com forte influência da Zona de Convergência Intertropical (ZCIT), favorecendo assim umidade mais elevada nas regiões costeiras e uma maior quantidade de precipitação também no litoral, mas apresenta condições semiáridas quando adentra ao continente, tendo baixa umidade do ar e índice de precipitação baixo. Desta forma, o NEB apresenta elevadas temperaturas ao longo do ano, com baixa amplitude térmica (LIMA, 2012).

Marengo (2008) menciona que o NEB tem como principal característica um alto potencial de evaporação, em virtude das altas temperaturas registradas. Além do que, o NEB apresenta uma grande variabilidade de precipitação, com áreas que registram precipitação acumulada menor que 500 mm por ano e outras que apresentam precipitação superior a 1.500 mm por ano.

Estudos que relacionam elementos climáticos e saúde pública, como os de Confalonieri, (2003), Barcellos et al. (2009), Assad (2016) e Reis et al. (2019) mostraram que fatores como temperatura, umidade relativa, precipitação pluviométrica ajudam na proliferação de doenças transmitidas por vetores, visto a capacidade de adaptação dos mesmos a essas condições climáticas.

Além de fatores climáticos, o NEB passa ao longo dos anos por um processo de diminuição da pobreza, mostrado no atlas de extrema pobreza no Norte e Nordeste do Brasil (PNUD, 2010). Entretanto, o IBGE (2018) mostrou que as regiões Norte e Nordeste são as regiões do país que mais sofrem com a desigualdade social.

1.1 Motivação e justificativa

A LV está classificada na OMS no grupo das DTN. Para a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2016), as doenças negligenciadas fazem parte de um grupo de doenças presentes na região que compreende os trópicos e os subtropicais, com registros de casos em aproximadamente em 150 países, afetando cerca de 1 (um) bilhão de pessoas. As DTN afetam principalmente pessoas em condições precárias de habitação, tais como: pobreza, falta de saneamento e contanto com vetores (WHO, 2016). Zijlstra (2016) classificou a LV como uma epidemia negligenciada, que afeta principalmente crianças menores de 5 anos.

A leishmaniose no Brasil é uma doença infecciosa, transmitida a partir de vetores, de difícil controle, visto sua complexidade. Essa dificuldade é em parte pela diversidade da espécie *Leishmania*, como também, por diversidade de características de reservatório e ciclo de transmissão (DESJEUX, 2004; MAIA-ELKHOURY et al., 2018). Além das condições já mencionadas para proliferação da doença, sabe-se que o clima tem influência direta na epidemiologia (ALVAR, 2006; FRANKE et al., 2002; MAIA-ELKHOURY et al., 2018).

Os primeiros registros da LV no NEB ocorreram na cidade de Sobral (CE), os quais foram identificados a partir de autópsias realizadas em pacientes que apresentaram sintomas similares antes do falecimento (DEANE, DEANE, 1962). Ximenes et al. (2007) afirmaram que a LV passou pelo processo de expansão geográfica a partir da década de 1980. De caráter predominantemente rural, nos últimos anos a LV tem passado por um processo de urbanização, oriundo da migração e crescimento desordenado das cidades (LACERDA, 2011).

Maia-Elkhoury et al. (2018) mostram que a expansão da LV no Brasil é observada de forma mais efetiva desde os anos 2000, com observação dos casos caninos e humanos. Destacando áreas no nordeste, norte, sudeste, e também casos na região sul. A diversidade desses municípios e transmissão da LV podem estar associadas a fatores relacionados a população, vetor, como também circunstâncias ambientais (clima, relevo, vegetação) (WERNECK, 2008; ALMEIDA, WERNECK, 2014)

É cada vez mais frequente, em diversas regiões, estudos que buscam a relação entre fatores climáticos e LV. Tavares e Tavares (1990) mostram em seu estudo as áreas com maior incidência no estado de Sergipe, que registra um clima úmido litorâneo, precipitação acumulada superior a 1.400 mm. Costa et al. (1990) corroborando com o estudo anterior, mostram que a região litorânea do Piauí apresenta uma maior incidência da LV.

Estudos mais recentes, revalidam essas informações, e percebe-se que a temperatura e a precipitação em muitas regiões contribuem para o aumento na notificação de caso da LV, tais como, Franke et al. (2002), Macedo et al. (2008), Guimarães et al. (2012), Mendes et al. (2016), Lima, (2017), Reis et al. (2019), entre outros. Desta forma, estudos que contribuam para um maior esclarecimento e confirmação destas informações são de extrema importância.

1.2 Objetivos

Objetivo geral

Identificar padrões na distribuição espacial e temporal da LV no Nordeste do Brasil (NEB), analisando suas relações com fatores sociodemográficos e climáticos que contribuam para a expansão da distribuição de casos no Nordeste do Brasil (NEB), no período de 2001 a 2015.

Objetivos específicos

1. Identificar um padrão epidemiológico da Leishmaniose Visceral (LV), analisando a evolução espaço-temporal das taxas de incidência de LV no Brasil e estados do NEB, para o período de 2001 a 2015;
2. Verificar possíveis associações entre a incidência de LV e variáveis climáticas e variáveis sociodemográficas;
3. Estimar modelos para captar a relação entre os casos de LV e variáveis climáticas, além de detectar a defasagem entre as mesmas, avaliando a capacidade preditiva dos modelos gerados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Leishmaniose Visceral

2.1.1 Surgimento da LV

A Leishmaniose Visceral é definida como uma doença crônica e sistêmica que pode levar a óbito quando não tratada adequadamente. É causada pelo protozoário tripanosomatídeos, do gênero *Leishmania* (DESJEUX, 1996). Segundo Gibson (1983) e Bailey e Bishop (1959), o Tenente General William Boog Leishman, patologista do exército britânico, encontrou corpos ovais examinando espécies patológicas do baço de um soldado morto. O estudo de Leishman foi publicado em 1903 por Laveran. Neste mesmo ano, em um estudo independente, Charles Donovan (1903), professor de fisiologia do Madras College, em Chennai, Índia, descreveu ter encontrado um parasita desconhecido no baço de indivíduos vivos e também na autópsia de indivíduos que apresentaram febre recorrente com aumento do volume do baço.

Donovan (1903) e o médico sanitário Ronald Ross (1903) identificaram um novo parasita, chamando-o de *Leishmania donovani*. Na América do Sul, o primeiro caso de leishmaniose visceral foi relatado por Mignone em 1913, no Paraguai. Neste caso, foi identificada a presença do parasita responsável pela doença em uma autópsia de um paciente oriundo de Boa Esperança, Mato Grosso do Sul (COSTA et al., 1995; DUARTE, 2010). Em 1937, Evandro Chagas e outros descreveram o parasita responsável pela LV no Brasil, com particularidades diferenciadas dos parasitas descritos em estudos anteriores na Índia. Denominando assim, o agente infeccioso causador da LV no Brasil e demais regiões das Américas por *Leishmania Chagasi* (CHAGAS et al., 1937).

2.1.2 Agente transmissor

Os agentes etiológicos da leishmaniose visceral apresentam forma flagelada ou promastigota e são classificados como protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*. Os protozoários são encontrados nos tubos digestivos do inseto vetor ou nos tecidos de vertebrados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; LIMA, 2010).

O vetor responsável pela transmissão da LV depende diretamente da geografia do local. Na Índia, o principal agente transmissor da *Leishmania donovani* é o *Phlebotomus argentipes*. Enquanto na China, o agente transmissor é o *Phlebotomus alexandri* (DUARTE, 2011). No Brasil, a principal espécie transmissora da

leishmaniose visceral é o protozoário tripanossomatídeo *Leishmania infantum/chagasi* transmitido por vetores da espécie *Lutzomia longipalpis* e *Lutzomia cruzi* (JERONIMO et al., 2007; LIMA, 2017).

A LV é transmitida a partir da picada dos insetos fêmea pertencente à família *Psychodidae*, subfamília *Plebotominae*, denominados flebotomíneos, conhecidos popularmente como mosquitos palha, tatuquiras, birigui, anjinho, cangalhinha, fleboti, entre outros (GONJITO; MELO, 2004; DIAS, 2011).

Os flebotomíneos são insetos pequenos que medem de 1 a 3 mm de comprimento, com o corpo revestido por pelos e coloração clara. São considerados mosquitos de fácil reconhecimento por voarem em pequenos saltos e pousarem com asas entreabertas. Além disso, têm como uma das principais características a facilidade de adaptação a ambientes diversos. Na fase adulta, ambos os sexos precisam de carboidratos como fonte de energia. Entretanto, apenas as fêmeas são hematófagas obrigatórias, sugando animais vertebrados, inclusive humanos (GALATI, 1997).

Os hospedeiros silvestres são raposas e masurpiaais, enquanto que no ambiente urbano, o cão doméstico é a fonte de infecção mais comum. Um dos principais problemas para o controle da doença reside no fato de que a maioria dos cães com sorologia reagente não apresenta sintomas da doença (GONJITO, MELO 2004; GÓES et al. , 2012).

2.1.3 Ciclo evolutivo do vetor

A infecção dos flebotomíneos acontece quando as fêmeas picam mamíferos infectados pela *Leishmania*. O ciclo evolutivo da leishmania no mosquito infectado se completa em aproximadamente 72 horas. As fêmeas infectadas transmitem a doença à medida que entram em contato com animais vertebrados para novo repasto de sangue (ASHFORD, 2000; SACKS; KAMHAWI, 2001; DUARTE, 2011; NASCIMENTO 2013).

O ciclo evolutivo é composto de quatro etapas: ovos, larva, pupa e adulto. A partir da copulação, a fêmea deposita seus ovos em ambiente terrestre, preferencialmente úmido e com acúmulo de material orgânico, o que garante a alimentação das larvas. A eclosão ocorre no período de 7 a 10 dias após sua postura. Com isso, é necessário um período de 20 a 30 dias para desenvolvimento das larvas. Neste período, as larvas alimentam-se constantemente e podem entrar em diapausa aguardando um momento favorável ao seu desenvolvimento. Na terceira etapa, já pupas,

as larvas não se alimentam e respiram por vias aéreas. Esse período dura aproximadamente duas semanas. Por fim, transformam-se em mosquitos adultos (YOUNG; DUCAN, 1994; DIAS, 2011).

O desenvolvimento de ovo a mosquito, em geral, varia de 30 a 40 dias, pois é influenciado pela temperatura do ambiente. No entanto, esses vetores adaptam-se facilmente às variações de temperaturas. Fatores ambientais, fenômenos naturais ou induzidos pelo ser humano podem influenciar mudanças de comportamento do mosquito (LAINSON; SHAW, 1978). Para Brasil e Brasil (2018) as condições climáticas que favorecem o desenvolvimento de vetores em regiões Neotropicais variam de 25°C a 27°C, com umidade relativa de 70% a 80%, incluindo as espécies presentes no Brasil.

2.1.4 Aspectos Gerais da LV

Leishmania tem aproximadamente 30 espécies, das quais 20 manifestam-se de forma patogênica em humanos. Entre as formas clínicas tem-se a leishmaniose cutânea, a leishmaniose cutâneo-mucosa e a leishmaniose visceral, considerada a forma mais severa. A leishmaniose visceral tem uma grande variedade de sintomas clínicos, que se manifestam de acordo com a resposta do infectado. Seus principais sintomas são: perda de peso, febre, anemia, aumento de fígado e baço, diminuição das hemáceas, leucócitos e das plaquetas, aumento dos anticorpos e alteração dos nódulos linfáticos (ALENCAR; NEVES, 1982; SILVA, 2008; OMS, 2015).

O período de incubação da doença varia de 3 a 14 meses. O diagnóstico da LV é considerado complexo, pois muitas vezes pode ser confundida com doenças de Chagas, malária, entre outros. Nos cães, a doença tem como principais características lesões nas bordas das orelhas e focinho, queda dos pêlos, aumento do tamanho do fígado e baço, apatia e crescimento das unhas (GONJITO, MELO, 2004; LIMA, BATISTA, 2009).

O diagnóstico da LV é baseado em exames imunológicos, realizados a partir da coleta de sangue dos indivíduos com suspeita da doença e exames parasitários, esses realizados com material coletado preferencialmente da medula óssea (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

2.1.5 Distribuição espacial da LV

Com ampla distribuição mundial, na bacia do Mediterrâneo, a LV ocorre principalmente em áreas rurais de regiões montanhosas e em áreas periféricas das

idades, com incidência anual de 1.200 a 2.000 casos, contribuindo assim com cerca de 5% a 6% dos casos globais. Situação similar ocorre no sudeste asiático, entretanto, as características de transmissão para a região são mais conhecidas, pois ocorrem em área rural e áreas com altitude abaixo de 600 m, alta precipitação anual, umidade do ar acima de 70% e temperaturas variando de 15° e 38°C (MONGE-MAILLO et al., 2014; WHO, 2016).

Outro país afetado pela endemia de LV é a Índia, com estimativa de aproximadamente 100.000 casos por ano, onde a predominância é de pacientes oriundos de áreas rurais. Essas pessoas vivem em regiões de extrema pobreza, com dificuldades de acesso a serviços de saúde e grandes alterações climáticas, com altos índices pluviométricos e temperaturas elevadas (LACERDA, 2011). Países africanos estão entre o grupo de países que mais registram casos da LV, caracterizados como área endêmica. Em geral, pessoas acometidas pela doença estão desnutridas e portadoras do vírus HIV, o que aumenta o risco de contaminação e aumento da letalidade e as recidivas da LV (OMS, 2015).

Segundo a OPAS/OMS (2019), as Américas registraram um total de 3.389 notificações da LV, destes 3.253 casos registrados no Brasil, representando 96% dos casos totais. Nas últimas décadas, a LV passou por franca expansão geográfica no Brasil, aumentando de 1.601 casos no período 1985 a 1989 para 3.816 nos anos de 2008 a 2012. Nos anos 1990, entre 80% a 95% dos casos notificados no país foram registrados na região Nordeste (WERNECK, 2010; WERNEK, 2014). Atualmente, o NEB é responsável por cerca de 48% dos casos de LV, com crescente taxa de incidência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Cota et al. (2014) e Lima (2017), ressaltaram a expansão geográfica da LV no Brasil, mostrando a gravidade do panorama epidemiológico da LV. Observando as estratégias de controle da LV desenvolvidas pelo Ministério da Saúde, que mesmo aplicadas há décadas, não foram suficientes para conter a doença. Lima (2017), destacou ainda que nas últimas décadas a capacidade de diagnóstico, classificação e tratamento da LV apresentou boa evolução. Entretanto, o maior desafio encontrado é alinhar essa evolução a estratégias eficientes de combate à doença. Além disso, análises dos sistemas de informações disponibilizadas pelo MS mostraram divergências incompreensíveis nas informações.

Os estados de Pernambuco (PE) e Sergipe (SE) sempre se destacaram pelo elevado número de casos da LV. Os dois Estados apresentaram notificações de LV a

partir da década de 1930, com grande expansão geográfica nas notificações que persistiu até meados dos anos 2000 (PEREIRA et al., 1985; TAVARES, TAVARES, 1999).

Assim como Pernambuco e Sergipe, o estado de Alagoas teve registros da LV por volta de 1934. Com casos oriundos principalmente de regiões litorâneas (PEDROSA, ROCHA, 2004). Outro estado que também apresentou grande número de notificações da LV foi o Ceará, em 1950, na cidade de Sobral com 177 casos. Desses casos, 96% eram de área rural e 4% de área urbana (COSTA, 2008; MAIA-ELKHOURY, 2008). O município de Sobral e regiões vizinhas, apresentaram uma grande quantidade de casos entre 1953 e 1961, com registro superior a dois mil casos. A epidemia registrada em Sobral teve, como fator favorável, as condições geográficas da região (DEANE, DEANE, 1962; LAINSON A RANGEL, 2005; CAVALCANTE e VALE, 2014).

O Maranhão, por sua vez, foi considerado possível foco da doença em 1961, devido à migração dos nordestinos dos demais estados para o mesmo. Até 1967, o número de casos diagnosticados foram 53. Após esse período, apenas em 1982 foram feitos novos registros de casos da LV, com 39 notificações (COSTA et al., 1995). A partir de 1982, a LV tornou-se epidêmica em São Luís, mesmo período em que a cidade recebeu um grande fluxo migratório principalmente do Piauí e Ceará (MENDES et al., 2002; SILVA et al., 2008).

Assim como o Maranhão, o estado do Piauí foi um dos primeiros a notificar uma grande quantidade de casos da LV. Segundo Drumond e Costa (2011), a maioria dos casos registrados no período de 1971 a 1979 no NEB eram oriundos do Piauí. Em 1981, a LV atingiu ampla distribuição caracterizada como epidemia, em especial na região urbana da capital, Teresina (COSTA, et al., 1990; RANGEL, VILELA, 2008).

Sergipe, embora tenha registros de casos desde a década de 1930, foi mais um dos estados do Nordeste que apresentou elevado número de casos entre as décadas de 1970 e 1980, principalmente nas regiões do Sertão e Agreste, além da região Leste. Desde a década de 1970, a LV em Sergipe é associada à alta umidade do ar para a região leste do Estado (TAVARES, TAVARES, 1999; GÓES et al., 2012; JERALDO et al., 2012).

Para Werneck et al. (2008) e, Drumond e Costa (2011), o crescimento desordenado, resultou no aumento da população, contribuíram para a elevação da LV no Piauí. Em 1982, a fim de conter o avanço da doença, foi iniciada uma campanha pelas

Superintendências de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM) com acompanhamento dos casos de toda a rede hospitalar (COSTA et al., 1990; DRUMOND e COSTA, 2011). Posteriormente no Piauí, por volta de 1993 ocorreu outra epidemia da LV. Essa grande epidemia teve como principal característica a heterogeneidade da distribuição da doença, que foi registrada principalmente em áreas periféricas das cidades, com condições precárias de habitação (DRUMOND, COSTA, 2011; ALMEIDA et al., 2011).

Os estados da Bahia e Rio Grande do Norte, notificaram casos mais frequentes da LV a partir da década de 1980. A Bahia, entre 1980 até meados dos anos 2000, foi responsável pelo maior número de casos de LV do País, com exceção dos anos de 1993 e 1994. A distribuição da LV está localizada principalmente na região central do Estado, com estratégias de controle pouco eficientes (OLIVEIRA, ARAUJO, 2003).

O Rio Grande do Norte, por sua vez, apresentou maior número de casos da LV a partir de 1983. Para o Estado, a LV foi considerada um problema de saúde pública a partir de 1989 (MATOS et al., 2006). Segundo Ximenes et al. (2007), em 1983, as notificações de LV estavam presentes em 28 municípios do Rio Grande do Norte. Posteriormente, em 1994 passou a ser registrada em 40 municípios e mais adiante em 133, dos então 166 municípios. Os indivíduos que apresentavam sintomas da LV no Rio Grande do Norte (RN) tinham como característica comum a região de moradia, em geral próximo a rios, com condições favoráveis a proliferação de vetores. Características similares anteriormente descritas em diversas regiões do País (XIMENES et al., 2007; BARBOSA, 2013).

Assim como o Rio Grande do Norte, a Paraíba está entre os estados que apresentaram menores notificações de casos da LV. A pouca quantidade de casos registrados na Paraíba, resulta na escassez de estudos para a LV, entretanto, nos últimos anos percebe-se uma elevação no número de casos, com alta letalidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Grande parte dos estados do Nordeste, apresentaram um crescimento nas notificações de LV na década de 1990. No entanto, Tavares e Tavares (1999), afirmam que o aumento no número de casos na década de 1990, na região Nordeste, foi decorrente de uma melhoria no sistema de coleta das notificações. Informação essa, reforçada por Dantas-Torres e Brandão-Filho (2006), que discutiram em seu estudo que, a expansão geográfica da LV foi decorrente de um conjunto de fatores, entre estes se

destacaram o fluxo migratório intermunicipal, ocupação desordenada do ambiente, baixo impacto das medidas de controle e melhoria no sistema de coleta de notificações.

Assim, autores como Dantas-Torres E Brandão-Filho, (2006) e Carvalho et al., (2010) discutem que o estado de Pernambuco experimentou uma expansão geográfica principalmente na década de 1990, com concentração nas notificações de LV na região Agreste e Sertão pernambucano, com surtos epidêmicos em alguns dos municípios. Enquanto Coutinho et al. (2012), analisando notificações de LV para o período de 2000 a 2008, observaram que o Maranhão continuou como um dos estados com maior quantidade de casos registrados no NEB.

Já para o estado de Sergipe, as notificações de casos de LV mostraram-se decrescentes, no entanto, a LV já se mostrou um importante problema de saúde pública no Estado, com altas taxas de letalidade e expansão geográfica (GÓES et al., 2012; JERALDO et al., 2012).

Apesar do Rio Grande do Norte estar entre os estados com menores notificações de casos no NEB, o coeficiente de incidência foi de aproximadamente 2 casos por 100 mil habitantes, no período entre 2006 e 2018. Destaca-se o ano de 2011, no qual o Estado apresentou 3 casos para 100 mil habitantes (Ministério da Saúde, 2019).

2.1.6 Fatores associados a transmissão de LV

Para a OMS (2016), os fatores de risco associados à LV são as condições socioeconômicas da população e a desnutrição. Entre os fatores socioeconômicos que favorecem a ocorrência da LV está a pobreza, relacionada às condições precárias de habitação e falta de tratamento dos esgotos sanitários, que contribuem para a reprodução dos vetores. A má condição de habitação muitas vezes pode estar associada à ocupação desordenada de determinadas regiões, tais como: periferias e assentamentos em áreas com proximidades a florestas. Outros fatores que contribuem fortemente para as epidemias de LV são os movimentos migratórios e mudanças ambientais.

Malafaia (2010) acredita que a LV geralmente está associada à desnutrição, à deficiência proteico-calórica. Isso porque, indivíduos com baixa imunidade estão mais susceptíveis a doenças infectoparasitárias. Estudos como Cerf et al. (1987), Harisson et al. (1998), Pace (2014) e Lima (2017), mostraram menor incidência da LV em indivíduos com melhor estado nutricional, afirmando que no Brasil e Sudeste da Ásia o risco de contaminação é maior em pessoas desnutridas.

Outro fator que contribui na infecção de LV é o movimento migratório, uma vez que pessoas não imunes transitam em áreas com transmissão e muitas vezes levam a doença para áreas onde não eram relatados casos. Deane e Deane (1962), constataram que os primeiros casos registrados na região Sudeste do país foram resultado da migração de pessoas de baixa renda. Costa et al. (1995), afirmaram que o movimento migratório entre os estados do Maranhão, Piauí e Ceará contribuíram para os registros crescentes no número de casos da LV, isso por se tratar de regiões carentes. Nascimento (2009) e Lima (2017), ressaltaram a urbanização da LV em diversas regiões do Brasil. Além disso, mostrou-se que a LV passava por um processo diversificado, com alterações tanto por fatores geográficos quanto climáticos, chegando a áreas com valores reduzidos de precipitação, centros urbanos e regiões em condições precárias.

Deane (1958), Marzochi et al. (1994) e Rodrigues et al. (2017) observaram que o pico nas notificações de LV está associado com o aumento da densidade vetorial, ambas em período chuvoso. Segundo Chaniotis et al. (1971) e Rutledge e Ellenwood (1975), a precipitação é favorável a proliferação dos vetores, entretanto, ressalta-se que isso ocorre em situações nas quais a estação chuvosa ocorre de forma moderada.

São cada vez mais presentes estudos que apresentam a relação entre o clima e a saúde. Barclay (2008) e Meason e Paterson (2014), destacaram ainda que não só os períodos com aumento de precipitação e/ou temperatura afetam a distribuição espaço-temporal das doenças vetoriais, é importante considerar a importância de períodos de seca, uma vez que o armazenamento inadequado da água, também pode contribuir como criadouros dos vetores. Por outro lado, Ready (2008) ratificou que apesar de muitos estudos apresentarem a associação entre LV e fatores climáticos, é necessário o desenvolvimento de pesquisas que considerem diversos cenários climáticos.

Segundo Barcellos et al. (2009), é cada vez mais comum a associação entre doenças causadas por vetores e mudanças climáticas, uma vez que a proliferação dos vetores depende de variáveis ambientais. Estas doenças apresentam no Brasil e no mundo, altas taxas de morbidade e mortalidade, no entanto, muitas delas ainda são complexas no que se refere à relação com o clima, por isso a importância destes estudos. Macedo et al. (2010), assim como os estudos já citados, sugerem que o aumento de casos da LV sucede o período de maior captura dos insetos.

Diversos estudos mostraram a relação entre o aumento das notificações de LV e fatores climáticos. Cabral (2007) em seu estudo, apresentou associação entre o aumento das notificações de LV com a precipitação no estado do Rio Grande do Norte.

Enquanto, Macedo et al. (2008), identificaram associação entre a LV e a temperatura, umidade do ar e precipitação para o município de Sobral no Ceará. Amóra et al. (2010), constataram associação positiva entre a população das fêmeas dos *flebotomínios* com a umidade do ar e a temperatura no estado do Rio Grande do Norte. Viana et al. (2011) identificaram associação significativa entre as notificações de LV e a precipitação, de modo que, um maior volume de chuva está associado a um acréscimo no número de casos da LV, para o Maranhão.

Salomóm et al. (2012), apresentaram diversos estudos nos quais os autores acompanharam a expansão da LV, considerando sua variabilidade interanual e intranual, afirmando que isso ocorre pela densidade populacional do vetor, mostrando que a população de vetores aumenta, à medida que a temperatura, precipitação e umidade relativa do ar se elevam. Rajesh e Sanjay (2013), afirmaram que o aumento de temperatura, decorrente de mudanças climáticas, tem contribuído para um aumento nos registros de casos de LV, pois a temperatura e umidade do ar são importantes no incremento da população dos *flebotomínios*, principal agente transmissor da LV. Galati et al. (2015), afirmaram que grande parte das doenças transmitidas por vetores, como a LV, são sensíveis a mudanças de temperatura, favorecendo a proliferação dos insetos. Os autores também identificaram que as alterações de temperatura podem acelerar o ciclo de vida do parasita.

Estudos mais recentes mostram que mudanças relacionadas à climatologia contribuem para as epidemias de LV, visto que a doença é sensível ao clima, de modo que mudanças na precipitação, temperatura do ar e umidade alteram o número de casos (OMS, 2016). Mendes et al. (2016), encontraram associação positiva entre a proliferação da LV e a precipitação, afirmando que, quanto maior o número de meses com chuva, maiores eram as internações da doença, nos meses seguintes. Sousa et al. (2018) ressaltaram que apesar da existência de evidências na associação entre o clima e as doenças vetoriais, ainda não se conhecem todas as doenças sensíveis ao clima. É necessário o desenvolvimento de estudos para ampliar a compreensão dos efeitos do clima sobre a saúde e suas implicações nas doenças.

Reis et al. (2019), mostraram a relação entre a taxa de incidência da LV e a precipitação anual, umidade do ar, índice vegetativo (NDVI – Inglês) e temperatura durante a noite. Além disso, apresentaram uma relação inversa entre a taxa de incidência da LV e a elevação da temperatura diurna, ou seja, quanto menor a temperatura diurna, maior a incidência de casos da LV, no estado do Tocantins.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Área do estudo

A região Nordeste é composta por 9 (nove) estados: Maranhão (MA), Piauí (PI), Ceará (CE), Rio Grande do Norte (RN), Paraíba (PB), Pernambuco (PE), Alagoas (AL), Sergipe (SE) e Bahia (BA), os quais ocupam uma área total de 1.554.291.744 km². A estimativa do tamanho populacional é de aproximadamente de 57 milhões de pessoas, compreendendo 1.794 municípios (IBGE, 2016). O NEB localiza-se entre as latitudes de 1° e 18° Sul e entre as longitudes de 34° e 48° Oeste, na região compreendida entre a linha do equador e o Trópico de Capricórnio (CAVALCANTI et al., 2006). A Figura 3-1 apresenta a localização geográfica da região.

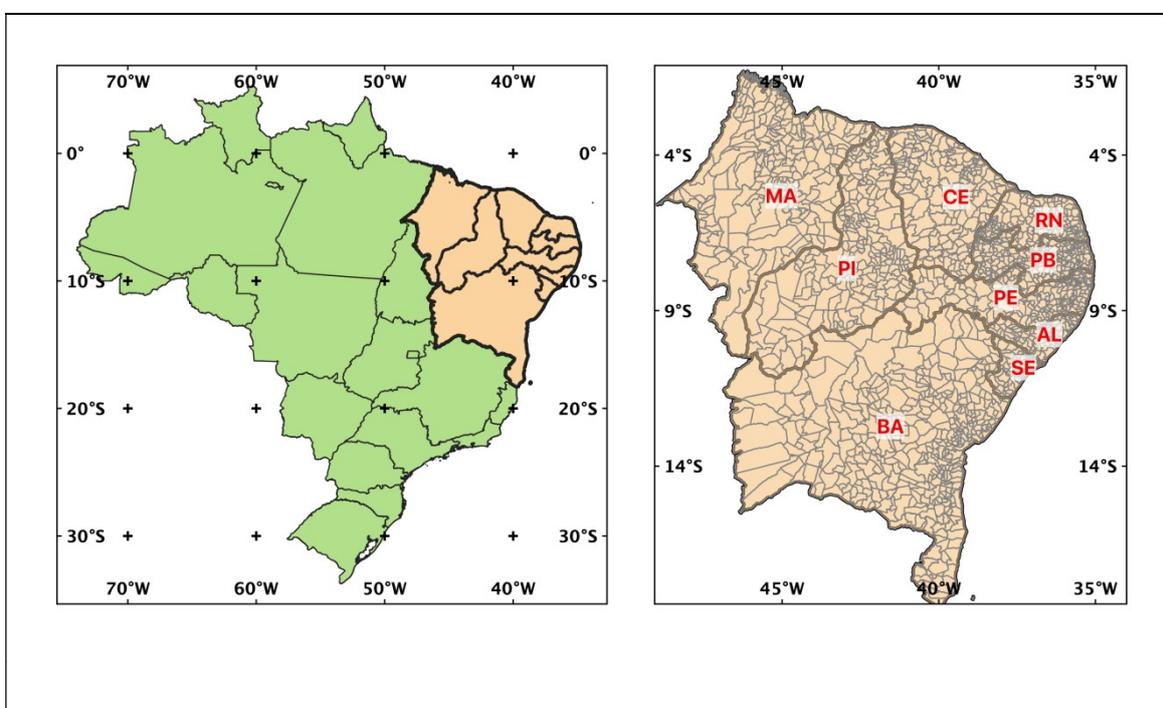


Figura 3-1 – Área de estudo: Região Nordeste do Brasil

3.1.1 Características climáticas do Nordeste

A área de estudo é reconhecida por sua variabilidade interanual e intrasazonal, principalmente em relação as chuvas. Dentre os principais fatores que contribuem para as características climáticas do Nordeste, pode-se elencar os seguintes aspectos: posição geográfica, relevo e os sistemas climáticos que atuam na região. Ademais, a região Nordeste apresenta uma ampla variação de vegetação, tais como, mata atlântica, matas dos cocais, manguezais, caatingas e restingas (CAVALCANTI et al., 2009, ANDREOLI, 2009).

Entre os principais sistemas atuantes no clima do NEB estão: a Zona de Convergência Intertropical (ZCIT), Vórtices Ciclônicos de Altos Níveis (VCAN), e Sistemas Frontais, principalmente no sul da região, assim como, a influência do El-Niño Oscilação Sul – ENOS (KAYANO; ANDREOLI, 2009). Estes sistemas podem ser migratórios ou semipermanentes. Os sistemas migratórios, apresentam-se com uma característica sazonal, como por exemplo, a ZCIT, que modifica as condições climáticas, principalmente no norte do NE. Já os sistemas semipermanentes, como por exemplo, os VCAN, são fenômenos muito importantes para determinar a “qualidade” da chuva na Região Nordeste do Brasil.

Os VCAN são um dos principais fenômenos meteorológicos de escala sinótica que influenciam o clima do NEB (GAN, 1982). Os VCAN são sistemas ciclônicos caracterizados por centros de baixa pressão, que se originam na alta troposfera e dependendo da instabilidade atmosférica se estendem até níveis médios (FERREIRA et al., 2009), favorecendo a formação de precipitação somente em suas bordas (VAREJÃO, 2006). Esses sistemas apresentam efeitos bem evidentes tanto no NEB quanto no Norte do país, principalmente se tiverem origem sobre o continente. A compreensão dos VCAN torna-se melhor, quando considerados outros dois sistemas meteorológicos que interagem com os VCAN, como por exemplo: A alta da Bolívia (AB) e a Zona de Convergência Atlântico Sul – ZCAS (PAIXÃO, 1999).

A Zona de Convergência Intertropical (ZCIT), é um dos mais importantes sistemas meteorológicos atuando nos trópicos, fazendo parte da circulação geral da atmosfera nos trópicos. Tal sistema forma-se a partir dos cinturões de vento e pela confluência de ventos alísios (VAREJÃO, 2006; BARRY, CHORLEY, 2009). Considera-se que a ZCIT tem uma ampla influência na precipitação da região equatorial dos oceanos Atlântico, Índico e Pacífico, de tal sorte que a sua presença é de extrema importância para a precipitação no NEB (MELO et al., 2009). Hastenrath e Heller (1977) assinalam que a região Norte do Brasil, assim como a porção mais ao norte do NEB apresentam o regime de chuva modulado pela ZCIT, assim como a variação no seu volume. Em anos mais chuvosos no NEB, a ZCIT move-se para posições ao sul de sua climatologia. Em contrapartida, em anos com menor intensidade de chuva, a ZCIT se desloca para posições mais ao norte de sua climatologia comum a esse período (MELO et al., 2009).

Assim, a precipitação no NEB é resultado de uma combinação de sistemas meteorológicos. Enquanto que a temperatura do ar é amplamente influenciada pela

localização geográfica da região, a qual recebe alta incidência de raios solares o ano inteiro (LUCENA, STEINKE, 2015). Registra-se que a temperatura média do ar na região tem variação entre 20° e 28° C nas regiões de menores altitudes e variação de 24° a 26° C para regiões de altitude mais elevadas, acima de 200m (FEITOSA et al., 2003; KAYANO, ANDREOLI, 2009).

Silva et al. (2010) argumentam que o NEB divide-se em quatro: Meio Norte, Sertão, Agreste Nordestino e Zona da Mata. Apresentando como características climáticas: Clima Equatorial Úmido, Clima Litorâneo Úmido, Clima Tropical e, por fim, o Clima Tropical Semiárido. Feitosa et al. (2003) afirmaram que o Clima Equatorial Úmido está presente na região oeste do Maranhão. O Clima Litorâneo Úmido estende-se da região litorânea da Bahia à região litorânea do Rio Grande do Norte. As demais regiões da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí, predomina o Clima Tropical. E por fim, o Clima Semiárido está presente em todo o sertão nordestino, nos estados do Maranhão, Piauí, Bahia, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba e Pernambuco.

A região de clima Semiárido do NEB tem como principal característica uma ampla variabilidade na precipitação, tanto para o âmbito espacial quanto para o temporal. Sem padrão regular para chuva, o semiárido do NEB é marcado por grandes períodos de seca, com as mais recentes registradas nos anos de 1982-1983 e 1997-1998. Outra característica marcante do NEB é o seu alto potencial de evaporação da água. Isso ocorre devido à região receber uma grande quantidade de energia solar, além de temperaturas elevadas. Esses fatores associados às variações climáticas contribuem para o aumento na evaporação das fontes hídricas, aumentando a escassez de água na região e dificultando a agricultura (MARENGO, 2008).

A relação ainda não é bem clara, sabe-se que o clima pode interferir na proliferação de mosquitos, além de gerar doenças. Fenômenos climáticos também podem contribuir para situações que tornem o indivíduo mais vulnerável, como inundações o que favorece o aumento de algumas doenças (PACHAURI, MAYER, 2015; BARCELLOS, HACON, 2016; CAMPOS et al., 2018).

Sousa et al. (2018) ressaltaram que não são conhecidas todas as doenças sensíveis ao clima (DSC), e que se faz necessário à compreensão dos mecanismos de exposição, ou seja, conhecer as variáveis e de que modo influenciam na transmissão das doenças. Diante desse cenário, muitos estudos tem permitido definir linhas de pesquisas e prioridades a fim de se monitorar e controlar melhor essas questões.

3.2. Fonte dos dados

O presente estudo considerou os casos de notificação de LV do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponibilizados pelo Departamento de Informação do SUS (DATASUS) do Ministério da Saúde/Brasil. Os registros de notificações de LV utilizados referem-se a período compreendido entre 2001 e 2015, e foram considerados por local de residência.

Além das informações de LV, utilizaram-se variáveis demográficas disponibilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), coletadas nos Censos Demográficos de 2000 e 2010.

As variáveis climáticas utilizadas no estudo foram aquelas disponibilizadas pelo *Climate Prediction Center/National Oceanic and Atmospheric Administration* (CPC/NOAA) e do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), para o período 2001 a 2015.

3.1.2 Leishmaniose Visceral

As notificações de Leishmaniose Visceral foram coletadas a partir de informações disponibilizadas pelo SINAN de estados e municípios. Inicialmente, as informações foram coletadas por ano de notificação da LV para todos os estados da região Nordeste. As notificações de LV foram consideradas por município de residência, assim como por estado de residência no período de 2001 a 2015. Além disso, também foram coletadas notificações de 2001 a 2015, considerando cinco triênios: 2001-2003; 2004-2006; 2007-2009; 2010-2012 e 2013-2015.

O sistema DATASUS foi criado em 1991, com a função de controlar e processar as contas referentes à saúde. Atualmente o DATASUS tem como responsabilidade, organizar as informações recebidas pelo SUS, de modo que seja armazenada da melhor forma possível, assim como, criar mecanismos que facilitem a coleta desses dados, manutenção e desenvolvimentos dos sistemas que auxiliam na divulgação de informações de saúde e no gerenciamento de gestão, direcionados ao Ministério da Saúde. Além de estruturar toda base de sistemas de informações para saúde, o DATASUS disponibiliza acesso às informações importantes, como por exemplo, de Epidemiologias e Morbidade, Indicadores de Saúde, informações Demográficas e Socioeconômicas, entre outros (DATASUS, 2019).

Neste trabalho, utilizaram-se as taxas de incidência e média trianuais da LV, por local de residência. A análise realizada considerou cinco triênios, abrangendo o período

de 2001 a 2015. Utilizando-se indicadores definidos pelo Ministério da Saúde (MS), no qual classifica a situação do estado ou município por quantidade de casos da doença. Esta classificação identifica se a situação de determinado estado é grave ou não. Definimos o cálculo da média trianual da LV por local de residência como:

$$\text{Média trianual da LV} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de novos casos da LV de 3 anos}}{3 \text{ (total de anos)}} \quad (3.1)$$

Onde o procedimento classificatório adotado pelo Ministério da Saúde (MS, 2014) consiste da seguinte forma:

- ✓ **Sem transmissão:** Os municípios sem notificações de casos nos 3 anos avaliados;
- ✓ **Transmissão esporádica:** Municípios nos quais a média calculada encontra-se inferior a 2,4 casos em 3 anos;
- ✓ **Transmissão moderada:** Para municípios onde a média trianual está entre 2,4 e 4,4;
- ✓ **Transmissão intensa:** Para aqueles municípios que estão com média trianual igual ou superior a 4,4.

Além da média trianual foi utilizada também a taxa de incidência determinada por:

$$\text{Taxa de Incidência} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos novos da LV em determinado período} \times 100.000 \text{ habitantes}}{\text{População do município para o período de interesse}} \quad (3.2)$$

A taxa de incidência, também denominada como coeficiente de incidência, foi calculada mediante o quociente entre o número de novos casos, segundo local de residência, e a população de um determinado local e ano específico (PEREIRA, 2004).

3.1.3 Variáveis Climáticas

Neste trabalho foram usadas como variáveis climáticas: temperatura (mínima ($^{\circ}\text{C}$), máxima ($^{\circ}\text{C}$) e média ($^{\circ}\text{C}$), precipitação acumulada (mm) e umidade relativa do ar (%). Os dados climáticos de precipitação (mm), temperatura máxima ($^{\circ}\text{C}$) e temperatura mínima ($^{\circ}\text{C}$) utilizados neste trabalho são oriundos do CPC/NOAA para o período mensal de janeiro de 2001 a dezembro de 2015, obtidos através do *website* em <http://www.cpc.ncep.noaa.gov/>. Para a espacialização dos dados do CPC, utilizou-se a

técnica de interpolação otimizada, projetando os dados climáticos baseados em estações. Esses dados são apresentados em grade horizontal com resolução horizontal de $0,5^\circ \times 0,5^\circ$ (CHEN *et al.*, 2008). Os dados de umidade relativa do ar e temperatura média foram oriundos do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), também para o período mensal de janeiro de 2001 a dezembro de 2015.

3.1.4 Variável demográfica

As informações demográficas utilizadas no estudo foram provenientes dos Censos Demográficos de 2000 e 2010 realizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Para análise dos dados, considerou-se a classificação na qual a estimativa populacional foi dividida em 7 classes de acordo com o porte populacional. Assim tem-se: municípios com até 5.000 habitantes; 5.001 a 10.000; 10.001 a 20.000; 20.001 a 50.000; 50.001 a 100.000; 100.001 a 500.000; e mais de 500.000 habitantes (IBGE, 2011).

A OPAS (2018) e outros autores, como Salomóm *et al.* (2012), Reis (2017), Lima (2017) e Pantaleão *et al.* (2018), mostraram que a expansão da LV está associada ao crescimento desordenando das cidades, de modo que as regiões periféricas são as mais afetadas. Reforçando os estudos citados, Cavalcante e Vale (2014), e Araújo *et al.* (2018), observaram que as maiores notificações de LV estavam associadas a municípios com maiores registros de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Diante desse contexto, optou-se por se trabalhar com a variável tamanho da população.

3.2 Métodos estatísticos

O estudo foi desenvolvido em três diferentes etapas. Na primeira etapa do estudo, realizou-se uma análise exploratória dos dados, empregando gráficos de séries temporais para as taxas de incidência da LV. Utilizaram-se os testes de Mann-Kendall com o intuito de testar a existência de tendência das séries, e o teste de Friedman para verificar a sazonalidade da LV e variáveis climáticas.

Na segunda etapa, realizou-se um estudo espacial das médias trianuais da LV para toda a região do NEB, além da análise do Índice de Moran (*I*) para avaliar a correlação espacial.

Na terceira etapa do estudo, aplicou-se o modelo logito cumulativo de efeitos mistos (clmm) para dados ordinais a fim de se detectar a significância do efeito de

variáveis climáticas sobre a classificação do tipo de transmissão da LV. O modelo considerou os 1.794 municípios que compõem a região Nordeste, considerando cinco medidas repetidas no tempo, ou seja, nos cinco triênios formados ao longo de todo o período de estudo. Desta forma, os municípios foram considerados como fator aleatório. O vetor de covariáveis foi composto pelas 7 categorias relativas ao tamanho da população de cada município e a média climatológica das variáveis climáticas: temperatura (mínima, média e máxima) e umidade relativa do ar.

3.3 Análise de séries temporais

A análise de séries temporais é utilizada para avaliar informações observadas no tempo (MORETTIN, TOLOI, 2006). As observações mensais de temperatura, umidade relativa do ar, precipitação acumulada, bem como das taxas de LV utilizadas nesse estudo, são exemplos de séries temporais contínuas. As componentes de avaliação das séries temporais consistem em: tendência, sazonalidade e erro aleatório.

3.3.1 Teste Mann-Kendall

Desenvolvido por Mann (1945) e atualizado por Kendall (1975), o teste Mann-Kendall é comumente utilizado para averiguar a tendência em séries temporais. Considerado um teste estatístico não paramétrico, é um importante aliado na análise de dados ambientais (YUE et al., 2002).

O teste Mann-Kendall tem como hipótese nula, estatística igual a zero, ou seja, ausência de tendência. Pode-se afirmar que os dados são independentes e com mesma distribuição (HIRSCH et al., 1982; HIRSCH; SLACK, 1984; YU et al., 1993; KAHIA; KALAYI, 2004). O sinal da tendência pode ser positivo ou negativo.

O teste Mann-Kendall compara cada valor da série temporal estudada, com os demais valores da mesma série, considerando a sequência dos dados e a frequência que os valores restantes são maiores que o observado (BACK, 2001). A estatística de teste é apresentada na equação 3.3:

$$S = \sum_{i=2}^n \sum_{j=1}^{i-1} \text{sign}(x_i - x_j) \quad (3.3)$$

Aqui x_i e x_j são os valores dos dados em sequência, n é o comprimento da série de dados, e:

$$\text{sinal}(x_i - x_j) = \begin{cases} +1 & \text{se } (x_i - x_j) > 0 \\ 0 & \text{se } (x_i - x_j) = 0 \\ -1 & \text{se } (x_i - x_j) < 0 \end{cases}$$

Mann (1945) e Kendall (1975) mostraram que para um n grande ($n > \infty$), a amostra aproxima-se de uma estatística S com distribuição normal, de modo que desvio padrão (equação 3.4) e variância (equação 3.5) são dados por:

$$E(S) = 0 \quad (3.4)$$

$$V(S) = \frac{n(n+1)(2n+5) - \sum_{i=1}^q t_p(t_p-1)(2t_p+5)}{18} \quad (3.5)$$

sendo,

$E(S)$ – Média do sinal

$V(S)$ – Variância do sinal

t_p – Número de dados com valores iguais em certo grupo (p -ésimo);

q – Número de grupos iguais na série, em um grupo p ;

n – Tamanho da série.

Além disso, Mann (1945) e Kendall (1975) deduziram a distribuição de S para $n < 10$, mostrando que mesmo para $n = 10$ os dados se aproximam da distribuição normal, desde que o cálculo de padronização seja realizado, como mostra a equação 3.6:

$$Z_{mk} = \begin{cases} \frac{S-1}{\sqrt{\text{Var}[S]}} & \text{se } S > 0 \\ 0 & \text{se } S = 0 \\ \frac{S+1}{\sqrt{\text{Var}[S]}} & \text{se } S < 0 \end{cases} \quad (3.6)$$

Caso a equação 3.6 apresente Z_{mk} com valor positivo (negativo), há indícios de tendência positiva (negativa). A tendência crescente, decrescente ou nula é verificada a partir de uma tabela de distribuição normal, comparando-se o valor de Z_{mk} ao valor tabelado ao nível de significância previamente estabelecido (SANTOS, 2012).

O teste Mann-Kendall foi utilizado nesse trabalho para verificação de tendência em séries temporais de temperatura (mínima, máxima e média), precipitação acumulada e umidade relativa do ar, além das notificações de LV para o NEB.

3.3.2 Teste de Friedman

O teste de Friedman (1937) verifica se existe diferença entre blocos para variados tratamentos em uma amostra. Em séries temporais, os meses são considerados os tratamentos, enquanto os anos são considerados os blocos. Dessa maneira, a presença de sazonalidade na série temporal é significativa se existe diferença em pelo menos dois meses. A estatística de teste é definida pela equação 3.7:

$$T_{\text{Friedman}} = \frac{12}{bk(k+1)} \sum_{j=1}^k R_j^2 - 3b(k+1) \quad (3.7)$$

sendo b o número de anos (blocos), k o número de tratamentos (meses) e R_j^2 a soma dos postos (rank). A rejeição da hipótese nula resulta na evidência de que há sazonalidade na série temporal (LIMA, et al., 2016).

3.3.3 Correlação cruzada

A correlação cruzada é a relação entre duas séries temporais distintas, ambas com determinado tamanho n (SHUMWAY; SFOFFER, 2006). Dada a variação de uma série temporal x_t a outra série, y_t sofre variação no período mais tarde, ou seja, há uma defasagem de tempo entre as alterações dos dados. Assim, o coeficiente de correlação entre séries x_t e y_t é chamado cruzado (PANKRATZ, 1991; HINDS, 1998). Desse modo, a correlação cruzada é definida pela equação (3.8):

$$\rho_{xy}(s, t) = \frac{\gamma_{xy}(s, t)}{\sqrt{y_x(s, s) y_t(t, t)}} \quad (3.8)$$

com $\gamma_{xy}(s, t)$ representando a covariância das séries com defasagem por s e t e $y_x(s, s)$ e $y_t(t, t)$ as variâncias das respectivas séries.

Pankratz (1991) afirmou que se as séries de estudos forem correlacionadas a função de correlação cruzada (CCF; do Inglês *Cross-Correlation Function*) é afetada, mostrando que é importante a eliminação de tendência e sazonalidade, existentes nas séries temporais. O pré-branqueamento de séries temporais é um processo realizado com o objetivo de tornar os dados independentes. Esse processo é realizado por etapas: ajusta-se um modelo ARIMA, para uma série independente X_t ; em seguida, filtra-se pelo modelo encontrado Y_t ; e por fim, aplica-se a correlação cruzada nos resíduos dos modelos encontrados (PANKRATZ, 1991). Com base nos procedimentos acima mencionados, analisou-se a associação entre as variáveis climáticas e as notificações de LV.

Nesse estudo aplicou-se a análise de correlação cruzada para as séries de taxa de incidência da LV com as variáveis climáticas: temperatura (mínima, média e máxima), precipitação acumulada e umidade relativa do ar, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2015, para o Nordeste do Brasil.

3.4 Análise espacial

A análise espacial de dados tem como principal objetivo avaliar a correlação espacial de dados. Utilizada em diferentes áreas, busca revelar possíveis padrões existentes na distribuição espacial dos dados (DRUCK, et al., 2004; YAMAMOTO; LANDIM, 2013).

Neste estudo, o cálculo do índice de Moran foi realizado para medir a correlação espacial das médias trianuais das taxas de LV no período de 2001 a 2015, com o total de 999 permutações, desta forma, criou-se uma distribuição normal empírica para o cálculo da estatística de significância.

3.4.1 Índice de Moran (I)

Denotado por I , o Índice de Moran é aplicado para mensurar a correlação espacial de dados. Foi desenvolvido por Moran em 1948. O Índice de Moran, assim como o coeficiente de Correlação de Person, varia de -1 a 1 . Logo, valores positivos (negativos) estão associados a correlação direta (inversa) e quanto mais próximo de 1 (-1) mais forte é a relação entre a vizinhança (DRUCK et al., 2004).

O I mede a correlação espacial, indicando o grau de associação espacial dos dados em questão. Para execução do cálculo, determina-se a relação entre o produto dos desvios de uma determinada variável z , relacionada à sua média. Calculado o I , é necessária sua validação. A validação da estatística I é feita de duas maneiras: a primeira considera uma distribuição de probabilidade, em geral, a distribuição Normal; a segunda é realizada um teste de “pseudo-significância”. Neste teste, permutam-se repetidas vezes os valores da variável de interesse, redistribuindo os valores e criando uma distribuição empírica, correspondente a uma distribuição Normal. A estatística é descrita como significativa se o valor de I originalmente calculado corresponde a um “extremo” da distribuição obtida por simulação (DRUCK et al., 2004; LIMA, 2012; PARADIS, 2016). A estatística I é definida de acordo com a Equação 3.8:

$$I = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (z_i - \bar{z})(z_j - \bar{z})}{\sum_{i=1}^n (z_i - \bar{z})^2} \quad (3.9)$$

sendo:

n : Número de áreas existentes, nesse estudo as áreas representam os municípios que compõem a região Nordeste, 1794 municípios;

w_{ij} : O elemento na matriz de vizinhança para o par i e j ;

z_i e z_j : São os desvios em relação à média $(z_i - \bar{z}), (z_j - \bar{z})$, respectivamente;

\bar{z} , o valor médio do atributo da região de estudo, o Nordeste.

A matriz de vizinhança é composta pelos elementos w_{ij} que representam o grau de conectividade entre as áreas. A matriz W tem dimensão $n \times n$. O cálculo para preenchimento da matriz ocorre da seguinte forma. Considere um conjunto de áreas (A) de tamanho n representado por (A_1, A_2, \dots, A_n) , a matriz de vizinhança terá seus elementos w_{ij} definidos pela proximidade de A_i e A_j . Assim os elementos da matriz W_{ij} são dados por:

i. $w_{ij} = 1$ se o centroide de A_i estiver a certa distância de A_j , 0 em caso contrário;

ii. $w_{ij} = 1$ se A_i faz fronteira com A_j , 0 em caso contrário;

iii. $w_{ij} = l_{ij}/l_i$, Sendo l_{ij} é o comprimento da fronteira entre A_i e A_j e l_i representando o perímetro de A_i .

Utilizou-se o I para mensurar a correlação espacial entre os municípios, para os cinco períodos estudados do tipo de transmissão da LV.

3.5 Análise de dados categorizados

A variável de interesse no estudo é o tipo de transmissão da LV, utilizada segundo as recomendações do Ministério da Saúde. Os municípios são classificados de acordo com o tipo de intensidade de transmissão: municípios sem registros de casos da LV são classificados como sem transmissão; com média de registros menores que 2,4 são classificados como sem transmissão esporádica; municípios com média trianual entre 2,4 e 4,4 são classificados com transmissão moderada e municípios com média igual ou superior a 4,4 são classificados com transmissão intensa. Sendo assim, trata-se de uma variável com categorias ordinais, observadas no tempo. As médias trianuais foram observadas nos cinco triênios, de 2001 a 2015.

Agresti (2010) relatou que a análise de dados categorizados ocorre desde o início da década de 1960, entretanto, essas análises ocorriam de forma mais descritiva. Somente a partir da década de 1980, o desenvolvimento de métodos mais robustos

passou a distinguir categorias de dados ordinais e não ordinais. Uma variável ordinal é aquela com escala ordenada na resposta, ou seja, seguem uma ordem natural e não podem ser alteradas (FATORETTO, 2016). Exemplos de variáveis ordinais, porte populacional de municípios, índice de aridez, intensidade de transmissão de doenças. Neste estudo utilizou-se como variável dependente o tipo de transmissão da LV e como variável independente o porte populacional dos municípios que compõem o Nordeste, além de variáveis climáticas contínuas.

Uma variável dependente contínua, geralmente, segue uma distribuição de probabilidade normal e, portanto, os modelos lineares. No entanto, quando a variável dependente ou variável resposta é categorizada requer uma distribuição de probabilidade que as represente de forma correta dependendo de sua natureza. Para atender a uma gama mais abrangente de distribuições de probabilidade, Nelder e Weddenburn (1972) desenvolveram os Modelos Lineares Generalizados que abrangem uma gama maior de distribuições da família exponencial para o componente aleatório e cuja distribuição gaussiana é um caso particular.

3.5.1 Modelos Lineares Generalizados

Propostos por Nelder e Wedderburn (1972), os Modelos Lineares Generalizados (MLG) consideram diversas opções de distribuições da variável resposta, desde que a mesma pertença à família exponencial (DOBSON, 1990; PAULA, 2013; FATORETTO, 2017). Lemos et al. (2015) destacaram que os MLG são compostos por três componentes: o **componente aleatório**, identificado como a variável resposta, com uma dada distribuição de probabilidade; o preditor linear, chamado de **componente sistemático**, compondo os efeitos dos fatores envolvidos; e a **função de ligação**, responsável por ligar os componentes sistêmicos e o componente aleatório.

- 1) Componente aleatório – Em MLG o componente aleatório é identificado como a variável resposta Y , com uma dada distribuição de probabilidade, pertencente à família exponencial. Nos MLG as observações de Y são constituídas por Y_1, Y_2, \dots, Y_n , sendo Y_i . Essa componente aleatória pode assumir várias distribuições de probabilidade, como binomial, Poisson, Normal dentre outras (AGRESTI, 2007). Nesse estudo o componente aleatório é representado pelo tipo de transmissão da LV.

- 2) Componente Sistemático – Em MLG o componente sistêmico representa as variáveis explicativas. Estão presentes no modelo como preditores lineares x_j , na equação do modelo. Representados pela equação $\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k$
- 3) Função de Ligação – A função de ligação é responsável por conectar o componente aleatório ao componente sistêmico. Relacionando a média μ ao preditor, de modo que, $g(\mu) = \alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k$. A função de ligação depende da distribuição de probabilidade da variável resposta Y . Em situações que a variável resposta assume uma distribuição normal, a função de ligação é a própria média μ . Já para distribuição binomial dos dados, a função de ligação é o logito da probabilidade de sucesso.

3.5.1.1 Modelos Logitos Cumulativos

Estudos com variáveis respostas em escala ordinal são utilizados constantemente. Segundo Faretto (2016), a escolha dessas categorias é subjetiva, entretanto, é fundamental que essa escolha não interfira nas conclusões de estudo. Em situações de variáveis respostas ordinais, pode-se trabalhar com probabilidades acumuladas.

Os modelos utilizados em situações em que as variáveis respostas são ordinais são os Modelos Logito Cumulativo (MLC), visto que, leva em consideração a ordem da variável resposta (MCCULLADH, 1980; FATORETTO et al., 2018). Os MLC utilizam a probabilidade de respostas acumuladas, denominados logitos cumulativos. A probabilidade acumulada da variável resposta Y é apresentada de modo que a probabilidade de Y seja inferior ou igual a um dado ponto, assim:

$$P(Y \leq j|x) = \pi_1(x) + \dots + \pi_j(x), J = 1, \dots, J \quad (3.10)$$

em que J representa as categorias da variável resposta, x representa as variáveis explanatórias e $\pi_1(x) = P(Y = 1|x)$. Considerando a ordem natural das variáveis, tem-se $P(Y \leq 1|x) \leq P(Y \leq 2|x) \leq \dots \leq P(Y \leq J - 1|x)$, uma vez que a $P(Y \leq J|x) = 1$. Assim, os logitos de probabilidade acumulada são descritos de acordo com a equação 3.10:

$$\text{logito}[P(Y \leq j|x)] = \log \left[\frac{P(Y \leq j|x)}{1 - P(Y \leq j|x)} \right] \quad (3.11)$$

Para situações nas quais, a variável resposta apresenta categorias maiores que 2, tem-se

$J - 1$ logitos, expressos por:

$$\text{logito}[P(Y \leq j|x)] = \alpha_j + \sum_{k=1}^p \beta_{jk}x_k = \alpha_j + \beta'_j x, \quad j = 1, \dots, j-1 \quad (3.12)$$

sendo p o número de covariáveis utilizadas no modelo, $x = (x_1, x_2, \dots, x_p)'$ vetor de covariáveis, $\beta_j = (\beta_{j1}, \dots, \beta_{jp})'$ vetor de parâmetros e α_j representa o intercepto. Nesse estudo temos 4 categorias na variável resposta, de modo que teremos 3 logitos, com 5 covariáveis.

Baseado nesses logitos e modelo selecionado, obtém-se a razão de chance, medida de associação entre uma dada variável explicativa e a variável resposta (FATORETTO, 2016). Em Modelos Logitos Cumulativos a razão de chance utilizada é do tipo local-global, descrita na seção 1.5.1.2.

3.5.1.2 Razão de Chance

Em tabelas $r \times c$, a razão de chance pode ser utilizada com a combinação de linhas e colunas, por exemplo em uma tabela de contingência 2×2 composta pelas linhas a e b e colunas c e d , a razão de chance é dada pelas contagens das células da tabela: $n_{ac}n_{bd}/n_{bc}n_{ad}$ utilizando assim quatro células. Dependendo da dimensão da tabela, ou seja, do número de linhas r e de colunas c , a razão de chance pode ser descrita por:

$$\hat{\theta}_{ij} = \frac{n_{ij}n_{rc}}{n_{rj}n_{ic}} \quad (3.13)$$

Dessa forma, cada razão de chances é formada utilizando-se as linhas i e r e as colunas j e c , do retângulo definido. Em variáveis ordinais as razões de chance descrevem a associação entre as categorias mais extremas das variáveis. A razão de chance para duas variáveis ordinais que utilizam linhas e colunas adjacentes são denominadas de razão de chance local e definidas por:

$$\hat{\theta}_{ij}^G = \frac{(\sum_{a \leq i} \sum_{b \leq j} n_{ab})(\sum_{a > i} \sum_{b > j} n_{ab})}{(\sum_{a \leq i} \sum_{b > j} n_{ab})(\sum_{a > i} \sum_{b \leq j} n_{ab})} \quad (3.14)$$

A razão de chance global mostra a associação global entre duas variáveis, usando todas as categorias das duas variáveis em estudo. Em geral, são aplicadas a modelos log-multiplicativos e modelos de Razão de Chance Global, sendo representada por:

$$\hat{\theta}_{ij}^L = \frac{n_{ij}n_{i+1,j+1}}{n_{i,j+1}n_{i+1,j}} \quad (3.15)$$

As razões de chance local e global tratam linhas e colunas de forma iguais. Enquanto que a razão de chance cumulativa distingue linhas de colunas. São representadas por:

$$\hat{\theta}_{ij}^c = \frac{(\sum_{b \leq j} n_{ib})(\sum_{b > j} n_{i+1,b})}{(\sum_{b > j} n_{ib})(\sum_{b \leq j} n_{i+1,b})} \quad (3.16)$$

A fim de se comparar as respostas das subpopulações e analisar-se os logitos cumulativos para o modelo, McCullagh (1980) propôs os Modelos de Chances proporcionais, descritos na próxima seção.

3.5.1.3 Modelos de Chances Proporcionais

O Modelo de Chances Proporcionais foi proposto inicialmente por Walker e Duncan (1967) e revisado por McCullagh (1980). Em situações com variáveis respostas ordinais com J categorias, existe $J-1$ dicotomizações da resposta, de modo que:

$$Y_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se } y_{ij} \leq j, i = 1, \dots, n \\ 0, & \text{se } y_{ij} > j \end{cases} \quad \text{Assim, para esse modelo pode-se representar as}$$

probabilidades acumuladas de acordo com a expressão 3.10 e os logitos cumulativos são representados pela equação 3.11. De modo que as probabilidades acumuladas podem ser descritas por:

$$P(y_{ij} \leq j) = \frac{e^{\alpha_j + X\beta}}{1 + e^{\alpha_j + X\beta}} \quad (3.17)$$

De acordo com Silva (2013), cada logito da expressão 3.11 tem seu próprio intercepto e os parâmetros β 's são os mesmos para cada um dos logitos, assim, $\beta_j = \beta$ para $J=1, \dots, J$. Isso acontece devido o modelo de razões de chance considerar a variância comum, e todas as razões de chances são consideradas idênticas entre as $J - 1$ categorias.

McCullagh (1980) afirma que os parâmetros α_j , na maioria das situações, são de pouco interesse na interpretação dos modelos. E o parâmetro β descreve o incremento no logaritmo das razões de chance para as categorias da resposta. Assim, a verificação que $\beta_j = \beta$ é feita de maneira global ou individual, com o teste da razão de verossimilhança ou através de um teste de escores, de distribuição qui-quadrado com $p \times (J - 1)$ graus de liberdade, sendo p a quantidade de variáveis preditoras utilizadas no modelo.

O teste global avalia de maneira geral se o modelo violou algum pressuposto das razões de chances proporcional, sem identificar, qual variável é a responsável. Para se

avaliar as covariáveis separadamente utiliza-se o teste da razão de verossimilhança ou a estatística de escores com $J - 1$ graus de liberdade.

3.5.2 Modelos Lineares Generalizados Mistos

Os MLG que permitem inserir efeitos aleatórios e efeitos fixos nos preditores são classificados como Modelos Lineares Generalizados de Efeitos Mistos. Pinheiros e Bates (2006) afirmaram que esses modelos são frequentemente aplicados em situações que descrevem a variável resposta e as covariáveis, quando existe dependência entre as observações, seja essa dependência gerada por medidas repetidas, dados multiníveis e esquemas em blocos. Modelos com essas características conseguem introduzir uma possível estrutura de correlação dos dados, a partir da flexibilização na estrutura da matriz de variância-covariância (GALWEY, 2006; FATORETTO, 2016). Desse modo, o modelo linear misto é apresentado pela equação 3.18:

$$Y = X\beta + Zu + \epsilon \quad (3.18)$$

cujo Y é o vetor das observações; β é o vetor dos parâmetros desconhecidos, u representa o vetor das variáveis aleatórias não observadas; X e Z representam as matrizes de delineamento para os efeitos fixos e efeitos aleatórios, respectivamente, e ϵ representa o vetor dos erros aleatórios.

No caso de MLG inclui-se um efeito aleatório no vetor u no preditor linear, de modo que seja independente e identicamente distribuído. Assim, se define o MLGM por:

$$g(\mu_i) = x_i'\beta + z_i'u \quad (3.19)$$

sendo que $g(\cdot)$ representa a função de ligação; x_i representa a i -ésima linha da matriz de probabilidade associada aos efeitos fixos; β é o vetor de parâmetros dos efeitos fixos; z_i representa a i -ésima linha da matriz referente aos efeitos aleatórios e u representa o vetor de efeitos aleatórios (HARTZEL, AGRESTI, 2001).

A resposta variável Y utilizada no estudo é o tipo de transmissão da LV, que é composto por 4 categorias: 1- sem transmissão, 2 – transmissão esporádica, 3 – transmissão moderada e 4 – transmissão intensa, observadas para cada município do nordeste, em cinco períodos diferentes ao longo de 2001 a 2015. Spyrides et al. (2005) destacaram que em situações como essa, faz-se necessário um ajuste de modelo que considere o comportamento intra e entre indivíduos, bem como a estrutura geral das

observações. Os Modelos Lineares Generalizados de Efeitos Mistos (MLGM) são aplicados em situações como esta.

Ceratti (2013) ressaltou que em situações com observações repetidas no tempo, a análise considerando apenas o efeito fixo não é adequada e se faz necessária a introdução dos efeitos intra e entre indivíduos. Os efeitos fixos são os parâmetros que descrevem o comportamento médio populacional, ou seja, os efeitos entre municípios. Os efeitos aleatórios medem a variabilidade intra municípios. Nesse contexto, os efeitos fixos correspondem aos parâmetros populacionais médios, tais como, tamanho da população, média climatológica das temperaturas (mínima, máxima e média) e umidade relativa do ar. Já os efeitos aleatórios medem a variabilidade das estimativas de acordo com cada município, ou seja, leva em consideração as medidas repetidas em cada município, isto é, a variabilidade entre os cinco triênios.

Os parâmetros gerados nos modelos MLGM são obtidos com base no método de máxima verossimilhança (HEDEKER, 2005). Assim, o logito cumulativo para MLGM é definido de acordo com a equação 3.20:

$$\text{logito}[P(Y_i) \leq j|u] = \alpha_j + x_i'\beta + z_i'u, \quad j = 1, \dots, J - 1 \quad (3.20)$$

Nesse estudo, o vetor de covariáveis compreendem as variáveis: tamanho da população, com 7 categorias; e as variáveis contínuas: temperaturas mínima, média e máxima e a umidade relativa do ar, sendo utilizada as médias climatológicas das mesmas. O vetor β é composto pelos parâmetros das variáveis mencionadas, α_j representa o intercepto do modelo gerado e $\gamma_j(x)$ representa a probabilidade acumulada até a quarta categoria.

Sendo a função de máxima verossimilhança dada por

$$L = \prod_{i=1}^n \int_u [\prod_{j=1}^j (P(Y_i \leq j|u) - P(Y_i \leq j-1|u))^{y_{ij}}] f(u) du \quad (3.21)$$

Assim, maximizando a equação 3.15 e a partir de aproximação numérica, estimam-se os parâmetros do modelo. Neste estudo o método de aproximação utilizado foi o Laplace (AGRESTI, 2007; FATORETTO, 2017).

A interpretação dos parâmetros é dada com base nos logitos gerados. A exponencial dos parâmetros estimados corresponde às razões de chances de transmissão de LV a partir de cada fator que compõe o modelo selecionado. A razão de chance corresponde à razão das chances de ocorrência de um evento entre dois níveis da variável explicativa. Estas razões de chances, quando a variável resposta é ordinal, podem ser calculadas de várias maneiras constituindo os tipos: local, local-global e global. Os modelos logitos utilizam a forma local-global (AGRESTI, 2002; FATORETTO, 2017), ou seja, são calculados de forma cumulativa.

Para estimar os parâmetros dos modelos, utilizou-se a função `clmm(.)` da biblioteca ordinal (CHRISTENSEN, 2011) utilizando o método numérico de aproximação de Laplace. Para avaliar a qualidade do ajuste dos modelos logitos cumulativos, utilizou-se o Critério de Akaike (AIC). O software estatístico utilizado para realização dos testes e aplicação do modelo foi o software R, versão 4.0.2. Utilizou-se o nível de significância de 5% para a decisão de todos os testes estatísticos desenvolvidos no estudo.

3.5.2.1 Aproximação de Laplace

A função de máxima verossimilhança, descrita a partir da equação 3.21, não é tratada de forma analítica, fazendo-se necessária a utilização de métodos de aproximação numéricos, como o método de Laplace. A Aproximação de Laplace é utilizada usualmente para realizar aproximações de integrais q-dimensionais, expressas por:

$$I = \int_{R^q} e^{Q(u)} d\mathbf{u} \approx (2\pi)^{\frac{q}{2}} | - Q''(\hat{\mathbf{u}}) |^{-1/2} e^{Q(\hat{\mathbf{u}})} \quad (3.22)$$

em que $\hat{\mathbf{u}}$, é a moda, isto é

$$\hat{\mathbf{u}} = \arg \max_u Q(\mathbf{u}) \quad (3.23)$$

Ceratti (2013) mostraram que para uma amostra de tamanho N , com vetor de médias representados por $\boldsymbol{\mu}$, relacionado ao preditor linear tem-se:

$$\boldsymbol{\eta}(\boldsymbol{\mu}) = X\boldsymbol{\beta} + Z\mathbf{b} \quad (3.24)$$

cujo β tem dimensão $px1$ e b tem dimensão $qx1$, com suposição $b \sim N(0, D)$. Enquanto X e Z são matrizes de delineamento associadas. Já a variância dos componentes, representados por D , pode ser expressa de acordo com a equação 3.25:

$$D = \phi\Lambda\Lambda^T \quad (3.25)$$

em que Λ representa a matriz inferior, de modo que a equação 3.24, pode ser descrita por:

$$\eta(\mu) = X\beta + Z\Lambda b = X\beta + Z * u \quad (3.26)$$

de modo que $u \sim N(0, \phi I)$, com as modas dos efeitos aleatórios descritas por:

$$\hat{u} = \hat{u}(\beta, \phi, \Lambda) = \arg \max_u f(y|u, \beta, \phi)f(u|\phi) \quad (3.27)$$

essencial para a aproximação de Laplace, feitas as interações necessárias, a partir de programas computacionais, tem-se a aproximação de Laplace via função de verossimilhança, descrita pela equação 3.28:

$$l(y; \Theta) \approx l(y, \hat{u}, \Theta) + \frac{1}{2} \ln |Var(\hat{u})| = \sum_{i=1}^N l(y_i; \Theta, \hat{u}) - \frac{\hat{u}^T \hat{u}}{2\phi} - \frac{1}{2} \ln |L|^2 \quad (3.28)$$

3.5.2.2 Critério de Akaike (AIC)

O AIC utiliza a divergência Kullback-Leibler para verificar se um dado modelo é adequado. A divergência K-L verifica a distância entre o modelo “real” e o modelo proposto (AKAIKE, 1973). Definido por:

$$AIC = -2 \sum_{i=1}^n \ln L(\hat{\mu}_i, y_i) + 2x(\text{número de parâmetros}) \quad (3.29)$$

na qual y_i é o i -ésimo valor da resposta, $\hat{\mu}_i$ é a estimativa de y_i quando o modelo de β parâmetros foi ajustado via Função de Log-verossimilhança (AKAIKE, 1973)

4 RESULTADOS

Inicialmente, realizou-se uma análise de séries temporais para uma visualização geral da tendência e sazonalidade das taxas de incidência da LV e das variáveis climáticas. As taxas de incidência foram analisadas por estado do Nordeste e, posteriormente, para o Nordeste do Brasil (NEB). Em seguida, analisaram-se as

notificações de LV, por tipo de transmissão, considerando a classificação do Ministério da Saúde com base na média trianual (MINISTERIO DA SAÚDE, 2014). Consideraram-se cinco triênios, compostos por: 2001-2003, 2004-2006, 2007-2009, 2010-2012, 2013-2015. E, por último, ajustou o modelo Logito Cumulativo com Efeitos Mistos para detectar a associação entre as variáveis climáticas e estimar as respectivas razões de chances da intensidade da transmissão de LV.

4.1 Séries Temporais das taxas de LV

Semelhante a outras áreas de transmissão (LIMA, 2017), o cenário da LV no Brasil é complexo, de modo que as dificuldades relacionadas a seus fatores de risco e controle devem ser consideradas (TOLEDO et al., 2017; COSTA, SOUZA, 2018). A LV afeta indivíduos de baixa renda, com dificuldades de acesso ao sistema de saúde e está associada a pobreza, desnutrição, desmatamento, movimentos migratórios, crescimento urbano desordenado, entre outros (SAVOIA, 2015; LIMA, 2018). Os estados do MA, PI, CE e BA destacaram-se nas notificações de casos da LV e os estados da PB e AL são os que registraram menos casos da LV (LUCENA, MEDEIROS, 2018).

Na taxa de incidência de LV considerando a região Nordeste do Brasil como um todo (Figura 4.1), percebe-se que a série apresenta dois picos de elevação, registrados nos anos de 2003 e 2014. Ademais a Figura 4.1 permite a comparação das taxas de incidência de LV dos estados do Nordeste do Brasil ao longo do período estudado, 2001 a 2015, sendo possível identificar que ocorrem elevações dos valores quando se observa cada um dos estados que compõe a região, ou seja, os picos de elevação das taxas de LV variam de acordo com o estado. Os resultados permitem ainda aferir que o estado do Maranhão apresentou os mais elevados valores de taxas de incidência da doença com picos nos anos de 2003, 2008 e 2013. Os resultados relativos às taxas relativas ao estado do Piauí mostram um comportamento similar ao Maranhão, exceto pelo resultado de 2014. O estado do CE apresentou seus picos nos anos de 2006, 2009 e 2014. Enquanto o estado da Bahia, registrou picos nos anos de 2005, 2010 e 2014.

Por outro lado, os estados de Alagoas, Paraíba e Pernambuco mostraram uma redução nos três primeiros anos considerados no estudo (2001, 2002 e 2003), mantendo taxas mais baixas do Nordeste até o final do período estudado. O estado do Rio Grande do Norte apresentou uma redução nas taxas de LV nos dois primeiros anos (2001 e 200) em que pese voltar a registrar uma elevação das taxas até 2011, quando revela uma

redução das taxas até o final do período analisado. Sergipe, embora também tenha apresentado redução nos primeiros anos, a partir de 2003 apresentou tendência crescente até 2006 e 2007, respectivamente. O estado de Sergipe registra ainda dois picos de elevação, nos anos de 2007 e 2011.

Ximenes et al. (2007) sugeriram a existência de um padrão cíclico da LV, para o estado do RN, com frequência de aproximadamente 10 anos. Goés et al. (2012) e Batista et al. (2014) encontraram um padrão cíclico na taxa de incidência da LV para Aracaju-SE, no período de 1999 a 2008, e no estado do Piauí, entre 2007 e 2011, respectivamente. Ambos com padrão cíclico de aproximadamente cinco anos. Bermudi et al. (2018) mostraram um padrão cíclico e aparentemente estável para as taxas de incidência da LV, em Aracatuba-SP, no período de 1999 a 2015. Esses autores sugerem que esses padrões cíclicos podem ser decorrentes do próprio comportamento da LV, como também, resultado das medidas das ações de controle.

Considerando-se os testes de Mann-Kendall para todo o período, nos diferentes estados da região, constatou-se tendência significativa crescente para o Ceará (valor- $p=0,046$), com taxa de aumento de 0,69. Enquanto que o estado de Alagoas apresentou tendência decrescente das taxas de LV (valor- $p=0,006$), com taxa de redução de 0,42. Os demais estados do Nordeste não apresentaram tendências significativas.

O teste de Friedman (Tabela 4.1) confirmou o comportamento sazonal da incidência de LV mostrando que os meses com maior intensidade nos registros para o Nordeste foram os meses de julho, agosto e setembro (Figura 4.2 – A).

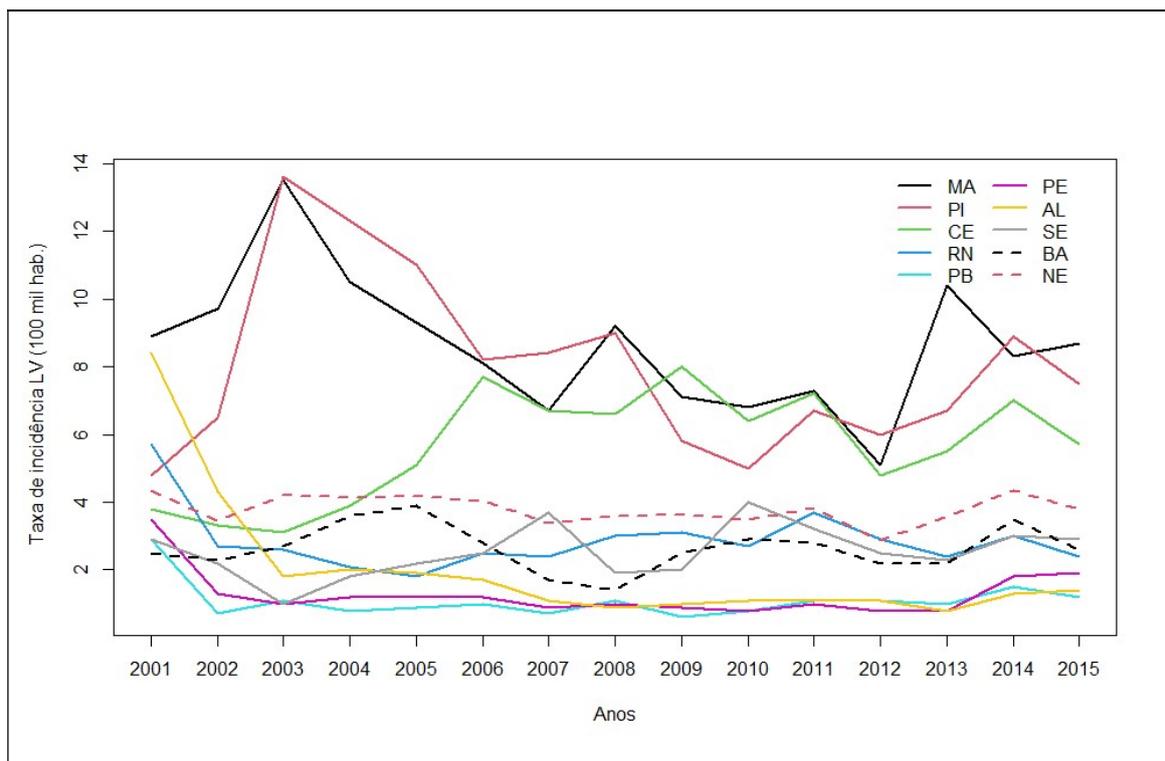


Figura 4-1 - Taxa de incidência da LV por 100 mil habitantes, para o período 2001-2015, nos estados do Nordeste.

4.2 Análise do Clima

Com a aplicação do teste de Friedman (Tabela 4.1) ratificou-se as evidências sobre o comportamento sazonal para todas as séries relacionadas às variáveis climáticas consideradas no estudo. O comportamento sazonal da temperatura mínima (Figura 4.2 – B) mostrou-se mais elevada nos meses de novembro a março, seguido por uma redução de março a junho e nos meses de julho e agosto registraram-se os menores valores para o Nordeste. As temperaturas, máxima e média, registraram valores mais elevados nos meses de outubro e novembro e menores nos meses de junho e julho (Figura 4.2 – C).

Analisando-se as séries das variáveis climáticas no período de 2001 a 2017, o teste de Mann-Kendall detectou tendência significativa apenas para a precipitação acumulada, apresentando uma redução no volume de chuvas (valor-p = 0,032) para o período. Nota-se (Figura 4.2 – D) que a precipitação acumulada registrou valores mais elevados entre os meses de fevereiro a abril e após esse período registrou decaimento na registrando os meses de agosto e setembro como os mais secos. Comportamento similar foi evidenciado quando se observa os resultados relacionados à variável climática umidade relativa do ar (Figura 4.2 – F).

Tabela 4-1 - Teste para averiguação de tendência e sazonalidade das séries temporais de notificações de LV e variáveis climáticas, por grupo de estados do RN, período 2001 a 2015.

| | Sazonalidade | | Tendência | |
|-----------------------------|----------------------|---------|----------------------|--------------|
| | Teste de Friedman | | Teste Mann-Kendall | |
| | Estadística de teste | Valor-p | Estadística de teste | Valor-p |
| Taxa de incidência da LV | 54,83 | <0,001 | -0,080 | 0,059 |
| Temperatura Mínima (°C) | 142.59 | <0,001 | 0,025 | 0,307 |
| Temperatura Máxima (°C) | 136.68 | <0,001 | -0,048 | 0,168 |
| Temperatura Média (°C) | 143.08 | <0,001 | 0,012 | 0,403 |
| Precipitação Acumulada (mm) | 113.05 | <0,001 | -0,093 | 0,032 |
| Umidade Relativa (%) | 150.43 | <0,001 | 0,035 | 0,243 |

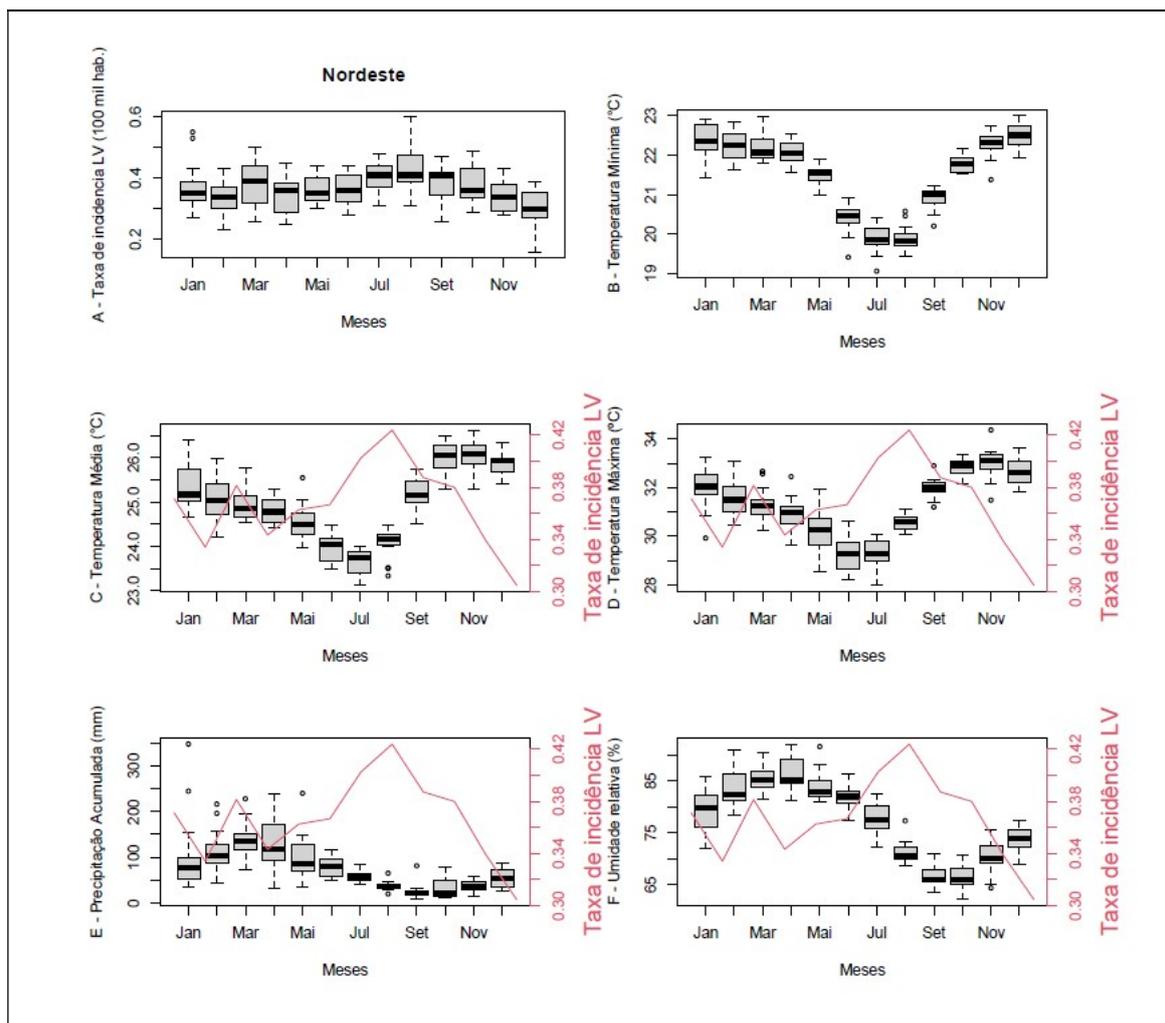


Figura 4-2 - Box-plot das variáveis climáticas (temperatura: mínima, máxima e média, precipitação acumulada e umidade relativa) com a média da taxa de incidência da LV, para 100 mil habitantes, no período de 2001 a 2015.

4.3 Leishmaniose Visceral e o Clima

Os boxplots da Figura 4.2 (B – F) mostram o comportamento da média das taxas de incidência juntamente com as variáveis climáticas. Observa-se que as taxas de incidência de LV mais elevadas acontecem nos meses de junho, julho e agosto. Nesse período do ano, inicia-se a elevação das temperaturas mínima, máxima e média. Por outro lado, observa-se que a precipitação acumulada e a umidade relativa diminuem. Ou seja, o pico de incidência maior de LV tende a ser no mês de agosto, coincidindo com momentos em que as temperaturas iniciam o aumento e com a redução de chuvas e umidade.

Nem sempre a correlação entre a taxa de incidência da LV e o clima se dá no mesmo momento, podendo ocorrer com meses de defasagem (MENDES et al., 2016). Torna-se necessária, portanto, a análise de correlação cruzada entre as variáveis de

interesse para se detectar o tempo de defasagem entre as variáveis climáticas e a LV. Para isso, realizou-se o pré-branqueamento para posterior construção dos gráficos da correlação entre as variáveis climáticas e a taxa de incidência da LV (Figura 4.3). A análise de correlação cruzada entre as variáveis climáticas e taxa de incidência da LV, constataram-se defasagens significativas de quatro meses entre taxa de incidência e a temperatura mínima e de dois meses com a temperatura média. Além disso, não observou-se correlação significativa tanto para o mês imediato, nem com defasagem entre as variáveis temperatura máxima, umidade relativa e precipitação acumulada.

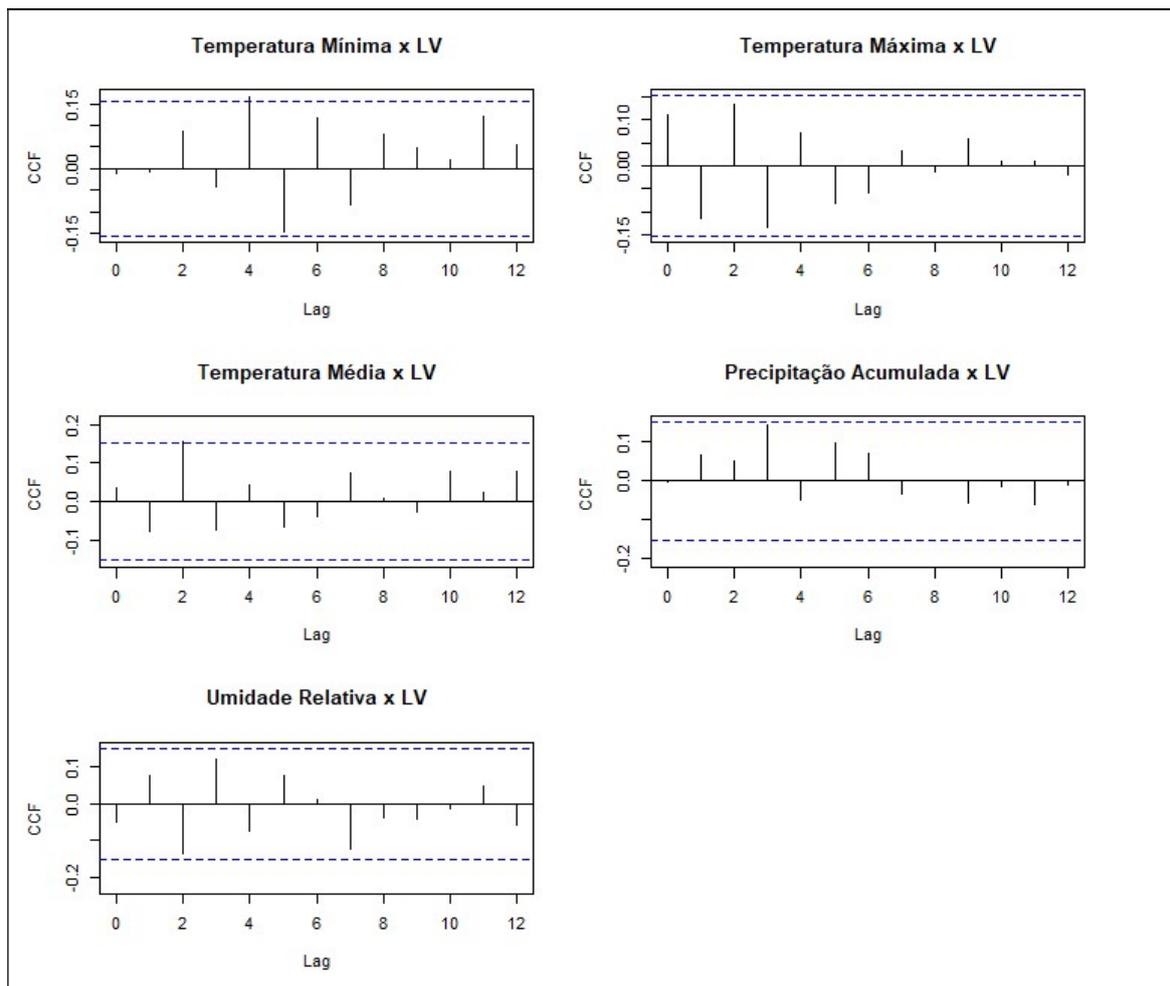


Figura 4-3 - Correlação cruzada entre as variáveis climáticas e taxa de incidência da LV, para o Nordeste, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2015.

Estudos como Elnaiem et al. (2003) mapearam a relação entre a incidência de LV e a variação da chuva no leste do Sudão, encontrando associação positiva forte, para o período de novembro de 1996 a outubro de 1999. Estudos com foco na análise da LV em regiões específicas do Brasil, tais como os de Silva et al. (2007), Mendes et al. (2016) e Rangel et al. (2018) também identificaram associação entre a LV e variáveis climáticas.

Silva et al. (2007) mostraram a relação positiva entre a LV e as variáveis precipitação e umidade, na cidade de Teresina/PI, no período de fevereiro de 2004 a fevereiro de 2005. Mendes et al. (2016), em um estudo sobre o impacto das mudanças climáticas na leishmaniose do Brasil, considerando projeções para os períodos de 2010-2039, 2040-2079 e 2080-2100 e dois cenários de mudanças climáticas, constataram forte relação positiva da precipitação e das interações por LV. Rangel et al. (2018) em estudo desenvolvido para os vetores responsáveis pela Leishmaniose Cutânea no Brasil, mostraram que alterações de temperatura, umidade relativa do ar e precipitação podem afetar a população dos insetos transmissores da LV, conseqüentemente afetam também a distribuição de expansão da LV.

4.4 Intensidade de transmissão da LV

Com o intuito de avaliar a distribuição espacial da transmissão de LV no Nordeste, trabalhou-se com a classificação da OMS quanto à intensidade, com base nas médias trianuais.

Observa-se que para os cinco triênios estudados a maioria dos municípios do Nordeste foram classificados sem transmissão da LV (Tabela 4.2). Considerando a soma das categorias transmissão moderada e transmissão intensa, percebe-se que no último triênio houve um aumento comparado aos primeiros triênios analisados, passando de 13,37% em 2001-2003 para 17,23% em 2013-2015. O triênio de 2007-2009 compreendeu menores taxas nestas duas classificações. Apesar da elevação de municípios com transmissão moderada e intensa, observa-se na Tabela 4.3 que não existe diferença significativa entre os triênios estudados e o tipo de transmissão da LV, concluindo-se que a distribuição dos percentuais de municípios nas categorias de intensidade manteve-se as mesmas ao longo de todo o período. Cerca de 21,35 % dos municípios não tiveram transmissão, 69,18 % com transmissão esporádica, 5,24 % moderada e 4,24 % intensa.

Tabela 4-2 - Tipo de transmissão da LV, para as médias trianuais, no período 2001-2003, 2004-2006, 2007-2009, 2010-2012, 2013-2015, 2001-2015.

| | Sem Transmissão Média (%) | Transmissão esporádica Média (%) | Transmissão moderada Média (%) | Transmissão intensa Média (%) | Valor-p |
|-----------|---------------------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| 2001-2003 | 0 (53,79) | 0,61 (32,83) | 2,57 (9,36) | 16,01 (4,01) | |
| 2004-2006 | 0 (54,07) | 0,63 (32,39) | 2,61 (9,20) | 16,70 (4,35) | |
| 2007-2009 | 0 (55,07) | 0,78 (36,84) | 3,26 (4,12) | 15,61 (3,96) | 0,999 |
| 2010-2012 | 0 (53,45) | 0,58 (33,89) | 2,56 (8,25) | 14,14 (4,40) | |
| 2013-2015 | 0 (50,22) | 0,60 (32,55) | 2,69 (11,04) | 11,77 (6,19) | |
| 2001-2015 | 0 (21,35) | 0,49 (69,18) | 3,11 (5,24) | 14,38 (4,24) | |

Os mapas temáticos da distribuição espacial das notificações de LV (Figura 4.4) nos cinco momentos do tempo considerados no estudo de acordo com a classificação utilizada pelo Ministério da Saúde (sem transmissão, transmissão esporádica, moderada e intensa), são apresentados na Figura 4.4. Em linhas gerais, observa-se que a região Nordeste apresenta hot-spots de maior incidência da doença e essa constatação é mais prevalente no interior da área e também pode-se perceber que ao longo do tempo esses bolsões de maior incidência mostram um certo padrão espacial. Na poção mais litorânea da região, também conhecida como Zona da Mata, observa-se maior quantidade de municípios sem transmissão da LV, exceto no triênio de 2001-2003, período em que registrou transmissão intensa da LV em municípios mais próximos das regiões litorâneas do RN e PB.

Os municípios com transmissão moderada ou intensa da LV, para os estados do CE, PE e BA estão dentro da faixa dos municípios que compõem o Sertão Nordestino. Nessa região, observam-se menores intensidades na precipitação acumulada segundo a média climatológica (INPE, 2020). Já os estados do PI e MA registraram municípios da região caracterizada como Meio-Norte com transmissão intensa da LV.

No estado da Bahia, observa-se que as regiões com transmissão moderada e/ou intensa da LV estão localizadas principalmente, na região da Chapada Diamantina e na região do Espigão Mestre, localizados em áreas mais elevadas do Estado. Nessa região também localiza-se a Bacia Hidrográfica do São Francisco, que se estende até a região oeste do estado de PE, região onde se concentra o maior número de municípios com taxa de incidência moderada e intensa para transmissão da doença.

A Bacia Hidrográfica do São Francisco divide-se em 4 sub-regiões, classificadas de acordo com as altitudes e curso do rio São Francisco. A região de sua nascente, até a cidade de Pirapora, centro-oeste do estado de Minas Gerais são denominados Alto do São Francisco. A região de sentido sul-norte até o município de Remanso, na BA é denominado médio São Francisco. Entre o restante do estado da Bahia até a fronteira dos estados de Pernambuco e Alagoas, denomina-se Sub-Médio São Francisco. E a região entre AL e SE, denomina-se Baixo São Francisco (AGÊNCIA NACIONAL DAS ÁGUAS, 2015). A região do Alto do São Francisco registra melhores condições socioeconômicas, enquanto a região Baixo São Francisco é composta por municípios com baixo índice de desenvolvimento, principalmente nos estados de AL e SE (PEREIRA, CASTRO, 2018). Comportamento similar observa-se também entre os estados do MA e PI. A região de fronteira entre os dois estados compreende uma área próxima ao rio Parnaíba e registraram maior quantidade de municípios com transmissão moderada e intensa.

A análise do padrão de distribuição espacial da transmissão por LV pode ser evidenciada por meio da aplicação do índice de Moran que avalia a autocorrelação espacial em cada um dos cinco períodos observados. No triênio composto por 2004-2006, nota-se que os municípios classificados com transmissão moderada e intensa da LV estão mais próximos uns dos outros. Perceberam-se correlações espaciais significativas para os cinco triênios 2001-2003 ($I = 0,22$ e $valor - p = 0,001$); 2004-2006, $I = 0,21$ e $valor - p = 0,001$; 2007-2009 $I = 0,23$ e $valor - p = 0,001$; 2010-2012 ($I = 0,23$ com $valor - p = 0,003$) e 2013 - 2015 ($I = 0,26$ e $valor - p = 0,001$), embora com valores baixos dos Índices de Moran, significa que municípios com um determinado tipo de transmissão apresentaram a mesma classificação que os municípios vizinhos.

Estudos como Barbosa (2016) e Reis (2017) corroboraram com esta expansão geográfica da LV e aumento no número de casos tanto no Brasil quanto no Nordeste. Barbosa (2016) realizou um estudo sobre a LV para a cidade de Natal/RN, no período de 2007 a 2014, constatando que a LV apresentou maior incidência em bairros mais carentes da cidade. Em um estudo sobre a expansão da LV no Brasil, para o período de 2001 a 2014, Reis (2017) mostrou que a LV continua em expansão no território brasileiro, principalmente em áreas urbanas com destaque para o estado do Tocantins.

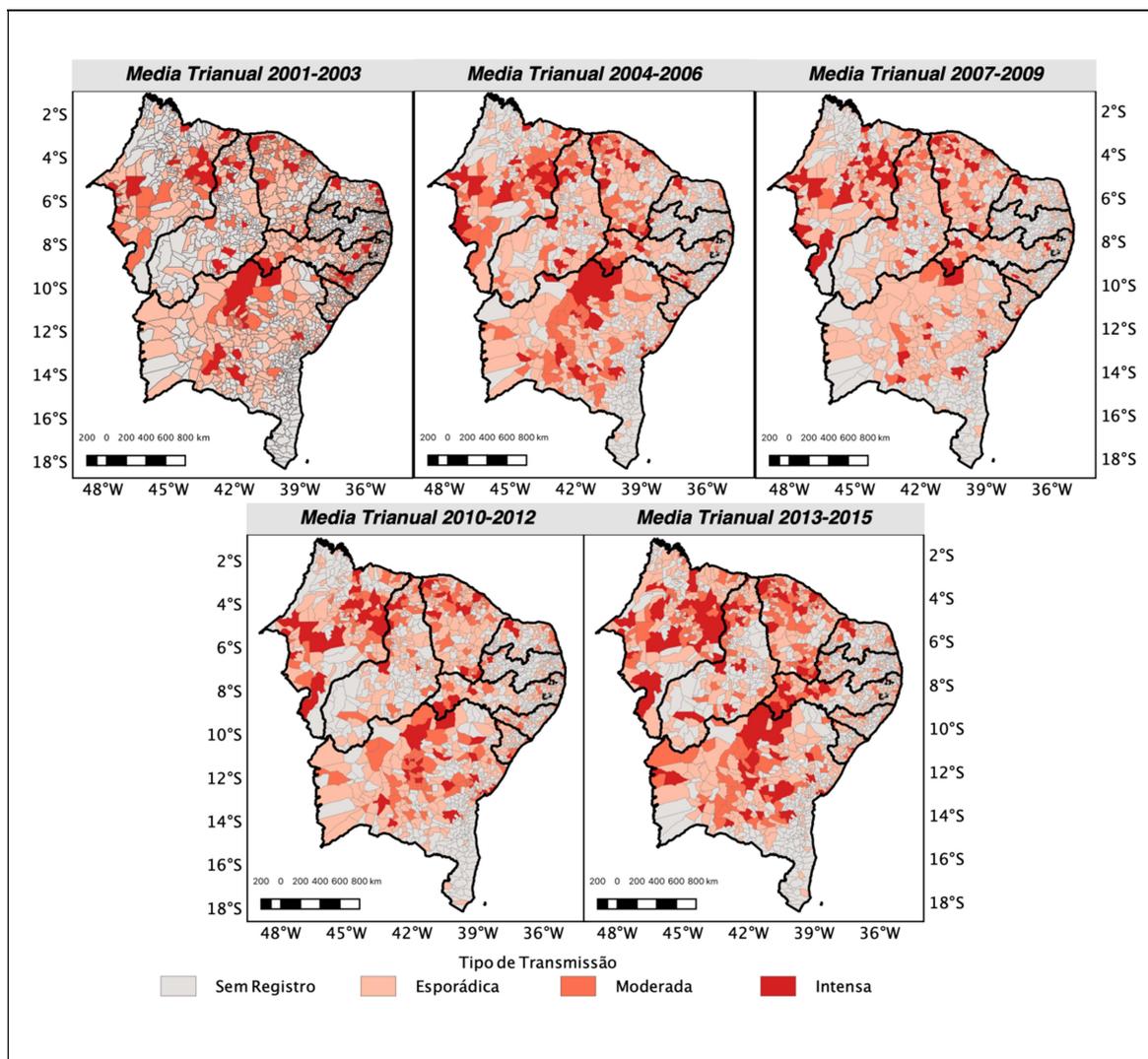


Figura 4-4 - Distribuição da média trianual da LV por município de residência para o Nordeste. Fonte: DATASUS/SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação).

* Os municípios que não apresentaram transmissão da LV são representados pela cor cinza. Os municípios com transmissão esporádica da LV são representados pela cor laranja clara. Já aqueles com transmissão moderada da LV são representados pela cor laranja escura, e por fim, os municípios com transmissão intensa da LV são representados pela cor vermelha.

Os valores médios para o tamanho da população e das variáveis climáticas para os cinco momentos estudados são apresentados na Tabela 4.3. Considerando os resultados apresentados na Tabela 4.3 pode-se aferir sobre o comportamento do tipo de transmissão com base no tamanho populacional e variáveis climáticas. Desse modo, observa-se que municípios com transmissão moderada e intensa da LV registraram maior contingente populacional, temperaturas mínimas mais próximas a 21,5°C, temperaturas médias e máximas entorno de 25°C e 30°C, respectivamente. Além disso,

nota-se que esses municípios apresentaram volume médio de precipitação superiores a 1.400 mm e umidade relativa inferiores a 76% (Tabela 4.3).

Já os municípios sem transmissão ou transmissão esporádica da LV apresentaram menor contingente populacional, temperaturas mínimas inferiores a 21,5°C, temperaturas máximas e médias inferiores a 29,5°C e 25°C, respectivamente. Esses municípios registraram precipitação média inferior a 1.400 mm e umidade relativa do ar superior a 76%. Os testes mostraram diferenças significativas entre as médias das variáveis climáticas segundo as categorias de transmissão, exceto para a temperatura mínima (valor-p=0,278).

Tabela 4-3 - Comportamento médio das variáveis climáticas e populacionais segundo o tipo de transmissão da LV, Nordeste do Brasil, 2001 a 2015.

| | Sem transmissão | Transmissão esporádica | Transmissão moderada | Transmissão intensa | Valor-p |
|-----------------------------|-----------------|------------------------|----------------------|---------------------|---------|
| Variável demográfica | | | | | |
| Tamanho da população | 15.230,78 | 25.852,93 | 56.927,76 | 171.712,8 | <0,001 |
| Variáveis climáticas | | | | | |
| Temperatura Mínima (°C) | 21,27 | 21,34 | 21,37 | 21,54 | 0,278 |
| Temperatura Máxima (°C) | 29,37 | 29,59 | 29,74 | 29,95 | <0,001 |
| Temperatura média (°C) | 24,76 | 24,95 | 25,02 | 25,12 | 0,007 |
| Precipitação acumulada (mm) | 1.319,18 | 1.346,68 | 1.408,07 | 1.561,32 | <0,001 |
| Umidade relativa do ar (%) | 78,91 | 76,93 | 75,58 | 75,98 | <0,001 |

4.5 Modelagem da intensidade de transmissão de LV

Os resultados desse estudo corroboram com outras pesquisas realizadas nas quais a população é considerada. Freitas e Feitosa (2014) afirmaram que a expansão da LV é mais evidente em áreas com crescimento demográfico e condições ambientais de habitação desfavoráveis. Teles et al. (2015), em um estudo sobre a LV para a cidade de Campo Grande/MS, mostraram que as áreas de risco elevado para a LV são regiões com aumento da densidade populacional. Rodrigues et al. (2017), em um estudo sobre a epidemia de LV na cidade de Fortaleza, CE, afirmaram que a LV pode estar associada à

densidade populacional, visto que, situações como essas causam alterações no meio ambiente, além das condições precárias de habitação.

Nesse estudo também utilizou-se do modelo para dados categorizados ordinais com efeito misto, considerando os municípios como efeito aleatório, para verificar a associação entre o tipo de transmissão de LV, tamanho da população e as variáveis climáticas, segundo os triênios estudados analisados como medidas repetidas dos municípios (Tabela 4.5). Considerou-se nesse estudo, como efeito aleatório os municípios medidos em 5 segmentos no tempo (os triênios).

Na aplicação dessa metodologia, é importante que os modelos incorporem essa dependência entre as observações tomadas de um mesmo município com o intuito de melhorar a precisão das estimativas. Sendo assim, foi necessário ajustar um modelo que levasse em consideração a estrutura média geral e as duas fontes de variação existentes no modelo: a variação intra-municípios, ou seja, a variação nas medições repetidas dentro de cada município e a variação entre os municípios, ou seja, a variação do comportamento da LV entre os diferentes municípios (PEREIRA et al.,2016; WU, 2010; SPYRIDES et al., 2005). A variância estimada para o efeito aleatório do modelo descrito na Tabela 4.4 foi $\sigma_u^2 = 3,333$, indicando a existência de variabilidade intra-municipal.

Tabela 4-4 - Estimativas dos parâmetros para o modelo linear generalizado misto no estudo sobre o tipo de transmissão da LV.

| Coeficientes | Estimativa | Erro Padrão | Z_{calc} | Valor-p |
|------------------------|------------|-------------|------------|---------|
| 1 2 | -0,597 | 1,264 | -0,472 | 0,637 |
| 2 3 | 2,613 | 1,265 | 2,066 | 0,039 |
| 3 4 | 4,933 | 1,267 | 3,893 | <0,001 |
| Tamanho da População | 1,249 | 0,043 | 29,010 | <0,001 |
| Temperatura media (°C) | 0,252 | 0,040 | 6,206 | 0,002 |
| Umidade relativa (%) | -0,132 | 0,008 | -16,235 | <0,001 |
| logLik (Modelo) | -7311,88 | | | |
| Variância (município) | 3,333 | | | |
| AIC | 14.637,75 | | | |

Tabela 4-5 - Razão de chance para o modelo logito cumulativo misto, no estudo sobre o tipo de transmissão da LV

| Coeficiente | Razão de chance | $IC_{2,5\%}$ | $IC_{97,5\%}$ |
|------------------------|-----------------|--------------|---------------|
| Tamanho da População | 3,48 | 3,20 | 3,78 |
| Temperatura media (°C) | 1,29 | 1,19 | 1,39 |
| Umidade relativa (%) | 0,87 | 0,86 | 0,89 |

* $IC_{2,5\%}$ – Intervalo de confiança, com limite inferior de 2,5%; $IC_{97,5\%}$ - Intervalo de confiança com limite superior de 97,5%

Os resultados da aplicação do modelo logito cumulativo de efeitos mistos (Tabela 4.4) permitiram evidenciar que o tipo de transmissão tende a ser mais elevado em municípios com tamanho da população mais elevado. A chance de um município mais populoso apresentar categorias mais elevadas de transmissão é $e^{1,249} = 3,48$ vezes maior que municípios com populações menores. Resultados de pesquisas considerando tamanho da população corroboram com o estudo. Lima (2017) mostrou que a alta incidência da LV está relacionada a grandes aglomerados urbanos. Embora a LV ocorra com maior frequência em grandes cidades é importante ressaltar as condições socioeconômicas e de vulnerabilidade a qual o indivíduo está exposto (TOLEDO et al., 2017).

O Ministério da Saúde (2014) classifica área vulnerável a LV, municípios sem casos de LV humanos ou caninos, mas que são próximos a áreas de transmissão ou que registram grande fluxo migratório. Toledo et al. (2017), em um estudo para o município de Araguaína/GO, no período de 2007 a 2014, utilizaram indicadores que consideravam a estrutura social, estrutura domiciliar e a infraestrutura urbana da região de moradia dos indivíduos. O estudo mostrou que a LV atinge mais frequentemente áreas centrais e periurbanas, relacionadas às piores condições de vida.

Os resultados desta tese apontam que o aumento da temperatura média aumenta a chance de intensificação da transmissão de LV em 1,29 (29%) vezes, enquanto que o aumento da umidade relativa do ar reduz a chance de transmissão mais intensa da LV em 13% (0,87). Diversos estudos mostrando a relação entre notificações de LV e fatores climáticos têm sido desenvolvidos em diferentes países. Franke et al. (2002) constataram associação positiva para notificações de LV e eventos de ENSO, no estado da Bahia, para o período de 1985 a 1999. No estudo os autores mostraram um aumento na taxa de incidência da LV nos períodos pós-El-Niño. Lima (2017) mostrou associação positiva entre as notificações de LV e as variáveis precipitação, umidade relativa e

temperatura para o estado do RN, mostrando alto potencial em regiões com baixa umidade, altas temperaturas e poucas chuvas. Moradiasl et al. (2018) apresentaram a relação entre as notificações de LV e fatores climáticos no noroeste do Iran, entre os anos de 2001 a 2017, a partir do coeficiente de correlação de Pearson. No estudo os autores apontaram a associação positiva para as notificações de LV em meses com temperatura média mais elevada e maior quantidade de dias com sol. Além disso, mostraram a relação inversa entre LV e chuva.

Reis et al. (2019), em um estudo desenvolvido para o estado do Tocantins, para o período de 2007 a 2014, registraram associação positiva entre a LV e as variáveis temperatura noturna, umidade do ar máxima e mínima, Índice de Vegetação Melhorado - EVI e precipitação. Os autores constataram, a partir do índice de Moran bivariado, aumento da taxa de incidência da LV à medida que as variáveis precipitação, EVI, temperatura noturna e umidade estavam mais elevadas. E associação negativa entre elevação e temperatura diurna.

Os resultados apresentados na pesquisa, mostraram que a LV apresenta padrões característicos por regiões. Além de mostrar associação entre LV e variáveis climáticas, principalmente entre a temperatura média e umidade relativa do ar. Fatores além do clima também deve ser considerado, para uma melhor compreensão da LV. Nesse estudo utilizou-se tamanho da população, visto que as maiores notificações da LV, é frequentemente encontrada nas grandes cidades.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos epidemiológicos desempenham um papel importante para uma melhor compreensão da saúde populacional. Estes estudos facilitam o entendimento da dinâmica das doenças, além de auxiliarem em métodos de planejamento referentes à saúde pública. Lima (2017), Diro et al. (2014) e Savoia (2017) mostraram que a LV está ligada a pobreza, desnutrição, condições precárias de vida e desequilíbrio ambientais provocados pelo ser humano. Estas doenças tornam a população mais vulnerável. Segundo Reis et al. (2017) e Rocha et al. (2018), no decorrer dos últimos 30 anos, a LV mostrou-se amplamente difundida no NEB, caracterizando a região como endêmica. A OMS (2018) afirmou que dos casos de LV reportados no ano de 2017, 94% ocorrem em sete países, entre estes: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão.

Este trabalho buscou encontrar possíveis padrões presentes nas notificações de LV, especialmente para os últimos 15 anos no NEB. Além disso, procurou prováveis fatores associados a estas notificações, utilizando alguns métodos estatísticos como análise espacial e temporal com o intuito de identificar os possíveis padrões espaciais existentes para LV. Além disso, aplicou-se o teste Mann-Kendall e o teste de Friedman para verificação de tendência e sazonalidade, respectivamente.

Para captar a associação entre as variáveis climáticas e a intensidade de transmissão da LV, aplicou-se o Modelo Logito Cumulativo Misto (GLMM) para dados categorizados ordinais. O modelo estima as probabilidades do risco de transmissão de LV segundo a influência de cada fator climático. Spyrides et al (2005) e Fausto et al. (2008) citaram a importância do uso de modelos lineares generalizados mistos em dados longitudinais. Os GLMM levam em consideração as correlações existentes entre medidas repetidas (PAULA, 2015) no tempo, além de captar a variabilidade entre os municípios considerados neste estudo como efeito aleatório. De grande importância em estudos epidemiológicos, os GLMM tratam a variabilidade intra e entre indivíduos (FAUSTO, et al., 2008). Além disso, permitem generalizações das conclusões para tempos, lugares e espécies em estudo (OLIVEIRA, 2018).

Nesse estudo foram utilizadas informações de tamanho da população, umidade relativa e temperatura média, a fim de se explicar o tipo de transmissão da LV, com o município de efeito aleatório. Os resultados mostraram-se satisfatórios para compreensão do comportamento da LV nos municípios do Nordeste brasileiro.

Acredita-se que como se trata de um estudo desenvolvido para o NEB, por município/estado de residência, foi possível captar diferentes perfis para as notificações de LV. De um modo geral, as notificações de LV, bem como a intensidade de transmissão, são afetadas pelas condições de tamanho da população dos estados do Nordeste do Brasil. As análises desta pesquisa mostraram ainda uma associação entre os tipos de transmissão da LV com o tamanho da população. Autores como Maia-Elkhoury et al. (2008), Albuquerque et al. (2009), Góes et al. (2014) ressaltaram a participação da urbanização no que se refere ao aumento nas notificações da LV. Desjeux (2004), Oliveira et al. (2008), Coura-Vital et al. (2013), Rodrigues et al. (2017) discutiram resultados similares a esse estudo. Lima (2017) não encontrou associação significativa da LV com o tamanho populacional, entretanto, ressaltou que é em regiões de maior densidade populacional que se encontram os maiores registros de casos.

Embora a LV esteja presente em todo território nacional, esse estudo mostrou evidências de tendência crescente da taxa no estado do Ceará. Por outro lado, o estado de Alagoas apresentou tendência decrescente das notificações de LV. Os resultados também captaram tendência e sazonalidade no comportamento da incidência de LV nas séries observadas indicando maior incidência nos meses de julho, agosto e setembro.

A LV apresentou autocorrelação espacial para os períodos observados. Esta análise da correlação espacial identificou que a LV vem sofrendo alterações ao longo dos anos, com aumento no número de municípios que registraram a doença, ou seja, aponta para um espalhamento da doença. O Ministério da Saúde (2018) advertiu sobre a expansão territorial da LV, principalmente entre as regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste.

Não obstante, não são apenas as condições sociodemográficas que influenciam nos casos de uma dada região ou estado, o clima também é determinante na proliferação do mosquito e na disseminação de doenças. Outros estudos também corroboram com estes resultados, como o de Viana et al. (2011) e Duarte et al. (2018) que mostraram associação da LV com a precipitação acumulada. Destaque deve ser dado aos resultados desta tese no que se refere à associação significativa entre as variáveis climáticas e o tipo de transmissão de LV. Identificou-se associação positiva com a temperatura média e negativa com a umidade relativa do ar.

Macedo et al. (2008) corroboraram com a associação significativa entre a precipitação e umidade e a elevação no número de flebotomíneos (vetor responsável pela LV). Os autores mostraram que ao fim do período chuvoso, houve um acréscimo na população do vetor, aumentando conseqüentemente o número de casos da doença. Lima (2017) encontrou resultados similares para a relação da chuva com a incidência da LV, mostrando que o aumento das chuvas acarreta aumento também no número de casos da doença. Entretanto, ressaltaram também que esse comportamento não é padrão, de modo que em regiões com baixa umidade e pouca chuva existe também altos índices da LV.

A análise de correlação cruzada vem sendo utilizada cada vez mais para se averiguar a defasagem na associação entre doenças e variáveis climáticas. O presente estudo avaliou a correlação cruzada entre a LV e variáveis climáticas, mostrando-se significativa a defasagem de quatro meses para temperatura mínima e dois meses para a temperatura média. Gomes (2015) apresentou associação significativa entre dados climáticos e doenças respiratórias, além de outros estudos, como de Ramalho (2008)

encontrou correlação cruzada significativa entre as notificações de dengue e chuva, para as cidades de Belém – PA, Aracaju – SE, Fortaleza –CE e Goiânia – GO.

Gomes (2014) cita a complexidade de trabalhos envolvendo seres humanos e condições climáticas. Estes tipos de estudos que visam captar fatores relacionados às doenças não são capazes de captar os diversos fatores a qual os indivíduos estão expostos, dada a complexidade dos indivíduos. Para Merrill (2008) e Gomes (2015) uma das dificuldades de estudos dessa natureza ocorre pela exposição dos seres humanos a diversos fatores de condições do meio ambiente. Além disso, a LV é uma doença extremamente complexa que depende não só do meio ao qual o indivíduo está exposto e, portanto, torna-se extremamente necessário também considerar o indivíduo, o vetor e as alterações do meio ambiente.

Uma das limitações mais citada na literatura e reforçadas nos estudos de autores como Ortiz e Anversa (2015), Costa e Neto (2018), Almeida et al (2020) e Paula et al. (2020) é a utilização de dados secundários para estudos de LV, isso porque ainda é frequente a subnotificação de dados dessa natureza, além de informações incompletas que alimentam o sistema SINAN. No entanto, é importante ressaltar que essas alterações não invalidam a análise dos dados.

Diante do exposto, os objetivos propostos nesta tese foram alcançados por meio das metodologias aplicadas na análise dos dados de notificações de LV. Com bases nos achados, conclui-se que:

1. A partir do índice de Moran, observou-se que a LV tem um padrão de espalhamento espacial. Embora tenha diminuído o número de municípios com transmissão intensa da LV, ocorreu um aumento na quantidade de municípios com transmissão esporádica da doença;
2. A doença mostrou-se mais presente nos estados do Maranhão, Piauí, Ceará e Bahia;
3. A partir das correlações cruzadas, observou-se que as temperaturas mínimas e máximas apresentaram defasagens de 2 e 4 meses respectivamente com as notificações de LV;
5. O modelo Logito Cumulativo Misto identificou associação significativa das variáveis: umidade relativa, temperatura média e tamanho da população para os tipos de transmissão da LV

Os resultados gerados a partir dos métodos estatísticos utilizados auxiliaram em uma melhor compressão da LV no NEB. Com isso, foi possível entender o perfil dos municípios em relação a distribuição espacial das notificações da doença. Destaca-se a importância do comportamento das variáveis climáticas bem como sociodemográficas como determinantes na disseminação da LV. Observou-se o padrão de evolução das médias trianuais da LV nos triênios estudados, indicando o espalhamento crescente em sua distribuição espacial. Por fim, a metodologia de GLMM contribuiu para melhor compressão da LV e suas relações com o clima da Região. Além dos resultados apresentados na seção 4, o anexo I mostra resultados publicados no artigo - Análise da Transmissão de Leishmaniose Visceral no Nordeste Brasileiro, no Período 2001-2015. O artigo mostra a taxa de incidência para o Brasil como um todo e posteriormente as regiões. Como esperado a região Nordeste concentra maior taxa de incidência para o período estudado (2001-2015). Além das análises mencionadas para o teste Mann-Kendall (Tabela 4.1), verificou-se também a relação entre as notificações de LV e variáveis sociodemográficas e climáticas, via teste Mantel-Haenzsel. Detectando-se associação significativa entre o tipo de transmissão da LV com o tamanho da população estimada, com o grau de urbanização, com o IDHM e com o saneamento inadequado para os períodos 2001-2003 e 2013-2015. Já para as variáveis climáticas e o tipo de transmissão da LV notou-se associação significativa com a precipitação acumulada, com as temperaturas mínima, máxima e média, no triênio de 2013-2015. E associação significativa entre o tipo de transmissão e umidade relativa nos dois períodos de estudo. De modo geral, observou-se relação entre LV e as variáveis apresentadas no estudo.

6 REFERÊNCIAS

1. AGRESTI, A. **An introduction to categorical data analysis**. 2ª ed., New York, John Wiley & Sons, 2007.
2. AGRESTI, A. **Analysis of Ordinal Categorical Data**. 2ª ed., Florida, John Wiley & Sons, 2010.
3. AKAIKE, H. Information theory and the maximum likelihood principle in 2nd International Symposium on Information Theory (BN Petrov and F. Csãki, eds.). **Akademiai Kiadó, Budapest**. 1973.
4. ALBUQUERQUE, P. L. M. M.; JÚNIOR, S.; FREIRE, C. C. F.; OLIVEIRA, S. B. D. C.; ALMEIDA, D. M.; SILVA, H. F. D.; SOUSA, A. D. Q. Urbanization of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Fortaleza, Ceará, Brazil. **Revista panamericana de salud pública**, v.26, n.4, p.330-333. 2009.
5. ALENCAR, J. E.; NEVES, J. Leishmaniose visceral (calazar). In: Doenças infecciosas e parasitárias, 7th edn. Rio de Janeiro: **Editora Guanabara Koogan SA**, 724. (1982).
6. ALMEIDA, A. S.; DE ANDRADE MEDRONHO, R.; WERNECK, G. L. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v.84, n.5, p.681-687. 2010.
7. ALMEIDA, A.S.; WERNECK, G.L. Prediction of high-risk areas for visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. **Int J Health Geogr** v.13, n.13. 2014;
8. ALMEIDA, C. P.; CAVALCANTE, F. R. A.; DE OLIVEIRA MORENO, J.; FLORÊNCIO, C. M. G. D.; DE SOUSA CAVALCANTE, K. K.; ALENCAR, C. H. Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em Fortaleza, Ceará, 2007-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2020.
9. ALVAR, J.; YACTAYO, S.; BERN, C. Leishmaniasis and poverty. **Trends in parasitology**, v.22, n.12, p552-557. 2006.
10. AMÓRA, S. S. A.; BEVILAQUA, C. M. L.; FEIJÓ, F. M. C.; OLIVEIRA, P. G. M. D.; PEIXOTO, G. C. X.; SOUSA, R. N. D.; MACEDO, I. T. F. Sandflies (Psychodidae: Phlebotominae) survey in an urban transmission area of visceral leishmaniasis, Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.19, n.4, p.233-237. 2010.
11. ASSAD, L. Relações perigosas: aumento de temperatura e doenças negligenciadas. **Ciência e Cultura**, 68(1), 14-16. 2016.
12. ASHFORD, R. W. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. **International journal for parasitology**, v.30, n.12, p.1269-1281. 2000.

13. BACK, Á. J. Aplicação de análise estatística para identificação de tendências climáticas. **Pesquisa agropecuária brasileira**, v.36, n.5, p717-726. 2001.
14. BAILEY, H.; BISHOP, W. J. Leishman-Donovan Bodies and Donovaniasis: SIR WILLIAM BOOG LEISHMAN, 1865-1926: CHARLES DONOVAN, 1863-1951. **British Journal of Venereal Diseases**, v.35, n.1, p.8. 1959.
15. BARBOSA, I. R. Epidemiologia da Leishmaniose Visceral no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v.3, n.1, p.17-21. 2013.
16. BARBOSA, I. R. Leishmaniose visceral humana no município de Natal-RN: análise clínico-epidemiológica e espacial. **Revista ciência plural**, v.2, n.1, p89-101. 2016.
17. BARCELLOS, C.; MONTEIRO, A. M. V.; CORVALÁN, C.; GURGEL, H. C.; CARVALHO, M. S.; ARTAXO, P.; HACON, S.; RAGONI, V. Mudanças climáticas e ambientais e as doenças infecciosas: cenários e incertezas para o Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.18, n.3, p285-304. 2009.
18. BARCELLOS, C.; HACON, S. D. S. Um grau e meio. E daí?. **Cadernos de Saúde Pública**, v.32, 2016.
19. BARRY, R. G.; CHORLEY, R. J. Atmosfera, tempo e clima. Bookman Editora. (2009).
20. BATISTA, F. M. A.; MACHADO, F. F. O. A.; SILVA, J. M. O.; MITTMANN, J., BARJA, P. R.; SIMIONI, A. R. Leishmaniose: perfil epidemiológico dos casos notificados no estado do Piauí entre 2007 e 2011. **Revista Univap**, v.20, n.35, p44-55. 2014.
21. BERMUDI, P. M. M., GUIRADO, M. M., RODAS, L. A. C., DIBO, M. R., & CHIARAVALLI-NETO, F. Spatio-temporal analysis of the occurrence of human visceral leishmaniasis in Araçatuba, State of São Paulo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.51, n.4, p452-460. 2018.
22. BRAZIL, R.P.; BRAZIL, B. G. Bionomy: Biology of Neotropical Phlebotomine Sand Flies. In: RANGEL, E. F.; SHAW, J. J. (EDS.). Brazilian sand flies: biology, taxonomy, medical importance and control. Springer. 2018.
23. CABRAL, A. P. Influência de fatores ambientais na leishmaniose visceral no Rio Grande do Norte. Dissertação (mestrado em Universidade Federal do Rio Grande do Norte). 2007.
24. CALDAS, R. M.; SAMPAIO, Y. D. S. B. Pobreza no nordeste brasileiro: uma análise multidimensional. **Revista de Economia Contemporânea**, v.19, n.1, p.74-96. 2015.
25. CAVALCANTI, E. P.; V. SILVA, DE P.R. SOUSA, F. DE A.S. "Programa computacional para a estimativa da temperatura do ar para a região Nordeste do

Brasil." **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**. v.10, n.1.1p40-147. 2006.

26. CAVALCANTI, I. F. A.; FERREIRA, N. J.; SILVA, M. G. A. J.; DIAS, M. A. F. S. Tempo e Clima no Brasil. São Paulo: Oficina de textos, 2009.
27. CAVALCANTE, Í. J. M.; VALE, M. R. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.17, n.4, p.911-924. 2014.
28. CARVALHO, M. R.; VALENÇA, H. F.; DA SILVA; F. J., DE PITA-PEREIRA; D., DE ARAÚJO PEREIRA; T., BRITTO; BRAZIL, R. P.; BRANDÃO FILHO, S. P. Natural Leishmania infantum infection in Mignonemyia migonei (França, 1920)(Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) the putative vector of visceral leishmaniasis in Pernambuco State, Brazil. **Acta tropica**, v.116, n.1, p.108-110. 2010.
29. CERATTI, R. K. Modelos para análise de dados não-normais multivariados longitudinais. Dissertação (Mestrado em Estatística) – Universidade de Brasília, Brasília, 2013.
30. CERF, B. J.; JONES, T. C.; BADARO, R.; SAMPAIO, D.; TEIXEIRA, R.; JOHNSON, W. D. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. **The Journal of infectious diseases**, v.156, n.6, p1030-1033. 1987.
31. CHAGAS, E. Visceral Leishmaniasis in Brazil. **American Association for the Advancement of Science. Science**, v.84, n.2183, p.397-398. 1937.
32. CHEN, M.; SHI, W.; XIE, P.; SILVA, V. B.; KOUSKY, V. E.; WAYNE HIGGINS, R.; JANOWIAK, J. E. Assessing objective techniques for gauge-based analyses of global daily precipitation. **Journal of Geophysical Research: Atmospheres**, 113. 2008
33. CONFALONIERI, U. E. C. Variabilidade climática, vulnerabilidade social e saúde no Brasil. In: Terra Livre. São Paulo: AGB, vol. 19, no. 20, p.193-204, 2003.
34. COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F.; ARAÚJO, M. V. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Revista de Saúde Pública**, v.24, n.5, p.361-372. 1990.
35. COSTA, J. M.; VIANA, G. M. C.; SALDANHA, A. C. R.; NASCIMENTO, M. D.; ALVIM, A. C.; BURATTINI, M. N.; SILVA, A. R. D. Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil: a evolução de uma epidemia. **Cadernos de Saúde Pública**, v.11, n.2, p.321-324. 1995.
36. COSTA, C. H. N. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.24, n.12, p.2959-2963. 2008.

37. COSTA, W.A.; SOUSA, N.A. Sand Flies: Medical Importance. In: RANGEL, E. F.; SHAW, J. J. (EDS.). Brazilian sand flies: biology, taxonomy, medical importance and control. Springer. 2018.
38. COSTA, D. N. C. C. Leishmaniose visceral canina nos municípios de Araçatuba e Birigui, estado de São Paulo, Brasil. 130f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo. 2018.
39. COSTA, D. N. C. C.; BERMUDI, P. M. M.; RODAS, L. A. C.; NUNES, C. M.; HIRAMOTO, R. M.; TOLEZANO, J. E.; TOLEZANO, J. E.; CIPRIANO, R. S.; CARDOSO, G.C.D.; CODEÇO, C.T.; CHIARAVALLOTI NETO, F. Leishmaniose visceral em humanos e relação com medidas de controle vetorial e canino. **Revista de Saúde Pública**, v.52, n.92. 2018.
40. COTA, G. F.; DE SOUSA, M. R.; DE MENDONÇA, A. L. P.; PATROCINIO, A.; ASSUNCAO, L. S.; DE FARIA, S. R.; RABELLO, A. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis** Apr; v.8, n.4, 2014.
41. COURA-VITAL, W.; REIS, A. B.; FAUSTO, M. A.; DE ALMEIDA LEAL, G. G.; MARQUES, M. J.; VELOSO, V. M.; CARNEIRO, M. Risk factors for seroconversion by *Leishmania infantum* in a cohort of dogs from an endemic area of Brazil. **PloS one**, v.8, n.8. 2013.
42. COUTINHO, A. C. C., DA SILVA, E. L., & CALDAS, A. D. J. M. ANÁLISE DOS CASOS E ÓBITOS POR LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO MARANHÃO, NO PERÍODO DE 2000 A 2008/CASES AND DEATHS BY VISCERAL LESHMANIASIS IN THE STATE OF MARANHÃO, FROM 2000 TO 2008. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v.13, n.1. 2012.
43. CHRISTENSEN, R.H.B. 2011. Analysis of ordinal data with cumulative link models – estimation with ordinal package.R-package version 2011.09-13.
44. DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.48, n.3, p.151-156. 2006.
45. DEANE, L. M. Epidemiologia e profilaxia do calazar americano. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, v.10, p431-450. 1958.
46. DEANE, L. M.; DEANE, M. P. Visceral leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.4, n.3, p.198-212. 1962.
47. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. Acesso à Informação. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude>. Acesso em 2016.
48. DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**, v.27, n.5, 305-318. 2004.

49. DIAS, E. S.; FRANÇA-SILVA, J. C.; SILVA, J. C. D.; MONTEIRO, É. M.; PAULA, K. M. D.; GONÇALVES, C. M.; BARATA, R. A. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) de um foco de leishmaniose tegumentar no Estado de Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.40, n.1, p49-52. 2007.
50. DIAS ES. **Psychodidae**. In: NEVES DP; MELO AL; LINARDI PM; VITOR RWA. *Parasitologia Humana*. Atheneu, 2011; 12 ed. 377-85.
51. DIRO, E.; LYNEN, L.; RITMEIJER, K.; BOELAERT, M.; HAILU, A.; VAN GRIENSVEN, J. Visceral Leishmaniasis And Hiv Coinfection In East Africa. *Plos Negl Trop Dis*, v.8, n.6, E2869. 2014.
52. DOBSON, A. J. **Na introduction to generalized linear models**. 1ª. Ed. London: Chapman and Hall/CRC, 1990. 176p.
53. DUARTE, I. Aspectos ambientais e sociais envolvidos na transmissão da *L. chagasi* no município de Parnamirim/RN. (2010). 130f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade federal do Rio Grande do Norte. Natal. 2010.
54. DRUCK, S.; CARVALHO, M.S.; CÂMARA, G.; MONTEIRO, A.V.M. **Análise Espacial de Dados Geográficos**. Brasília, EMBRAPA, 2004.
55. DRUMOND, K. O; COSTA, F. A. L. Forty years of visceral leishmaniasis in the State of Piauí: a review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.53, n.1, p.3-11. 2011.
56. ELNAIEM, D-E.A.; SCHORSCHER, J.; BENDALL, A.; OBSOMER, V.; OSMAN M.E.; MEKKAWI, A.M.; CONNOR, S.J.; ASHFORD, R.W.; THOMSON, M.C. Risk mapping of visceral leishmaniasis: The role of local variation in rainfall and altitude on the presence and incidence of kala-azar in eastern Sudan. **Am J Trop Med Hyg**; v.68, n.1, p10-17. 2003
57. FATORETTO, M. B. *Modelos para dados categorizados ordinais com efeito aleatório: uma aplicação à análise sensorial*. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, 2016.
58. FATORETTO, M. B.; DE LARA, I. A. R.; LORO, A. C.; SPOTO, M. H. F. Sensory evaluation of dehydrated tomatoes using the proportional odds mixed model. **Journal of Food Processing and Preservation**, v.42, n.11. 2018.
59. FAUSTO, M. A.; CARNEIRO, M.; ANTUNES, C. M. D. F.; PINTO, J. A.; COLOSIMO, E. A. O modelo de regressão linear misto para dados longitudinais: uma aplicação na análise de dados antropométricos desbalanceados. **Cadernos de Saúde Pública**, v.24, p.513-524. 2008.
60. FEITOSA, E. A. N.; PEREIRA, A. L.; SILVA, G. R.; VELEDA, D. R. A.; SILVA, C. C. Panorama do Potencial eólico no Brasil. *Brasília: ANEEL*. 2003.

61. FERREIRA,
62. FRANKE, C. R.; ZILLER, M.; STAUBACH, C.; LATIF, M. Impact of the El Niño/Southern oscillation on visceral leishmaniasis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**. v.8, n.9, p.914-917. 2002.
63. FREITAS, L. C. S.; FEITOSA, A. C. Espaço e Saúde: Condições Socioambientais Favoráveis à Leishmaniose Visceral (LV) na Bacia do Rio Anajã em Paço do Lumiar-MA. *Hygeia-Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, v.10, n.18, p33-45. 2014.
64. GALATI, E.A.B., NUNES, V.L.B., RÊGO, J.R F.A., OSHIRO, E.T., CHANG, M.R. Estudo de Flebotomíneos (Diptera:Psychodidae) em foco de leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 31, p. 378-90, 1997.
65. GALATI, E. A.; TAMARA, N. D. L.; NATAL, D.; CHIARAVALLOTI-NETO, F. Mudanças climáticas e saúde urbana. **Revista USP**, v.107, p79-90. 2015.
66. GALWAY, N. W. Introduction to Mixed Modelling: Beyond Regression and Analysis of Variance. London: 376p. 2006.
67. GAN, M.A. 1982. Um estudo observacional sobre as baixas frias da alta troposfera, nas latitudes subtropicais do Atlântico sul e leste do Brasil. Dissertação, Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais do Brasil.
68. GIBSON, M. E. The identification of kala-azar and the discovery of *Leishmania donovani*. **Medical history**, v.27, n.02, p.203-213. 1983.
69. GITHEKO, A. K.; WOODWARD, A. International consensus on the science of climate and health: the IPCC Third Assessment Report. Climate change and human health: risks and responses, p.43-60. 2003.
70. GÓES, I, M. A O.; DE MELO, C. M.; JERALDO, V. D. L. S. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. **Rev bras epidemiol**,v.15, n.2, p.298-307. 2012.
71. GÓES, M. A. O.; JERALDO, V. D. L. S.; OLIVEIRA, A. S. Urbanização da leishmaniose visceral: aspectos clínicos e epidemiológicos em Aracaju, Sergipe, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v.9, n.31, p119-126. 2014.
72. GOMES, A. C. D. S. 2015. Três alternativas estocásticas para modelar morbimortalidade por doenças respiratórias e cardiovasculares via variáveis atmosféricas. 119f. Tese (Doutorado em Ciências Climáticas) – Centro de Ciências Exatas e da Terra. Universidade federal do Rio Grande do Norte. Natal. 2015.
73. GONTIJO, C. M. F.; MELO M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev. Bras. Epidemiol**, v.7, n.3, p.338-349. 2004.

74. GUIMARÃES, V. C. F. V.; COSTA, P. L.; SILVA, F. J. D.; SILVA, K. T. D.; SILVA, K. G. D.; ARAÚJO, A. I. F. D.; RODRIGUES, E. H. G.; BRANDÃO FILHO, S. P. Flebotomíneas sandflies (Diptera: Psychodidae) in São Vicente Férrer, a sympatric area to cutaneous and visceral leishmaniasis in the state of Pernambuco, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.45, n.1, p66-70. 2012.
75. HARTZEL, J., AGRESTI, A.; CAFFO, B. Multinomial logit random effects models. **Statistical Modelling**, v.1, n.2, p81-102. 2001.
76. HASTENRATH, S.; HELLER, L. Dynamics of climatic hazards in Northeast Brazil. Quarterly **Journal of the Royal Meteorological Society**, v.103, n.435, p. 77-92, 1977.
77. HIRSCH, R. M.; SLACK, J.R; SMITH, R.A. Techniques of trend analysis for monthly water quality data. *Water Resources Research*. 18(1): 107-121. 1982.
78. IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Cidades. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/home.php>. Acesso em 2016.
79. JERALDO, V. D. L. S.; GÓES, M. A. D. O.; CASANOVA, C.; MELO, C. M. D.; ARAÚJO, E. D. D.; CRUZ, D. E. R.; PINTO, M. C. Sandfly fauna in an area endemic for visceral leishmaniasis in Aracaju, State of Sergipe, Northeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.45, n.3, 318-322. 2012.
80. JERONIMO, S. M., DUGGAL, P., ETTINGER, N. A., NASCIMENTO, E. T., MONTEIRO, G. R., CABRAL, A. P.; LACERDA, H.G.; QUEIROZ, P.V.; GOMES, C.E.M; PEARSON, R. D. Genetic predisposition to self-curing infection with the protozoan *Leishmania chagasi*: a genomewide scan. **The Journal of infectious diseases**, v.196, n.8, p1261-1269. 2007.
81. KAHYA, E.; KALAYCI, S. Trend analysis of streamflow in Turkey. *Journal of Hydrology*. v.289, n.1, p128-144. 2004.
82. KAYANO, M. T.; ANDREOLI, R. V. Clima da região Nordeste do Brasil. CAVALCANTI, Iracema FA et al. **Tempo e clima no Brasil**. São Paulo: Oficina de textos. 2009.
83. KENDALL, M.G. Rank correlation methods (2nd ed.). Oxford, England: Hafner Publishing Co, 196p. 1955.
84. LACERDA, H.G. Determinantes envolvidos na resposta imune celular humana à infecção por *Leishmania infantum chagasi*. (2011) 169f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade federal do Rio Grande do Norte. Natal. 2011.
85. LAINSON, R.; RANGEL, E. F. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.100, n.8, p.811-827. 2005.

86. LAINSON, R.; SHAW, J. J. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. *Nature*, n.273, n.5664, p.595-600. 1978.
87. LANA, R. S. Eco-epidemiologia das leishmanioses em Jaboticatubas, Serra do Cipó, um importante pólo turístico de Minas Gerais. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas René Rachou. Belo Horizonte. 2014.
88. LEMOS, T. D. O.; RODRIGUES, M. D. C. P.; DE LARA, I. A. R.; DE ARAÚJO, A. M. S.; DE LEMOS, T. L. G.; PEREIRA, A. L. F.; DE PAULA, L. V. T. Modeling the acceptability of cashew apple nectar brands using the proportional odds model. **Journal of Sensory Studies**, v.30, n.2, p136-144. 2015.
89. LIMA, M. B.; BATISTA, E. A. R. EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA EM FORTALEZA-CE. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v.22, n.1. 2009.
90. LIMA, P.V. Análise espaço-temporal de notificações da leishmaniose visceral (LV), no nordeste brasileiro no período de 2001 a 2010. 57f. Monografia (Graduação em Estatística) – Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal. 2012.
91. LIMA, I. D. D. Fatores sociais e ambientais associados com a Leishmaniose Visceral e com a coinfeção LV/HIV-AIDS no Rio Grande do Norte, 1990 a 2014. 87f. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Centro de Ciências da Saúde, Universidade federal do Rio Grande do Norte. Natal. 2017.
92. LIMA, I. D.; LIMA, A. L.; MENDES-AGUIAR, C. D. O.; COUTINHO, J. F.; WILSON, M. E.; PEARSON, R. D.; QUEIROZ, J.W.; JERONIMO, S. M. Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil: Lessons for the future. *PLoS neglected tropical diseases*, v.12, n.3. 2018.
93. LUCENA, R. L.; STEINKE, E. T. Fatores geográficos e padrões de circulação atmosférica como base à compreensão do clima semiárido quente da região nordeste. II Workshop Internacional sobre Água no Semiárido Brasileiro. Campina Grande. 2015.
94. LUCENA, R. V.; MEDEIROS, J.S. Caracterização epidemiológica da leishmaniose visceral humana no Nordeste brasileiro, entre 2010 e 2017. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v.4, n.4. 2018.
95. MACEDO, I. T. F.; BEVILAQUA, C. M. L.; MORAIS, N. B.; SOUSA, L. C.; LINHARES, F. E.; AMÓRA, S. S. A. Sazonalidade de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral no município de Sobral, Ceará, Brasil. **Ciência Animal**, v.18, n.2. 2008.
96. MAIA-ELKHOURY A. N. S.; ALVES, W. A.; SOUSA-GOMES, M. L. D.; SENA, J. M. D.; LUNA, E. A. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cadernos de Saúde Pública**, v.24, n.12, p.2941-2947. 2008.
97. MAIA-ELKHOURY A. N. S.; ALBUQUERQUE, R.; SALOMÓM, O. D. Leishmaniasis-Vector Surveillance and Control in Brazil: A Challenge to Control

Programs. In: RANGEL, E. F.; SHAW, J. J. (Eds.). Brazilian sand flies: biology, taxonomy, medical importance and control. Springer. 2018.

98. MALAFAIA, G. Visceral leishmaniasis and malnutrition: a relation much neglected. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, n.4, p478-479. 2010.

99. MANN, H.B. 1945. Non-parametric tests against trend. *Econometrica*, 33: 245-259.

100. MANTEL, N.; HAENSZEL, W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies. **J natl cancer inst**, v.22, n.4, p.719-748. 1959.

101. MARENGO, J. A. Água e mudanças climáticas. **Estudos Avançados**, v.22, n.63, p.83-96. 2008.

102. MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F.; CARVALHO, R. W. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro. **Parasitology Today**, v.10, n.1, p37-40. 1994.

103. MATOS, M. M.; FILGUEIRA, K. D.; AMORA, S. S. A.; SUASSUNA, A. C. D., AHID; S. M. M.; ALVES, N. D. Ocorrência da leishmaniose visceral em cães em Mossoró, Rio Grande do Norte. **Ciência Animal**, v.16, n.1, p.51-54. 2006.

104. MASI, E. **Análise de intervenção em séries temporais de dengue e leptospirose da cidade de São Paulo: influência de fatores políticos, administrativos, técnicos e ambientais**. 176f. Tese (Doutorado em Patologia). Universidade de São Paulo. 2014.

105. MCCULLAGH, P. Regression models for ordinal data. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, p109–142. 1980.

106. MELO, A. B. C.; CAVALCANTI, I. F. A.; SOUZA, P. P. 2009. Zona d Convergência Intertropical do Atlântico. In: Tempo e clima no Brasil. São Paulo: Oficina de textos. p. 25-41. 2009

107. MELO, A. B. C.; CAVALCANTI, I. F. A.; SOUZA, P. P. Zona d Convergência Intertropical do Atlântico. In Iracema FA et al. **Tempo e clima no Brasil**. São Paulo: Oficina de textos. 2009.

108. MENDES, W. S; DA SILVA, A. A. M.; DE RIBAMAR TROVÃO, J.; DA SILVA, A. R.; COSTA, J. M. L. Expansão espacial da leishmaniose visceral americana em São Luis, Maranhão, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.35, n.3, p.227-231. 2002.

109. MENDES, C. S.; COELHO, A. B.; FÉRES, J. G.; SOUZA, E. C. D.; CUNHA, D. A. D. Impacto das mudanças climáticas sobre a leishmaniose no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.21, p263-272. 2016.

110. MERRIL, R.M. Environmental epidemiology: principles and methods Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers. 2008.

111. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretária de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Brasília, 2004.
112. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretária de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Brasília, 2014.
113. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). 2017. Disponível em:<http://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/leishvisceral-17-novo-layout.pdf>. Acesso:2020
114. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/leishvisceral-17-novo-layout.pdf>
115. MONGE-MAILLO, B.; NORMAN, F. F.; CRUZ, I., ALVAR, J.; LOPEZ-VELEZ, R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. *PLoS Negl Trop Dis*, v.8, n, p.3021. 2014.
116. MORAN, P. The interpretation of statistical maps. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**. v.10, n.2, p243-251. 1948.
117. MORADIASL, E., RASSI, Y., HANAFI-BOJD, A. A., VATANDOOST, H., SAGHAFIPOUR, A., ADHAM, D., AABASGOLIZADEH, N.; OSKOUEI, A.O.; SADEGHI, H. The relationship between climatic factors and the prevalence of visceral leishmaniasis in North West of Iran. **International Journal of Pediatrics**, v.6, n.2, p7169-7178. 2018.
118. NASCIMENTO, E. L. T. D. Periurbanização da leishmaniose visceral e emergência da coinfeção HIV/leishmaniose, no Rio Grande do Norte. 2009. 132p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2009.
119. NASCIMENTO, B. W. L. Estudo de Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) no município de Divinópolis, Minas Gerais, Brasil. 2013) 89p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz. Minas Gerais. 2013.
120. NELDER, J. A.; BAKER, R. J. Generalized linear models. *Encyclopedia of statistical sciences*. 1972.
121. OLIVEIRA, S. S. D.; ARAÚJO, T. M. D. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do Estado da Bahia, Brasil (1995-2000). **Caderno de saúde pública**, v.19, n.6, p.1681-1690. 2003.
122. OLIVEIRA, A. G.; MARASSÁ, A. M.; CONSALES, C. A.; DORVAL, M. E. C.; FERNANDES C. E.; DE OLIVEIRA, G. R.; BRAZIL, G.Z.; GALATI, E. A. B. Observations on the feeding habits of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912)(Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in Campo Grande, an endemic area of

visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Acta Tropica**, v.107, n.3, p.238-241. 2008.

123. OLIVEIRA, A. N. D. Modelação por regressão incorporando dependência espacial e temporal. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Ciências. Universidade do Minho. 2018.

124. OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde. Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas. 2018. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34857/LeishReport6_por.pdf?sequence=5&isAllowed=y. Acesso em: 2020.

125. OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde. Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas. 2019. Disponível em: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdfmore&cid=6721&Itemid=40754&lang=en

126. ORTIZ, R. C.; ANVERSA, L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.24, p.97-104. 2015.

127. PACE, D. Leishmaniasis. *J Infect* 2014

128. PAIXÃO, E. B. Caracterização do Vórtice Ciclônico de Ar Superior no Nordeste Brasileiro. Dissertação de Mestrado. 104p. 1999.

129. PANTALEÃO, S. M.S.; DE FIGUEIREDO, M. N.; SOARES, A. F.; DE VASCONCELOS, C. R. ANÁLISE DOS INDICADORES DE LEISHMANIOSE EM SERGIPE. **RAHIS-Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, v.15, n.4, p1-15. 2018.

130. PARADIS, E. Moran's autocorrelation coefficient in comparative methods. 2016.

131. PAULA, G. A. Modelos de regressão com apoio computacional [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo. (2013).

132. PAULA, D. P. Métodos longitudinais aplicados ao estudo da multicausalidade associada a reações adversas ao tratamento quimioterápico para o câncer de mama. 118f. Tese (Doutorado em Engenharia Biomedica) - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. 2015.

133. PAULA, E. M. N.; DE OLIVEIRA, I. J.; DE ALVARENGA CRUZ, C.; MEIRELLES-BARTOLI, R. B.; CARVALHO, A. A. B. Análise espacial e temporal da leishmaniose visceral no Estado de São Paulo em 1970 a 2014: aumento das áreas de risco ao longo do tempo. **Research, Society and Development**, v.9, n.7. 2020.

134. PEDROSA, C. M. S.; ROCHA, E. M. M. D. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.37, n.4, p.300-4. 2004.

135. PEREIRA, S. D. Conceitos e definições da saúde e epidemiologia usadas na Vigilância Sanitária. São Paulo, 11. 2004.
136. PEREIRA, I. F. D. S.; SPYRIDES, M. H. C.; ANDRADE, L. D. M. B. Estado nutricional de idosos no Brasil: uma abordagem multinível. **Cadernos de Saúde Pública**, n.32, 2016.
137. PINHEIRO, J.; BATES, D. *Mixed-effects models in S and S-PLUS*. Springer Science & Business Media. 2006.
138. RAJESH, K.; SANJAY, K. Change in global climate and Prevalence of Visceral Leishmaniasis. **International Journal of Scientific and Research Publications**, v.3, n.1, p.202. 2013.
139. RAMALHO, W. M. Influência do regime de chuvas na ocorrência do dengue em municípios brasileiros, 2002 a 2006. 125f. Dissertação em Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia. Bahia. 2008.
140. RANGEL, E. F.; VILELA, M. L. *Lutzomyia longipalpis* (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.24, n.12, p.2948-2952. 2008.
141. RANGEL, E. F. LAINSON, R.; AFONSO, M. M. S.; SHAW, J. J. Eco-Epidemiology of American Visceral Leishmaniasis with Particular Reference to Brazil. In: RANGEL, E. F.; SHAW, J. J. (Eds.). *Brazilian sand flies: biology, taxonomy, medical importance and control*. Springer. 2018.
142. READY, P. D. Epidemiology of visceral leishmaniasis. **Clin Epidemiol**, v.6, p.147-54. 2014
143. REIS, L. L. D., BALIEIRO, A. A. D. S., FONSECA, F. R., & GONÇALVES, M. J. F. Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climáticos e ambientais no Estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35. 2019.
144. ROCHA, M. A. N.; MATOS-ROCHA, T. J.; RIBEIRO, C. M. B.; ABREU, S. R. O. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in State of Alagoas, Northeast, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v.78, n.4, p609-614. 2018.
145. RODRIGUES, A. C. M.; MELO, A. C. F.; JÚNIOR, A. D.; FRANCO, S. O.; RONDON, F.; BEVILAQUA, C. M. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.37, n.10, p1119-1124. 2017.
146. RUTLEDGE, L.C.; ELLENWOOD, D.A. Production of phlebotomine sandflies on the open forest floor in Panama: hydrologic and physiographic relations. *Environ Entomol.* v.4, p78-82. 1975.
147. SACKS, D.; KAMHAWI, S. Molecular aspects of parasite-vector and vector-host interactions in leishmaniasis 1. **Annual reviews in microbiology**, v.55, n.1, p.453-483. 2001.

148. SANTOS, R. S. *Homogeneidade e reconstrução de séries climatológicas para localidades no estado de Minas Gerais*. Dissertação (Mestrado em meteorologia). Universidade Federal de Viçosa. 82f. 2012.
149. SAVOIA, D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. **J Infect Dev Ctries**, v.9, n.6. p.588-96. 2015.
150. SALOMÓN, O. D.; QUINTANA, M. G.; MASTRÁNGELO, A. V.; FERNÁNDEZ, M. S. Leishmaniasis and climate change—case study: Argentina. **Journal of tropical medicine**, v.2012. 2012
151. SILVA, J. G. D.; WERNECK, G. L.; CRUZ, M. D. S. P.; COSTA, C. H. N.; MENDONÇA, I. L. D. Infecção natural de *Lutzomyia longipalpis* por *Leishmania* sp. em Teresina, Piauí, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.23, p1715-1720. 2007.
152. SILVA, V. P. M. Preferência alimentar e identificação das principais fontes de repasto sanguíneo de fêmeas *Lutzomyia* (Diptera: Psychodidae) em áreas endêmicas para leishmaniose visceral na grande Natal. 63f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal. 2008.
153. SILVA, N. B. Diferentes estratégias para modelagem de respostas politômicas ordinais em estudos longitudinais. Dissertação (Mestrado em Estatística) – Universidade federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2013.
154. SOUSA, N. A.; LINHARES, C. B.; PIRES, F. G. B.; TEIXEIRA, T. C.; DA SILVA LIMA; J.; NASCIMENTO, M. D. L. O. Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose visceral em Sobral-CE de 2011 a 2015. **SANARE-Revista de Políticas Públicas**, v.17, n.1. 2018.
155. SPYRIDES, M.H.C.; STRUCHINER, C.J.; BARBOSA, M.T.S.; KAC, G. Análise de Dados com Medidas Repetidas. KAC, G.; SICHIERI, R.; GIGANTE, D.P. In: *Epidemiologia Nutricional*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz/Atheneu, 2007.
156. TAVARES, L. M. S. D. A.; TAVARES, E. D. Incidência, distribuição geográfica e aspectos ambientais das áreas endêmicas da leishmaniose visceral em Sergipe. **Informe Epidemiológico do SUS**, v.8, n.1, p.47-52. 1999.
157. TELES, A. P. S.; HERRERA, H. M.; AYRES, F. M.; BRAZUNA, J. C. M.; DE ABREU, U. G. P. Fatores de risco associados à ocorrência da leishmaniose visceral na área urbana do município de Campo Grande/MS. **Hygeia-Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v.11, n.21, p35-48. 2015.
158. TOLEDO, C. R. S. D.; ALMEIDA, A. S. D.; CHAVES, S. A. D. M.; SABROZA, P. C.; TOLEDO, L. M.; CALDAS, J. P. Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v.51, n.49. 2017.
159. VIANA, G. M. D. C.; NASCIMENTO, M. D. D. S. B.; RABELO, É. M. F.; DINIZ NETO, J. A.; BINDA JÚNIOR, J. R.; GALVÃO, C. D. S.; GALVÃO, C. S.;

SANTOS, A. C.; SANTOS JUNIOR, O. M.; OLIVEIRA, R. A. S.; GUIMARÃES, R. S. Relationship between rainfall and temperature: observations on the cases of visceral leishmaniasis in São Luis Island, State of Maranhão, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.44, n.6, p.722-724. 2011.

160. VAREJÃO, M. A S. Meteorologia e Climatologia. Versão digital, 2. 2006.

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

162. WERNECK, G.; DE JESUS C. F. P., T. CARDOSO F., G.; OLIVEIRA S. F.; CARDOSO. C., F.; VINÍCIUS GOUVÊA, M.; AÉCIO DE AMORIM C., F. Avaliação da efetividade das estratégias de controle da leishmaniose visceral na cidade de Teresina, Estado do Piauí, Brasil: resultados do inquérito inicial-2004. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.17, n.2, 87-96. 2008

163. WERNECK, G. L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil:[editorial]. **Cad. saúde pública**, v. 26, n. 4, p. 644-645. 2010.

164. WERNECK, G. L. Visceral leishmaniasis in Brazil: rationale and concerns related to reservoir control. **Revista de saúde publica**, v.48, n.5, 851-856. 2014.

165. OMM. 2015. Organização Mundial de Saúde. Disponível em: <https://www.who.int/neglected_diseases/resources/978924150965/en/> Acesso em: dezembro 2018

166. OMM. 2016. Organização Mundial de Saúde. Leishmaniasis. Disponível em: <<http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en>> Acesso em: dezembro, 2018.

167. XIMENES, M. F. F.M.; SILVA, V.P.M.; QUEIROZ, P. V. S.; REGO, M. M.; CORTEZ, A. M.; BATISTA, L. M. M. MEDEIROS, A. S.; JERONIMO, S. M. B. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) e leishmanioses no Rio Grande do Norte, Nordeste do Brasil-reflexos do ambiente antrópico. **Neotropical Entomology**, V.36, n.1, p128-137. 2007.

168. YAMAMOTO, J. K.; LANDIM, P. M. B. **Geoestatística: conceitos e aplicações**. Oficina de Textos. 2015.

169. YOUNG, D.G., DUNCAN, M.A. Guide to the identification and geographic distribution of Lutzomyia sand flies in Mexico, the West Indies, Central and South America (Diptera: Psychodidae). **Memoirs of the American Entomological Institute**, v.54, p.1-88. 1994.

170. YUE, P. S.; YANG, T. C.; WU, C. K. Impact of climate change on water resources in southern Taiwan. **Journal of Hydrology**. v.260: p161-175. 2002.

171. ZIJLSTRA, E. E. Visceral leishmaniasis: a forgotten epidemic. **Archives of disease in childhood**. v.101, n.6, p.561-567. 2016.

ANEXO I

ARTIGO: Análise da Transmissão de Leishmaniose Visceral no Nordeste Brasileiro, no Período 2001-2015

Artigo publicado no Anuário IGEO

Qualis B1 – Geociências

Aprovado: 16/08/2019

Publicado: Volume 4, 2019

DOI: http://dx.doi.org/10.11137/2019_4_296_308

Analysis of the Transmission of Visceral Leishmaniasis in the Brazilian Northeast, During the Period 2001-2015

Patrícia Viana de Lima¹; David Mendes¹; Maria Helena Constantino Spyrides¹; Lara de Melo Barbosa Andrade¹; Naurinete J. C. Barreto² & George Ulguim Pedra³

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Programa de Pós-graduação em Ciências Climáticas,

²Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, Centro de Ciências do Sistema Terrestre,

³Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, Programa de Pós-Graduação em Meteorologia,

Resumo

A Leishmaniose Visceral (LV) representa um grave problema de saúde pública, considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2016) como uma das doenças tropicais negligenciadas pelo poder público. A LV tem como fatores de exposição a sua expansão geográfica, as condições sociodemográficas da população e as condições climáticas. Diante desse cenário, o objetivo deste estudo é identificar possíveis fatores climáticos e sociodemográficos que influenciam na transmissão da LV no Nordeste brasileiro (NEB). Os dados climáticos foram coletados a partir de informações disponibilizadas pelo Climate Prediction Center / National Oceanic and Atmospheric Administration (CPC/NOAA), de janeiro de 2001 a dezembro de 2015. As informações sociodemográficas foram obtidas dos censos 2000 e 2010, enquanto as estimativas populacionais foram disponibilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). As notificações dos casos registrados de LV foram disponibilizadas pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Para análise espacial dos dados, aplicou-se o Índice de Moran (I), para as médias trianuais 2001-2003 e 2013-2015. Detectou-se correlação espacial significativa tanto no triênio de 2001-2003 ($I = 0,22$; $valor - p = 0,01$) quanto no 2013-2015 ($I = 0,26$; $valor - p = 0,01$). Além disso, utilizou-se o teste estatístico de Mantel-Haenszel para análise da relação entre o tipo de transmissão e as variáveis (Estimativa populacional, grau de urbanização, Índice de Desenvolvimento Humano Municipal - IDHM, saneamento inadequado, temperatura mínima, temperatura média, temperatura máxima, precipitação acumulada, umidade relativa do ar e altitude). Detectou-se associação significativa para os dois períodos estudados entre as variáveis: população residente estimada, grau de urbanização, IDHM e saneamento inadequado versus o tipo de transmissão de LV. O teste também mostrou associação significativa para tipo de transmissão e as variáveis climáticas, Temperatura Média, Temperatura Mínima, Temperatura Máxima, Precipitação Acumulada e Umidade Relativa do ar, principalmente no período 2013-2015. Além disso, detectou-se associação entre o tipo de transmissão de LV e algumas variáveis (estimativa populacional, grau de urbanização, Índice de Desenvolvimento Humano Municipal - IDHM, saneamento inadequado, temperatura mínima, temperatura média, temperatura máxima, precipitação acumulada, umidade relativa do ar, altitude). Através deste teste foi verificada associação significativa, para os dois períodos estudados, entre as variáveis: população residente estimada, grau de urbanização, IDHM e saneamento

inadequado versus o tipo de transmissão de LV. O teste Mantel-Haenszel também mostrou associação significativa para tipo de transmissão e as variáveis climáticas tais como temperatura (média, mínima e máxima), precipitação acumulada e umidade relativa do ar, principalmente no período 2013-2015.

Palavras chave: Epidemiologia; Calazar; Clima

Abstract

Visceral leishmaniasis (VL) is a major public health problem and a neglected tropical disease according to the World Health Organization. The VL disease has a number of factors favorable to its expansion such as geographic extension, populational socio-demographic conditions as well as climate conditions. By considering this scenario the present study aims to identify possible climatic and sociodemographic factors that influence the transmission of VL. The climatic data used in this work were obtained from the Climate Prediction Center/ National Oceanic and Atmospheric Administration (CPC/NOAA) from January 2001 to December 2015. Sociodemographic data were obtained from the 2000 and 2010 Brazilian censuses, while populational projections were obtained from IBGE data center (IBGE: Portuguese acronym Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Notifications of VL reported cases were provided by the Informatics Department of SUS - DATASUS (SUS: Portuguese acronym for Sistema Unico de Saúde. For the three-year averages (2001-2003 and 2013-2015) the Moran index was used in order to perform a spatial analysis of the data. For the three-year average from 2001 to 2003 it was observed $I=0,00$ with p value=0,010. While the three-year average from 2013 to 2015 resulted in $I=0,26$ with p value=0,01. Furthermore, the Mantel-Haenszel statistical test was used in order to investigate the relationship between the type of LV transmission and several variables such as population estimate, degree of urbanization, the Municipal Human Development Index (IDHM: Portuguese acronym Índice de Desenvolvimento Humano), inadequate sanitation, minimum, mean and maximum temperature, cumulative rainfall, relative air humidity and altitude. For both investigated periods the test resulted in a significant association between variables: resident estimated population, degree of urbanization, IDHM and inadequate sanitation versus the type of LV transmission. Also, the Mantel-Haenszel test has shown significant association between the type of LV transmission and climate variables temperature (mean, minimum and maximum), cumulative rainfall and relative air humidity, especially in the period 2013-2015.

Keywords: Epidemiology; Kalazar; Climate

1. Introdução

A Leishmaniose Visceral (LV), também conhecida como calazar, é uma doença de ampla distribuição mundial. Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), a LV está incluída no grupo das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs). As DTNs afetam principalmente pessoas de baixo poder aquisitivo e em condições de moradia precárias, de desnutrição e de alterações climáticas e ambientais, além de pessoas portadoras do Human Immunodeficiency Virus – HIV, grupo mais susceptível. Recentemente, estimou-se que a LV apresenta 300 mil novos casos por ano, com registro de 20 mil mortes, com 90% dos casos concentrados em seis países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do Sul e Sudão (OMS, 2015; 2016).

A LV tem característica endêmica em aproximadamente 76 países, com ampla expansão geográfica nas últimas duas décadas. Nas Américas, a LV está presente em 12 países, com 90% dos casos oriundos do Brasil. No período de 2001 a 2015 foram registrados 45.490 casos nas Américas, com 96% desses casos no Brasil.

A transmissão da leishmaniose acontece pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas (OPAS, 2015). No Brasil, o principal agente transmissor da LV é o vetor da espécie *Lutzomyia longipalpis*, responsável pela *Leishmania infantum chagasi* (Ministério da Saúde, 2014).

A LV é uma doença em expansão geográfica e vem se tornando predominantemente urbana em várias regiões do Brasil (Silva et al., 2007). Dessa forma, observa-se que a LV vem apresentando um processo de transmissão não esperado e que muitos fatores, sejam esses ambientais ou florestais, podem estar contribuindo para tal mudança (GONTIJO; MELO, 2004).

O controle da LV depende da diversidade epidemiológica, já que há uma grande variabilidade de espécies hospedeiras, dos reservatórios de criadouros naturais do mosquito hospedeiro, bem como das características ambientais. Todos esses fatores interagem entre si e possibilitam a manutenção e a difusão da enfermidade (Duarte, 2010).

O crescimento de cidades endêmicas resultou na expansão da doença no Nordeste Brasileiro (NEB), além da adaptação do inseto da espécie *Lutzomyia longipalpis*, pois esse encontrou um ambiente favorável para seu desenvolvimento, com temperaturas favoráveis à transmissão da LV. Do ponto de vista climático, o Nordeste é considerado semiárido por apresentar substanciais variações temporal e espacial da precipitação e elevadas temperaturas ao longo do ano, mas com baixa amplitude

térmica, em torno de 6°C (AZEVEDO et al., 1998; XIMENES et al., 2012). Diante desse quadro, este trabalho tem como objetivo principal identificar possíveis fatores climáticos e sociodemográficos que influenciam na transmissão da LV no Nordeste brasileiro (NEB).

2. Material e Métodos

2.1. Área de Estudo

Este estudo teve como área principal de pesquisa o NEB, o qual é composto por nove estados: Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe e Bahia, ocupando uma área total de 1.554.291,744 km², com população de aproximadamente 57 milhões de pessoas, e um total de 1.794 municípios (IBGE, 2018). O NEB ocupa uma área de aproximadamente 1,5 milhão de quilômetros quadrados e fica localizado entre os meridianos 48° 05' O – 35° 02' O, e paralelos 1° S – 18° 05' S (CAVALCANTI et al., 2006), como apresentado na Figura 1.

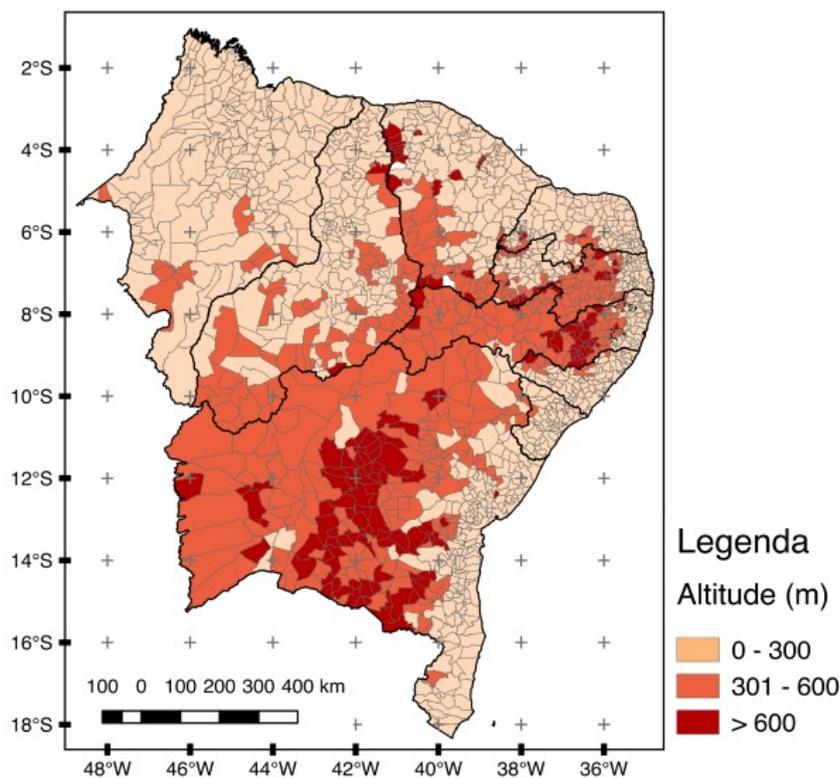


Figura 1 - Área de estudo: Região Nordeste do Brasil e topografia (m).

A região Nordeste é conhecida por sua variabilidade interanual e intrasazonal, principalmente no que se refere à precipitação. Os principais fatores que contribuem para as características climáticas do NEB é a posição geográfica, relevo e os sistemas de pressão que atuam na região (KAYANO; ANDREOLI, 2009). Entre os principais sistemas atuantes no clima do NEB estão: a Zona de Convergência Intertropical (ZCIT),

Vórtices Ciclônicos de Altos Níveis (VCAN) e Frentes Frias (no sul do NEB) (KAYANO; ANDREOLI, 2009).

A ZCIT é um sistema meteorológico que ocorre a partir do encontro entre os ventos alísios oriundos do Hemisfério Norte (HN) e do Hemisfério Sul (HS). Os Ventos Alísios são oriundos de latitudes médias, próximos às margens subtropicais de alta pressão. A ZCIT caracteriza-se por um conjunto de nuvens, similar a uma faixa, próxima à região equatorial, de fácil identificação (VAREJÃO, 2006; BARRY; CHORLEY, 2009). Segundo Melo et al. (2009) a presença da ZCIT é de extrema importância para a precipitação no NEB. Já os VCAN podem ser definidos como sistemas em escala sinótica, caracterizado pela formação de um núcleo de baixa pressão na alta troposfera, capazes se estender a níveis inferiores, com circulação ciclônica fechada e o centro mais frio que periferia (KOUSKY; GAN, 1981; GAN; KOUSKY, 1986).

A precipitação do NEB também é influenciada por outros sistemas de grande escala, tal como: o El-Niño Oscilação Sul (ENOS) e a Oscilação de Madden-Julian (KAYANO; ANDREOLI, 2009). O ENOS é um caracterizado por duas componentes, uma componente oceânica e outra componente atmosférica. A componente oceânica tem como principal característica aquecimento anômalo (El-Niño) ou resfriamento (La-Niña) das águas superficiais do Oceano Pacífico central e oriental, conectado dinamicamente à componente atmosférica, denominada de Oscilação do Sul, caracterizada por ser uma onda em escala global predominantemente permanente com a pressão do nível médio do mar (PNMM) sobre a Indonésia e o sudeste do Pacífico (TRENBERTH; SHEA, 1987, SOUZA ET AL. 2004). O El-Niño muito intenso é responsável por anos de seca no NEB, enquanto a La-Niña é responsável por anos chuvosos no NEB, variando esses de normal a intensa (SILVA et al., 2011).

A Figura 2 apresenta o mapa da precipitação média do NEB para o período 2001-2015. O estado que apresenta maiores acumulados de precipitação é o Maranhão (MA), com chuvas variando entre 1000 mm e 2207 mm. O Piauí (PI) tem variação de precipitação de 500 mm a 1500 mm. Assim como o PI, o Rio Grande do Norte (RN) e Paraíba (PB) apresentaram variação de 500 mm a 1500 mm. Pernambuco (PE) e Bahia (BA) são os estados com maior variação climática, com precipitação média de 400 mm a 1750 mm.

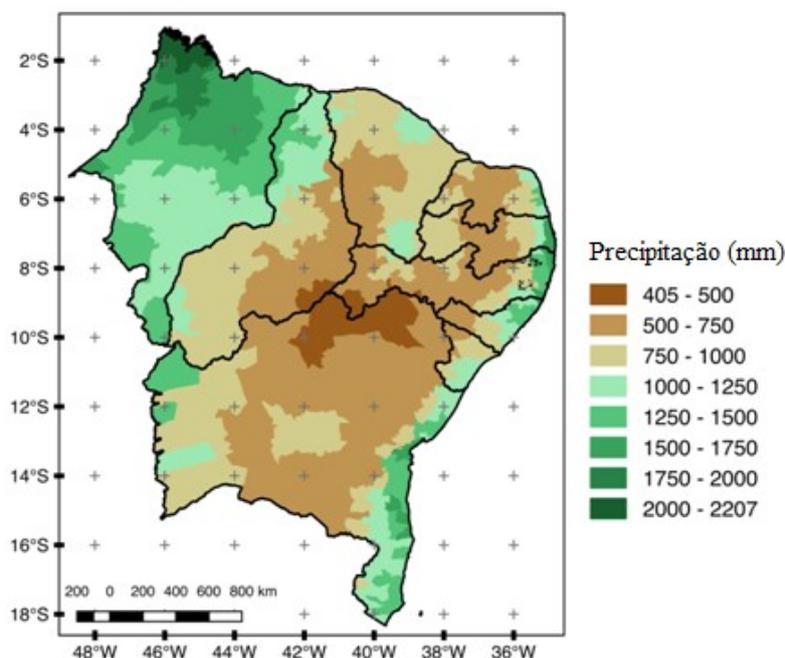


Figura 1 - Distribuição da precipitação média anual (mm) a para o NEB, período 2001-2015.

A temperatura do ar no NEB é resultado da localização geográfica da região, a qual recebe alta radiação solar o ano inteiro. A temperatura média do ar para o NEB tem variação entre 20° e 28° C. Nas regiões de altitudes maiores que 200 m a temperatura média do ar oscila entre 24°C e 26° C. Já em áreas de maiores altitudes como Chapada da Diamantina, registram temperaturas médias anuais inferiores a 20°C (KAYANO; ANDREOLI, 2009).

Outra característica marcante do NEB é seu alto potencial de evaporação da água. Isso ocorre devido à região receber uma grande quantidade de energia solar, além de temperaturas elevadas. Esses fatores associados às variações climáticas contribuem para o aumento na evaporação das fontes hídricas, aumentando a escassez de água na região e dificultando a agricultura (MARENGO, 2008).

Informações Climáticas

Os dados climáticos mensais utilizados neste trabalho são oriundos do CPC/NOAA para o período de janeiro de 2001 a dezembro de 2015. Esses dados foram obtidos através do sítio <http://www.cpc.ncep.noaa.gov/>. O CPC usa uma técnica de interpolação otimizada, projetando os dados climáticos baseados em estações em uma grade horizontal com resolução horizontal de 0,5° × 0,5° (Chen et al., 2008). Neste trabalho foram usadas como variáveis climáticas mensais a Temperatura Mínima (°C),

Temperatura Máxima (°C), a Temperatura Média (C), a Precipitação Acumulada (mm) e a Umidade Relativa do ar (%).

Como o NEB apresenta uma ampla variabilidade climática e com o objetivo de não haver perda de informação, considerou-se intervalos de 1° C para faixas de variação das temperaturas mínimas, máximas e médias. De modo que, os dados de temperatura mínima com variação de 17°C a 25°C, foram divididos em intervalos de 17 °C a 18°C, 18 °C a 19 °C, 19 °C a 20 °C, 20 °C a 21 °C, 22 °C a 23 °C, 23 °C a 24 °C e 24 °C a 25 °C. Para temperatura máxima a variação foi de 26°C a 35°C, dividida em intervalos com variação de 1 °C de temperatura. A temperatura média variou entre 22° e 26°C.

Para Precipitação Acumulada anual, as informações disponíveis foram divididas em classes de 250 mm por faixa de categoria. Assim, obtiveram-se os seguintes intervalos: <500 mm, de 500 mm a 750 mm, de 750 mm a 1000 mm, de 1000m a 1250 mm, de 1250 mm a 1500 mm, de 1500 mm a 1750 mm, de 1750 mm a 2000 mm, e por fim, de 2000 a 2250 mm.

A Umidade Relativa do Ar apresentou registros que variavam de 66% a 86%. Esses registros foram divididos em intervalos com 4%, com as seguintes categorias: 66% a 69%, 70% a 73%, 74% a 77%, 78% a 81% e 82% a 86%.

Variáveis Epidemiológicas

Neste estudo foram utilizados dados de notificações anuais da LV por município de residência para caracterização geral dos dados e como forma de maior detalhamento das notificações, foram utilizadas médias trianuais da LV para o período de 2001 a 2003 e 2013 a 2015, como sugerido pelo Guia de Vigilância em Saúde (2016).

O cálculo da média trianual é apresentado na Equação 1

$$\text{Média trianual} = \frac{\text{Nº de novos casos da LV dos últimos 3 anos}}{3 \text{ (total de anos)}} \quad (1)$$

O tipo de transmissão da LV é definida como: Sem transmissão, para os municípios sem notificações de casos em cada triênio avaliado; Transmissão esporádica, para os municípios nos quais a média calculada encontrava-se inferior a 2,4 casos em 3 anos; Transmissão moderada, para as áreas onde a média trianual estava entre 2,4 e 4,4; e Transmissão intensa para aqueles municípios que estavam com média trianual igual ou superior a 4,4 (Ministério da Saúde, 2014).

Para realização da taxa de incidência anual de LV foram utilizadas as informações anuais da doença. A taxa de incidência da LV é representada pela Equação 2.

$$\text{Taxa de Incidência} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos novos da LV em determinado período} \times 100.000 \text{ habitantes}}{\text{População (do local de interesse) para o período}}$$

(2)

Informações Demográficas

As informações demográficas utilizadas foram obtidas nos Censos Demográficos de 2000 e 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), quais sejam: tamanho da população, grau de urbanização, saneamento básico inadequado e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). Além disso, utilizou-se a estimativa populacional para o período 2001 a 2015, disponibilizada pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

A população foi dividida em 6 classes, de modo que as populações de maiores tamanhos não interferissem no resultado das menores. Desse modo, foram estabelecidos os seguintes grupos: menos de 5 mil habitantes; entre 5 e 15 mil; de 15 a 30 mil; 30 a 50 mil; de 50 a 100 mil e, por fim, de 100 mil ou mais habitantes.

No grau de urbanização, a categorização considerada foi a já utilizada pelo IBGE, que é: menos de 25% urbanizado; de 25% a 50%; de 50% a 75%; e de 75% a 100% urbanizado. Considerou-se para o IDHM as classes disponíveis na literatura, com desenvolvimento: muito baixo para municípios com IDHM entre 0-0,499; baixo para a faixa entre 0,5-0,599; médio para municípios entre 0,6 a 0,699; alto na faixa de 0,7-0,799 e muito alto para a faixa compreendida de 0,8 a 1 (PNUD, 2013).

Quanto ao percentual de saneamento inadequado, considerou-se quatro classes: menos de 25%; de 25% a 50%; de 50% a 75% e, por fim, de 75% a 100% de domicílios com saneamento inadequado.

Finalmente, com respeito a altitude dos municípios: a altitude dos municípios, representada em metros, foi dividida em três categorias, sendo essas: menos de 300 m; de 300 m a 600 m e acima de 600 m.

Métodos Estatísticos

Inicialmente foi realizada uma análise exploratória de dados empregando gráficos de séries temporais para taxas de incidência da LV, a fim de verificar possíveis tendências e sazonalidade. Em seguida, realizou-se um estudo espacial das médias trianuais da LV para os municípios que compõem a região do NEB. Essa etapa do estudo teve o auxílio da análise do Índice de Moran (1948), utilizado para verificar a autocorrelação espacial dos dados.

Por fim, foi aplicado o teste estatístico Mantel-Haenszel (1959), entre o tipo de transmissão da LV versus as variáveis sociodemográficas, assim como as variáveis climáticas, com a finalidade de captar associações entre as variáveis do estudo e o desfecho (nesse caso, taxa de incidência de LV).

Para validação dos testes estatísticos foram utilizados o valor-p e o nível de significância $\alpha = 0,05$. O valor-p é definido como a probabilidade de que a estatística de teste tenha valor igual ou maior ao encontrado (GLANTZ, 2002). Já o nível de significância é definido como a probabilidade de rejeitar um evento dado que ele é verdadeiro. Aqui, um bom exemplo é, rejeitar a hipótese de correlação espacial para transmissão de LV, dado que ela é verdadeira (SIEGEL, 2006).

Índice de Moran – I

Neste estudo, a análise do índice do Moran tem como finalidade verificar autocorrelação das médias trianuais, 2001 a 2003 e 2013 a 2015. O Índice de Moran Global, foi desenvolvido por Moran (1948), mede a correlação espacial, indicando o grau de associação espacial dos dados em questão. Denotado por I , o Índice de Moran é aplicado para mensurar a correlação espacial dos dados. Esse índice, assim como o coeficiente de Correlação de Pearson, varia entre -1 a 1 . Quanto mais próximo de 1 ou -1 mais forte a relação entre a vizinhança. O Índice de Moran tem como hipótese a independência espacial dos dados (DRUCK et al., 2004).

A estatística I é definida pela Equação 3:

$$I = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (z_i - \bar{z})(z_j - \bar{z})}{\sum_{i=1}^n (z_i - \bar{z})^2} \quad (3)$$

sendo:

n : número de áreas existentes; w_{ij} : o elemento na matriz de vizinhança para a região i com a região j ; z_i e z_j : são os desvios em relação à média $(z_i - \bar{z}), (z_j - \bar{z})$, respectivamente; \bar{z} , o valor médio do atributo da região de estudo.

Teste Mann-Kendall

Proposto por Mann (1945) e Kendall (1975), o teste Mann-Kendall é utilizado na análise de séries temporais para verificar a tendência nas mesmas. O teste Mann-Kendall é um teste estatístico não paramétrico, considerado importante na avaliação de dados ambientais, sendo recomendado pela OMM (Organização Mundial de Meteorologia) (YUE et al., 2002).

Neste artigo, o teste Mann-Kendall será aplicado para avaliar a tendência das séries temporais das taxas de incidência da LV, para as regiões do Brasil e para os estados do NEB, no período 2001-2015. A hipótese nula, considerada no teste Mann-Kendall será que a tendência, crescente ou decrescente, é estatisticamente igual à zero. Já a hipótese alternativa é de que os dados apontam a existência de tendência na série temporal (HIRSCH et al., 1982; YU et al., 2006; KAHIA; KALAYCI, 2004).

O teste Mann-Kendall tem como base comparar cada valor da série, com os demais valores, considerando a sequência dos dados. Contando o número de vezes que os termos restantes são maiores que o observado naquele instante (BACK, 2001).

Mann (1945) e Kendall (1975) mostraram que para o tamanho da série $n \geq 10$ a distribuição de S é aproximadamente normal, de modo que a estatística de teste passa a ser definida pela Equação 4:

$$Z_{mk} = \begin{cases} \frac{\sum_{i=2}^n \sum_{j=1}^{n-1} \text{ sinal}(x_i - x_j) - 1}{\sqrt{\text{Var}[\sum_{i=2}^n \sum_{j=1}^{n-1} \text{ sinal}(x_i - x_j)]}} & \text{se } S > 0 \\ 0 & \text{se } \sum_{i=2}^n \sum_{j=1}^{n-1} \text{ sinal}(x_i - x_j) = 0 \\ \frac{\sum_{i=2}^n \sum_{j=1}^{n-1} \text{ sinal}(x_i - x_j) + 1}{\sqrt{\text{Var}[\sum_{i=2}^n \sum_{j=1}^{n-1} \text{ sinal}(x_i - x_j)]}} & \text{se } S < 0 \end{cases} \quad (4)$$

sendo que x_i e x_j são os valores das taxas de incidência da LV, neste caso, de 2001 a 2015; n é o tamanho da série temporal, aqui $n = 15$. Assim, se Z_{mk} tem valor positivo (negativo) há indícios de tendência positiva (negativa) na série temporal estudada (Santos, 2012).

2.1.1. Teste Mantel-Haenszel

Neste estudo, o teste Mantel-Haenszel foi utilizado para verificar possíveis associações entre as médias trianuais dos casos da LV e as variáveis: tamanho da população, grau de urbanização, saneamento inadequado, altitude e variáveis climáticas. De modo que, sendo duas variáveis categorizadas denominadas por X e Y , os níveis da variável X tendem a aumentar/diminuir à medida que os níveis da variável Y aumentam/diminuem. Para detectar essa tendência de associação, é realizada uma análise atribuindo escores para as categorias, medindo o grau da tendência linear. Essa tendência utiliza informação de correlação dos dados (Mantel & Haenszel, 1959).

Sejam $u_1 \leq u_2 \leq \dots \leq u_n$ escores atribuídos à variável X e $v_1 \leq v_2 \leq \dots \leq v_n$ escores atribuídos à variável Y. A correlação de Pearson é dada pela padronização da soma $\sum_{i,j} u_i v_j n_{i,j}$, como mostra a Equação 5:

$$r = \frac{\sum_{i,j} u_i v_j n_{i,j} - \frac{(\sum_i u_i n_{i+})(\sum_i v_j n_{+j})}{n}}{\sqrt{\left[\sum_i u_i^2 n_{i+} - \frac{(\sum_i u_i n_{i+})^2}{n} \right] \left[\sum_j v_j^2 n_{+j} - \frac{(\sum_j v_j n_{+j})^2}{n} \right]}} \quad (5)$$

Esta correlação r varia entre -1 e 1. Quanto mais próxima de 1 (-1), mais dependentes as variáveis serão e quando $r = 0$ implica que as variáveis são estatisticamente independentes. Após o cálculo do r, a estatística M2 é utilizada para testar a hipótese de independência contra a hipótese bilateral de correlação diferente de zero, equação 6:

$$M^2 = (n-1)r^2 \quad (6)$$

Para amostras de tamanho n, suficientemente grande essa estatística tem distribuição aproximadamente Qui-quadrado com um grau de liberdade (MANTEL; HAENSZEL, 1959; LANDIS et al., 1978). Para este trabalho foi utilizado n igual a 1,794, ou seja, todos os municípios que compõem o NEB.

3. Resultados

A Figura 3 mostra a taxa de incidência da LV por 100 mil habitantes para o Brasil e suas regiões. Entre o período de 2001 e 2015, observa-se que a taxa de incidência oscila em torno de 2 casos por 100 mil habitantes. Avaliando as taxas por região, nota-se que Centro-Oeste, Norte e Nordeste são as que apresentaram taxas bem elevadas da LV. A região Centro-Oeste apresentou taxas que variam entre 1 e aproximadamente 3 casos por 100 mil habitantes, mostrando cada vez mais uma redução na incidência da LV. A região Norte, apresentou taxas de incidência acima de 2 casos por 100 mil habitantes, com taxas mais elevadas entre 2004 e 2008. Já a região Nordeste mostrou sempre valores acima de 3 casos por 100 mil habitantes. As regiões Sul e Sudeste são as que registram menores taxas de incidência no País. A região Sul, durante o período estudado apresentou sempre valores inferiores a 1 caso por 100 mil habitantes, assim como a região Sudeste.

O teste Mann-Kendall, apresentado na Tabela .1, mostra que não existe tendência crescente ou decrescente significativa para as taxas de incidência da LV para o período observado. Isso acontece tanto para as regiões do Brasil, como o país como um todo.

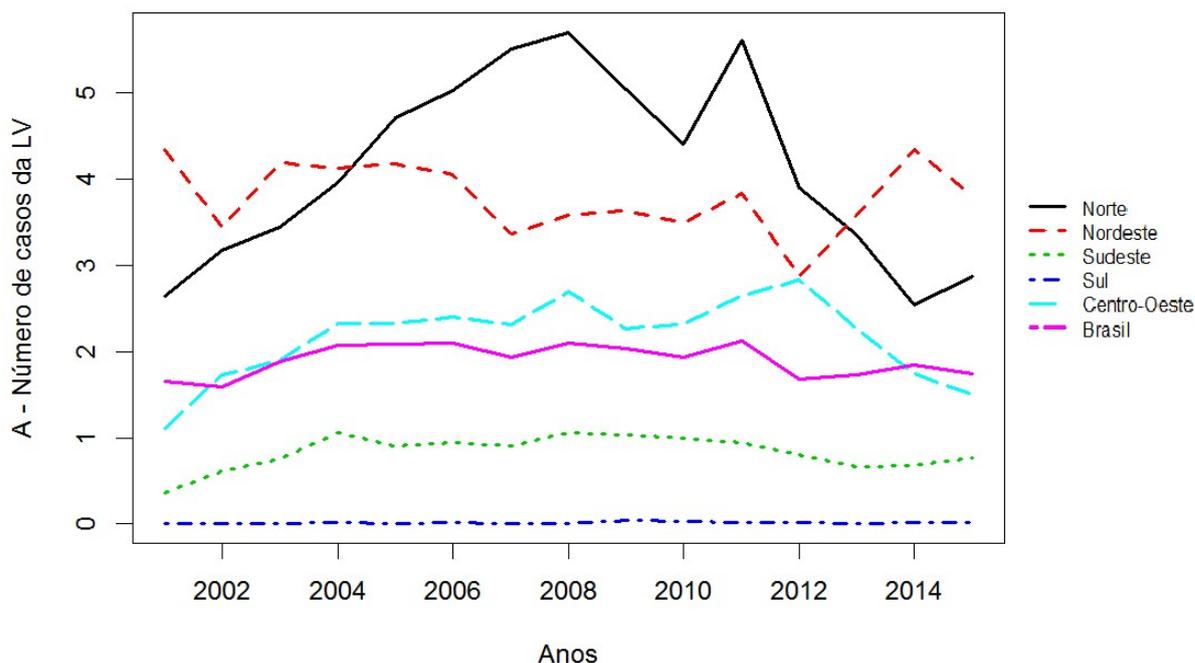


Figura 2 - Taxa de incidência da LV por 100 mil habitantes, período 2001-2015, para as regiões do Brasil.

Tabela 1 - Teste Mann-Kendall para as taxas de incidência das regiões brasileiras e Brasil.

| Região | Estatística de Teste | |
|---------------|----------------------|--------------|
| | Tendência | Valor-p |
| Norte | 0,03 | 0,460 |
| Nordeste | -0,24 | 0,117 |
| Sudeste | 0,01 | 0,500 |
| Sul | 0,34 | 0,063 |
| Centro Oeste | 0,13 | 0,259 |
| Brasil | 0,03 | 0,460 |

Considerando as taxas de incidência por estados no NEB (Figura 4), nota-se que os estados que apresentaram taxas mais elevadas para grande parte do período estudado são o Maranhão (MA), o Piauí (PI) e o Ceará (CE). Os estados com menores taxas de incidência da LV são Pernambuco (PE), Paraíba (PB) e Alagoas (AL). O Rio grande do Norte (RN), Bahia (BA) e Sergipe (SE) apresentaram valores entre 2 e 4 casos da LV por 100 mil habitantes.

No estado do PI e em SE a doença é conhecida desde 1934 e, entre as décadas de 1980 e 1990, foi considerado um dos principais focos do Brasil, com vasta expansão territorial, concentrando-se especialmente na capital do Piauí, Teresina (COSTA et al., 1990, LIMA, 2012). Os estados do MA e PI apresentaram taxas mais elevadas nos períodos entre 2003 e 2005, enquanto o Ceará passou a registrar maiores taxas de incidência a partir de 2006. Segundo Tavares & Tavares (1999), na década de 1990 houve um aumento nas notificações dos casos no NEB, em que o estado do Piauí contribuiu com 2,8% desse aumento os autores observaram ainda que esse aumento aconteceu principalmente em regiões litorâneas.

O RN, por sua vez, apresentou maior número de casos da LV a partir de 1983. Para esse Estado, a LV foi considerada um problema de saúde pública a partir de 1989 (MATOS et al., 2006). Segundo Ximenes et al. (2012), em 1983, as notificações de LV estavam presentes em 28 municípios do RN. Posteriormente, em 1994 a LV passou a ser registrada em 40 municípios e, mais adiante, em 133 dos então 166 municípios.

Assim como o estado de PE, SE apresentou elevado número de casos nas regiões do Sertão e Agreste, além da região Leste. Acredita-se ainda que no SE a LV tem padrão sazonal, com aumento no número de casos a cada cinco anos. Atualmente, as notificações de casos de LV em SE mostraram-se decrescente, no entanto, a LV já se mostrou um importante problema de saúde pública, com altas taxas de letalidade e expansão geográfica (TAVARES; TAVARES, 1999; GÓES et al., 2012; JERALDO et al., 2012).

O teste Mann-Kendall para os estados do NEB (Tabela 2) mostrou tendência crescente significativa apenas para o estado do Ceará, com estatística de teste (tendência) de $Z_{mk} = 0,33$ e *valor - p* = 0,046. Já para tendência decrescente, ou seja, diminuição na taxa de incidência da LV, apenas o estado de Alagoas apresentou significância no teste Mann-Kendall $Z_{MK} = -0,5$; *valor - p* = 0,006.

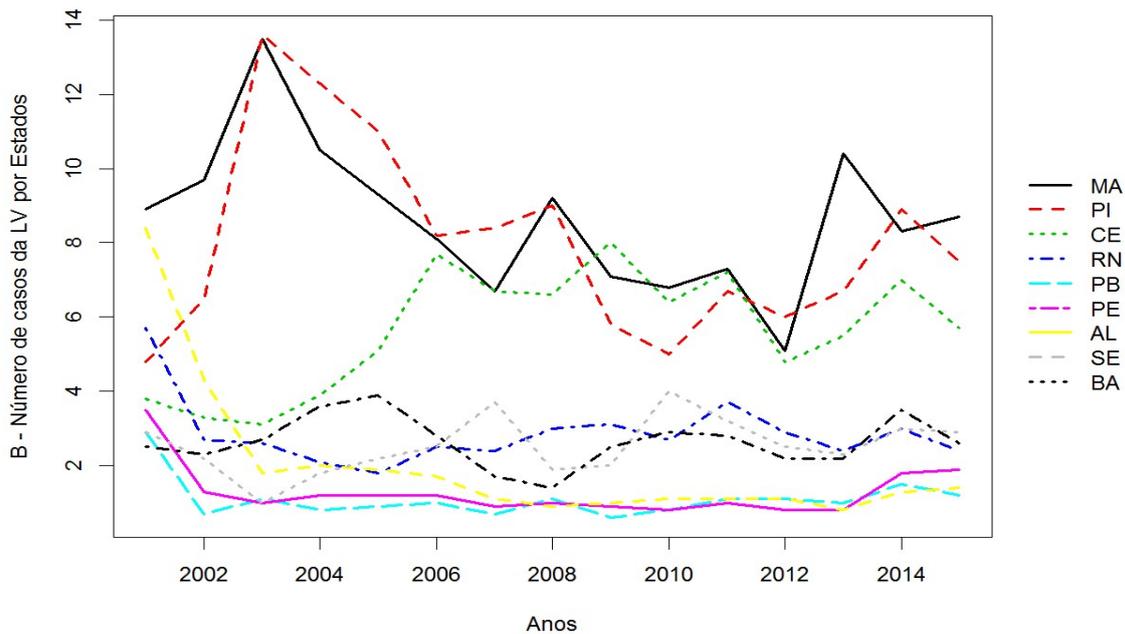


Figura.3 – Taxa de incidência da LV por 100 mil habitantes, período 2001-2015, para os estados do NEB.

Tabela 2 - Teste Mann-Kendall para as taxas de incidência dos estados do NEB, período 2001-2015.

| Estados | Estatística de Teste | |
|-----------------|----------------------|---------|
| | Tendência Z_{MK} | Valor-p |
| Maranhão | 0,14 | 0,069 |
| Piauí | -0,11 | 0,293 |
| Ceará | 0,33 | 0,046 |
| Rio G. do Norte | 0,02 | 0,480 |
| Paraíba | 0,22 | 0,145 |
| Pernambuco | -0,31 | 0,066 |
| Alagoas | -0,5 | 0,006 |
| Sergipe | 0,29 | 0,075 |
| Bahia | -0,02 | 0,480 |

A Figura 5 mostra os estados da região Nordeste com seus respectivos municípios e a classificação dos mesmos segundo o tipo de transmissão da LV. Os municípios que não apresentaram transmissão da LV são representados pela cor cinza. Os municípios com transmissão esporádica da LV são representados pela cor laranja clara. Já aqueles com transmissão moderada da LV são representados pela cor laranja escura, e por fim, os municípios com transmissão intensa da LV são representados pela cor vermelha. O padrão espacial da transmissão por LV resulta na significância da autocorrelação espacial do índice de Moran tanto para o período 2001 a 2003 quanto para o período de 2013 a 2015. Para a média triannual de 2001 a 2003, tem-se $I =$

0,22 e *valor - p* = 0, já para média trianual de 2013 a 2015, tem-se *I* = 0,26 com *valor - p* = 0,01 (Figura 5).

A partir da Figura 5, nota-se que o tipo de transmissão da LV vem sofrendo alterações ao longo dos anos. Entre os dois períodos observados, nota-se um espalhamento da LV, com aumento de municípios registrando com transmissão esporádica da LV. Para o MA, na primeira média trianual, identificou-se que os municípios ao norte do Estado não apresentavam transmissão da LV. Além disso, os municípios com transmissão da doença eram classificados, em sua maioria, com transmissão esporádica (48,8%) ou moderada (3,7%). Já no período 2013 a 2015, observa-se uma maior quantidade de municípios com transmissão intensa (21,7%) da LV, além do aumento de municípios com transmissão esporádica (43,3%). Tais informações encontram-se compiladas na Tabela 3.

No PI verifica-se que para o período de 2001 a 2003 existia uma menor quantidade de notificações da LV mais ao sul do estado, sendo 67,9% dos municípios sem transmissão da LV, 28,1% com transmissão esporádica. Para transmissão moderada temos 0,9% dos municípios enquanto a transmissão intensa da LV é representada por 3,1% dos municípios. Observa-se que no período de 2013 a 2015, esse padrão é um pouco alterado, e percebe-se uma maior quantidade de municípios com transmissão esporádica da LV, 41,5% (Tabela 3).

No CE, entre os dois períodos observados, ocorreu um aumento no número de municípios com transmissão moderada, passando para transmissão intensa da LV. Enquanto isso, o Rio Grande do Norte apresentou uma diminuição de notificações da LV entre as médias trianuais observadas (Tabela 3).

No estado da PB percebe-se um leve aumento no número de municípios com transmissão esporádica e transmissão moderada da LV entre as médias de 2001 a 2003 e 2013 a 2015, como mostra a Tabela 4.3. Pernambuco, por sua vez, teve aumento de municípios com transmissão moderada ou intensa da LV. No período de 2001 a 2003 notou-se uma maior quantidade de municípios com transmissão esporádica da LV. Já no período da média trianual de 2013 a 2015, observou-se uma diminuição no número de municípios com transmissão esporádica da LV, mas um aumento no número de municípios com transmissão moderada e intensa. O tipo de transmissão da LV para os dois períodos estudados manteve-se aproximadamente constante para o estado de Sergipe. Não observou-se grande variação no tipo de transmissão, assim como na quantidade de municípios com transmissão esporádica.

Entre as médias trianuais de 2001 a 2003 e 2013 a 2015, observou-se uma maior quantidade de municípios com transmissão moderada ou intensa da LV no estado da BA. Nota-se também uma alteração nos municípios com transmissão esporádica da LV, uma maior concentração no primeiro período estudado. O estado de AL mostrou uma redução no número de municípios com transmissão por LV, principalmente para aqueles que apresentavam transmissão moderada ou intensa da LV.

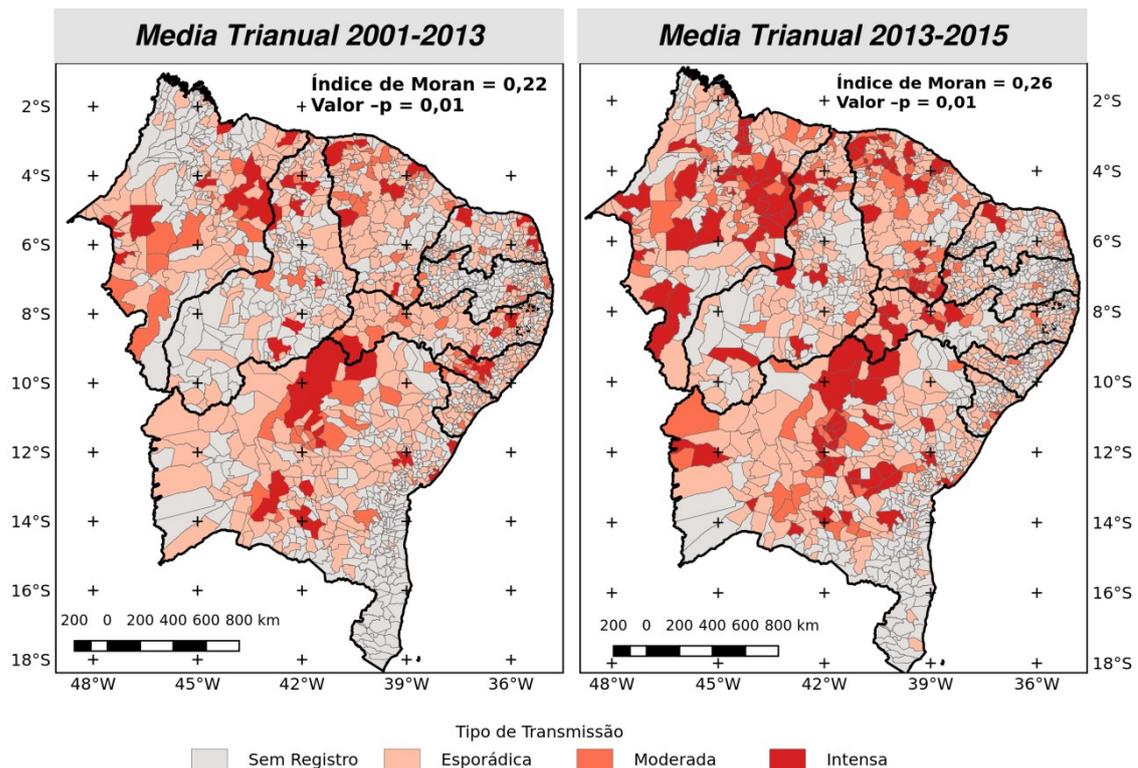


Figura 5 - Distribuição da média trianual da LV por município de residência para o Nordeste. Fonte: DATASUS/SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação).

Tabela 3 - Tipo de transmissão da LV para as médias trianuais 2001-2003 e 2013-2015, para os estados do Nordeste.

| Estados | Quantidade de municípios (N) | Tipo de transmissão da LV | | | |
|--------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | Sem transmissão (%) | Transmissão esporádica (%) | Transmissão moderada (%) | Transmissão intensa (%) |
| Média trianual 2001-2003 | | | | | |
| Maranhão | 217 | 48,8 | 41,0 | 3,7 | 6,5 |
| Piauí | 224 | 67,9 | 28,1 | 0,9 | 3,1 |
| Ceará | 184 | 29,9 | 58,2 | 7,1 | 4,9 |
| Rio G. do Norte | 167 | 57,5 | 38,3 | 0,0 | 4,2 |
| Paraíba | 223 | 77,6 | 19,7 | 2,2 | 0,4 |
| Pernambuco | 185 | 41,6 | 51,9 | 3,8 | 2,7 |
| Alagoas | 102 | 29,4 | 52,0 | 10,8 | 7,8 |
| Sergipe | 75 | 56,0 | 38,7 | 4,0 | 1,3 |
| Bahia | 417 | 56,1 | 36,9 | 2,9 | 4,1 |
| Média Trianual 2013-2015 | | | | | |
| Maranhão | 217 | 24,4 | 43,3 | 10,6 | 21,7 |
| Piauí | 224 | 53,1 | 41,5 | 3,6 | 1,8 |
| Ceará | 184 | 15,8 | 59,8 | 14,1 | 10,3 |
| Rio G. do Norte | 167 | 62,9 | 31,7 | 3,6 | 1,8 |
| Paraíba | 223 | 69,5 | 30,0 | 0,4 | 0,0 |
| Pernambuco | 185 | 49,7 | 41,6 | 3,8 | 4,9 |
| Alagoas | 102 | 59,8 | 37,3 | 2,9 | 0,0 |
| Sergipe | 75 | 45,3 | 50,7 | 1,3 | 2,7 |
| Bahia | 417 | 48,4 | 42,4 | 5,0 | 4,1 |

Para verificar a associação entre as variáveis sociodemográficas e as médias trianuais da LV aplicou-se o teste estatístico de Mantel-Haenzsel, assim como para as variáveis climáticas e suas respectivas médias trianuais (Tabela 4). Para todas as variáveis de estudo foi atribuído um nível de significância de 5%. Desse modo, é observada uma associação significativa entre o tamanho da população residente e o tipo de transmissão da LV, com estatística de teste associação $\chi^2 = 326,11$, valor-p <0,001 para população e a média trianual 2001-2003 e estatística de teste associação, $\chi^2 = 382,61$ e valor-p <0,001 para média trianual 2013-2015. Assim existem evidências que cidades com menor população apresentaram transmissão esporádica da LV ou ausência de transmissão, enquanto cidades maiores apresentaram maior propensão à transmissão intensa da LV.

Para o grau de urbanização e o tipo de transmissão da LV, o teste mostrou associação significativa entre as variáveis, nos dois períodos observados $\chi^2 = 8,99$; *valor – p* 0,003 para a média trianual 2001-2003 e associação significativa

$\chi^2 = 16,86$ e *valor - p* < 0,001 para a média trianual 2013-2015. Assim, observa-se que existem evidências de associação entre o grau de urbanização do município e o tipo de transmissão.

O teste Mantel-Haenzsel mostrou significância estatística entre o IDHM e as duas médias trianuais, ou seja, existe associação entre a classe do IDHM e o tipo de transmissão da LV. Para o período referente entre 2001 e 2003, a associação foi $\chi^2 = 66,67$, *valor - p* < 0,001 e para o período entre 2013 e 2015, a estatística de teste (associação) foi $\chi^2 = 93,16$, *valor - p* < 0,001.

Em relação à altitude do município e o tipo de transmissão, o teste não apresentou evidências de associação significativa para nenhum dos dois períodos observados. No período de 2001 e 2003, a estatística de teste χ^2 foi representada por 2,55 e *valor - p* de 0,10 e no período de 2013 a 2015 a estatística de teste χ^2 foi 0,12, com *valor - p* de 0,72.

Para as variáveis climáticas, o teste mostrou significância estatística para a maioria das variáveis, principalmente no período de média trianual entre 2013 e 2015. Tanto a precipitação acumulada ($\chi^2 = 1,43$; *valor - p* = 0,23) quanto à temperatura mínima ($\chi^2 = 0,01$; *valor - p* = 0,90) não revelaram associação com o grau de incidência da LV, no período de 2001 a 2003. Porém, no triênio de 2013 a 2015 constatou-se associação significativa com a precipitação para $\chi^2 7,55$; *valor - p* < 0,01 e com a temperatura mínima $\chi^2 = 6,15$; *valor - p* = 0,01.

Tabela4 - Teste Mantel-Haenzsel (variáveis sociodemográficas e variáveis climáticas versus médias trianuais).

| Variável | 2001-2003 | | 2013-2015 | |
|------------------------------|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------|
| | Estatística de teste χ^2 | Valor-p | Estatística de teste χ^2 | Valor-p |
| População residente estimada | 326,11 | <0,001 | 382,61 | <0,001 |
| Grau de urbanização | 8,99 | 0,003 | 16,86 | <0,001 |
| IDHM | 66,67 | <0,001 | 93,16 | <0,001 |
| Saneamento inadequado | 20,97 | <0,001 | 9,68 | 0,002 |
| Região de semiárido | 5,75 | 0,016 | 0,69 | 0,405 |
| Altitude | 2,55 | 0,110 | 0,12 | 0,723 |
| Precipitação acumulada (mm) | 1,43 | 0,232 | 7,55 | 0,006 |
| Temperatura Mínima (°C) | 0,01 | 0,902 | 6,15 | 0,013 |
| Temperatura Máxima (°C) | 0,53 | 0,465 | 46,5 | <0,001 |
| Temperatura Média (°C) | 3,94 | 0,047 | 24,4 | <0,001 |
| Umidade Relativa do Ar (%) | 5,39 | 0,020 | 95,6 | 0,000 |

4. Conclusão

A partir da análise inicial da taxa de incidência da LV é possível notar uma maior concentração de casos nas regiões Norte e Nordeste do Brasil. A região Norte apresentou maior taxa de incidência entre os anos de 2007 e 2011. Já a região Nordeste, apesar de ser a segunda região com maior taxa de incidência não apresenta elevada flutuação na taxa de incidência, mantendo-se aproximadamente entre 2,5 e 4,5 casos por 100 mil habitantes. A região Centro-Oeste é a terceira que mais se destaca na taxa de incidência da LV. Essas três regiões, apesar de apresentarem taxas mais elevadas da LV, não tiveram tendência crescente significativa, de acordo com o teste Mann-Kendall.

No NEB, os estados do MA, PI e CE são os que apresentaram taxas mais elevadas da LV, com destaque para o Maranhão e Piauí no ano de 2003, ano em que atingiram suas maiores taxas de incidência. O teste Mann-Kendall mostrou tendência crescente significativa apenas para o estado do CE embora tenha-se observado um espalhamento da doença entre os municípios do NEB, principalmente entre os estados do Piauí, Ceará e Bahia. O estado de Alagoas foi o único que revelou tendência decrescente significativa.

Detectou-se neste estudo associação significativa entre o tipo de transmissão da LV com o tamanho da população estimada, com o grau de urbanização, com o IDHM e

com o saneamento inadequado para os períodos 2001-2003 e 2013-2015. Enquanto que a altitude não mostrou associação significativa nos dois períodos.

Entre as variáveis climáticas e o tipo de transmissão de LV, notou-se associação significativa com a precipitação acumulada, com as temperaturas mínima, máxima e média, no triênio de 2013-2015. Enquanto que a umidade relativa do ar mostrou associação com o tipo de transmissão nos dois triênios estudados.

De um modo geral, os resultados deste estudo indicaram a influência das variáveis sociodemográficas e climáticas nos tipos de transmissão da LV para médias trianuais das notificações de LV nos dois períodos observados. Além disso, para média 2001-2003 há uma menor quantidade de municípios com registro da LV, comparativamente à média trianual 2013-2015. Assim, os resultados aqui apresentados podem auxiliar na elaboração de medidas de combate à doença.

5. Agradecimentos

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Ciências Climáticas) a aluna Patrícia Viana de Lima.

6. Referências

1. AZEVEDO, P.D.; SILVA, B.D.; RODRIGUES, M.F.G. Previsão estatística das chuvas de outono no Estado do Ceará. *Revista Brasileira de Meteorologia*, v.13, n.1, p19-30. 1998.
2. BACK, Á.J. Aplicação de análise estatística para identificação de tendências climáticas. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v.36, n.5 p717-726. 2001.
3. BARRY, R.G.; CHORLEY, R.J. *Atmosfera, tempo e clima*. Porto Alegre: Bookman Editora. 512p. 2009.
4. CAVALCANTI, E.P.; SILVA, V.P.R.; SOUSA, F.A.S. Programa computacional para a estimativa da temperatura do ar para a região Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*, v.10, n.1,p140-147. 2006.
5. CHEN, M.; SHI, W.; XIE, P.; SILVA, V.B.S.; KOUSKY, V.E.; HIGGINS, R.W.; JANOWIAK, J.E. Assessing objective techniques for gauge-based analyses of global daily precipitation. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*, v.113(D4): p1-13. 2008.
6. COSTA, C.H.N.; PEREIRA, H.F.; ARAÚJO, M.V. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. *Revista de Saúde Pública*, v.24, p361-372. 1990.

7. DUARTE, I.L. Aspectos ambientais e sociais envolvidos na transmissão da L. chagasi no município de Parnamirim/RN. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade federal do Rio Grande do Norte, Dissertação de Mestrado, 130p. 2010.
8. DRUCK, S.; CARVALHO, M.S.; CÂMARA, G.; MONTEIRO, A.V.M. Análise Espacial de Dados Geográficos. Brasília, EMBRAPA, 209p. 2004.
9. FEITOSA, E.A.N.; PEREIRA, A.L.; SILVA, G.R.; VELEDA, D.R.A.; SILVA, C.C. Panorama do Potencial eólico no Brasil. Brasília, ANEEL. 68p. 2003
10. GAN, M.A.; KOUSKY, V.E. 1986. Vórtices ciclônicos da alta troposfera no oceano Atlântico Sul. Revista Brasileira de Meteorologia, 1(1): 19-28.
11. GLANTZ, S.A. 2002 Primer in Biostatistics, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 320p.
12. GÓES, M.A.D.O.; MELO, C.M.D.; JERALDO, V.D L.S. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. Revista Brasileira de Epidemiologia, v.15.p298-307. 2012.
13. GONTIJO, C.M.F.; MELO, M.N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. Revista Brasileira de Epidemiologia, v.7, p338-349. 2004.
14. HIRSCH, R.M.; SLACK, J.R.; SMITH, R.A. Techniques of trend analysis for monthly water quality data. Water Resources Research, v.18, n.1.107-1. 1982
15. IBGE. 2019. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<https://ibge.gov.br/>>. Acesso em: Março, 2019.
16. JERALDO, V.D.L.S.; GÓES, M.A.D.O.; CASANOVA, C.; MELO, C.M.D.; ARAÚJO, E.D.D.; CRUZ, D. E.R.; PINTO, M.C. Sandfly fauna in an area endemic for visceral leishmaniasis in Aracaju, State of Sergipe, Northeast Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.45, n.3. p318-322. 2012.
17. KAHYA, E.; KALAYCI, S. Trend analysis of streamflow in Turkey. Journal of Hydrology, v.289, n.1. p128-144. 2004.
18. KAYANO, M.T.; ANDREOLI, R.V. Clima da região Nordeste do Brasil. In: Tempo e clima no Brasil. São Paulo, Oficina de Textos, 463p. 2009.
19. KOUSKY V.E; GAN, A.M. Upper tropospheric cyclonic vortices in the tropical South Atlantic. Tellus, v.33, n.6.p538-51. 1981.
20. KENDALL, M.G. Rank correlation methods (2nd ed.). Oxford, England: Hafner Publishing Co, 196p. 1955.

21. LANDIS, J.R.; HEYMAN, E.R.; KOCH, G.G. Average partial association in three-way contingency tables: A review and discussion of alternative tests. *International Statistical Review*, v.46, p237-254. 1978.
22. MANN, H.B. Non-parametric tests against trend. *Econometrica*, v.33, p245-259. 1945.
23. MANTEL, N.; HAENSZEL, W. 1959. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 22(4): 719-748.
24. MARENGO, J.A. Água e mudanças climáticas. *Estudos Avançados*, v.22, n.63. p83-96. 2008.
25. MATOS, M.M.; FILGUEIRA, K.D.; AMORA, S.S.A.; SUASSUNA, A.C.D.; AHID; S.M.M.; ALVES, N.D. Ocorrência da leishmaniose visceral em cães em Mossoró, Rio Grande do Norte. *Ciência Animal*, v.16, n.1p51-54. 2006.
26. MELO, A.B.C.; CAVALCANTI, I.F.A.; SOUZA, P.P. Zona de Convergência Intertropical do Atlântico. In: *Tempo e clima no Brasil*. São Paulo, Oficina de Textos, 463p. 2009.
27. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2014. Secretária de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Brasília, 120p.
28. MORAN, P. The interpretation of statistical maps. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, v.10, n.2. p243-251. 1948.
29. OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. 2015. Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas. Disponível em: <<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-cha-leish-informe-epi-das-americas.pdf>>. Acesso em: março, 2018.
30. SANTOS, R.S. Homogeneidade e reconstrução de séries climatológicas para localidades no estado de Minas Gerais. Pós Graduação em Meteorologia, Universidade Federal de Viçosa. Dissertação de Mestrado, 82p. 2012.
31. SIEGEL, S.; CASTELLAN JR, N.J. Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento. Porto Alegre, Artmed, 448p. 2006.
32. SILVA, J.G.D.; WERNECK, G.L.; CRUZ, M.D.S.P.; COSTA, C.H.N. & MENDONÇA, I.L.D. Infecção natural de *Lutzomyia longipalpis* por *Leishmania* sp. em Teresina, Piauí, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v.23.p1715-1720. 2007.
33. SILVA, V.P.; PEREIRA, E.R.; AZEVEDO, P.V.; SOUSA, F.D.A. & SOUSA, I.F. Análise da pluviometria e dias chuvosos na região Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola Ambiental*, v.15, n.2. p131-138. 2011.
34. SOUZA, E.D.; KAYANO, M.T.; AMBRIZZI, T. The regional precipitation over the eastern Amazon/northeast Brazil modulated by tropical Pacific and Atlantic SST anomalies on weekly timescale. *Revista Brasileira de Meteorologia*, v.19, n.2. p113-122. 2004.

35. SUDENE - Superintendência do Desenvolvimento do Nordeste. Semiárido. 2015. Disponível em: <<http://www.sudene.gov.br/acesso-a-informacao/institucional/area-de-atuacao-da-sudene/semiárido>>. Acesso em: dezembro, 2017.
36. TAVARES, L.M.S.D.A. & TAVARES, E.D. Incidência, distribuição geográfica e aspectos ambientais das áreas endêmicas da Leishmaniose Visceral em Sergipe. Informe Epidemiológico do SUS, v.8, n.1. p47-52. 1999.
37. TRENBERTH, K.E. & SHEA, D.J. On the evolution of the Southern Oscillation. Monthly Weather Review, 115(12): 3078-3096. 1987.
38. VAREJÃO, M.A.S. Meteorologia e Climatologia. Recife: Versão digital, 2. 463p. 2006.
39. XIMENES, M.F.F.M.; SILVA, V.P.M.; QUEIROZ, P.V.S.; REGO, M.M.; CORTEZ, A.M.; BATISTA, L.M.M.; MEDEIROS, A.S.; JERONIMIO, S.M.B. 2012. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) e Leishmanioses no Rio Grande do Norte, Nordeste do Brasil- Reflexos do Ambiente Antrópico. Neotropical Entomology, 36(1): 128-137.
40. YUE, P.S.; YANG, T.C. & WU, C.K. 2002. Impact of climate change on water resources in southern Taiwan. Journal of Hydrology, 260: 161-175.
41. YU, P.S.; YANG, T.C.; KUO, C.C. 2006. Evaluating long-term trends in annual and seasonal precipitation in Taiwan. Water Resources Management, 20(6): 1007-1023.
42. OMM. 2015. Organização Mundial de Saúde. Disponível em: <https://www.who.int/neglected_diseases/resources/978924150965/en/> Acesso em: dezembro 2018
43. OMM. 2016. Organização Mundial de Saúde. Leishmaniasis. Disponível em: <<http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en>> Acesso em: dezembro, 2018.

ANEXO II

Comandos R

GLMM

```
#carregar pacote  
require(ordinal)
```

```
#leituradosdados  
dados=read.csv("Banco_empilhado.csv", header=T, sep=";", dec=",")  
names(dados)  
attach(dados)  
LCV=as.ordered(mediaLVC)  
popC=as.factor(popC)  
nome_municipio=as.factor(nome_municipio)  
Tmin=as.numeric(Tmin)  
Rain=as.numeric(Rain)  
Tmed=as.numeric(Tmed)  
UR=as.numeric(UR)
```

```
mo3=clmm(LCV~popC+Tmed+UR+(1|nome_municipio),data=dados)  
summary(mo3)  
logLik(mo3)  
coef(summary(mo3))  
coef(mo3)
```