

**ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DA LEISHMANIOSE
VISCERAL NO BRASIL**

**SÃO LUÍS, MA
SETEMBRO – 2023**

JOYCILENE GARCES CANTANHEDE

ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial à obtenção de título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Emanuel Pericles Salvador

Coorientador: Prof. Dr. Aurean D'êça Júnior

**SÃO LUÍS, MA
SETEMBRO – 2023**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Cantanhede, Joycilene Garces.

ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO
BRASIL / Joycilene Garces Cantanhede. - 2023.

97 p.

Coorientador(a): Aurean Deça Júnior.

Orientador(a): Emanuel Pericles Salvador.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Saúde
Coletiva/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís,
2023.

1. Análise Espacial. 2. Epidemiologia. 3. Estudos de
Séries Temporais. 4. Estudos ecológicos. 5. Leishmaniose
Visceral. I. Deça Júnior, Aurean. II. Salvador, Emanuel
Pericles. III. Título.

ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL

Joycilene Garces Canatanhede

Tese aprovada em _____ de _____ de _____ pela banca examinadora constituída dos seguintes membros:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Emanuel Pericles Salvador
Orientador
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Aurean D'êça Júnior
Coorientador
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Adriana Sousa Rêgo
Examinador Externo
Universidade CEUMA

Prof. Dra. Lívia dos Santos Rodrigues
Examinador Externo
Hospital Universitário do Maranhão - HUUFMA

Prof. Dr. Fernando Lamy Filho
Examinador Interno
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Rosangela Fernandes Lucena Batista
Examinador Interno
Universidade Federal do Maranhão

Dedico este Doutorado aos meus pais, José Antonio Cantanhede (*in memoriam*) e Josiléia Cantanhede, por tudo que fizeram ao longo de toda minha vida.

AGRADECIMENTOS

Enfim, mais uma meta alcançada! Agradeço a todos que me ajudaram nesta jornada e contribuíram para que tudo fosse possível.

À Deus por me guiar em cada amanhecer.

Aos meus pais, Jose Antônio Cantanhede e Josileia Garcês Cantanhede, por tudo que representam em minha vida. Por sempre acreditarem nos meus sonhos.

À minha avó, Dolores Lucia Balata, por ter lutado pelos meus estudos.

À toda minha família por ter colaborado com meu desenvolvimento e aprendizado e, acima de tudo, pelas lições de coragem, superação que foram importantes para o encerramento deste ciclo.

Ao meu marido, Diego Anderson Soares Sá, por ser minha âncora durante todos anos compartilhados.

À minha filha, Thayla Regina Silva Cantanhede, por me mostrar uma força que eu jamais imaginava que tinha. O seu amor, carinho e superação diária dão sentido a minha existência.

À minha ex-orientadora, Cláudia Coelho, agradeço pelo tempo que conseguimos caminhar uma ao lado da outra. Que Deus abençoe sua vida e dê muita saúde.

Ao meu orientador, Emanuel Péricles, meu profundo agradecimento pelo acolhimento no fim dessa jornada.

Ao meu coorientador, Aurean D'êça Júnior, muito obrigado por me conduzir e compartilhar seus brilhantes conhecimentos e, pelo apoio/acolhimento incondicional essenciais para a concretização desse ciclo. Parabéns pela sua dedicação profissional e ser humano incrível.

À professora Rosângela Fernandes, meus mais profundos agradecimentos por suas orientações e inspiração desde a graduação, por sua dedicação aos alunos e ao ensino, pelo apoio, confiança, por apontar a direção no encantador caminho da ciência e da pesquisa. E principalmente, por ser sincera e uma exímia mestre na orientação, condições essas necessárias para o crescimento pessoal e profissional. Só tenho a dizer muito obrigada eterna orientadora!!!

À minha rede de apoio e grupo de pesquisadores incríveis, dotados de cérebros extraordinários, pelo amor e apoio incondicionais, pelo companheirismo e por tornarem a minha vida mais leve e alegre, principalmente, por me ajudarem a atravessar a avassaladora pandemia e luto vivenciado. Em especial minha amiga e agora comadre Livia Rodrigues, por compartilhar

comigo todos os momentos bons e ruins, meu muito obrigado por não ter me abandonado e acreditado em mim.

Um agradecimento especial ao Professor Raimundo Antonio (in memoriam), por ter me dado a honra de ser sua aluna ainda durante o mestrado e pela sua dedicação ao ensino e ciência. Obrigada pelo abraço e sorriso nos corredores do departamento. Saudades!!

Aos Professores da Pós-graduação em Saúde Coletiva, profissionais competentes, por compartilharem seus conhecimentos e pela dedicação aos alunos e à pesquisa.

Obrigada a todos que contribuíram para que pudesse alcançar mais esta meta. Ninguém vive sozinho, logo essa tese é fruto de cada um que passou e que está ao meu lado. Obrigada!

*Posso todas as coisas naquele que me fortalece.
Filipenses 4:13,*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fêmea de flebotomíneo, adulto, engurgitada (foto ampliada)	19
Figura 2 - Estágios de desenvolvimento de <i>Lutzomyia longipalpis</i>	20
Figura 3 - Estágio larvar de <i>Lutzomyia</i> spp. com forma de lagarta e capsula cefálica.....	21
Figura 4 - Ciclo biológico da <i>Leishmania</i>	22
Figura 5 - Fase aguda da leishmaniose visceral.....	24
Figura 6 - Período de estado da LV.....	24
Figura 7- Período de final da LV.....	25
Figura 8 - Quadro comparativo da evolução clínica da leishmaniose visceral.....	25
Figura 9 - Distribuição dos novos casos de LV no mundo, 2020.....	31
Figura 10 - Países com maior número de casos de LV, Região das Américas, 2001-2020....	32
Figura 11 - Estratificação do risco de LV, Região das Américas, 2018-2020.....	33
Figura 12 - Taxa de letalidade por LV, Brasil, 2011-2020.....	34
Figura 13 - Média da completitude das variáveis selecionadas para LV, Região das Américas, 2016 e 2020.....	35
Figura A - Distribuição espacial da proporção dos casos novos de LV por confirmação laboratorial, coinfeção LV-HIV, cura clínica e evolução ignorada ou em branco, por municípios no Brasil, 2010-2019.....	62
Figura B – Mapa de <i>Clusters</i> da proporção dos casos novos de LV confirmados por critério laboratorial proporção, coinfeção LV-HIV, cura clínica e evolução ignorada ou em branco, por municípios no Brasil, 2010-2019.....	63

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Artigo 1

Tabela 1- Proporção dos casos novos de LV confirmados por critério laboratorial, em coinfeção com HIV, com evolução para cura clínica e com evolução ignorada ou em branco no Brasil, regiões e unidades federativas, 2010-2019.....	55
Tabela 2 - Tendência da Proporção dos casos novos de LV confirmados por critério laboratorial, em coinfeção com HIV, com evolução para cura clínica e com evolução ignorada ou em branco no Brasil, regiões e unidades federativas, 2010-2019.....	58
Quadro 1 - Indicadores Operacionais da leishmaniose visceral.....	51

Artigo 2

Tabela 1 - Internação por leishmaniose visceral no Brasil, por estado e ano de notificação, 2010-2019.....	75
Tabela 2 - Taxa de internação da leishmaniose visceral no Brasil, por estado e ano de notificação, 2010-2019.....	76
Tabela 3 - Tendência da internação por leishmaniose visceral no Brasil, por estado, 2010 a 2019.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Coef	-	Coeficiente
DATASUS	-	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DP	-	Desvio-padrão
DTNs	-	Doenças Tropicais Negligenciadas
GPS	-	Sistema de Posicionamento Global
IBGE	-	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	-	Intervalo de Confiança
IDH	-	Índice de Desenvolvimento Humano
Kg	-	Quilograma
Km	-	Quilometro
LTA	-	Leishmaniose Tegumentar Americana
LV	-	Leishmaniose Visceral
LV-HIV	-	Leishmaniose Visceral com coinfeção com Vírus da Imunodeficiência Humana
mg	-	Miligramas
MS	-	Ministério da Saúde
OMS	-	Organização Mundial de Saúde
OPAS	-	Organização Pan - Americana de Saúde
PCR	-	Reação em Cadeia da Polimerase
PVCLV	-	Programa de Vigilância e Controle da leishmaniose Visceral
SIG	-	Sistema de Informação Geográfica
SIH-SUS	-	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SINAN	-	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SisLeis	-	Sistema regional de informações de leishmanioses
SUS	-	Sistema Único de Saúde
UF	-	Unidade Federativa

CANTANHEDE, Joycilene Garcês, **ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL**, 2023, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 97p.

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania*, predominante em áreas tropicais, subtropicais e regiões temperadas. Apresenta incidência global estimada de 50.000 a 90.000 casos novos anualmente, sendo o maior número de casos no Brasil, África e Índia. O objetivo deste estudo foi analisar a distribuição espaço-temporal da LV no Brasil no período de 2010 a 2019. O primeiro artigo é um estudo ecológico misto sobre os indicadores operacionais da LV no Brasil, a partir dos casos novos, com informações contidas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período de 2010 a 2019. O segundo artigo é um estudo ecológico de séries temporais de todas as internações por LV notificadas no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), por local de residência, para todos os estados brasileiros no período de 2010 a 2019. Para a análise de tendência, utilizou-se o modelo de Prais-Winsten e para a análise espacial os índices Global e Local de Moran. No primeiro estudo, foram confirmados 33.195 casos novos de LV no Brasil. Observou-se tendência crescente (Coef = 0,020; p-valor = 0,01) no Brasil para coinfeção com LV-HIV. A região Norte teve tendência de redução para confirmação laboratorial (Coef = -0,003; p-valor < 0,001). A região Centro-Oeste obteve tendência decrescente para cura clínica (coeficiente = -0,005; p-valor = 0,012) inversamente a evolução ignorada (Coef = 0,028; p-valor = 0,008). Identificou-se *clusters* "alto-alto" para cura (Moran global = 0,309) e critério laboratorial (Moran global=0,302). No artigo 2 registrou-se 24.259 internações por LV de 2010 e 2019. O menor número de casos ocorreu no estado do Amapá (4 casos), enquanto o maior número ocorreu no Estado do Maranhão (3.601 casos). As maiores taxas de internações foram observadas no Tocantins e as menores no Paraná. Houve tendência crescente da internação hospitalar por LV nos estados da Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Rio Grande do Sul e Goiás, decrescente nos estados de São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e no Distrito Federal. Os achados deste trabalho sugerem que a assistência ao paciente com LV sofre influência do espaço. O estudo da análise espacial dos indicadores operacionais da LV permitiu evidenciar a heterogeneidade e o padrão de distribuição geográfica desses indicadores em todo país. Os resultados apresentados reforçam que a LV continua sendo negligenciada no país pois apresenta elevado número de casos e altas taxas de internação hospitalar. Espera-se que os resultados deste estudo possam contribuir para a melhoria das ações

de saúde, fornecendo elementos para a elaboração de estratégias com vistas à redução dos casos de LV e, conseqüentemente, internações, por meio do direcionamento de intervenções em áreas de maior risco, apoiando, desse modo, as ações de gestão em saúde pública.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral; Epidemiologia; Análise Espacial; Estudos de Séries Temporais; Estudos ecológicos.

CANTANHEDE, Joycilene Garcês, **ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL**, 2023, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 97p.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is an infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania*, prevalent in tropical, subtropical and temperate regions. It has an estimated global incidence of 50,000 to 90,000 new cases annually, with the highest number of cases in Brazil, Africa and India. The objective of this study was to analyze the spatial-temporal distribution of VL in Brazil from 2010 to 2019. The first article is a mixed ecological study on the operational indicators of VL in Brazil, based on new cases, with information contained in the System Information on Notifiable Diseases (SINAN) from 2010 to 2019. The second article is an ecological study of time series of all hospitalizations due to VL reported in the Hospital Information System of the Unified Health System (SIH-SUS), by place of residence, for all Brazilian states in the period from 2010 to 2019. For the trend analysis, the Prais-Winsten model was used and for the spatial analysis, the Global and Local Moran indices. In the first study, 33,195 new cases of VL were confirmed in Brazil. An increasing trend (Coef = 0.020; p-value = 0.01) was observed in Brazil for co-infection with VL-HIV. The North region tended to reduce laboratory confirmation (Coef = -0.003; p-value < 0.001). The Midwest region had a decreasing trend for clinical cure (coefficient = -0.005; p-value = 0.012) inversely the ignored evolution (Coef = 0.028; p-value = 0.008). "High-high" clusters were identified for cure (global Moran = 0.309) and laboratory criteria (global Moran = 0.302). Article 2 recorded 24,259 hospitalizations for VL in 2010 and 2019. The lowest number of cases occurred in the state of Amapá (4 cases), while the highest number occurred in the state of Maranhão (3,601 cases). The highest hospitalization rates were observed in Tocantins and the lowest in Paraná. There was an increasing trend in hospitalization for VL in the states of Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Rio Grande do Sul and Goiás, decreasing in the states of São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul and in the Federal District. The findings of this study suggest that assistance to patients with VL is influenced by space. The study of the spatial analysis of the operational indicators of VL made it possible to highlight the heterogeneity and the pattern of geographic distribution of these indicators throughout the country. The results presented reinforce that VL continues to be neglected in the country because it has a high number of cases and high rates of hospitalization. It is hoped that the results of this study can contribute to the improvement of health actions, providing elements for the elaboration of strategies with a view to reducing VL

cases and, consequently, hospitalizations, by directing interventions in areas of greater risk, thus supporting management actions in public health.

.

Keywords: Visceral Leishmaniasis; Epidemiology; Spatial Analysis; Studies of Time Series; Ecological studies.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	17
2.1	Geral	17
2.2	Específicos	17
3	REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1	Descrição geral das características da leishmaniose visceral	18
3.1.1	Transmissão da leishmaniose visceral	21
3.1.2	Evolução clínica da leishmaniose visceral	23
3.1.3	Diagnóstico, tratamento e cura	26
3.1.4	Medidas de controle da leishmaniose visceral	28
3.1.5	Aspectos epidemiológicos	30
3.2	Análise espacial em saúde	35
4	MÉTODOS	39
5	RESULTADOS	46
5.1	Artigo 1	47
5.2	Artigo 2	72
	REFERÊNCIAS	83
	Anexo A – Comprovante de submissão do artigo 1	96
	Anexo B – Comprovante de aceite do artigo 2	97

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são consideradas primariamente como uma zoonose podendo acometer o homem (BRASIL, 2014). Tem ampla distribuição ocorrendo na Ásia, na Europa, no Oriente Médio, na África e nas Américas (BRASIL, 2014).

É uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania* predominante em áreas tropicais, subtropicais e regiões temperadas. (ALVAR et al., 2012). As várias espécies do gênero *Leishmania* infectam milhares de pessoas no mundo todo, causando um amplo conjunto de doenças coletivamente denominadas leishmanioses, as quais variam em suas manifestações clínicas e sintomas (HERWALDT, 1999). As leishmanioses são doenças negligenciadas, relacionadas à pobreza e à conflitos sociais (DESJEUX, 2001, 2004; YAMEY, TORREELE, 2002; BAÑULS et al., 2007; LYNN, MCMASTER, 2008).

Designada como "doenças dos pobres", (WHO, 2012) devido à prevalente característica em populações pobres, independentemente do status de renda de um país, (HOTEZ, 2016) infectam mais de um bilhão de pessoas em mais de 140 países, com cerca de 90% da carga global na África (WHO, 2021; HOTEZ, KAMATH, 2009).

Cerca de 350 milhões de pessoas vivem em áreas de distribuição das leishmanioses no mundo (DESJEUX, 2004; WHO, 2006). Estima-se que, a cada ano, 700 mil pessoas desenvolvam a forma visceral (WHO, 2006). Em 2015, a Leishmaniose Visceral (LV) contribuiu, em com 97% do total de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) para as leishmanioses (GBD DALYs, HALE et al., 2016), classificando-a como a segunda principal causa de mortes por doenças parasitárias (BURKI, 2009).

A LV é considerada endêmica em 65 países (DESJEUX, 2004), sendo prevalente em Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão e Brasil (WHO, 2006). Cerca de 90% dos casos de LV ocorrem em áreas rurais e suburbanas economicamente desfavorecidas, particularmente no subcontinente da Índia, Leste da África e Américas Central e do Sul, com o Brasil contribuindo para maior parte dos casos. (DANTAS-TORRES, BRANDÃO-FILHO, 2006; BERMAN, 2006).

No Brasil, a LV é uma zoonose de grande relevância na saúde coletiva em razão de sua heterogeneidade epidemiológica, de ampla distribuição territorial e elevadas taxas de incidência e de letalidade (BARATA, 2005).

Inicialmente, tinha um caráter eminentemente rural (BRASIL, 2014) era restrita às áreas rurais do nordeste brasileiro. Ao longo dos anos, avançou para as áreas urbanas de médio e grande porte (ASHFORD, 2000; GONTIJO, MELO, 2004; MONTEIRO et al., 2009; CERBINO NETO et al., 2009). Apresenta aspectos geográficos, climáticos e sociais

diferenciados, em função da sua ampla distribuição geográfica, envolvendo as regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste que revelam a periurbanização e a urbanização da LV (BRASIL, 2014). Atualmente, a doença ocorre em todos estados brasileiros, destacando-se aqueles da região Nordeste, nos quais ocorre a maior parte dos casos notificados (BRASIL, 2022).

O país reporta 96% dos casos ocorridos nas Américas (OPAS, 2018). Historicamente, surtos urbanos cíclicos de LV ocorreram na cidade de Teresina entre 1980 e 1986 e entre 1992 e 1996 (ARIAS, MONTEIRO, ZICKER, 1996; COSTA, PEREIRA, ARAÚJO, 1990) e em outras capitais como São Luís (MENDES et al., 2002), Natal (JERÔNIMO et al., 1994) e Belo Horizonte (SILVA et al, 2001). Outras cidades brasileiras também foram atingidas por surtos periurbanos de LV (MARZOCHI, MARZOCHI, CARVALHO, 1994; CUNHA et al., 1995).

Segundo o Ministério da Saúde (MS), em 31 anos de notificação (1991-2020), os casos de LV somaram 95.597 casos, sendo que a maioria ocorreu nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí. Nos últimos dez anos, a média anual de casos no país foi um pouco mais de três mil, e a coeficiente incidência de, aproximadamente, dois casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2022)

Entre os anos de 2007 e 2017, a taxa de incidência de LV variou de 1,7 a 2,0 casos por 100 mil habitantes, e a letalidade passou de 5,9% para 8,8%. No período, os maiores percentuais de letalidade corresponderam aos anos de 2015 e 2016 (9,0%) (BRASIL, 2022). Atualmente, a maior letalidade foi registrada em 2020 (9,5%) (BRASIL, 2022).

Considerando a magnitude da LV e as dificuldades de controle da doença, estudos que contribuem para seu conhecimento ao longo do tempo, tem o potencial de revelar importantes características da doença, possibilitando o desenvolvimento de ações preventivas e de controle de forma mais efetiva (ALVAR et al.,2012).

A análise da distribuição geográfica tem sido utilizada em estudos epidemiológicos, identificando-se padrões espaciais de morbidade e/ou mortalidade e fatores socioeconômicos e ambientais associados, cujas informações contribuem para a prevenção e controle da doença. (DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006a).

De forma geral, os estudos epidemiológicos sobre a LV são importantes porque contribuem para sua melhor compreensão e sugerem aos gestores de saúde e ao serviço de vigilância a necessidade de priorizar e readequar as ações para a melhoria nos campos da assistência, da vigilância e do controle da doença (LEITE; ARAÚJO, 2013).

Destarte, o presente estudo através da análise de tendência e da análise espacial em saúde, utilizando dados Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do

Sistema de Informações Hospitalares (SIH), propõe-se a responder as seguintes perguntas: Como se distribuem no tempo e no espaço os indicadores operacionais da LV no Brasil? Qual é a tendência das internações por LV no Brasil? Existe autocorrelação espacial nos indicadores operacionais da LV? Os indicadores operacionais da LV se distribuem heterogeneamente no país? Existem aglomerados de alto ou baixo risco para a doença na população?

Como hipóteses tem-se que as internações e indicadores operacionais da LV apresentam tendências distintas ao longo do tempo e que sua distribuição dos indicadores é heterogênea no país. Além disso, acredita-se que existe autocorrelação espacial dos indicadores operacionais e que os aglomerados de alto risco estão concentrados na região Nordeste.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar a distribuição espaço-temporal da LV no Brasil no período de 2010 a 2019

2.2 Específicos

Artigo 1:

- ✓ Estimar a proporção dos indicadores operacionais da LV;
 - ✓ Avaliar a tendência da proporção dos indicadores operacionais da LV durante o período estudado;
 - ✓ Descrever a distribuição espacial e temporal da LV;
 - ✓ Verificar a existência de autocorrelação espacial dos indicadores operacionais da LV;
 - ✓ Identificar aglomerados de Alto e Baixo risco dos indicadores operacionais da LV.
- Artigo 2:
- ✓ Estimar a taxa de internação hospitalar por LV no período estudado;
 - ✓ Descrever a distribuição temporal da taxa de internações por LV;
 - ✓ Avaliar a tendência das internações por LV.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Descrição geral das características da leishmaniose visceral

As leishmanioses são distribuídas mundialmente, têm sua importância médica e econômica, pois acomete seres humanos e animais. Possui características epidemiológicas distintas que dependem da espécie protozoária envolvida e da região geográfica onde ocorre (MARCONDES, 2009).

Leishmanioses caracteriza-se como conjunto de doenças antropozoonóticas causadas pela infecção por parasitos do gênero *Leishmania* em hospedeiros vertebrados, presente principalmente no cinturão intertropical do planeta (OPAS, 2021).

A LV é uma infecção sistêmica causada por protozoário classificados taxonomicamente como da ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*, subgênero *Leishmania*, complexo donovani (BELO et al., 2013; BRASIL, 2020; QUINNELL, COURTENAY, 2009; SANTA ROSA; OLIVEIRA, 1997).

O principal agente da LV é a *Leishmania (L.) infantum*, do complexo *L. donovani*, embora outras espécies também possam ser a causa. As principais espécies causadoras de LV pertencem ao complexo *Leishmania donovani*, *L. donovani* (sin. *L. archibaldi*) do Velho Mundo e *L. (L.) infantum* (sin. *L. (L.) chagasi*) do Novo Mundo, e são transmitidas por diversas espécies de Phlebotominae (OPAS, 2021).

Nas Américas, a *Leishmania (L.) infantum* é a principal espécie causadora da LV. São organismos digenéticos, pois possuem um hospedeiro invertebrado, o flebotomíneo, e um vertebrado, um mamífero. Nos hospedeiros invertebrados, o parasito existe na forma flagelada e, nos hospedeiros vertebrados, na forma sem flagelo aparente (BONATES, 2003; OPAS, 2021).

Os ciclos de vida dos agentes etiológicos da leishmaniose apresentam-se sob duas principais morfologias: amastigota e promastigota. A forma amastigota é aflagelada, ovalada e sem mobilidade, é encontrada, principalmente no interior de células do sistema mononuclear fagocitário e das células residentes na pele do hospedeiro vertebrado. Os promastigotas são alongados e com um flagelo móvel, vivem no meio extracelular, encontram-se no tubo digestório do vetor (BRASIL, 2014; BOUAZIZI-BEN MESSAOUD et al., 2017).

A principal forma de transmissão é vetorial por intermédio da picada de fêmeas de insetos flebotomíneos, do gênero *Lutzomyia*, que se infectam ao se alimentar do

sangue de animais infectados, principalmente os cães no Brasil (QUINNELL;COURTENAY, 2009). (SANTAROSA; OLIVEIRA, 1997; BELO et al., 2013; BRASIL, 2020).

Os flebotomíneos pertencem à família *Psychodidae*, sub-família Phlebotominae, são insetos pequenos medindo até 3 milímetros de comprimento, alados, coberto de pelos, de coloração clara amarelada ou cor de palha, fazem voos curtos em saltos, e em posição de repouso e, suas asas permanecem eretas e semi-abertas. (Figura 1). São conhecidos popularmente por mosquito-palha, tatuquira, cangalinha, birigui, entre outros. (BRASIL, 2014, 2020).



Figura 1: Fêmea de flebotomíneo, adulto, engurgitada (foto ampliada)
Fonte: BRASIL, 2014.

São encontrados, principalmente, em regiões tropicais e subtropicais do mundo (DOSTÁLOVÁ; VOLF, 2012) e, dois gêneros são responsáveis pela transmissão da doença: *Phlebotomus* no Velho Mundo e *Lutzomyia* nas Américas (COSTA, 2011).

Em grande parte da América-Latina, a espécie *Leishmania infantum chagasi* é amplamente distribuída, assim como nos países da Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, El Salvador, Guadalupe, Guatemala, Honduras, Martinica, México, Nicarágua, Paraguai, Suriname e Venezuela (LAINSON, 2010).

No Brasil, duas espécies de insetos estão relacionadas com a transmissão da doença - *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*. O *Lutzomyia longipalpis* é considerada a principal espécie transmissora da *L. (L.) chagasi* no Brasil, que é a espécie de LV mais comum envolvida no ciclo de transmissão. (BRASIL, 2014; LAINSON, 2010; NOLI, 1999).

O *Lutzomyia longipalpis* parece adaptar-se com facilidade ao peridomicílio, mas alguns fatores que influenciam a presença esporádica deste organismo em áreas urbanas ainda são pouco conhecidos. No entanto, a transmissão da LV em áreas próximas aos grandes centros urbanos no Brasil tem sido relatada. A distribuição geográfica de *L. longipalpis* no Brasil é ampla, e parece estar em expansão, e encontra-se em todas as cinco regiões geográficas do país (CAVALCANTI et al., 2012; SILVA et al., 2014).

Os flebotomíneos são insetos de metamorfose completa. O ciclo biológico da *L. longipalpis* possui quatro estágios de desenvolvimento: ovo, larva (com quatro estágios), pupa e adulto, dura cerca de 30 dias até a fase adulta e vivem, em média, 20 dias. (Figura 2) (LANE, 2016). Os ovos são pequenos e possuem uma forma elíptica com 0,3-0,5 mm de comprimento e 0,1 a 0,15 mm de largura. As larvas possuem 4 estágios com forma de lagarta e capsula cefálica (Figura 3), variando em complexidade morfológica e tamanho (de menos de 1 mm até 4 mm) e passam a pupa relativamente imóvel, mais resistentes as variações de umidade do que os ovos e as larvas, e que depois se transforma em um adulto (BRASIL, 2014; OPAS, 2021).

A duração do desenvolvimento depende da espécie e das condições nutricionais e climáticas, sobretudo da temperatura e da umidade relativa. Aproximadamente, o tempo de desenvolvimento do ovo ao inseto adulto decorre um período de 30 a 40 dias (BRASIL, 2014).



Figura 2: Estágios de desenvolvimento de *Lutzomyia longipalpis*

Em geral, a atividade dos flebotomíneos é crepuscular e noturna, repousam durante o dia em locais sombreados, escuros, com condições climáticas relativamente estáveis, protegidos do vento e de predadores naturais (BRASIL, 2014; LAINSON et al., 1987; OPAS, 2021; REY, 2000).



Figura 3: Estágio larvar de *Lutzomyia* spp. com forma de lagarta e capsula cefálica

3.1.1 Transmissão da leishmaniose visceral

O ciclo de transmissão da LV envolve interações complexas entre parasitas, vetores, hospedeiros vertebrados. Uma das características do ciclo de transmissão de *Leishmania* spp. é sua associação com vários ecotopos (BRASIL, 2016).

Durante o repasto sanguíneo em hospedeiro infectado, as fêmeas dos flebotomíneos ingerem sangue com macrófagos e monócitos parasitados por formas amastigotas da *Leishmania*. No intestino do inseto, há o rompimento dos macrófagos e liberação das formas amastigotas, que se reproduzem por divisão binária e diferenciam-se em formas promastigotas, infectantes para o homem. Promastigotas transformam-se em paramastigotas as quais colonizam o esôfago e a faringe do vetor, onde permanecem aderidas ao epitélio pelo flagelo, quando se diferenciam em formas infectantes para o reservatório vertebrado (promastigotas metacíclicas). O ciclo do parasito no flebotomíneo se completa em torno de 72 horas (BRASIL, 2014) (Figura 4).

Após este período, as fêmeas infectadas ao se alimentarem novamente em um novo hospedeiro, homem ou outro mamífero, liberam junto com a saliva as formas promastigotas metacíclicas, as quais são fagocitadas pelos macrófagos da epiderme do hospedeiro (MONTALVO et al., 2012) (Figura 4).

No interior dos macrófagos, as promastigotas diferenciam-se em amastigotas e multiplicam-se intensamente até o rompimento das células, ocorrendo a liberação destas formas que serão fagocitadas por novos macrófagos num processo contínuo, ocorrendo então a disseminação hematogênica e linfática para outros tecidos ricos em células do

sistema mononuclear fagocitário como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (BRASIL, 2006, 2014; FRASER, 2008; RIBEIRO, 1997) (Figura 4).

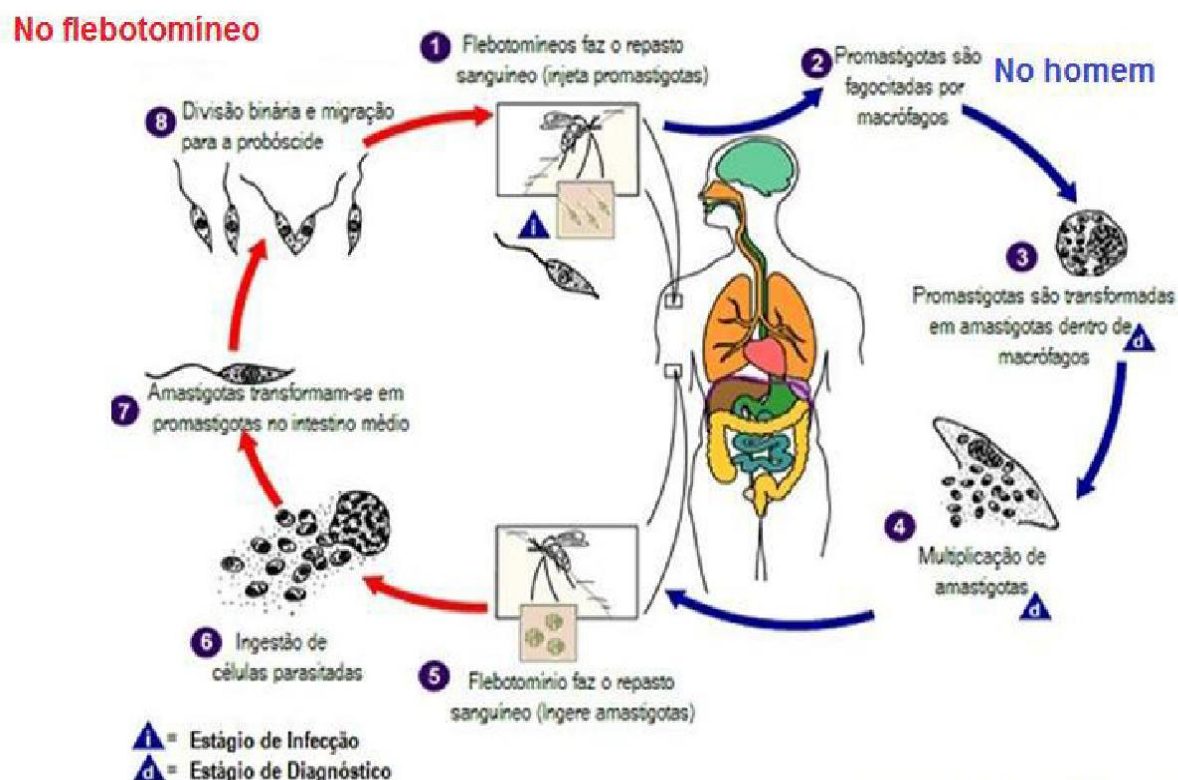


Figura 4: Ciclo biológico da *Leishmania*.

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention - CDC, modificado, 2017.

A LV apresenta dois ciclos epidemiológicos: o ciclo silvestre e urbano. No ciclo silvestre os principais reservatórios do protozoário são as raposas (*Dusicyon vetuluse* *Cerdocyon thous*) e marsupiais (*Didelphis albiventris* e *D. marsupialis*) (LAINSON, 2010; ROQUE; JANSEN, 2014). No urbano, os cães domésticos (*Canis familiares*) são considerados os principais reservatórios do protozoário e a principal fonte de infecção para o homem (BELO et al., 2013; DAWIT, GIRMA, SIMENEW, 2013; MARCONDES; ROSSI, 2013; PAXIÃO, 2017). A importância do cão como reservatório da LV advém da sua proximidade com o ser humano (BRASIL, 2006, 2015), possivelmente em virtude da capacidade superior de parasitismo na pele, comparado aos humanos, favorecendo a infecção dos vetores, da alta taxa de reprodução dos cães e ao crescente número de animais em situação de abandono (GALVÃO, 2016; LEAL, 2017; MATSUMOTO, 2014; PAIXAO, 2017; SCHIMMING, SILVA, 2012).

A transmissão da doença não ocorre de pessoa a pessoa. Sabe-se que o período de incubação do protozoário é bastante variável. Em humanos, pode variar de 10 dias a dois anos, com média de 2 a 6 meses. (GUIMARÃES, 2015). O vetor poderá se infectar enquanto persistir o parasitismo na pele ou no sangue circulante dos animais reservatórios (AMORA et al. 2010; BRASIL, 2010; PINTO et al. 2010; SILVA et al. 2014).

3.1.2 Evolução clínica da leishmaniose visceral

Considerando-se a evolução clínica, a LV é caracterizada por três períodos fases: o período inicial, o período de estado e do período final (Figura 8). Porém, a infecção pode ser assintomática com indivíduos infectados por parasitos, mas sem aparente impacto sobre a sua saúde. Em regiões endêmicas, estima-se que 20% dos indivíduos infectados desenvolvem a forma clássica da doença. Fatores como idade, estado nutricional e características imunogenéticas do indivíduo acometido podem determinar a gravidade das manifestações clínicas conjuntamente com o tempo de evolução da doença (BARBOSA; COSTA, 2013; BRASIL, 2010, 2015; FELIPE et al. 2011; FUMAGALLI et al., 2015; READY, 2014; ROCK et al., 2015).

A apresentação clínica da doença varia de acordo com o tempo de progressão da doença e reflete um desequilíbrio entre a proliferação do parasita, a resposta imune do indivíduo e o processo inflamatório subjacente. Além de estar estreitamente relacionado com a presença de *Leishmania* spp. em diferentes tecidos ou órgãos. O período inicial (Figura 5), também reconhecido como fase aguda, é caracterizado por febre, palidez cutaneo-mucosa e hepatoesplenomegalia, pode ser acompanhado por diarreia e tosse. Entretanto, o baço geralmente não ultrapassa a 5 cm do rebordo costal esquerdo. Alguns casos, geralmente crianças, são oligossintomáticos (BRASIL, 2004, 2015; BARBOSA; COSTA, 2013; CALDAS et al. 2001;).



Figura 5: Fase aguda da LV
Fonte: BRASIL, 2014.

O período de estado (Figura 6) apresenta um quadro clínico arrastado geralmente com mais de dois meses de evolução. É caracterizado por persistência da febre, aumento hepatoesplenomegalia, emagrecimento progressivo e piora da palidez cutaneomucosa, bem como o comprometimento do estado geral do indivíduo (CALDAS et al. 2001; BRASIL, 2004, 2014; GUIMARÃES, 2014).



Figura 6: Período de estado da LV
Fonte: BRASIL, 2014.

Progressivamente, a doença evolui para a fase chamada período final (Figura7), também conhecido como período da doença, o paciente apresenta pancitopenia, icterícia, ascite, desnutrição protéico-energética grave, epistaxe, sangramentos cutâneos ou digestivos. Nesta fase, o quadro pode estar associado com infecções bacterianas, sendo

estas responsáveis pela maioria dos óbitos (ALMEIDA, 2017; GUIMARÃES, 2014; PEDROSA, ROCHA, 2004; BRASIL, 2010; PONTE et al. 2011).



Figura 7: Período de final da LV
Fonte: BRASIL, 2014.

Figura 8: Quadro comparativo da evolução clínica da leishmaniose visceral
Fonte: BRASIL, 2014.

Manifestações Clínicas	Evolução clínica		
	Período Inicial	Período de Estado	Período Final
Febre	Presente	Presente	Presente
Emagrecimento	Ausente	Moderado	Acentuado
Palidez	Discreta	Moderada	Acentuada
Hepatomegalia	Discreta	Moderada	Acentuada
Esplenomegalia	Discreta	Moderada	Acentuada
Manifestações Hemorrágicas	Ausente	Incomum	Freqüente

Forma Oligossintomática – manifestações clínicas semelhantes ao período inicial, de curta duração

Alguns fatores relacionam-se à piora do prognóstico, como idade menor que um ano ou maior que 45 anos e presença de comorbidades, como HIV (ALVARENGA et al., 2010). A coinfeção apresenta características peculiares na apresentação clínica, no perfil de diagnóstico laboratorial e na resposta ao tratamento específico. O seu diagnóstico precoce é crucial para reduzir a gravidade e a mortalidade nos coinfectados. A coinfeção LV/HIV, sozinha, é um fator associado à letalidade por LV (COURA-VITAL et al. 2014).

Estima-se que a letalidade em indivíduos coinfectados com HIV é três vezes maior que naqueles não coinfectados (GOMES, 2012).

3.1.3 Diagnóstico, tratamento e cura

Por se tratar de uma doença de notificação compulsória e de evolução grave, o diagnóstico deve ser feito de forma precoce e precisa (BRASIL, 2014). Elementarmente, está fundamentado no quadro clínico e laboratorial. O diagnóstico conforme o quadro clínico se baseia na presença de febre e esplenomegalia associado ou não à hepatomegalia (GUIMARÃES, 2014).

A confirmação laboratorial da doença antes do tratamento é importante e requer um equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade dos exames, bem como entre o custo e os riscos dos procedimentos. Duas ou mais técnicas de diagnóstico devem ser utilizadas para maximizar a precisão do diagnóstico específico (OPAS, 2021).

Além do quadro clínico, o diagnóstico da LV, geralmente, baseia-se pelos critérios laboratoriais, principalmente o parasitológico (demonstração microscópica dos parasitos de material como aspirado de medula óssea, baço e fígado, através de isolamento do parasito, após cultivo *in vitro*) (SRIVASTAVA et al., 2011), os moleculares (Reação em Cadeia da Polimerase – PCR) e os métodos sorológicos (Reação de Imunofluorescência Indireta – RIFI, Aglutinação Direta – DAT, testes imunocromatográficos e Ensaio Imunoenzimático – ELISA) (SILVA, 2017).

No Brasil, a rede de Laboratórios Centrais de Saúde Pública - LACEN rastreia os anticorpos antileishmania no plasma sanguíneo por meio da Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) e do teste rápido imunocromatográfico. E confirmam por meio do diagnóstico parasitológico ao encontrar as formas amastigotas do parasito, em material biológico obtido preferencialmente da medula óssea (BRASIL, 2015).

Em pacientes com imunidade comprometida, o diagnóstico de LV por métodos sorológicos são insatisfatórios e o PCR tem sido proposto como técnica alternativa. De igual modo, exames inespecíficos como hemograma e dosagem de proteínas também são importantes e orientaram o processo de cura do paciente devido a alterações apresentadas pelo organismo (LUZ et al. 2009; NASREEN et al. 2012; SILVA et al. 2013). Os testes sorológicos são amplamente utilizados, mas são menos eficazes para pacientes coinfectados, nestes casos são indicados os testes parasitológicos (BARBOSA JÚNIOR et al., 2015; SILVA, 2014).

Recentemente, o teste rápido tem se tornado a técnica de diagnóstico mais amplamente utilizada nas zonas endêmicas e superam os testes mais invasivos (BOELAERT et al., 2014). Em virtude da facilidade de execução e acurácia têm sido usados nos testes de campo como por exemplo o K39, um teste altamente específico na detecção de indivíduos na fase aguda da doença (BOELAERT et al., 2014; MOLINARO et al., 2012).

Embora a LV seja conhecida há anos, seu arsenal terapêutico é limitado a poucos fármacos (MARTINS-MELO et al., 2014) os quais associam-se com alta toxicidade, graves efeitos colaterais, redução da eficácia em detrimento do aumento de cepas resistentes e longos períodos de tratamento (FREITAS et al., 2015; NÜHS et al., 2015; ROJO et al., 2015; SINGH, SUNDAR, 2014).

Na maioria dos países, os antimoniais pentavalentes (Sb⁺⁵): antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) e o estibogliconato sódico (Pentostam®) são a primeira opção terapêutica. (BADARÓ et al. 1990; CORTEZ DE SÁ et al., 2015; MURRAY, 2004; NEVES et al. 2011).

No Brasil, recomenda-se a indicação de antimoniais como primeira linha de tratamento e anfotericina B como segunda linha (MAILLO; VÉLEZ, 2013). Ao escolher um deles, deve-se considerar a idade, a presença de comorbidades e de gravidez, bem como a disponibilidade do medicamento. No Brasil, a única formulação disponível é o antimoniato N-metil glucamina, que vem sendo distribuída pelo MS (BRASIL, 2014). Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que atua nas formas amastigotas do parasita, inibindo sua atividade glicolítica e a via oxidativa de ácidos graxos. (CASTRO et al. 1995; MURRAY, 2000; CINERMAN, 2008).

O MS recomenda a dose de 20mg de Sb⁺⁵ kg/dia por via endovenosa ou intramuscular, por no mínimo 20 dias e, no máximo 40 dias. Em caso de recidiva é recomendado um segundo tratamento, em tempo mais prolongado, não excedendo 40 dias, antes de utilizar esquemas terapêuticos alternativos como o desoxicolato de sódio de anfotericina B e suas formulações lipossomais, as pentamidinas e os imunomoduladores, com a recomendação de uso sob regime hospitalar (BRASIL, 2006; NEVES et al. 2011; REY, 2011).

Recomenda-se o uso de vários medicamentos para o tratamento da LV como alternativa para aumentar a eficácia dos fármacos e a tolerância a eles, reduzir a duração do tratamento, limitar as recaídas e evitar o surgimento de resistência (OPAS, 2021).

Não há parâmetros laboratoriais que indiquem a cura da leishmaniose visceral, os critérios de cura são essencialmente clínicos. Os primeiros sinais de recuperação tendem a ser inespecíficos, como melhora do apetite, redução da irritabilidade, desaparecimento da febre, melhora nos parâmetros hematológicos, redução da hepatoesplenomegalia, ganho de peso ponderal, melhora do estado geral. Com o retorno do apetite é possível observar uma melhora progressiva no estado geral. Deve-se acompanhar o paciente com seguimento nos 3, 6 e 12 meses após o ciclo completo de tratamento e após 12 meses sem recaídas pode-se considerar o paciente curado (BRASIL, 2015; VIEIRA et al., 2014). A cura é completa com a negatificação do parasitismo. (BRASIL, 2015; SILVEIRA et al. 1993; SOARES-BEZERRA et al. 2004; VIEIRA et al., 2014).

3.1.4 Medidas de controle da leishmaniose visceral

O SUS é o responsável pelo controle da LV. O Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV) preconiza a realização de ações de forma integrada atingindo os três elos da cadeia de transmissão: o vetor, o homem e o cão. Instituído na década de 50, o PVCLV tem como objetivo realizar ações para reduzir a transmissão e a morbimortalidade da LV. Desta forma, sustenta suas ações no diagnóstico e tratamento precoce, no controle vetorial, eliminação de reservatórios e na educação em saúde (WERNECK, 2016).

As ações voltadas para o diagnóstico e tratamento dos casos e atividades educativas devem ser priorizadas e as medidas de controle devem estar integradas para que possam ser efetivas (BRASIL, 2006; OLIVEIRA, ARAÚJO, 2003; VON ZUBEN, DONALÍSIO, 2016; ZUQUE, 2010).

A Organização Mundial de Saúde - OMS (2010) reconhece que o controle do reservatório doméstico da LV (cão) deve ser adaptado à realidade local por ser uma tarefa complexa. No Brasil, a situação destoa de todos os outros países do mundo, pois é o único país que possui um ciclo antrozoontótico com elevado número de casos humanos, devido, principalmente, às condições ambientais e socioeconômicas favoráveis. A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)/OMS destaca que a eutanásia dos animais

infectados sintomáticos e assintomáticos é uma medida de controle preconizada, justificada por questões relacionadas à saúde, ao ambiente e à conservação.

A rede básica de saúde deve estar organizada para acompanhar e encaminhar, quando necessário, para a referência hospitalar os pacientes com LV. Estabelecendo assim, um fluxo de referência e contra referência com objetivo de oferecer as condições necessárias para diagnóstico e tratamento precoce da doença. Os casos leves ou intermediários de LV devem ser assistidos em nível ambulatorial nas unidades de saúde, os graves devem ser internados e tratados em hospitais de referência (BARATA et al. 2011; CABRAL, 2007; OLIVEIRA, ARAÚJO, 2003).

A coordenação da vigilância dirigida ao vetor é de responsabilidade do estado. A cargo dos municípios, ficam as atividades de combate ao vetor. Este controle é realizado com a borrifação domiciliar das paredes do intradomicílio e do peridomicílio, incluindo o teto, quando a altura deste for de até 3 metros. Se o domicílio possuir abrigos de animais feitos com paredes e que possuam teto, estes também devem ser incluídos na borrifação. A seleção das residências é feita após avaliação das áreas de risco para a doença, conforme o PVCLV. Os produtos mais empregados no controle a esses vetores são a cipermetrina e a deltametrina, fornecidos pelo MS aos estados e municípios (BRASIL, 2009).

Como medida complementar para o controle da LV, orienta-se o uso de coleiras impregnadas com inseticidas em cães, a fim de proteger contra a picada do mosquito. Tem sido utilizado à coleira impregnada com deltametrina a 4% (piretróide), a qual possui efeito protetor contra a picada de insetos, provocando a redução da taxa de alimentação dos flebotomíneos nos animais. Sugere-se, também, a utilização de repelente e uso de telas, tipo malha fina, em canis coletivos ou individuais (BRASIL, 2014; MARCONDES, 2009).

O saneamento ambiental também é uma importante medida dirigida ao controle do vetor. A limpeza das áreas próximas às residências, limpeza periódica de abrigo de animais domésticos, mantendo-os afastados do domicílio, descarte adequado de resíduos sólidos, poda periódica de árvores para redução da umidade com consequente redução da proliferação do vetor também são considerados medidas de controle para a LV (BRASIL, 2010a).

Para além das medidas mencionadas, a educação em saúde é uma atividade fundamental no controle da LV que deve ser voltada para os profissionais de saúde e, principalmente, para a população (AQUINO, 2007; BORGES et al., 2008; GENARI et al., 2012).

3.1.5 Aspectos epidemiológicos

A LV é endêmica em regiões geográficas específicas e possui ampla distribuição mundial, exceto na Oceania (Figura 9)(TORRES-GUERREIRO et al., 2017), e se mantém como uma das principais doenças parasitárias com potencial de surto e mortalidade. Estima-se que 1,69 bilhões de pessoas vivem em áreas suscetíveis à transmissão da LV (PIGOTT et al, 2014). No mundo, os 10 países mais afetados são Brasil, Etiópia, Eritreia, Índia, Quênia, Nepal, Somália, Sudão do Sul e Sudão, e representam mais de 90% dos novos casos (DNDi, 2022).

A OMS recentemente forneceu um mapa de distribuição global da LV em 2020. O Global Health Observatory dispõe publicamente de dados da LV sobre os seguintes indicadores: status de endemidade da LV; número de casos de LV notificados; número de casos de LV importados. Este relatório estabeleceu que a África Oriental, o subcontinente indiano e o Brasil continuam sendo focos epidemiológicos para LV com uma notificação de mais de 1000 casos novos da doença no ano (Figura 9). (WAMAI et al., 2020).

Status of endemicity of visceral leishmaniasis worldwide, 2020

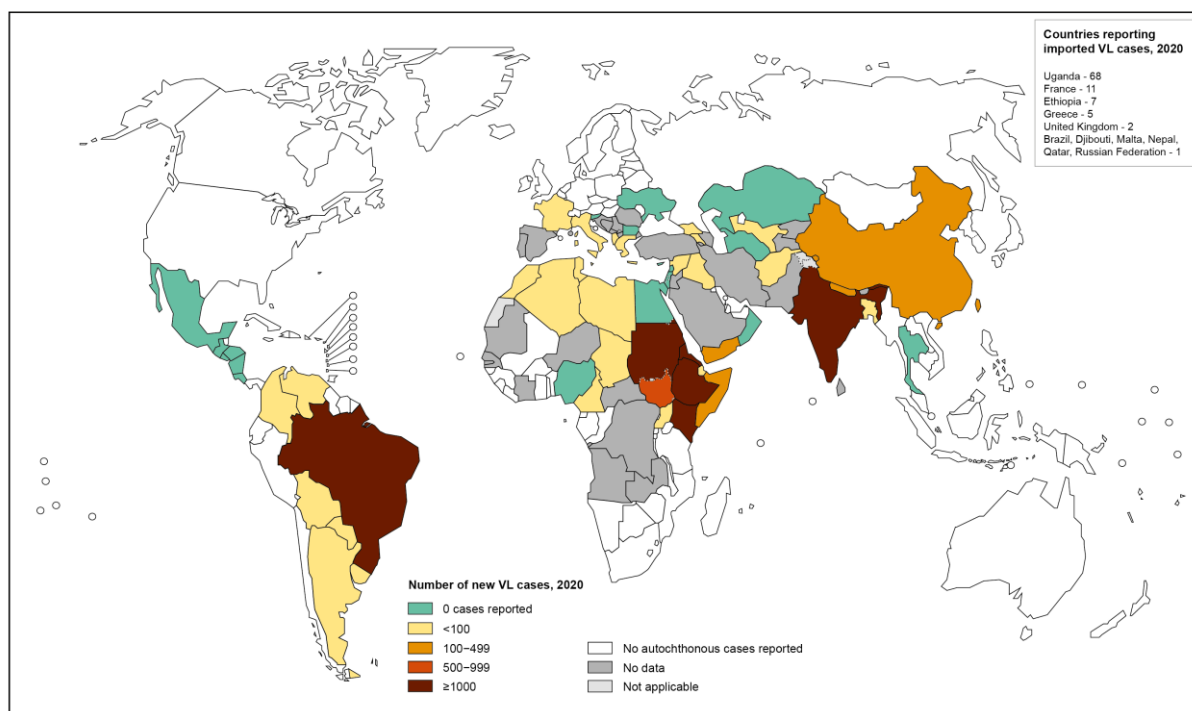


Figura 9. Distribuição dos novos casos de LV no mundo, 2020.
Fonte: OMS, 2020.

No entanto, apesar de fornecer dados importantes, existem várias limitações para os dados de LV relatados, devido às lacunas na vigilância e também subnotificação, particularmente na África Subsaariana. Além disso, a estimativa de mortalidade pode ser também incerta, uma vez que a LV ocorre principalmente em populações rurais e remotas, e a maioria das mortes ocorre fora das instalações médicas. (ALVAR et al., 2012).

No transcorrer do tempo, observa-se mudanças na distribuição global da LV, de modo que a proporção da carga global de LV da África Oriental aumentou de 40% para 50% entre 2015 e 2016. Por outro lado, a proporção da carga global de LV do subcontinente indiano diminuiu de 39% para 30% no mesmo período. No entanto, o Brasil não mudou e, mantém um platô de 14% da carga global de LV (OMS, 2018).

No continente Americano, é endêmica em 13 países. No período de 2001 a 2020, 67.922 novos casos de LV foram registrados com destaque para o Brasil que continua sendo foco epidemiológico para a doença e responsável por 97% dos casos (OPAS, 2021) (Figura 10).

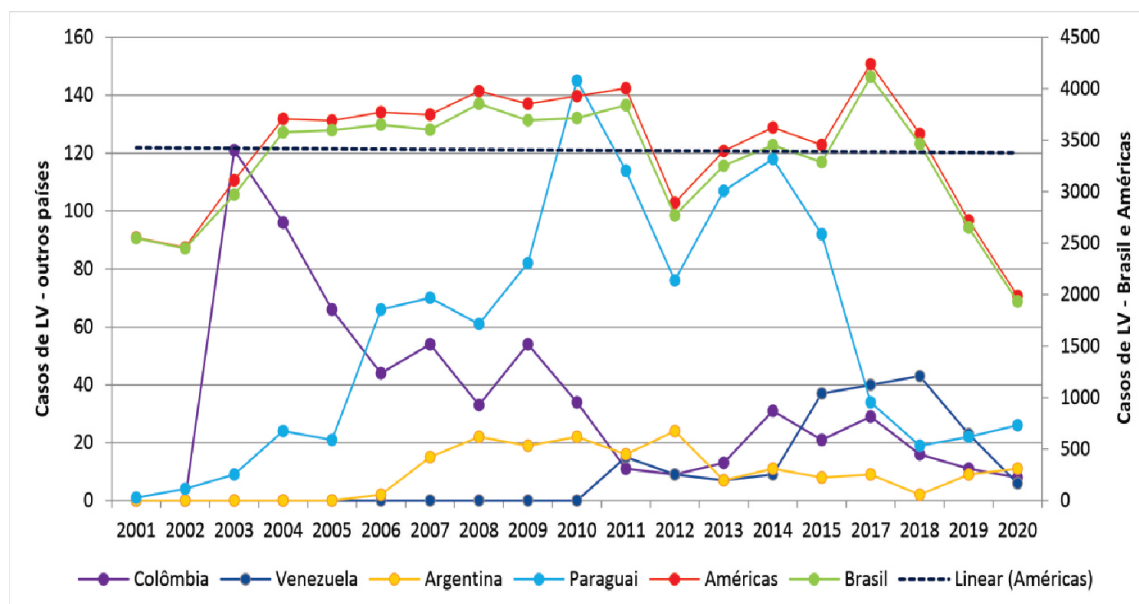


Figura 10: Países com maior número de casos de LV, Região das Américas, 2001-2020
Fonte: OMS, 2021.

Segundo informe epidemiológico sobre leishmaniose das Américas, 68,4% eram do sexo masculino; a faixa etária mais afetada foi entre 20 e 50 anos (39,7%) com risco de ocorrência 3 a 4 vezes maior em indivíduos do sexo masculino. Observou-se também um aumento de 41% dos casos em crianças menores de 5 anos no Paraguai, uma redução de 53% na Argentina, e na Colômbia e Venezuela a proporção permanece acima de 65% nessa mesma faixa etária (OPAS, 2021). A autoctonia da doença já fora confirmada nas cinco regiões brasileiras, sendo a região Nordeste responsável pelo maior registro de casos do país (49,1%) (BRASIL, 2021).

Em 2019, o Sistema regional de informações de leishmanioses (SisLeis) evidenciou que o maior número e densidade de casos continuam sendo notificados pelos mesmos municípios no país: Fortaleza (Estado do Ceará), São Luís (Maranhão), Belo Horizonte (Minas Gerais), Teresina (Piauí), Paraupébas (Pará), Campo Grande (Mato Grosso do Sul), Araguaína e Marabá (Tocantins). As maiores taxas de incidência também foram apresentadas no Brasil: Sapucaia (Pará), Mariápolis (São Paulo), Maetinga (Bahia), Uiramutã (Roraima), Darcinópolis e Lajeado (Tocantins) e Buritinópolis (Goiás). O mesmo sistema registrou, nas Américas, no triênio 2018 a 2020 áreas classificadas como transmissão muito intensa e de transmissão intensa, todas localizadas no Brasil (Figura 11) (OPAS, 2021).

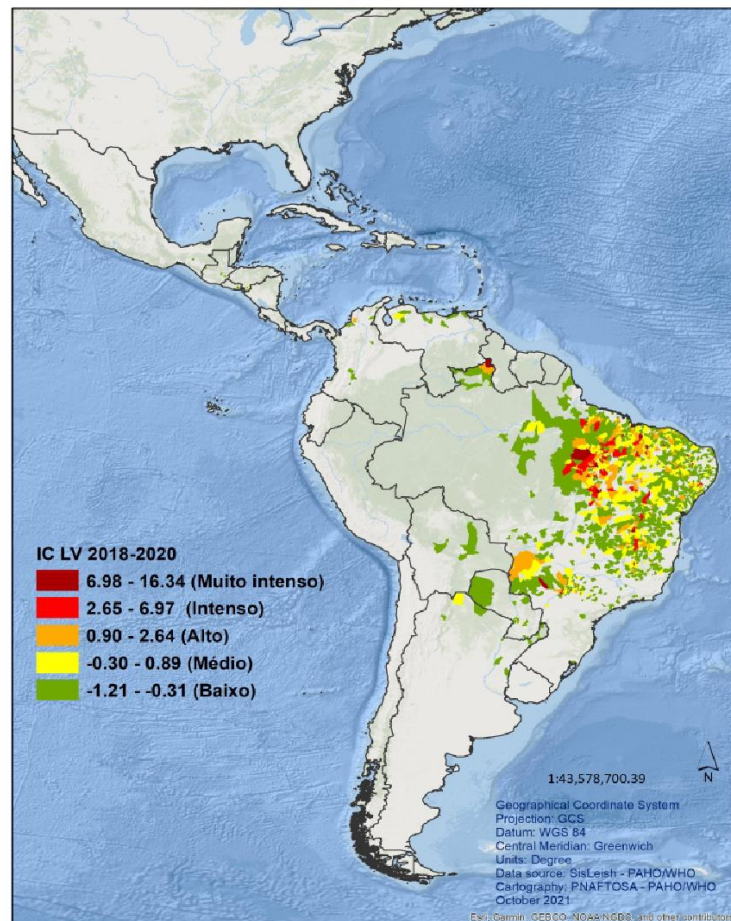


Figura 11: Estratificação do risco de LV, Região das Américas, 2018-2020
 Fonte: SisLeish-OPAS/OMS, 2021

No Brasil, a letalidade da doença aumentou gradativamente, passando de 3,2% em 2000 para 6,9% em 2010, e 9,0% em 2019 (BRASIL, 2021a). Em 2020, segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, de 2021, a letalidade foi de 9,5%, a mais elevada dos últimos dez anos, com destaque para os extremos da idade, indivíduos acima de 50 anos e com menos de um ano de idade (BRASIL, 2022a) (Figura 12).

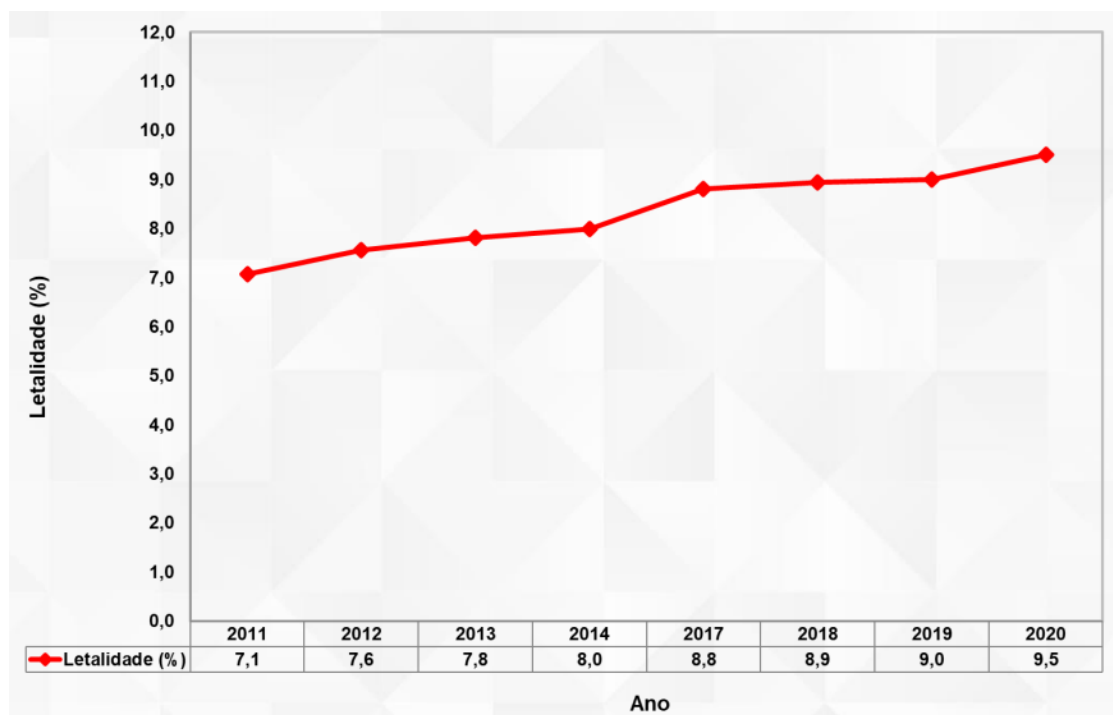


Figura 12: Taxa de letalidade por LV, Brasil, 2011-2020.

Fonte: SVS/MS, 2021

A OPAS apoia os países endêmicos e estabelece cooperações técnicas para fortalecer as ações de vigilância e controle, a fim de controlar e eliminar as leishmanioses por meio do Programa Regional de Leishmanioses. Os dados e informações gerados por um sistema de informação são essenciais para o monitoramento de uma doença, bem como para traçar suas metas e produzir indicadores. Assim, foram realizadas e apresentadas análises de completude e evolução da qualidade da base de dados do Sistema regional de informações de leishmanioses, as quais mostraram que as variáveis "local de infecção", "faixa etária", "sexo" e "critério de confirmação" permaneceram maiores ou iguais a 90%; "evolução" e "presença de HIV" foram mantidas com cerca de 80% de notificação nesses anos (Figura 13) (OPAS, 2021).

A distribuição das doenças e seus determinantes no espaço e no tempo dentro da Epidemiologia é de grande relevância, à medida que responde quem, onde e quando adoeceu para um melhor entendimento do processo saúde-doença. Consequentemente, contribui para planejamento e intervenções ao definir as áreas de maior risco para determinado evento (MEDRONHO et al., 2009).

A análise da distribuição espacial do processo de saúde e doença avalia as geolocalizações de bens e serviços, incluindo a necessidade da descentralização de tratamentos específicos para alguns agravos em saúde, pois evidencia áreas da população de maior risco e/ou vulnerabilidade. Este processo, auxilia os profissionais de saúde, ações de educação em saúde, realocação dos recursos humanos e físicos e subsidia estudos de transmissibilidade e áreas de abrangência, permitindo acesso rápido às informações necessárias para realizar a vigilância dos casos (NARDI et al., 2013).

A avaliação da distribuição espacial de um evento ao longo do tempo é uma ferramenta fundamental usada na gestão em saúde. De modo que, essa distribuição espacial é utilizada para identificar padrões espaciais de morbimortalidade e os fatores associados a esses padrões (MEDRONHO et al., 2009).

Assim, para se conhecer o espaço há várias formas e os mapas, que representam simplificações da realidade, são excelentes ferramentas que podem ser usadas para este fim (BRASIL, 2006a). Pode-se considerar que os mapas são a forma mais tradicional para apresentar as informações no espaço, isto é, mostram o resumo visual dos eventos de interesse (PEREIRA, 2008).

Além da análise espacial, a categoria de análise temporal é igualmente relevante na utilização do geoprocessamento nos estudos da saúde, pois auxilia no entendimento da evolução espaço temporal dos processos atuantes no meio (AQUINO JUNIOR, 2013).

O tempo é um instrumento importante que permite conhecer os eventos. Uma série histórica tem a finalidade de detectar e interpretar a evolução da incidência de um evento (PEREIRA, 2008). Desta forma, analisar a tendência temporal das doenças favorece o entendimento, a previsão, a etiologia, a prevenção e a avaliação das intervenções em saúde. Portanto, pode-se observar um padrão, uma tendência a longo prazo que pode prever a ocorrência de uma epidemia (MEDRONHO et al., 2009).

Séries temporais são uma forma de organizar no tempo as informações quantitativas que podem ter tendências crescentes, decrescentes ou estacionárias

(ANTUNES, CARDOSO, 2015). O uso de geoprocessamento na área da saúde é relativamente recente e deve ser apoiado por bases tecnológicas e metodológicas. (BRASIL, 2006a). O geoprocessamento é uma geotecnologia para as análises espaço temporais, que se baseia na medição de determinada variável com sua localização, sendo uma importante ferramenta para a identificação, localização, acompanhamento e monitoramento de populações (LAMPARELLI et al., 2001).

Define-se geoprocessamento como um conjunto de técnicas computacionais necessárias para manipular informações espacialmente referenciadas, ou seja, permite mapear doenças, avaliar riscos, planejar ações de saúde e avaliar as redes de atenção. Em resumo, é um conjunto de técnicas de coleta, tratamento, manipulação e apresentação de dados espaciais, destacando-se o sensoriamento remoto, a digitalização de dados, a automação de tarefas cartográficas, o Sistema de Posicionamento Global (GPS) e o Sistema de Informação Geográfica (SIG) (BRASIL, 2006a; HINO et al., 2006).

Para a vigilância em saúde, as principais características do SIG são a capacidade de integrar os dados não gráficos com os cartográficos, sobreposição e integração de camadas e a capacidade analítica ao fazer buscas, gerenciar o banco de dados e estatísticas (BRASIL, 2006). As principais aplicações da estatística espacial são o mapeamento de doenças, estudos ecológicos, identificação de aglomerados espaciais e monitoramento de problemas ambientais (BRASIL, 2007b). No mapeamento de doenças faz-se a descrição da distribuição espacial, objetivando avaliar a variação geográfica da sua ocorrência, identificar áreas de riscos, levantar hipóteses e direcionar alocação de recursos (BRASIL, 2007b).

A identificação de aglomerados espaciais consiste na identificação de agregados de eventos que não seja casual (BRASIL, 2007b). Essa identificação pode ser feita com a análise de padrões pontuais onde a variável de interesse é a localização do evento para saber se este evento ocorre aleatoriamente ou se existe um padrão em determinada região, formando os agregados. Esse fenômeno de agregação pode estar vinculado à fatores demográficos, genéticos, ambientais, sociais e culturais superpostos geograficamente com o evento de interesse (MEDRONHO et al., 2009).

Assim, considerando que as técnicas de mapeamento e análise de aglomerados são potencialmente valiosas para as políticas de enfrentamento das doenças, como a LV, a análise espacial se constitui como ferramenta de fundamental importância para seu

controle, pois possibilita o direcionamento de recursos humanos e financeiros para áreas de alto risco (SANTOS et al., 2014).

Ademais, a incorporação de novas tecnologias nos estudos das relações entre o meio e o ser humano podem facilitar a compreensão da distribuição das doenças em uma determinada área. Nesse sentido, a incorporação da análise espacial em saúde permite a identificação de áreas heterogêneas e colabora com subsídios para a vigilância epidemiológica, permitindo escolhas de estratégias e a realização de intervenções específicas, de acordo com a necessidade da população, bem como a priorização de recursos para grupos mais vulneráveis (HINO et al., 2011).

4 MÉTODOS

Artigo 1

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo ecológico misto a partir dos casos novos por LV no Brasil, com informações contidas no SINAN no período de 2010 a 2019.

O período escolhido se refere aos 10 anos anteriores à pandemia pela covid-19 instalada no Brasil em 2020, que pode ter influenciado na notificação dos casos, uma vez que a pandemia obrigou os serviços de saúde a direcionar esforços para o controle da doença. Além disso, com a recomendação de quarentena, os municípios interromperam as atividades de atendimento domiciliar, redução do número de coletas (BERTOLLO, SOARES, 2022) e o próprio receio da população de contrair a infecção pelo SARS-CoV-2 ao procurar o serviço de saúde e, conseqüentemente dificuldades na vigilância epidemiológica ativa (SALLAS et al., 2022).

4.2 Local do estudo

A República Federativa do Brasil, situa-se na América do Sul é o quinto no ranking mundial área territorial, possuindo 8.514.876 km² de extensão. Possui uma população de 190.732.694 habitantes e língua portuguesa como idioma oficial. Limita-se com oceano Atlântico a Leste; com Venezuela, Guiana e Suriname ao Norte; com Uruguai ao Sul; pela Colômbia a Noroeste e Bolívia e Peru a Sudoeste (IBGE, 2010).

Sua divisão político-administrativa compreende a União, o Distrito Federal, 26 Unidades Federativas (UF). Atualmente, possui cinco Regiões (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste) e 5.570 municípios (IBGE, 2020).

O Brasil possui diversificação de clima (Equatorial, Tropical, Semiárido, Tropical de Altitude, Tropical Atlântico e Subtropical) e vegetação (Floresta Amazônica, Mata Atlântica, Caatinga, Serrado, Pantanal, Campos Sulinos, Mata de Araucária e Mangues) (IBGE, 2010).

O presente estudo foi desenvolvido com dados das UF e Distrito Federal e dos municípios brasileiros. Para a análise de tendência utilizou-se os dados da União, das UFe das regiões enquanto que para a análise espacial a unidade de análise foi desenvolvida com informações dos municípios.

4.3 População do estudo

A população em estudo foi constituída pelos casos novos de LV. Optou-se por trabalhar com casos novos por ser um dado que reflete a dinâmica com que os casos aparecem na população e a força da morbidade através da transmissibilidade.

4.3.1 Critérios de exclusão

Foram excluídos os casos de LV que não apresentavam identificação do local de residência (o que inviabilizaria a espacialização).

4.4 Procedimentos de coleta de dados

Os dados da LV necessários para o cálculo dos indicadores operacionais foram coletados em abril de 2022 no banco de dados do SINAN, disponibilizadas *online* e gratuitamente por intermédio do Departamento de Informática do SUS (DATASUS).

4.5 Variáveis do estudo

Foram selecionadas quatro variáveis de interesse que refletem os indicadores operacionais da LV, calculadas por meio das seguintes fórmulas:

- ✓ **Indicador 1:** Proporção de casos de LV confirmados por critério laboratorial
Este indicador permite avaliar indiretamente a assistência ao paciente, melhorar a especificidade do sistema de vigilância e oferecer bases para planejamento do programa de controle da doença.

$$\frac{\text{Número total de casos novos de LV confirmados por critério laboratorial, por local de residência* no ano de notificação}}{\text{Número total de casos novos de LV, por local de residência no ano de notificação}} \times 100$$

- ✓ **Indicador 2:** Proporção de casos de LV em coinfectados com HIV
Possibilita analisar variações populacionais no espaço e no tempo. Além disso, pode subsidiar as políticas e ações de saúde direcionadas ao controle da LV.

$$\frac{\text{Número total de casos novos de LV em coinfectados com HIV por local provável de infecção* no ano de notificação}}{\text{Número total de casos novos de LV por local provável de infecção* no ano de notificação}} \times 100$$

✓ **Indicador 3: Proporção de casos de LV que evoluíram para cura clínica**

Está relacionado com a assistência adequada aos pacientes com LV. É um indicador que avalia, indiretamente, o serviço e o controle da LV, bem como a necessidade de implementação das ações de vigilância e assistência.

$$\frac{\text{Número total de casos novos de LV que evoluíram para cura clínica por local de residência* no ano de notificação}}{\text{Número total de casos novos de LV por local de residência no ano de notificação}} \times 100$$

✓ **Indicador 4: Proporção de casos de LV com evolução ignorada ou em branco**
Avalia o acompanhamento e desfecho dos casos de LV, impactando nos demais indicadores de evolução.

$$\frac{\text{Número total de casos de LV (novos e recidivas) com evolução ignorada ou em branco por local de residência* no ano de notificação}}{\text{Nº total de casos de LV (novos e recidivas) por local de residência no ano de notificação}} \times 100$$

*Local de residência/provável de infecção: UF, município, RA ou localidade

4.6 Análise estatística

Para o estudo de análise temporal, utilizou-se como unidade ecológica de análise as unidades da federação e para o estudo de análise espacial, os municípios.

Após coleta dos dados no SINAN, eles foram transferidos para uma planilha Excel e, posteriormente, procedeu-se com a análise estatística descritiva utilizando-se o software STATA®, versão 14. Calculou-se a proporção de casos de LV de cada indicador operacional.

Na análise da tendência, utilizou-se um modelo de regressão linear generalizada de Prais-Winsten, visto que o mesmo leva em consideração a autocorrelação serial, ou seja, a dependência de uma medida seriada com seus próprios valores em momentos anteriores e permite avaliar as variações como crescentes, decrescentes ou estáveis, a partir da análise da medida de crescimento e do nível de significância (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

Considerou-se a existência de tendência quando o valor de p foi $\leq 0,05$. A tendência foi considerada crescente quando o coeficiente de regressão foi positivo, descendente quando o coeficiente foi negativo e estável quando o coeficiente de regressão não foi estatisticamente significativo ($p > 0,05$) (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

Para o estudo espacial da LV, realizou-se análise exploratória da proporção para cada indicador operacional nos municípios brasileiros com a confecção de mapas de distribuição espacial.

Neste estudo adotou-se a matriz de vizinhança por contiguidade do tipo QUEENN de primeira ordem, pois foi a que apresentou maior valor do índice de Moran I. Para verificar a existência de autocorrelação espacial dos indicadores operacionais, foi calculado o Índice de Moran Global (I), que varia de -1 a +1, sendo que os valores positivos denotam correlação direta, os negativos indicam correlação inversa e o zero indica ausência de autocorrelação.

A estatística espacial permite realizar o cálculo do Índice Local de Associação Espacial (LISA) ou Moran Local (II). Calculou-se o Índice Local de Moran (II) para delimitação dos clusters dos indicadores da LV. Para tal, considerou-se como ponto de corte a média da proporção de cada indicador operacional no período.

O Moran II classificou os municípios em função do nível de significância dos valores de seus índices locais em: Alto/alto, Baixo/baixo, Alto/baixo e baixo/alto. O cluster de Alto Risco foi formado pelos municípios que apresentaram alta proporção LV com cada um dos seus indicadores e eram cercados por municípios que também apresentaram altas proporções, acima da média (padrão de autocorrelação denominado de Alto-Alto). Inversamente, foram considerados como pertencentes ao cluster de Baixo Risco aqueles municípios que apresentaram proporção de LV abaixo da média para cada um dos indicadores operacionais e eram cercados por municípios que também apresentaram baixas proporções (padrão de autocorrelação denominado de Baixo-Baixo). Os municípios com padrão de autocorrelação Baixo-Alto e Alto-Baixo não foram considerados clusters e sim, zonas de transição.

O cálculo dos índices de autocorrelação espacial global e local, bem como a regressão com incorporação de modelos espaciais globais foram realizados no GeoDa, versão 1.14 e a construção dos mapas no software ArcGis PRO através de licença para estudante <https://www.esri.com/pt-br/arcgis/products/arcgis-for-student-use>. A projeção

cartográfica correspondeu ao Sistema de Coordenadas Geográficas Datum SIRGAS 2000 e malha municipal foi obtida no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, atualização de 2020.

Artigo 2

4.1 Tipo de estudo

Realizou-se um estudo ecológico de séries temporais, analisando todas as internações de LV, por local de residência, para todos os estados brasileiros no período de 2010 a 2019.

O período escolhido é referente aos 10 anos anteriores à pandemia pela covid-19 instalada no Brasil em 2020, que pode ter influenciado na notificação dos casos, uma vez que a pandemia obrigou os serviços de saúde a direcionar esforços para o controle da doença. Além disso, com a recomendação de quarentena, os municípios interromperam as atividades de atendimento domiciliar, redução do número de coletas (BERTOLLO, SOARES, 2022) e o próprio receio da população de contrair a infecção pelo SARS-CoV-2 ao procurar o serviço de saúde e, conseqüentemente dificuldades na vigilância epidemiológica ativa (SALLAS et al., 2022).

4.2 Local do estudo

A República Federativa do Brasil, situa-se na América do Sul é o quinto no ranking mundial área territorial, possuindo 8.514.876 km² de extensão. Possui uma população de 190.732.694 habitantes e língua portuguesa como idioma oficial. Limita-se com oceano Atlântico a Leste; com Venezuela, Guiana e Suriname ao Norte; com Uruguai ao Sul; pela Colômbia a Noroeste e Bolívia e Peru a Sudoeste (IBGE, 2010).

Sua divisão político-administrativa compreende a União, o Distrito Federal, 26 Unidades Federativas. Atualmente, possui cinco Regiões (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste) e 5.570 municípios (IBGE, 2020).

O Brasil possui diversificação de clima (Equatorial, Tropical, Semiárido, Tropical de Altitude, Tropical Atlântico e Subtropical) e vegetação (Floresta Amazônica, Mata Atlântica, Caatinga, Serrado, Pantanal, Campos Sulinos, Mata de Araucária e Mangues) (IBGE, 2010).

O presente estudo foi desenvolvido com dados das UF e Distrito Federal.

4.3 População do estudo

A população em estudo foi constituída por todas as internações por LV notificadas no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS).

4.3.1 Critério de inclusão

Foram incluídas todas as internações com Autorização de Internação Hospitalar (AIH) aprovadas.

4.4 Procedimentos de coleta de dados e variáveis do estudo

Para o cálculo da taxa de internação hospitalar por LV, utilizou-se como numerador, o número de internações por LV coletados no banco de dados do SIH-SUS, disponibilizados *online* e gratuitamente por intermédio do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) e como denominador, a população de cada estado com base no Censo Demográfico de 2010. Assim, a varável Taxa de Internação Hospitalar foi calculada da seguinte forma:

$$\frac{\text{Número total de internações por LV por local de residência, com AIH aprovadas pelo SIH-SUS}}{\text{População total do estado com base no Censo demográfico de 2010.}} \times 100.000$$

Foi calculada a taxa de internação por LV para cada UF, procedendo-se com a análise estatística descritiva utilizando-se o software STATA®, versão 14.

Na análise da tendência, utilizou-se um modelo de regressão linear generalizada de Prais-Winsten, visto que o mesmo leva em consideração a autocorrelação serial, ou seja, a dependência de uma medida seriada com seus próprios valores em momentos anteriores e permite avaliar as variações como crescentes, decrescentes ou estáveis, a partir da análise da medida de crescimento e do nível de significância (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

Considerou-se a existência de tendência quando o valor de p foi $\leq 0,05$. A tendência foi considerada crescente quando o coeficiente de regressão foi positivo, descendente quando o coeficiente foi negativo e estável quando o coeficiente de regressão não foi estatisticamente significativo ($p > 0,05$) (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

4.6 Aspectos éticos

Ambos os estudos (Artigo 1 e Artigo 2), por utilizarem dados secundários de domínio público, disponibilizados pelo Ministério da Saúde, por meio do site ABNET/DataSUS, há dispensa de apreciação dos mesmos pelo sistema CEP/CONEP, atendendo aos aspectos éticos das Resoluções 466 de 2012 e 510 de 2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

5 RESULTADOS

5.1 Artigo 1

**TENDÊNCIA TEMPORAL E ANÁLISE ESPACIAL DOS INDICADORES OPERACIONAIS
DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL, NO PERÍODO DE 2010-2019**

(submetido à Revista de Ciências Médicas e Biológicas... Qualis A4)

Artigo original

Tendência temporal e análise espacial dos indicadores operacionais da leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2010-2019

Temporal trend and spatial analysis of operational indicators of visceral leishmaniasis in Brazil, in the period 2010-2019

Joycilene Garcês Cantanhede^{1*} - orcid.org/0000-0002-2027-6608

Luciana Cavalcante Costa² - orcid.org/0000-0001-9246-9380

Lívia dos Santos Rodrigues³ - orcid.org/0000-0003-2933-6125

Janete Daniel de Alencar Alves⁴ - orcid.org/0000-0003-1592-1761

Aurean D'Eça Júnior⁵ - orcid.org/0000-0002-7675-412X

Emanuel Pericles Salvador⁶ - orcid.org/0000-0002-6013-8656

1 Mestra em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Maranhão, Enfermeira do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Rua Barão de Itapary, N° 227, Centro, Centro, CEP: 65020-070, São Luís/MA, telefone: (98) 2109-1000, E-mail: joycicantanhede@gmail.com

2 Mestra em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão, Terapeuta Ocupacional, Professora da Faculdade Santa Terezinha - CEST - Av. Casemiro Junior, N° 12 - Anil, CEP: 65045-180, São Luís/MA.

3 Doutora em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Maranhão, Enfermeira do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Rua Barão de Itapary, N° 227, Centro, Centro, CEP: 65020-070, São Luís/MA.

4 Mestra em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão, Nutricionista Colaboradora em Pesquisas do Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão; Rua Barão de Itapary, N° 155, Centro, CEP: 65020-070, São Luís/MA.

5 Doutor em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Maranhão, Professor do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão, Av. dos Portugueses, N° 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805, São Luís/MA.

6 Doutor em Nutrição em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo, Professor do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, Av. dos Portugueses, N° 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805, São Luís/MA.

*CORRESPONDÊNCIA

Joycilene Garcês Cantanhede. Enfermeira do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Rua Barão de Itapary, Nº 227, Centro, CEP: 65020-070, São Luís/MA, Brasil. Telefone: +55 (98) 2109-1000, E-mail: joycicantanhede@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Analisar a tendência temporal e a espacialização dos indicadores operacionais da leishmaniose visceral (LV) no Brasil, 2010 a 2019. **Métodos:** Estudo ecológico misto, com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Empregou-se a regressão de Prais-Winsten para analisar a tendência temporal. O índice de Moran global foi calculado para verificar a existência de autocorrelação espacial dos indicadores: critério laboratorial, coinfeção leishmaniose e HIV, cura clínica e evolução ignorada ou em branco, utilizou-se o software ArcGis Pro para confecção dos mapas. **Resultados:** Foram confirmados 33.195 casos novos de LV no Brasil. Observou-se tendência crescente (Coef = 0,020; p-valor = 0,01) no Brasil para coinfeção com LV-HIV. A região Norte teve tendência de redução para confirmação laboratorial (Coef = -0,003; p-valor < 0,001). A região Centro-Oeste obteve tendência decrescente para cura clínica (coeficiente = -0,005; p-valor = 0,012) inversamente a evolução ignorada (coeficiente = 0,028; p-valor = 0,008). Identificou-se *clusters* "alto-alto" para cura (Moran global = 0,309) e critério laboratorial (Moran global=0,302). **Conclusão:** O indicador LV-HIV foi o único com tendência crescente. Houve correlação positiva somente para os indicadores “confirmação laboratorial” e “cura clínica”.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral; Epidemiologia; Análise Espacial; Estudo de Séries Temporais; Estudos ecológicos.

ABSTRACT

Objective: To analyze the temporal trend and spatial distribution of operational indicators of visceral leishmaniasis (VL) in Brazil, from 2010 to 2019. **Methods:** Mixed ecological study, with data from the Notifiable Diseases Information System. Prais-Winsten regression was used to analyze the temporal trend. The global Moran index was calculated to verify the existence of spatial autocorrelation of the indicators: laboratory criterion, leishmaniasis and HIV co-infection, clinical cure and ignored or blank evolution, ArcGis Pro software was used to make the maps. **Results:** 33,195 new cases of VL were confirmed in Brazil. An increasing trend (Coef = 0.020; p-value = 0.01) was observed in

Brazil for co-infection with VL-HIV. The North region tended to reduce laboratory confirmation (Coef = -0.003; p-value < 0.001). The Midwest region had a decreasing trend for clinical cure (coefficient = -0.005; p-value = 0.012) inversely the ignored evolution (coefficient = 0.028; p-value = 0.008). "High-high" clusters were identified for cure (global Moran = 0.309) and laboratory criteria (global Moran = 0.302). **Conclusion:** The LV-HIV indicator was the only one with an increasing trend. There was a positive correlation only for the indicators "laboratory confirmation" and "clinical cure".

Keywords: Visceral Leishmaniasis; Epidemiology; Spatial Analysis; Study of Time Series; Ecological Studies.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença de distribuição mundial, causada por protozoários do gênero *Leishmania* da família Trypanosomatidae, subdividindo-se em visceral (LV), que acomete órgãos internos e tegumentar americana (LTA) com envolvimento de pele e mucosas. Sua transmissão ocorre ao homem por insetos vetores, flebotomíneos. A LV conhecida popularmente como calazar relaciona-se aos animais domésticos e a LTA aos animais silvestres¹.

A LV apresenta incidência global estimada de 50.000 a 90.000 casos novos anualmente, observando-se maior número de casos no Brasil, África e Índia². Nas Américas, o Brasil concentra o maior número de casos de LV,³ havendo notificações da doença em todas as Unidades da Federação (UF), com predomínio nas regiões Norte e Nordeste (73,01%), seguida da região Sudeste (18,67%)⁴.

O uso de técnicas de análise espacial em saúde pública, por meio do geoprocessamento, permite mapear e descrever a distribuição geográfica de determinada doença, auxiliando a tomada de decisões em políticas públicas de saúde⁵. Além disso, avaliar a distribuição espacial de eventos em diferentes períodos é uma importante ferramenta usada na gestão em saúde, que pode auxiliar na identificação de áreas de risco e de grupos vulneráveis visando priorizá-los nas ações de vigilância e de controle da LV⁶.

A literatura⁷⁻⁹ sobre LV, em grande parte, analisam indicadores epidemiológicos da doença e poucos estudos recentes^{10,11} têm avaliado os indicadores operacionais da LV. Além do mais, limitam-se a análises descritivas, tendência temporal ou distribuição

espacial local/regional^{10,12}. Os indicadores operacionais são utilizados para medir as ações dos profissionais de saúde na assistência e na qualidade dos serviços, permitindo avaliar em que medida uma intervenção contribui para o sucesso de um determinado programa¹³.

Estudo recente realizado no estado do Piauí analisou a tendência temporal e distribuição espacial dos indicadores epidemiológicos e operacionais da LV, no período de 2007 a 2019, apontou tendência crescente para indicador operacional de cura clínica¹¹. Outro estudo recente realizado na cidade de São Luís, no Maranhão, fez uma análise de indicadores epidemiológicos e operacionais anos de 2019 e 2020. Entretanto, a análise dos indicadores operacionais foi meramente descritiva e não contemplou a totalidade destes indicadores¹⁴.

Dessa forma, compreende-se a originalidade desta pesquisa que teve como objetivo analisar a tendência temporal e a espacialização dos indicadores operacionais da LV no Brasil no período de 2010 a 2019, considerando a importância desses indicadores na proposição de políticas de saúde e sua implementação baseada em evidências.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo ecológico misto dos indicadores operacionais dos casos novos confirmados de LV no período de 2010 a 2019, tendo como unidade de análise os 5.570 municípios brasileiros. Esse tipo de desenho contempla uma associação entre tempo e espaço, ou seja, considera as diversas alterações observadas em múltiplos grupos ao longo do tempo e em diferentes locais.

O período escolhido se refere aos 10 anos anteriores à pandemia pela covid-19 instalada no Brasil em 2020, que pode ter influenciado na notificação dos casos, uma vez que a pandemia obrigou os serviços de saúde a direcionar esforços para o controle da doença. Além disso, com a recomendação de quarentena, os municípios interromperam as atividades de atendimento domiciliar, redução do número de coletas¹⁵ e o próprio receio da população de contrair a infecção pelo SARS-CoV-2 ao procurar o serviço de saúde e, conseqüentemente dificuldades na vigilância epidemiológica ativa¹⁶.

O instrumento de coleta de dados utilizado foi a Ficha de investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), o qual é alimentado, essencialmente, pela investigação e notificação de casos de doenças e agravos contidas na lista nacional de doenças de notificação compulsória. O banco de dados é

disponibilizado pelo Ministério da Saúde por meio do sítio eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), acessado por meio da ferramenta Tabnet. Os dados foram coletados no referido sítio eletrônico e extraídos no formato de planilha eletrônica, em 10 de agosto de 2022.

Os indicadores operacionais selecionados, listados no quadro 1, foram calculados conforme definições do Caderno de Indicadores, confeccionado pelo Grupo Técnico de Leishmaniose do Ministério da Saúde¹⁷. Foram escolhidos indicadores operacionais, pois estes permitem analisar e monitorar as atividades para controle da doença e avaliar a qualidade do acompanhamento realizado pelos serviços¹⁸. Calculou-se a média simples das proporções de cada indicador operacional por estado na série temporal.

Quadro 1 - Indicadores Operacionais da leishmaniose visceral

Indicador	Utilidade	Fórmula
Proporção de casos de LV confirmados por critério laboratorial	Avalia de forma indireta a assistência ao paciente. Um maior percentual está relacionado com uma boa capacidade operacional do serviço de laboratório.	Divide-se o número total de casos novos de LV confirmados por critério laboratorial pelo total de casos novos, multiplicando-se o resultado por 100.
Proporção de casos de LV em coinfectados com HIV	Permite analisar variações populacionais, geográficas e temporais e subsidiar processos de planejamento, gestão e avaliação de políticas e ações de saúde direcionadas ao controle da LV.	Divisão entre número total de casos novos de LV em coinfectados com HIV pelo número total de casos novos de LV vezes 100.
Proporção de casos de LV que evoluíram para cura clínica	Relaciona-se com o diagnóstico precoce e o tratamento e acompanhamento adequado dos pacientes com LV. É um indicador que permite avaliar de forma indireta o serviço, bem como a sua organização e a	Calcula-se pela divisão entre número total de casos novos de LV que evoluíram para cura clínica e número total de casos novos de LV vezes 100.

	necessidade de implementação das ações de vigilância e assistência e contribui para avaliar o controle da LV.	
Proporção de casos de LV com evolução ignorada ou em branco	Permite analisar o acompanhamento e encerramento dos casos de LV e impacta nos resultados dos demais indicadores de evolução.	Obtida pela divisão do número total de casos de LV (novos e recidivas) com evolução ignorada ou em branco pelo N° total de casos de LV (novos e recidivas) vezes 100.

Fonte: Caderno de Indicadores de Leishmaniose tegumentar e Leishmaniose Visceral, BRASIL, 2018.

Para avaliação da tendência dos indicadores operacionais de LV, foi considerado o modelo de regressão de Prais-Winsten, o qual assume que os erros são correlacionados serialmente e seguem um processo autorregressivo de primeira ordem.¹⁹ Para ajuste do modelo, os indicadores na escala logarítmica foram considerados como variáveis dependentes, e o ano da série, como variável independente. Esse método possibilita avaliar se as tendências do que se estuda serão crescentes, decrescentes ou estacionárias/estáveis, além de quantificar as taxas de variações anuais. Como é um modelo de regressão na presença de autocorrelação dos erros, sem necessidade de readequar os modelos analisados, as estimativas de tendência tendem a ser mais significativas¹⁹.

Dessa forma, foi possível analisar a tendência, bem como mensurar a porcentagem de modificação de cada série temporal. A tendência foi considerada estável quando o coeficiente de regressão não diferiu de zero (p -valor $> 0,05$). Os dados foram processados no programa Tabwin e analisados no programa STATA, versão 14.0.

Para distribuição espacial, os municípios foram utilizados como unidade de análise. Inicialmente, calculou-se a proporção dos indicadores conforme o Quadro 1 para cada município. Realizou-se análise exploratória da proporção para cada indicador operacional nos municípios brasileiros com a confecção de mapas de distribuição espacial.

Para verificar a existência de autocorrelação espacial dos indicadores, foi calculado o Índice de Moran Global (I), que varia de -1 a +1, sendo que os valores positivos denotam correlação direta, os negativos indicam correlação inversa e o zero

indica ausência de autocorrelação²⁰. Posteriormente, calculou-se o Índice Local de Moran (II) para delimitação dos clusters dos indicadores da LV. Para tal, considerou-se como ponto de corte a média da proporção de cada indicador operacional no período. Adotou-se a matriz de vizinhança por contiguidade do tipo QUENN de primeira ordem, pois foi a que apresentou maior valor do índice de Moran I²⁰.

O Moran II classificou os municípios em função do nível de significância dos valores de seus índices locais em: Alto/alto, Baixo/baixo, Alto/baixo e baixo/alto²⁰. O cluster alto-alto foi formado pelos municípios de proporção elevada de LV e eram cercados por municípios que também apresentavam altas proporções, acima da média. Foram considerados como pertencentes ao cluster de baixo-baixo aqueles municípios que apresentaram proporção de LV abaixo da média para cada um dos indicadores operacionais e eram cercados por municípios que também apresentavam baixas proporções. Os municípios com padrão de autocorrelação baixo - alto e alto - baixo não foram considerados clusters e sim, zonas de transição²⁰.

O cálculo dos índices de autocorrelação espacial global e local, bem como a regressão com incorporação de modelos espaciais globais foram realizados no GeoDa, versão 64 1.14 e a construção dos mapas no software ArcGis PRO, versão 2.9. A projeção cartográfica correspondeu ao Sistema de Coordenadas Geográficas Datum SIRGAS 2000 e a malha municipal foi obtida no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, atualização de 2020.

As informações obtidas para a análise são de domínio público e extraídas do sítio eletrônico do DATASUS, sem a possibilidade de identificação dos indivíduos, não necessitando de aprovação prévia de comitê de ética e realizado em conformidade com as Resoluções nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

No período analisado foram confirmados 33.195 casos novos de LV no Brasil. Por ano, a média da proporção para os casos novos de LV confirmados por critério laboratorial foi de 87,4%. A média da proporção das regiões Norte (91,4% ± 2,6), Centro-Oeste (89,5% ± 2,4) e Sudeste (92,8% ± 1,8%) ficaram acima da média nacional (87,4% ± 1,2). Na análise por UF, o Distrito Federal (95,7% ± 4,5%) teve a maior média da proporção para casos de LV confirmados laboratorialmente. Considerando o indicador coinfeção LV-HIV, a média nacional da proporção foi de 7,7%. A média da proporção

da região Norte ($3,7\% \pm 1,5$) foi abaixo da média do Brasil e o estado do Rio Grande do Norte se destaca com a maior média entre as UF ($19,1\% \pm 8,8$). Em relação à cura clínica, a média nacional ($70,7\% \pm 2,8$) foi inferior às proporções encontradas nas regiões Norte ($75,5\% \pm 4,3$), Centro-Oeste ($77,4\% \pm 4,0$), Sudeste ($79,5\% \pm 3,4$) e Sul ($72,1\% \pm 21,2$). A evolução para a cura, em sua maior proporção, foi observada em Santa Catarina ($91,6\% \pm 20,4$). A média da proporção no Brasil para LV com evolução ignorada ou em branco foi de $13,1\%$. Nas regiões Nordeste ($17,1\% \pm 3,0$) e Sul ($15,4\% \pm 14,1$) a proporção foi menor que a do país ($13,1\% \pm 2,5$). A maior proporção foi observada em UF Rondônia ($60,0\% \pm 54,7$) (Tabela 1).

Tabela 1- Proporção dos casos novos de LV confirmados por critério laboratorial, em coinfeção com HIV, com evolução para cura clínica e com evolução ignorada ou em branco no Brasil, regiões e unidades federativas, 2010-2019

Variáveis	CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL		COINFEÇÃO LV-HIV		CURA CLÍNICA		EVOLUÇÃO IGNORADA OU EM BRANCO	
	Média (DP ^a)	Mín - Máx	Média (DP ^a)	Mín - Máx	Média (DP ^a)	Mín - Máx	Média (DP ^a)	Mín - Máx
Brasil	87,4(1,2)	85,5 - 89,2	7,7(1,7)	5,5 - 11,0	70,7(2,8)	66,6 - 76,5	13,1(2,5)	8,2 - 16,6
Norte	91,4(2,6)	86,3 - 95,0	3,7(1,5)	1,6 - 6,9	75,5(4,3)	68,0 - 82,6	11,0(3,7)	3,6 - 18,6
Rondônia	95,0(11,1)	75,0 - 100,0	-	-	25,0(35,3)	0,0 - 75,0	60,0(54,7)	0,0 - 100,0
Acre	-	-	-	-	-	-	-	-
Amazonas	80,0(44,7)	0,0 - 100,0	-	-	50,0(50,0)	0,0 - 100,0	10,0(22,3)	0,0 - 50,0
Roraima	87,6(13,1)	55,8 - 100,0	0,5(1,5)	0,0 - 5,0	71,2(12,5)	50,0 - 90,0	10,6(8,3)	0,0 - 26,6
Pará	92,7(2,3)	88,8 - 96,4	2,3(1,3)	0,8 - 4,4	66,5(7,5)	54,3 - 73,1	17,5(5,7)	8,1 - 27,2
Amapá	33,3(57,7)	0,0 - 100,0	-	-	-	-	33,3(57,7)	0,0 - 100,0
Tocantins	89,1(5,5)	81,4 - 97,7	6,2(4,0)	2,2 - 14,9	85,8(5,0)	76,0 - 94,0	3,0(1,9)	0,2 - 5,8
Nordeste	83,9(1,7)	81,3 - 86,4	8,1(2,0)	5,9 - 11,7	65,2(3,8)	61,6 - 72,3	17,1(3,0)	12,1 - 20,8
Maranhão	80,3(2,9)	76,2 - 84,6	8,5(2,0)	5,7 - 12,3	59,1(10,2)	43,3 - 73,5	17,6(7,2)	8,5 - 28,6
Piauí	88,3(3,4)	81,5 - 93,5	12,0(4,4)	7,1 - 21,3	49,3(13,3)	33,1 - 71,0	37,9(11,6)	17,9 - 50,9
Ceará	89,7(3,2)	84,0 - 94,2	8,6(3,4)	4,1 - 15,0	72,3(4,8)	64,7 - 78,1	11,6(2,9)	8,1 - 17,5
Rio Grande do Norte	94,7(3,1)	89,5 - 98,9	19,1(8,8)	9,2 - 32,1	74,5(8,9)	62,0 - 86,8	8,4(7,0)	0,8 - 23,9
Paraíba	87,4(4,8)	80,0 - 96,4	11,7(10,9)	2,2 - 34,2	58,0(11,3)	32,1 - 69,6	19,9(7,9)	8,5 - 36,1
Pernambuco	76,8(7,4)	63,9 - 86,6	7,7(4,3)	0,6 - 14,7	72,7(5,8)	65,2 - 81,9	11,7(6,3)	1,5 - 20,3
Alagoas	79,3(13,4)	61,7 - 93,9	5,5(5,7)	0,0 - 16,6	48,9(20,7)	25,0 - 84,8	37,4(21,1)	2,8 - 58,8
Sergipe	93,2(3,0)	88,1 - 96,7	6,6(4,7)	0,0 - 14,0	81,5(6,8)	67,7 - 92,1	3,2(6,3)	0,0 - 20,9
Bahia	76,3(4,5)	68,1 - 84,0	2,2(0,7)	1,0 - 3,5	67,1(7,9)	54,3 - 79,2	17,6(7,6)	8,7 - 30,8
Centro-oeste	89,5(2,4)	85,6 - 92,8	14,5(6,4)	5,8 - 27,7	77,4(4,0)	69,8 - 82,4	6,8(2,6)	3,7 - 12,6
Mato Grosso do Sul	88,3(4,2)	83,6 - 94,5	16,8(7,7)	6,2 - 31,2	80,0(4,2)	73,2 - 86,0	3,3(2,3)	0,7 - 7,1
Mato Grosso	87,1(9,1)	66,6 - 94,7	9,6(6,4)	1,9 - 22,2	66,3(16,2)	33,3 - 88,6	19,3(15,0)	0,0 - 58,3
Goiás	90,2(5,3)	79,4 - 96,0	9,2(5,2)	2,6 - 18,0	70,7(12,2)	39,2 - 82,7	14,6(7,5)	3,7 - 28,1
Distrito Federal	95,7(4,5)	90,0 - 100,0	18,0(12,1)	0,0 - 38,4	75,1(14,3)	40,0 - 88,2	9,2(9,5)	0,0 - 26,9
Sudeste	92,8(1,8)	89,0 - 95,0	8,1(1,5)	6,4 - 10,1	79,5(3,46)	73,6 - 84,2	5,9(2,6)	2,4 - 9,9
Minas Gerais	94,1(2,4)	89,0 - 97,5	7,6(1,9)	4,8 - 10,9	80,4(3,9)	73,7 - 85,2	4,5(3,2)	1,0 - 10,1
Espírito Santo	93,3(11,0)	66,6 - 100,0	7,8(10,0)	0,0 - 28,5	64,3(31,7)	0,0 - 100,0	20,1(17,6)	0,0 - 50,0
Rio de Janeiro	89,8(9,6)	75,0 - 100,0	4,5(7,5)	0,0 - 20,0	50,4(26,4)	0,0 - 80,0	29,1(28,4)	0,0 - 100,0
São Paulo	90,3(3,9)	82,4 - 96,2	9,6(2,8)	6,2 - 15,2	78,5(4,6)	72,2 - 85,5	8,5(2,3)	5,3 - 12,6
Sul	84,3(12,7)	62,5 - 100,0	10,8(14,6)	0,0 - 42,8	72,1(12,2)	37,5 - 100,0	15,4(14,1)	0,0 - 50,0

Paraná	81,8(14,9)	58,3 - 100,0	7,8(14,0)	0,0 - 40,0	49,5(25,3)	0,0 - 80,0	23,8(23,3)	0,0 - 75,0
Santa Catarina	91,6(20,4)	50,0 - 100,0	8,3(20,4)	0,0 - 50,0	91,6(20,4)	50,0 - 100,0	8,3(20,4)	0,0 - 50,0
Rio Grande do Sul	91,6(17,6)	50,0 - 100,0	12,9(21,6)	0,0 - 50,0	86,9(20,6)	50,0 - 100,0	4,1(8,8)	0,0 - 25,0

Fonte: Dados da pesquisa; * Desvio Padrão; Nota: O Acre não confirmou nenhum caso novo de LV no período estudado.

No Brasil observou-se tendência estável para critério laboratorial e tendência de redução na região Norte (coeficiente = -0,003; p-valor < 0,001). Em relação às UF, verificou-se um incremento no percentual de casos confirmados por critério laboratorial nos estados do Maranhão (coeficiente = 0,002; p-valor = 0,006), Piauí (coeficiente = 0,002; p-valor = 0,048), Alagoas (coeficiente = 0,022; p-valor < 0,001), Goiás (coeficiente = 0,007; p-valor < 0,001) e São Paulo (coeficiente = 0,004; p-valor = 0,012) e tendência de redução em Roraima (coeficiente = -0,013; p-valor = 0,024), Tocantins (coeficiente = -0,008; p-valor < 0,001) e Rio de Janeiro (coeficiente = -0,011; p-valor = 0,005). Em relação à coinfeção com HIV, a tendência temporal desse indicador foi crescente no país (coeficiente = 0,020; p-valor = 0,010) e nas regiões Norte (coeficiente = 0,053; p-valor < 0,001) e Centro-Oeste (coeficiente = 0,048; p-valor < 0,001) (Tabela 2). Em relação às UF, houve tendência crescente no Pará (coeficiente = 0,048; p-valor = 0,027), Tocantins (coeficiente = 0,078; p-valor < 0,001), Maranhão (coeficiente = 0,019; p-valor = 0,011), Mato Grosso do Sul (coeficiente = 0,055; p-valor < 0,001) e Distrito Federal (coeficiente = 0,043; p-valor = 0,014) e decrescente na Paraíba (coeficiente = -0,086; p-valor = 0,026). Considerando o critério cura clínica, houve tendência decrescente na região Centro-Oeste (coeficiente = -0,005; p-valor = 0,012). Nos estados do Pará (coeficiente = 0,010; p-valor < 0,001), Alagoas (coeficiente = 0,049; p-valor = 0,005) e Rio de Janeiro (coeficiente = 0,054; p-valor = 0,019) ocorreu tendência de aumento para proporção de cura clínica e decrescente em 10 estados, observando maior declínio no Piauí (coeficiente = -0,033 p-valor = 0,002). Ao analisar a tendência do indicador evolução ignorada ou em branco, observa-se que apenas a região Centro-Oeste (coeficiente = 0,028; p-valor = 0,008) teve tendência de aumento para este indicador. Em relação às UF, observou-se incremento de aumento em seis estados (Tabela 2).

Tabela 2: Tendência da Proporção dos casos novos de LV confirmados por critério laboratorial, em coinfeção com HIV, com evolução para cura clínica e com evolução ignorada ou em branco no Brasil, regiões e unidades federativas, 2010-2019

Variáveis	CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL				COINFEÇÃO LV-HIV			
	Coefficiente	p-valor	Tendência	Taxa de variação (%) (IC _{95%}) ^a	Coefficiente	p-valor	Tendência	Taxa de variação (%) (IC _{95%}) ^a
Brasil	-0,000	0,476	Estável	-	0,020	0,010	Crescente	4,7(1,4; 8,0)
Norte	-0,003	<0,001	Decrescente	-0,8(-1,1; -0,4)	0,053	< 0,001	Crescente	13,1(7,2; 19,4)
Rondônia	0,001	0,914	Estável	-	-	-	-	-
Acre	-	-	-	-	-	-	-	-
Amazonas	-	-	-	-	-	-	-	-
Roraima	-0,013	0,024	Decrescente	-3,1(-5,7; -0,5)	-	-	-	-
Pará	-0,000	0,845	Estável	-	0,048	0,027	Crescente	11,8(1,6; 23,0)
Amapá	-	-	-	-	-	-	-	-
Tocantins	-0,008	<0,001	Decrescente	-1,8(-2,5; -1,2)	0,078	< 0,001	Crescente	19,8(13,6; 26,3)
Nordeste	0,000	0,423	Estável	-	0,017	0,115	Estável	-
Maranhão	0,002	0,006	Crescente	0,6(0,2; 1,0)	0,019	0,011	Crescente	4,5(1,3; 7,9)
Piauí	0,002	0,048	Crescente	0,6(0,0; 1,2)	0,007	0,533	Estável	-
Ceará	-0,001	0,302	Estável	-	0,028	0,224	Estável	-
Rio Grande do Norte	-0,000	0,745	Estável	-	0,036	0,062	Estável	-
Paraíba	0,001	0,673	Estável	-	-0,086	0,026	Decrescente	-18,0(-30,6; -3,1)
Pernambuco	0,007	0,153	Estável	-	-0,043	0,308	Estável	-
Alagoas	0,022	<0,001	Crescente	5,2(3,4; 7,1)	0,066	0,088	Estável	-
Sergipe	-0,002	0,303	Estável	-	0,030	0,196	Estável	-
Bahia	-0,000	0,816	Estável	-	0,014	0,381	Estável	-
Centro-oeste	0,001	0,523	Estável	-	0,048	< 0,001	Crescente	11,7(6,3; 17,4)
Mato Grosso do Sul	-0,000	0,781	Estável	-	0,055	< 0,001	Crescente	13,6(8,2; 19,2)
Mato Grosso	-0,004	0,271	Estável	-	0,036	0,245	Estável	-
Goiás	0,007	<0,001	Crescente	1,8(1,2; 2,4)	0,045	0,168	Estável	-
Distrito Federal	0,002	0,187	Estável	-	0,043	0,014	Crescente	10,5(2,8; 18,8)
Sudeste	-0,000	0,525	Estável	-	0,010	0,193	Estável	-
Minas Gerais	-0,002	0,080	Estável	-	0,017	0,086	Estável	-

Espírito Santo	0,003	0,454	Estável	-	-	-	-	-
Rio de Janeiro	-0,011	0,005	Decrescente	-2,5(-4,0; -0,9)	-	-	-	-
São Paulo	0,004	0,012	Crescente	1,0(0,3; 1,8)	0,002	0,872	Estável	-
Sul	0,002	0,728	Estável	-	-0,060	0,152	Estável	-
Paraná	0,007	0,473	Estável	-	-	-	-	-
Santa Catarina	-0,014	0,401	Estável	-	-	-	-	-
Rio Grande do Sul	0,008	0,545	Estável	-	-	-	-	-
Variáveis	CURA CLÍNICA				EVOLUÇÃO IGNORADA OU EM BRANCO			
	Coeficiente	p-valor	Tendência	Taxa de variação (%) (IC _{95%}) ^a	Coeficiente	p-valor	Tendência	Taxa de variação (%) (IC _{95%}) ^a
Brasil	-0,003	0,100	Estável	-	0,020	0,070	Estável	-
Norte	-0,001	0,347	Estável	-	0,030	0,073	Estável	-
Rondônia	-	-	-	-	-	-	-	-
Acre	-	-	-	-	-	-	-	-
Amazonas	-	-	-	-	-	-	-	-
Roraima	0,002	0,830	Estável	-	-0,054	0,059	Estável	-
Pará	0,010	< 0,001	Crescente	2,4(1,2; 3,5)	0,002	0,851	Estável	-
Amapá	-	-	-	-	-	-	-	-
Tocantins	-0,005	0,027	Decrescente	-1,3(-2,4; -0,1)	0,089	0,053	Estável	-
Nordeste	-0,004	0,224	Estável	-	0,015	0,143	Estável	-
Maranhão	0,012	0,193	Estável	-	-0,037	0,086	Estável	-
Piauí	-0,033	0,002	Decrescente	-7,3(-10,9; -3,6)	0,042	0,017	Crescente	10,2(2,2; 18,9)
Ceará	-0,006	0,002	Decrescente	-1,4(-2,2; -0,7)	0,029	< 0,001	Crescente	7,0(3,9; 10,2)
Rio Grande do Norte	-0,014	0,002	Decrescente	-3,3(-5,0; -1,6)	0,116	< 0,001	Crescente	30,6(19,5; 42,8)
Paraíba	-0,012	0,249	Estável	-	0,005	0,520	Estável	-
Pernambuco	-0,000	0,917	Estável	-	0,024	0,572	Estável	-
Alagoas	0,049	0,005	Crescente	12,1(4,7; 20,1)	-0,142	0,016	Decrescente	-27,9(-43,8; -7,5)
Sergipe	-0,006	0,013	Decrescente	-1,5(-2,5; -0,4)	0,091	0,033	Crescente	23,3(2,8; 48,0)
Bahia	-0,013	0,007	Decrescente	-2,9(-4,8; -1,1)	0,050	0,008	Crescente	12,4(4,0; 21,5)
Centro-oeste	-0,005	0,012	Decrescente	-1,1(-2,0; -0,3)	0,028	0,008	Crescente	6,7(2,2; 11,5)
Mato Grosso do Sul	-0,006	< 0,001	Decrescente	-1,4(-2,0; -0,8)	0,064	0,009	Crescente	16,0(5,0; 28,2)
Mato Grosso	-0,017	< 0,001	Decrescente	-4,0(-5,8; -2,1)	0,039	0,130	Estável	-

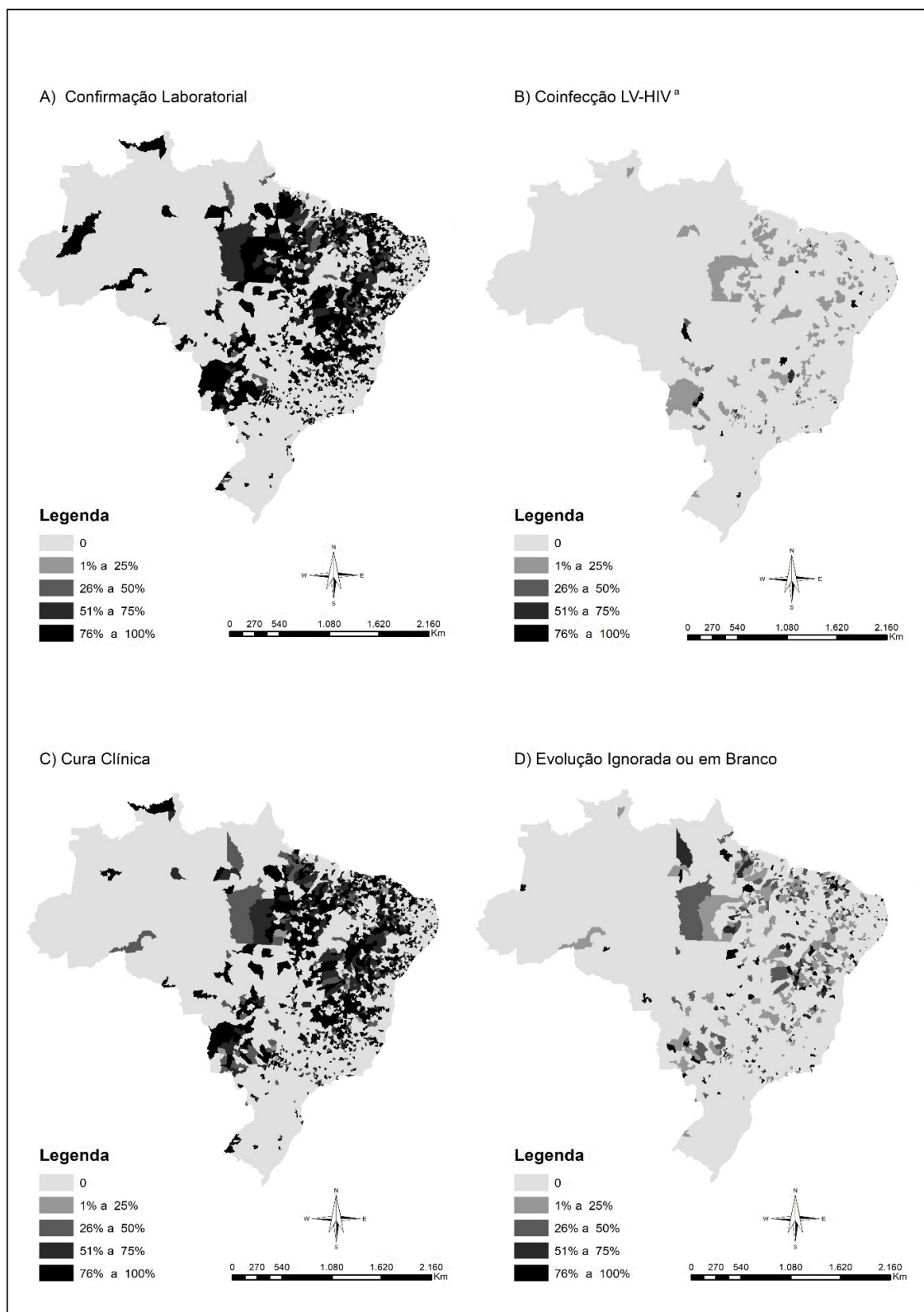
Goiás	0,012	0,179	Estável	-	-0,034	0,070	Estável	-
Distrito Federal	-0,002	0,794	Estável	-	-	-	-	-
Sudeste	-0,002	0,345	Estável	-	0,022	0,449	Estável	-
Minas Gerais	-0,001	0,577	Estável	-	0,027	0,622	Estável	-
Espírito Santo	0,003	0,801	Estável	-	-0,058	< 0,001	Decrescente	-12,6(-14,4; -10,8)
Rio de Janeiro	0,054	0,019	Crescente	13,3(2,7; 25,0)	-0,085	< 0,001	Decrescente	-17,9(-22,3; -13,2)
São Paulo	-0,005	0,013	Decrescente	-1,2(-2,2; -0,3)	0,019	0,082	Estável	-
Sul	-0,011	0,330	Estável	-	-0,033	0,291	Estável	-
Paraná	-0,019	0,165	Estável	-	-0,014	0,669	Estável	-
Santa Catarina	-0,014	0,401	Estável	-	-	-	-	-
Rio Grande do Sul	-0,010	0,496	Estável	-	-	-	-	-

Fonte: Dados da pesquisa; *IC_{95%} = intervalo de confiança de 95%

A distribuição geográfica da proporção de casos de LV confirmados por critério laboratorial, por municípios no Brasil, identificou que a maioria dos municípios apresentaram prevalência entre 76% e 100%. Na distribuição da coinfeção LV-HIV o grupo com prevalência entre 1-25% foi mais prevalente. Em relação à cura clínica, houve uma maior concentração de municípios no grupo de prevalência de 76% a 100%. Na distribuição espacial da proporção de casos de LV com evolução ignorada ou em branco, o grupo com prevalência entre 26% e 50% obteve maior representatividade (Figura A).

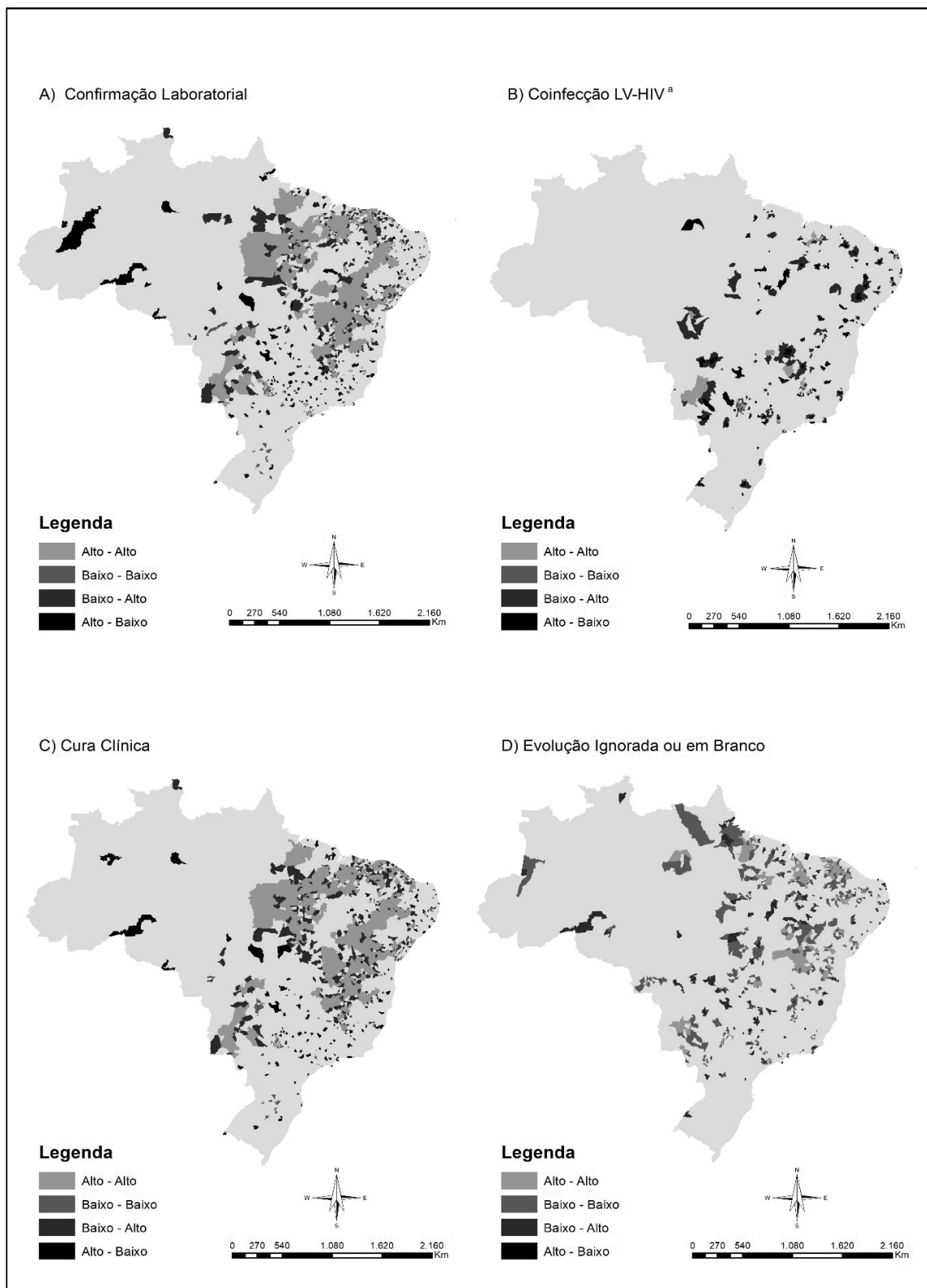
Identificou-se um cluster alto-alto da proporção de casos de LV confirmados por critério laboratorial que reuniu 574 municípios, com média de prevalência de 86,1%. A maioria desses municípios se localiza em estados da região Norte e Nordeste. Sendo seu índice global de Moran igual a 0,302 ($p > 0,0001$). O índice global de Moran (Moran global = 0,045; $p = 0$), dos casos com coinfeção com HIV, identificou que a maioria dos municípios (306) estavam na zona de transição baixo-alto presente nas cinco regiões brasileiras. Em relação à cura clínica, o cluster alto-alto reuniu a maioria dos municípios. No indicador dos casos de LV com evolução ignorada ou em branco, o índice global de Moran, identificou que 392 municípios se concentraram na zona de transição classificados como baixo-baixo (Figura B).

Figura A - Distribuição espacial da proporção dos casos novos de LV por confirmação laboratorial, coinfeção LV-HIV, cura clínica e evolução ignorada ou em branco, por municípios no Brasil, 2010-2019



Fonte: dados da pesquisa; a) LV-HIV = coinfeção Leishmaniose Visceral e Vírus da Imunodeficiência Humana.

Figura B – Mapa de *Clusters* da proporção dos casos novos de LV confirmados por critério laboratorial proporção, coinfeção LV-HIV, cura clínica e evolução ignorada ou em branco, por municípios no Brasil, 2010-2019



Fonte: dados da pesquisa; a) LV-HIV = coinfeção Leishmaniose Visceral e Vírus da Imunodeficiência Humana.

DISCUSSÃO

Esta pesquisa analisou a tendência temporal e a análise espacial da LV no Brasil numa série histórica de 2010-2019, utilizando quatro indicadores operacionais: casos novos de LV confirmados por critério laboratorial, coinfeção LV-HIV, casos que evoluíram para cura clínica e casos (novos e recidivas) registrados com evolução ignorada/branco. As UF Maranhão, Piauí, Alagoas, Goiás e São Paulo apresentaram tendência crescente para confirmação laboratorial. Quanto ao indicador coinfeção LV-HIV, a UF Paraíba apresentou tendência de redução na temporalidade em análise. Na região Centro-Oeste observou-se tendência decrescente para cura clínica, todavia, tendência crescente para registros com evolução ignorada ou em branco. Identificou-se nove UF com tendência decrescente para cura clínica de LV e três UF com tendência decrescente para evolução ignorada/branco.

Sobre a análise espacial, as zonas de transição (baixo-alto e alto-baixo) se distribuíram por todo o Brasil. O índice global de Moran do indicador de coinfeção LV-HIV identificou que a maioria dos municípios estavam na zona de transição baixo-alto e por todo o território brasileiro. Os aglomerados dos municípios da proporção dos casos de LV com evolução para cura clínica foi mais evidente entre os classificados como alto-alto. Quanto à evolução ignorada/branco um considerável número de municípios concentrava-se em zonas de transição de classificação baixo-baixo.

Técnicas de análise espacial são eficazes em epidemiologia no mapeamento de zonas de maior risco e expansão geográfica de doenças, contribuindo na identificação de áreas prioritárias para controle e vigilância²¹. Sobre LV, a espacialização e a identificação de áreas prioritárias suscita evidências e explicações para a proliferação do vetor e da doença^{22,23}. A temperatura é um fator associado ao desenvolvimento do flebotomíneo, bem como áreas montanhosas, locais de solo mais úmido e ambientes de fronteiras são habitats ideais para animais e vetores, gerando um foco endêmico natural neste tipo de localidades e condições climáticas com temperaturas nem tão altas, nem tão baixas^{22,23}.

Estudo⁷ de análise temporal-espacial da LV na Colômbia de 2007-2018 mapeou que além do vetor e seus reservatórios, fatores ambientais, climáticos, atividade extrativista e de migração humana e as múltiplas interações parasita-hospedeiro relacionadas com deficiência nutricional imune somam no surgimento da LV em novas áreas geográficas. Os autores correlacionaram prevalência em adultos em países como Brasil, Nepal e Índia com o aumento de casos indivíduos com HIV e discerniram que além da área geográfica, outros fatores como

variabilidade genética inespecífica, polimorfismo vetorial e condições imunológicas e nutricionais exercem influência sobre a incidência dos casos.

Quanto ao indicador operacional “casos de LV confirmados por laboratório”, para o diagnóstico da LV, o método “ouro” ainda é a demonstração e o isolamento do parasito. Entretanto, os usos destes métodos na investigação epidemiológica levantaram questionamentos por serem invasivos e pouco sensíveis na detecção de infecção oculta ou subclínica²⁴. Nos últimos trinta anos, com a advento e avanços em biologia molecular (métodos indiretos sorológicos e moleculares baseados na técnica de PCR- reação em cadeia de polimerase) mostraram-se como eficazes e importantes ferramentas auxiliares na detecção da LV no Brasil, mais precisamente nas regiões de maior vulnerabilidade social²⁵. O uso de técnicas moleculares pode explicar o aumento da confirmação laboratorial de LV no país e condiz com a análise espacial desta pesquisa que identificou os aglomerados de alto risco (cluster alto-alto) mais evidentes nas regiões Norte e Nordeste brasileiras.

O indicador casos de LV confirmados por laboratório permite avaliar a assistência indireta ao paciente, à medida que o percentual de casos confirmados está relacionado com a capacidade operacional e tecnológica aplicada aos serviços dos laboratórios. Estudo realizado no estado de Pernambuco revelou que a tendência temporal se modificou e apresentou-se de forma linear crescente para casos com diagnóstico confirmado de LV entre 2007-2017²⁶. A descrição acima reflete a dimensão da doença no Brasil e que as políticas públicas precisam ser contínuas no sentido de não reforçar o conceito de doença negligenciada, e sim, elucidar os avanços na detecção e controle da LV.

A coinfeção LV-HIV assumiu tendência crescente no Brasil. Um estudo que avaliou os fatores de risco para óbitos por LV no Ceará entre 2007-2018 apontou a coinfeção com HIV dentre os fatores de risco²⁷. Sabe-se que as medicações antirretrovirais aumentam a capacidade imunológica das pessoas que vivem com HIV²⁸. Ocasionalmente, a baixa adesão à terapia antirretroviral inclui alguns elementos como cronicidade da doença, baixa escolaridade e a não compreensão dos riscos da descontinuidade do tratamento, uso de álcool e drogas ligados às experiências estigmatizantes que a doença traz e a falta de rede de apoio²⁹. Somados a estes fatores, compreende-se e se explica as evidências de tendência ascendente para a coinfeção LV-HIV. Desta forma, a importância da testagem para HIV em pessoas com suspeita ou confirmação de LV implicando em tratamento precoce dessas comorbidades, visto que uma doença pode agravar a outra em meio a tantos fatores de risco²⁹.

Observou-se neste estudo elevado percentual de cura na série estudada. De forma semelhante, um estudo feito no Brasil, no período de 2011 a 2022, também apontou percentual elevado para o indicador operacional de cura clínica (69,7%)⁴. O indicador “evolução ignorada ou em branco” teve proporções baixas neste estudo e tendência decrescente em quatro regiões brasileiras. O estudo ecológico com indicadores epidemiológicos e operacionais da LV¹¹ realizado no Piauí mostrou informações contrárias para estes indicadores. Nele, a proporção de casos com evolução de cura reduzia ao longo da série temporal ao passo que aumentou a frequência de notificações ignoradas/branco. Logo compreende-se que o aumento proporcional de informação ignorada pode contribuir para a redução do índice de cura clínica e vice-versa.

A Organização Pan-Americana de Saúde em 2021 fez um alerta para a falta de informação da evolução clínica da doença nas Américas³⁰. Em 2019, o Brasil teve um percentual de 18,9% de informações faltantes; já em 2021 este percentual subiu para 23,2%^{2,30}. Neste sentido, pode-se inferir que é necessário que o país avance no compromisso de incluir os dados referentes à assistência prestada, pois o acompanhamento e encerramento dos casos de LV impacta nos resultados dos demais indicadores de evolução.

Pesquisas como esta apresentam como limitação a própria natureza dos dados secundários, sujeita a imprecisão de informações, subnotificação, duplicação de dados, erros ou falta de preenchimento de informações. Destaca-se ainda uma limitação proveniente de estudos ecológicos o qual sua generalização aplica-se a grupos populacionais e não a um indivíduo em particular. O Sinan é um sistema com informações oficiais e largamente utilizado em pesquisas científicas, que traz resultados relevantes para subsidiar o planejamento de políticas públicas na proposição de mudanças no cenário epidemiológico de uma determinada região e/ou país.

É necessário que os estados do Brasil sustentem o compromisso com as ações básicas, pois a LV requer um grande esforço técnico, operacional e político para manter o desenvolvimento sistemático das ações de vigilância, prevenção e controle. Logo, é indiscutível a necessidade de melhorar o acesso aos serviços de saúde para o diagnóstico precoce, tratamento, reabilitação, notificação e seguimento adequado dos casos de LV, conforme preconiza o SUS, bem como fortalecer a integração das ações de promoção, comunicação, educação em saúde e mobilização social.

CONCLUSÃO

As análises de tendência e espacial evidenciaram que a LV continua sendo um agravo de saúde em destaque no Brasil e que as políticas públicas no controle da doença devem ser

ampliadas e continuamente fortalecidas. Sob a ótica dos indicadores operacionais analisados, o critério laboratorial de diagnóstico aponta eficácia para os métodos de detecção da LV na série temporal estudada, todavia, a tendência decrescente de cura clínica em poucos estados do Brasil bem como os *clusters* de alto risco para a maioria dos municípios brasileiros refletem para a gravidade da doença, principalmente nas regiões menos desenvolvidas. Ainda que o indicador operacional de evolução ignorada ou em branco tenha classificação “baixo-baixo” em maior proporção de municípios e regiões na análise espacial, o índice global de Moran por municípios identificou que a maioria destes estavam na zona de transição “baixo-alto” para a coinfeção LV-HIV e que a tendência nacional desta coinfeção se mostrou crescente.

REFERÊNCIAS

1. Chiyo L, Dos Santos AG, De Souza AB, Rivas AV, Valle SB, Sevá, AP et al. Cross-sectional spatial and epidemiological analysis of canine visceral leishmaniasis cases in the triple border region, brazil, argentina and paraguay, between 2015 and 2020. *Acta Tropica*, 2023. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106811
2. World Health Organization. Leishmaniasis. 12 jan 2023. Genebra: World Health Organization; 2023 [citado 2023 mar 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
3. Wamai RG, Kahn J, McGloin J, Ziaggi G. Visceral leishmaniasis: a global overview. *Journal of Global Health Science*, 2020; 2(1). doi: doi.org/10.35500/jghs.2020.2.e3
4. Souza SR, Costa AP. Perfil epidemiológico de leishmaniose visceral humana no Brasil entre 2011-2020. *PUBVET*, 2023; 17, 95. doi: 10.31533/pubvet.v17n01a1329
5. Tavares KSR, Oliveira IBN, de Moura A M, Silva MVT, de Oliveira Mendes S, Silveira MB. Análise da distribuição espacial dos casos de leishmaniose tegumentar americana no estado de Goiás. *Diversitas Journal*, 2022; 7(1), 0228-0237. doi: 10.48017/dj.v7i1.1852
6. Chiaravalloti-Neto, Francisco. O geoprocessamento e saúde pública. *Arq Ciênc Saúde*, 2017; 23(4), 01-02.
7. Castillo-Castañeda A, Herrera G, Ayala MS, Fuya P, Ramírez JD. Spatial and temporal variability of visceral leishmaniasis in Colombia, 2007 to 2018. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2021; Jul 7;105(1):144-155. doi:10.4269/ajtmh.21-0103
8. Ribeiro MP, Junior LEA, Alessio AM. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana no estado do Mato Grosso, Brasil-2010 a 2020. *Research, Society and Development*, 2022; 11(12), e68111234114-e68111234114. doi: 10.33448/rsd-v11i12.34114

9. Souza CQG, Leão JCA, Tengaten MB, Santos MVF. Perfil epidemiológico de leishmaniose visceral no município de Redenção-PA. *Research, Society and Development*, 2023; 12(3), e19512340634-e19512340634. doi: 10.33448/rsd-v12i3.40634
10. Cavalcante FRA, de Sousa Cavalcante KK, de Oliveira Moreno J, Flor SMC, Alencar CH. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos, espaciais e temporais no município de Sobral, nordeste do Brasil, 2007-2019. *Journal of Health & Biological Sciences*, 2022; 10(1), 1-8. doi: 10.12662/2317-3206jhbs.v10i1.4370.p1-8.2022
11. Chaves AFCP, Costa IVS, Brito MO, Neto FAS, Mascarenhas MDM. Leishmaniose visceral no Piauí, 2007-2019: análise ecológica de séries temporais e distribuição espacial de indicadores epidemiológicos e operacionais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, 2022; 31, e2021339. doi: 10.1590/S1679-49742022000100013
12. Batista FMDA, Sousa RAD, Aguiar BGA, Ibiapina AB, Albuquerque LPDA, Mendonça VJ ET A. Perfil epidemiológico e tendência temporal da leishmaniose visceral: Piauí, Brasil, 2008 a 2018. *Cadernos de Saúde Pública*, 2021; 37. doi: 10.1590/0102-311X00340320
13. Alencar, OM. Monitoramento e avaliação em Hanseníase: desafios e perspectivas para gestão de qualidade. In: Alves, ED, Ferreira, TL, Ferreira IN. Hanseníase: avanços e desafios [internet]. Brasília: NESPROM, 2014 [citado 2023 abr 22]. p. 171-187. Disponível em:<http://nesprom.unb.br/images/e-books/TICs/hanseniaseseavancoes.pdf>
14. Lages LS, Araújo KKC, Rosário CJRM, Fonseca LS, Bezerra NPC, Bezerra DC et al. Epidemiological survey of human and canine visceral leishmaniasis cases in the municipality of São Luís in the period from 2019 to 2020: Levantamento epidemiológico dos casos de leishmaniose visceral humana e canina no município de São Luís no período de 2019 a 2020. *Concilium*, 2023; 23(3), 820-834. doi: doi.org/10.53660/CLM-873-23B26
15. Bertollo DMB, Soares MMCN. Impacto da Pandemia de Covid 19 nas ações de Vigilância e Controle da Infecção por Leishmaniose Visceral. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2022; 26, 102288. doi: 10.1016/j.bjid.2021.102288
16. Sallas J, Elidio GA, Costacurta GF, Frank CHM, Rohlfs DB, Pacheco FC et al. Decréscimo nas notificações compulsórias registradas pela Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica Hospitalar do Brasil durante a pandemia da COVID -19: um estudo descritivo, 2017 -2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [internet]. 2022; 31. doi:10.1590/S1679-49742022000100011

17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Caderno de Indicadores de Leishmaniose tegumentar e Leishmaniose Visceral [Internet]. Brasília, 2018. Disponível em: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/LTA/Indicadores_Leishmanioses_2018.pdf
18. Souza EAD, Heukelbach J, Oliveira M LWDR, Ferreira, AF, Sena SAD Neto, Raposo MT et al. Baixo desempenho de indicadores operacionais de controle da hanseníase no estado da Bahia: padrões espaço temporais, 2001-2014. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2020; 23.doi: 10.1590/1980-549720200019
19. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2015; 24, 565-576. doi: 10.5123/S1679-49742015000300024
20. Pedrosa, NL, Albuquerque NLS. Análise Espacial dos Casos de COVID-19 e leitos de terapia intensiva no estado do Ceará, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2020; 25, 2461-2468. Disponível em: <http://cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/analise-espacial-dos-casos-de-covid19-e-leitos-de-terapia-intensiva-no-estado-do-ceara-brasil/17556?id=17556>
21. Cruz CDSS, Cardoso DT, Ferreira Júnior CL, Barbosa DS, Carneiro M. Spatial and spatiotemporal patterns of human visceral leishmaniasis in an endemic southeastern area in countryside Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2022; Apr 29,55: e07022021. doi: 10.1590/0037-8682-0702-2021
22. Prestes-Carneiro LE, Daniel LAF, Almeida LC, D'Andrea LZ, Vieira AG, Anjolete IR et al. Spatiotemporal analysis and environmental risk factors of visceral leishmaniasis in an urban setting in São Paulo State, Brazil. *Parasit Vectors*, 2019; May 21, 12(1):251. doi: 10.1186/s13071-019-3496-6
23. Li Y, Luo Z, Hao Y, Zhang Y, Yang L, Li Z et al. Epidemiological features and spatial-temporal clustering of visceral leishmaniasis in mainland China from 2019 to 2021. *Front Microbiol*, 2022; Aug 29;13, 959901. doi: 10.3389/fmicb.2022.959901
24. Parise EV; Maia FSC; Gomes NS; Silva ACP. Death due to visceral leishmaniasis in puerperium in the municipality of Palmas, Tocantins, Brazil. *J. Health Biol Sci*, 2019; 7(3):312-319. doi: 10.12662/2317-3076jhbs.v7i3.2149.p312-319.2019
25. Gazelle PF; Lima DD; Martins KR; Cunha RC. PCR And other genomic techniques applied to veterinary medicine. *Rev foco*, 2023; 16(3), e1226. doi: 10.54751/revistafoco.v16n3-010

26. Buarque S, Maciel HS Júnior, Gomes EA, Cazal C. Prevalence of visceral leishmanioses in Pernambuco: Retrospective study of 11 years. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(6), 28537-28550. doi: doi.org/10.34119/bjhrv4n6-39826
27. Cavalcante KKDS, Almeida CP, Boigny RN, Cavalcante FRA, Correia FGS, Florêncio CMGD et al. Epidemiological and clinical factors associated with lethality from Human Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil, 2007 to 2018. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2022; 64. doi: 10.1590/S1678-9946202264052
28. Menezes EG, Santos SRF, Melo GZS, Torrente G, Pinto AS, Goiabeira YNLA. Fatores associados à não adesão dos antirretrovirais em portadores de HIV/AIDS. *Acta Paulista de Enfermagem*, 2018; 31, 299-304. doi: 10.1590/1982-0194201800042
29. Júnior ADE, Rabêlo PPC, Lopes MVDO, Rodrigues LDS, Lopes CT, Silva RARD. Clinical validation of the nursing diagnosis “Ineffective health self-management” in people living with HIV. *International Journal of Nursing Knowledge*, 2023; 34(1), 13-20. doi: 10.1111/2047-3095
30. Organização Pan-Americana da Saúde. Leishmanioses: informe epidemiológico das Américas [Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde; 2021 [citado 2023 mar 20]. Disponível em: <https://www.paho.org/leishmaniasis>

AGRADECIMENTO

Não se aplica.

Data de entrega dos originais à redação da Revista: 04/06/2023.

5.1 Artigo 2

TENDÊNCIA DAS INTERNAÇÕES POR LEISHMANIOSE VISCERAL NA POPULAÇÃO BRASILEIRA, 2010-2019

(aceito pela Revista de Medicina de Ribeirão Preto... Qualis A4)

Tendência das internações por leishmaniose visceral na população brasileira, 2010-2019

Trend in hospitalizations for visceral leishmaniasis in the Brazilian population, 2010-2019

RESUMO

Introdução: A leishmaniose visceral (LV) é uma doença parasitária grave com potencial evolução para óbito. No Brasil, apresenta elevada incidência, com aproximadamente 3500 casos por ano. **Objetivo:** analisar a tendência das internações por LV no Brasil no período de 2010 a 2019. **Metodologia:** trata-se de um estudo ecológico de séries temporais, utilizando dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Calculou-se a taxa de internação por estado brasileiro para cada ano no período selecionado. A tendência da taxa de internação foi analisada através da regressão de Prais-Winsten, utilizando o Stata 14.0. **Resultados:** No Brasil, foram registradas 24.259 internações por LV entre 2010 e 2019. O menor número de casos ocorreu no estado do Amapá (4 casos), enquanto o maior número ocorreu no estado do Maranhão (3.601 casos). Analisando as taxas de internações por LV, notaram-se as maiores taxas no estado do Tocantins e as menores taxas no Paraná (Tabela 2). Houve tendência crescente da internação hospitalar por LV nos estados Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Rio Grande do Sul e Goiás, e decrescente nos estados de São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e no Distrito Federal. **Conclusão:** A tendência das internações foi crescente em cinco estados do Brasil e decrescente em quatro deles. Os demais estados brasileiros apresentaram tendência estável.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral; Epidemiologia; Estudos de Séries Temporais; Estudos ecológicos.

ABSTRACT

Introduction: Visceral leishmaniasis (VL) is a serious parasitic disease with potential evolution to death. In Brazil, its incidence is high, approximately 3500 cases per year. **Objective:** to analyze the trend of hospitalizations for VL in Brazil from 2010 to 2019. **Methodology:** this is an ecological study of time series using data from the SUS Hospital Information System (SIH/SUS). The hospitalization rate by Brazilian state was calculated for each year in the selected period. The trend in the hospitalization rate was analyzed using Prais-Winsten regression using Stata 14.0. **Results:** In Brazil, 24,259 hospitalizations for VL were recorded between 2010 and 2019. The lowest number of cases occurred in the state of Amapá (4 cases), while the highest number occurred in the state of Maranhão (3,601 cases), the highest hospitalization rates were found in the state of Tocantins and the lowest hospitalization rates in Paraná (Table 2). There was an increasing trend in hospitalization for VL in the states of Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Rio Grande do Sul and Goiás, decreasing in the states of São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul and in the Federal District. **Conclusion:** The trend of hospitalizations was increasing in five states of Brazil and decreasing in four of them. The other Brazilian states showed a stable trend.

Keywords: Visceral Leishmaniasis; Epidemiology; Studies of Time Series; Ecological Studies.

INTRODUÇÃO

Com grande relevância para a saúde pública, a leishmaniose visceral (LV) é uma doença parasitária, e a mais grave dentre os tipos de leishmanioses, visto que suas complicações têm potencial evolução para o óbito¹. Presente nos cinco continentes, possui incidência de 50.000 a 90.000 casos novos no mundo anualmente, sendo mais evidente no Brasil, na Índia, no Sudão, no Sudão do Sul, na Etiópia e no Quênia^{2,3}. Na América Latina, o maior número de casos ocorre no Brasil⁴. No Brasil, sua relevância consiste em sua elevada incidência, considerando que, em média, são registrados aproximadamente 3.500 casos por ano, com taxa de incidência de 2.0 casos/100.00 habitantes⁵.

A LV é uma das doenças tropicais negligenciadas (DTNs) priorizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o desenvolvimento de estratégias destinadas a prevenir, controlar e reduzir o ônus da doença, tanto o ônus direto de morbimortalidade, quanto o social e financeiro induzido pela doença, alimentando o ciclo da pobreza⁶. No Brasil, concentra-se nas regiões de maior vulnerabilidade social, onde encontra alicerce, em virtude da persistência de sua endemicidade^{7,8}. Antes considerada uma doença tipicamente rural, a LV tem se ampliado para áreas urbanas, consolidando-se como um crescente problema de saúde pública em expansão geográfica no país^{9,10}.

Apesar dos esforços internacionais para o combate e eliminação, as DTNs, incluindo a LV, persistem¹¹ e levam a números significativos de hospitalização por causas evitáveis, maior permanência e elevados custos com despesas hospitalares^{12,13}, representando um oneroso problema de saúde para o Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁴. Em estudo recente, Lima e colaboradores¹⁵ observaram um total de 24.257 internações por LV, com predomínio na região Nordeste. Outro estudo que estimou os custos da LV no Brasil, em 2014, mostrou que o custo com a doença foi de US\$ 14.190.701,50. Além disso, apontou que, do total de custos médicos, a maioria esteve associada à hospitalização¹⁶.

Embora se reconheça que há necessidade de atenção global para a magnitude das DTNs, como a LV, lacunas importantes a respeito da morbidade hospitalar persistem¹⁷. Outrossim, a carga dessas doenças é subestimada, principalmente em áreas endêmicas e que apresentam dificuldade a acesso aos serviços de saúde. Logo, o conhecimento de padrões dos casos que requerem hospitalização é relevante para identificar lacunas no acesso ao diagnóstico precoce, à prevenção e ao acompanhamento das comorbidades.

Esses aspectos reforçam a importância de desenvolver pesquisas relacionadas à internação por LV, pois favorecem formulações de políticas para o desenvolvimento e a implementação de ações mais efetivas e integradas, voltadas para acompanhamento e controle/eliminação das DTNs^{17,18}, considerando-se territórios prioritários, que vivenciam situações de vulnerabilidade e desigualdades sociais, com vista ao alcance da equidade no âmbito do SUS.

Em decorrência de sua elevada incidência e ampla distribuição, a LV apresenta um cenário desafiador para os programas nacionais e regionais de vigilância e controle. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar a tendência das internações por LV no Brasil no período de 2010 a 2019. Adicionalmente, calcularam-se as taxas de internação por estado com o objetivo de analisar quais estados mais internam no Brasil e, conseqüentemente, contribuem com maior carga da doença para o SUS.

MÉTODO

Realizou-se um estudo ecológico de séries temporais, analisando todas as internações de LV, por estado brasileiro, no período de 2010 a 2019.

A coleta de dados foi realizada através dos sistemas de informações do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), utilizando as internações disponibilizadas do Sistema de Internações Hospitalares (SIH), acessadas por meio da ferramenta Tabnet, e a população residente originária do Censo do ano 2010, fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

O Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) é uma importante ferramenta de análise epidemiológica sobre hospitalizações. Embora restrito aos serviços que oferecem assistência pública, esse sistema fornece dados que, gradativamente utilizados, subsidiam análises que extrapolam o âmbito dos custos financeiros e possibilitam conhecer o comportamento epidemiológico das internações hospitalares^{19,20}.

Para o cálculo do coeficiente de internação, utilizou-se como numerador o número de internações hospitalares por LV custeados pelo SUS, e, como denominador, a população residente no mesmo local e período considerado, multiplicada por 100 mil.

Para avaliação da tendência dos coeficientes de internação por LV, foi considerado o modelo de regressão de Prais-Winsten, o qual assume que os erros são correlacionados serialmente e seguem um processo autorregressivo de primeira ordem²¹. Para ajuste do modelo, os indicadores na escala logarítmica foram considerados como variáveis dependentes, e o ano da série, como variável independente. Esse método possibilita avaliar se as tendências do que se estuda serão crescentes, decrescentes ou estacionárias/estáveis, além de quantificar as taxas de variações anuais. Como é um modelo de regressão na presença de autocorrelação dos erros, sem necessidade de readequar os modelos analisados, as estimativas de tendência tendem a ser mais significativas²¹.

Dessa forma, foi possível analisar a tendência, bem como mensurar a porcentagem de modificação de cada série temporal. A tendência foi considerada estável quando o coeficiente de regressão não diferiu de zero (p -valor $> 0,05$). Os dados foram processados no programa Tabwin e analisados no programa STATA, versão 14.0.

As informações obtidas para a análise são de domínio público e extraídas do sítio eletrônico do DATASUS, sem a possibilidade de identificação dos indivíduos, não necessitando de aprovação prévia do comitê de ética e realizado em conformidade com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, Brasil.

RESULTADOS

No Brasil, foram registradas 24.259 internações por LV entre 2010 e 2019. O menor número de casos ocorreu no estado do Amapá (4 casos), enquanto o maior número ocorreu no estado do Maranhão (3.601 casos) (Tabela 1).

Tabela 1: Internação por leishmaniose visceral no Brasil, por estado e ano de notificação, 2010-2019

Variáveis	Ano									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Estados	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Rondônia	0	1	0	3	0	0	1	0	2	1
Acre	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Amazonas	0	0	1	2	0	0	0	1	1	4
Roraima	10	11	5	15	18	22	38	28	14	11
Pará	156	227	165	161	153	157	167	258	372	241
Amapá	1	0	3	1	1	0	0	0	0	0
Tocantins	237	315	260	198	142	125	170	148	225	172
Maranhão	221	238	221	524	432	406	337	463	457	284
Piauí	158	169	147	186	218	218	167	181	207	138
Ceará	311	299	237	297	403	393	282	264	300	174
Rio Grande do Norte	66	78	68	59	84	57	46	48	69	56
Paraíba	27	37	19	32	42	31	36	47	34	35
Pernambuco	42	60	57	56	109	110	78	137	135	154
Alagoas	23	25	17	20	29	33	28	36	69	45
Sergipe	90	66	55	51	42	58	45	68	83	53
Bahia	219	219	184	174	316	233	149	186	219	152
Minas Gerais	344	331	231	213	227	320	442	608	336	201
Espírito Santo	1	2	2	0	1	4	9	13	9	2
Rio de Janeiro	1	0	6	5	5	3	4	7	3	5
São Paulo	162	124	166	135	108	121	118	129	119	89
Paraná	3	1	1	2	2	1	4	1	4	1
Santa Catarina	5	1	2	0	1	2	2	3	1	2
Rio Grande do Sul	2	2	0	2	3	0	2	5	5	2
Mato Grosso do Sul	218	160	167	122	100	70	53	68	56	56
Mato Grosso	45	44	32	30	12	16	15	9	11	12
Goiás	40	38	27	40	35	39	41	52	61	45
Distrito Federal	16	22	18	18	18	12	16	14	12	9

Analisando as taxas de internações por LV, notaram-se as maiores taxas no estado do Tocantins e a menor no Paraná (Tabela 2).

Ao longo dos anos, a taxa de internação por LV nos estados foi semelhante, com variações inferiores a 2%, exceto em Mato Grosso do Sul e Tocantins, onde a oscilação foi mais de 4% de 2010 a 2019.

Tabela 2: Taxa de internação da leishmaniose visceral no Brasil, por estado e ano de notificação, 2010-2019

Variáveis	Ano									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Estados	TI*(%)	TI(%)	TI(%)	TI(%)	TI(%)	TI(%)	T*(%)	TI(%)	TI(%)	TI(%)
Rondônia	0,06	0,00	0,06	0,19	0,00	0,00	0,06	0,00	0,12	0,06
Acre	0,00	0,00	0,13	0,13	0,13	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00
Amazonas	0,00	0,00	0,02	0,05	0,00	0,00	0,00	0,02	0,02	0,11
Roraima	2,21	2,44	1,10	3,32	3,99	4,88	8,43	6,21	3,10	2,44
Pará	2,05	2,99	2,17	2,12	2,01	2,07	2,20	3,40	4,90	3,17
Amapá	0,14	0,00	0,44	0,14	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tocantins	17,13	22,76	18,79	14,31	10,26	9,03	12,28	10,69	16,26	12,43
Maranhão	3,36	3,61	3,36	7,96	6,57	6,17	5,12	7,04	6,95	4,31
Piauí	5,06	5,41	4,71	5,96	6,99	6,99	5,35	5,80	6,63	4,42
Ceará	3,67	3,53	2,80	3,51	4,76	4,64	3,33	3,12	3,54	2,05
Rio Grande do Norte	2,08	2,46	2,14	1,86	2,65	1,79	1,45	1,51	2,17	1,76
Paraíba	0,71	0,98	0,50	0,84	1,11	0,82	0,95	1,24	1,16	0,92
Pernambuco	0,47	0,68	0,64	0,63	1,23	1,25	0,88	1,55	1,53	1,75
Alagoas	0,73	0,80	0,54	0,64	0,92	1,05	0,89	1,15	2,21	1,44
Sergipe	4,35	3,19	2,65	2,46	2,03	2,80	2,17	3,28	4,01	2,56
Bahia	1,56	1,56	1,31	1,24	2,25	1,66	1,06	1,32	1,56	1,08
Minas Gerais	1,75	1,68	1,17	1,08	1,15	1,63	2,25	3,10	1,71	1,02
Espírito Santo	0,02	0,05	0,05	0,00	0,02	0,11	0,25	0,36	0,25	0,05
Rio de Janeiro	0,00	0,00	0,03	0,03	0,03	0,01	0,02	0,04	0,01	0,03
São Paulo	0,39	0,30	0,40	0,32	0,26	0,29	0,28	0,31	0,28	0,21
Paraná	0,02	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,03	0,00	0,03	0,00
Santa Catarina	0,08	0,01	0,03	0,00	0,01	0,03	0,03	0,04	0,01	0,03
Rio Grande do Sul	0,01	0,01	0,00	0,01	0,02	0,00	0,01	0,04	0,04	0,01
Mato Grosso do Sul	8,90	6,53	6,81	4,98	4,08	2,85	2,16	2,77	2,28	2,28
Mato Grosso	1,14	1,44	1,05	0,98	0,39	0,52	0,49	0,29	0,36	0,39
Goiás	0,66	0,63	0,44	0,66	0,58	0,64	0,68	0,86	1,01	0,74
Distrito Federal	0,62	0,85	0,70	0,70	0,70	0,46	0,62	0,54	0,46	0,35

* TI (%) - Taxa de internação

Houve tendência crescente da internação hospitalar por LV nos estados da Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Rio Grande do Sul e Goiás, e decrescente nos estados de São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e no Distrito Federal (Tabela 3).

A maior taxa de crescimento (14,65%) dos casos de internação por LV ocorreu em Pernambuco (Coef = 0,059; p-valor<0,001), enquanto a maior taxa de decréscimo (-16,58%) ocorreu no estado do Mato Grosso (Coef = -0,078; p-valor<0,001) (Tabela 3).

TABELA 3 - Tendência da internação por leishmaniose visceral no Brasil, por estado, 2010 a 2019

Estados	Coefficiente	p-valor	Tendência	Taxa de variação(%)
Rondônia	-	-	-	-
Acre	-	-	-	-
Amazonas	0,007	0,803	Estável	-
Roraima	0,026	0,452	Estável	-
Pará	0,024	0,129	Estável	-
Amapá	-0,015	0,887	Estável	-
Tocantins	-0,020	0,233	Estável	-
Maranhão	0,023	0,170	Estável	-
Piauí	0,002	0,783	Estável	-
Ceará	-0,015	0,282	Estável	-
Rio Grande do Norte	-0,014	0,119	Estável	-
Paraíba	0,023	0,020	Crescente	5,46 (1,07; 10,05)
Pernambuco	0,059	<0,001	Crescente	14,65 (10,46; 19,01)
Alagoas	0,047	0,004	Crescente	11,62 (4,83; 18,85)
Sergipe	-0,008	0,554	Estável	-
Bahia	-0,009	0,332	Estável	-
Minas Gerais	-0,009	0,727	Estável	-
Espírito Santo	0,076	0,141	Estável	-
Rio de Janeiro	0,045	0,190	Estável	-
São Paulo	-0,017	0,007	Decrescente	-3,91 (-6,36; -1,40)
Paraná	0,021	0,130	Estável	-
Santa Catarina	-0,008	0,640	Estável	-
Rio Grande do Sul	0,033	0,044	Crescente	8,09 (0,28; 16,5)
Mato Grosso do Sul	-0,069	<0,001	Decrescente	-14,84 (-19,34; -10,09)
Mato Grosso	-0,078	<0,001	Decrescente	-16,58 (-22,03; -10,74)
Goiás	0,021	0,023	Crescente	5,10 (0,90; 9,47)
Distrito Federal	-0,030	0,001	Decrescente	-6,79 (-9,57; -3,92)

DISCUSSÃO

Estudo que analisou determinantes para a ocorrência da LV vinculados às condições de vulnerabilidade identificou que houve correlação entre maiores incidências de LV e piores condições de vida²².

Analisou-se a tendência temporal das internações por LV no Brasil numa série histórica de 2010-2019. Em números absolutos, o Maranhão é o estado que mais interna no país. Verificou-se também que a maior taxa de internação foi no estado do Tocantins. Nos estados da Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Rio Grande do Sul e

Goiás, a tendência foi crescente; nos estados de São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e no Distrito Federal, decrescente.

Lima e demais autores¹⁵, em análise dos indicadores epidemiológicos da LV no Brasil, no período de 2010 a 2019, observaram que houve maior hospitalização no Nordeste. Em confluência, Lucena e Medeiros²³, ao analisarem uma série de casos no nordeste brasileiro, afirmaram que Ceará, Bahia e Piauí concentram, junto ao Maranhão, a totalidade dos casos de LV. Acredita-se que esse destaque para o Maranhão seja em decorrência da influência geográfica da região amazônica, visto que possui fatores que podem contribuir, como ambiente propício à transmissão da doença somados à pobreza, pressão antrópica sobre o ambiente e à ocupação desordenada dos espaços, falta de saneamento, entre outros²⁴. Outros autores sustentam a tese de que os casos de LV no Brasil têm distribuição cíclica e sua variação depende da localidade, e sugerem que o fenômeno El Niño contribua para tal variante cíclica²⁵.

Outro fator que, possivelmente, relaciona-se com a maior ocorrência de casos de LV e maiores internações, seria o fato de que esses locais estão situados nas regiões mais empobrecidas, com menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país, visto que o Maranhão ocupa a última posição no índice geral no ranking de IDH divulgado pelo IBGE²⁶. Tal fato corrobora o estudo designado “Mapa da Nova Pobreza”, desenvolvido pela Fundação Getúlio Vargas Social, a partir de dados disponibilizados pela Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNADC), divulgada pelo IBGE, no qual divulgou que a UF com a maior proporção de pobres (57,90%) é o estado do Maranhão²⁷.

Além disso, a leishmaniose é uma doença de grande destaque para elevado número de hospitalizações mundialmente, especialmente a do tipo visceral, tendo como condições mais frequentes para internações anemia, histórico de cirurgia e diabetes²⁸. No Brasil, em 2014, 40% dos custos diretos por despesas médicas dispensados para LV estiveram associados à hospitalização¹⁶.

Neste estudo, o estado do Tocantins apresentou grande volume de internações que, possivelmente, pode ser explicado por ser referência para doenças tropicais, pois possui, na cidade de Araguaína, hospital de referência em doenças tropicais, além de ser referência para pacientes dos estados vizinhos (Maranhão e Pará)²⁹. Além disso, as características do bioma amazônico e do cerrado exercem forte influência na pluviosidade e umidade do estado, contribuindo para a incidência da LV. Neste sentido, Mendes et al. (2016)³⁰ encontraram associação positiva entre a proliferação da LV e a precipitação, afirmando que, quanto mais meses com chuva, maiores eram as internações da doença nos meses subsequentes, uma vez que o período chuvoso propicia a longevidade e proliferação dos vetores, pois grande parte do desenvolvimento de alguns mosquitos transmissores advém da água parada.

Em relação à tendência da internação na série estudada, observou-se que três estados da região nordeste (Alagoas, Paraíba e Pernambuco), um do centro-oeste (Goiás) e um do sul (Rio Grande do Sul) mostraram tendência de aumento para as internações hospitalares por LV.

Estudo que verificou a influência das mudanças climáticas na proliferação das leishmanioses no Brasil, em três períodos, 2010-2039, 2040-2079 e 2080-2100 estimou um aumento de 15% anual das internações por leishmaniose em quase todas as regiões do Brasil, em especial, no Sul e no Nordeste, exceto no Centro-Oeste³⁰. Entretanto, um estudo realizado no estado do Piauí, Nordeste, no período de

2003 a 2018, ao analisar a magnitude das internações por DTNs, incluindo LV, mostrou que a tendência temporal foi de redução nas taxas de internações hospitalares³¹.

Embora estabilidade e redução sejam pontos positivos, o elevado número de internações por LV alerta que as medidas devem ser aprimoradas, pois há um custo para o SUS, haja vista que as hospitalizações oneram o sistema de saúde. Isso pode ser evitado a partir da proposição de políticas públicas voltadas à prevenção da leishmaniose, impedindo o agravamento daqueles acometidos pela doença³². Neste sentido, Teixeira e colaboradores³³, em estudo sobre o impacto das deficiências do saneamento básico sobre a saúde pública do Brasil no período de 2001 a 2009, enfatizaram que o gasto médio anual com internações hospitalares de doenças, incluindo a LV, relacionadas ao saneamento básico inadequado foi 3,33% do gasto total do SUS.

Nesta pesquisa, encontrou-se tendência decrescente nos estados de São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e no Distrito Federal. Lima e demais autores¹⁵, no período de 2010 a 2019, analisaram os indicadores epidemiológicos da LV no Brasil, e apontaram que o número de hospitalizações por LV da região sudeste perde para a região nordeste.

Como limitação, é importante considerar que o Sistema de Informações Hospitalares do SUS é uma ferramenta de análise epidemiológica restrita aos serviços que oferecem assistência pública, o que significa que o quantitativo de internações por LV é maior ao se somar com as internações em unidades privadas. Outra limitação refere-se à subnotificação desse agravo de saúde, seja pela falta de capacitação ou de expertise na notificação correta nos hospitais ou até mesmo pela resistência da própria família em assumir a condição de saúde de seus entes por preconceito e estigma que ainda existem na sociedade quando se trata de LV.

CONCLUSÕES

O estudo da tendência temporal das internações por LV mostrou que, nos estados da Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Rio Grande do Sul e Goiás, a tendência foi crescente; nos estados de São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e no Distrito Federal, a tendência apresentou-se decrescente; e nos demais estados, a tendência das internações por LV foi estável.

Mediante o exposto, a LV é considerada uma doença que continua sendo negligenciada e que tem um importante impacto na saúde pública no Brasil, que carece do apoio político, dos profissionais de saúde e da sociedade como um todo. A pesquisa também sugere a realização de mais estudos para conhecimentos dos reais impactos para saúde pública brasileira que permitirão tratar a LV não só como uma doença, mas também como um problema com uma questão social que necessita de soluções coletivas.

REFERÊNCIAS

1. Monteiro NP, Costa RTM, Fonseca PCC, Dos Santos GKC, Pontes CDN, Maneschy RB, et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral na região do baixo Tocantins/PA. *Rev Ibero-Americana de Ciências Ambientais*. 2020; 11(6): 224-233. <https://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2020.006.0019>

2. Batista FMDA, Sousa RAD, Aguiar BGA, Ibiapina AB, Albuquerque LPDA, Mendonça VJ, et al. Perfil epidemiológico e tendência temporal da leishmaniose visceral: Piauí, Brasil, 2008 a 2018. *Cad Saúde Pública*. 2021; 37.
3. Cavalcante FRA, De Sousa Cavalcante KK, De Oliveira Moreno J, Flor SMC, Alencar CH. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos, espaciais e temporais no município de Sobral, nordeste do Brasil, 2007-2019. *J Health Biol Sci*. 2022; 10 (1): 1-8. <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v10i1.4370.p1-8.2022>
4. Wamai RG, Kahn J, McGloin J, Ziaggi G. Visceral leishmaniasis: a global overview. *J Glob Health Sci*. 2020; 2 (1). doi: 10.35500/jghs.2020.2.e3
5. Brasil, Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da leishmaniose visceral [internet]. Brasil: ministério da saúde, 2022. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/situacao-epidemiologica-da-leishmaniose-visceral>
6. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. OMS lança plano de 10 anos para acabar com sofrimento causado por doenças tropicais negligenciadas. <https://www.paho.org/pt/noticias/29-1-2021-oms-lanca-plano-10-anos-para-acabar-com-sofrimento-causado-por-doencas-tropicais>. Acesso em 21 abr.2023.
7. Ribeiro CJN, Santos AD, Lima SVMA, Silva ER, Ribeiro BVS, Duque AM, et al. Space-time risk cluster of visceral leishmaniasis in Brazilian endemic region with high social vulnerability: an ecological time series study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009006. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009006>
8. Brasil, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Doenças negligenciadas no Brasil: vulnerabilidade e desafios. In: Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, organizador. *Saúde Brasil 2017: uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos objetivos de desenvolvimento sustentável*. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. p. 99-141.
9. Barbosa IR. Leishmaniose visceral humana no município de Natal-RN: análise clínico-epidemiológica e espacial. *Rev Ciênc Plur*. 2016;2(1):89-101. <https://doi.org/10.21680/2446-7286.2016v2n1ID8559>
10. Reis LLD, Balieiro AADS, Fonseca FR, Gonçalves MJF. Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climáticos e ambientais no estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014. *Cad Saúde Pública*. 2019; 35. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00047018>
11. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). *Objetivos de desenvolvimento sustentável: PNUD Brasil, 2020*. Brasília: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento; 2020.
12. Martins-Melo FR, Carneiro MA, Ramos Jr AN, Heukelbach J, Ribeiro ALP, Werneck GL. The burden of neglected tropical diseases in Brazil, 1990-2016: a subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 2:e0006559. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006559>

13. Coutinho ZF, Wanke B, Travassos C, Oliveira RM, Xavier DR, Coimbra CEA. Hospital morbidity due to paracoccidioidomycosis in Brazil (1998-2006). *Trop Med Int Health*. 2015;20:673-80. <https://doi.org/10.1111/tmi.12472>
14. Boelaert M, Meheus F, Robays J, Lutumba P. Aspectos socioeconômicos de doenças negligenciadas: doença do sono e leishmaniose visceral. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010; 104: 535-42. <https://doi.org/10.1179/136485910X12786389891641>
15. De Lima RG, Mendonça TM, Mendes T da S, Menezes MVC. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2010 a 2019. REAS [Internet]. 13 abr. 2021 [citado 2ago.2023];13(4):e6931. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6931>
16. Carvalho IPSF, Peixoto HM, Romero GAS, De Oliveira MRF. Cost of visceral leishmaniasis care in Brazil. *Trop Med Int Health*. 2017; 22(12):1579-89. <https://doi.org/10.1111/tmi.12994>
17. Sodahlon Y, Ross DA, McPhillips-Tangum C, Lawrence J, Taylor R, McFarland DA, et al. Building country capacity to sustain NTD programs and progress: a call to action. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008565. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008565>
18. Fonseca BP, Albuquerque PC, Zicker F. Neglected tropical diseases in Brazil: lack of correlation between disease burden, research funding and output. *Trop Med Int Health*. 2020; 25:1373-84. <https://doi.org/10.1111/tmi.13478>
19. Tomimatsu MFAI, Andrade SM, Soares DA, Mathias TAF, Sapata MPM, Soares DFPP, et al. Qualidade da informação sobre causas externas no Sistema de Informações Hospitalares. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(3):413-20; <https://doi.org/10.1590/S0034-89102009005000019>
20. Melione LPR, Mello-Jorge MHP. Gastos do sistema único de saúde com internações por causas externas em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(8):1814-24. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008000800010>
21. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol serv saúde*, 2015;24:565-76. doi: 10.5123/S1679-49742015000300024
22. Toledo CRS, Almeida AS, Chaves SAM, Sabroza PC, Toledo LM, Caldas JP. Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. *Rev Saúde Pública*. 2017;51:49. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006532>
23. Lucena RV, Medeiros JS. Caracterização epidemiológica da leishmaniose visceral humana no nordeste brasileiro entre 2010 e 2017. *J Biol Phar Agric Management*. 2018;14(4):285-93.
24. Garcês Junior AR, Brasil GVDS, Ferreira LC, Rodrigues ZMR, Aquino Júnior J. Análise dos casos de leishmaniose visceral utilizando técnicas de geoprocessamento. *J health inform*. 2016; 929-38.

25. De Oliveira ML, Nascimento LS, De Carvalho EA, Machado FDA. Análise epidemiológica da leishmaniose visceral no estado do Tocantins no período de 2007 a 2017. *Rev epidemiol controle de infecç.* 2019;9(4): 316-22. <https://doi.org/10.17058/.v9i4.13743>
26. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010.
27. Neri, Marcelo C. “Mapa da Nova Pobreza”, Marcelo Neri – 40 págs., Rio de Janeiro, RJ – junho/2022 - FGV Social. Disponível em: <https://cps.fgv.br/MapaNovaPobreza>
28. Herrador Z, Gherasim A, Jimenez BC, Granados M, San Martín, JV, Aparicio, P. Epidemiological changes in leishmaniasis in Spain according to hospitalization-based records, 1997–2011: raising awareness towards leishmaniasis in non-HIV patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(3):e0003594. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003594>
29. Silva LPN, D’caminha MKM, Neto DNN, Lopes DIS. Doenças tropicais negligenciadas: panorama de incidência e internações hospitalares antes e pós-pandemia da covid-19 no estado do Tocantins. *J N T.* 2022;1(39).
30. Mendes CS, Coelho AB, Féres JG, Souza ECD, Cunha DAD. Impacto das mudanças climáticas sobre a leishmaniose no Brasil. *Ciênc Saúde Colet.* 2016;21:263-72. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015211.03992015>
31. Brito SPDS, Lima MDS, Ferreira AF, Ramos Jr AN. Hospitalizações por doenças tropicais negligenciadas no Piauí, Nordeste do Brasil: custos, tendências temporais e padrões espaciais, 2001-2018. *Cad Saúde Pública.* 2022;38:e00281021. <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT281021>
32. Reis ACSM, Borges DPL, D’Ávila VGFC, Barbosa MS, Ternes YMF, Santiago SB, et al. O cenário de políticas públicas do Brasil diante do quadro das doenças negligenciadas. *Saúde Ciênc Ação [Internet].* 2017 [cited 2017 Jul 27]; 3 (1): 99-107. Disponível em: http://revistas.unifan.edu.br/ind_ex.php/RevistaICS/article/viewFile/237/179
33. Teixeira JC, Oliveira GSD, Viali ADM, Muniz SS. Estudo do impacto das deficiências de saneamento básico sobre a saúde pública no Brasil no período de 2001 a 2009. *Eng Sanit Ambient.* 2014;19:87-96.

REFERÊNCIAS

- ALVAR, J; VÉLEZ, ID; BERN, C et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS One**. 2012; 7(5): e35671. doi:10.1371/journal.pone.0035671.
- ALVARENGA, D. G; ESCALDA, P. M. F; COSTA, A. S. V; MONREAL, M. T. F. D. (2010). Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 43(2), 194-197. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000200017>
- AMORA, S. S. A. et al. Sandflies (Psychodidae: Phlebotominae) survey in an urban transmission area of visceral leishmaniasis, Northeastern Brazil. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, v.19, n. 4, p. 233-237, Dec. 2010.
- ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiol. Serv Saúde**, v.24, n.3, 2015. p. 565-576. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n3/2237-9622-ress-24-03-00565.pdf>>. Acesso em: 4 mai 2022.
- AQUINO JUNIOR, J. **A dengue em área de fronteira internacional: riscos e vulnerabilidades na tríplice fronteira de foz do Iguaçu**. 2013.188f. Tese (Doutorado em Geografia) – Universidade Federal do Paraná, 2013.
- AQUINO, D. M. C. **Infecção por L. (L.) chagasi e associação entre anticorpos anti-saliva da Lutzomyia longipalpis e o teste cutâneo anti-leishmania em crianças residentes em áreas endêmicas de leishmaniose visceral, na ilha de São Luís - MA**. 2007. Tese (Doutorado) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2007.
- ARIAS, JR; MONTEIRO, OS; ZICKER, F. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil. **Emerging Infectious Diseases** 1996;2:145-6.
- ASHFORD RW. As leishmanioses como zoonoses emergentes e ressurgindo. **Int J Parasitol**. 2000 Nov;30(12-13):1269-81. doi: 10.1016/s0020-7519(00)00136-3. 11113254.
- BADARÓ, R.; FALCOFF, E.; BADARÓ, F. S. et al. Treatment of Visceral Leishmaniasis with pantavalent antimony and interferon gamma. **N. Engl. J. Med.**, v. 322, p. 16-21, 1990. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199001043220104>. Acesso em: ago 2022.
- BANULS, AL; HIDE, M; PRUGNOLLE, F. Leishmania and the Leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. **Adv Parasitol**, 64:1-109, 2007.
- BARATA, R. A. et al. Controle da leishmaniose visceral no município de Porteirinha, estado de Minas Gerais, no período de 1998 a 2003. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 44, n. 3, jun. 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000300025&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 ago. 2014.
- BARATA, RA; SILVA, JCF; MAYRINK, W; SILVA, JC; PRATA, A; LOROSA, ES; FIÚZA, JÁ; GONÇALVES, CM; PAULA, KM; DIAS, ES. Aspectos da ecologia e do comportamento

de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral. **Rev Soc Bras Med Trop** 38: 421-425, 2005.

BARBOSA JÚNIOR, Walter Lins et al. Rapid Tests and the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis and Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Coinfection. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 93, n. 5, p. 967-9, 2015. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.14-0798>>. Acessado em mai 2022.

BARBOSA R, COSTA ICC. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. **Scientia Medica**, 23(1):5-11, 2013.

BELO VS, WERNECK GL, BARBOSA DS, SIMÕES TC, NASCIMENTO BW, DA SILVA ES, STRUCHINER CJ. Factors associated with visceral leishmaniasis in the americas: a systematic review and meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, 7(4): e2182; 2013.

BERMAN, J. Visceral Leishmaniasis in the New World & Africa. **Indian J Med Res** 2006;123:289-94.

BERTOLLO DMB, Soares MMCN. Impacto da Pandemia de Covid 19 nas ações de Vigilância e Controle da Infecção por Leishmaniose Visceral. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 2022; 26, 102288. doi: 10.1016/j.bjid.2021.102288

BOELAERT, M.; VERDONCK, K.; MENTEN, J.; SUNYOTO, T.; VAN GRIENSVEN, J.; CHAPPUIS, F.; RIJAL, S. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 6, 2014. ISSN 1465-1858.

BONATES, A. Leishmaniose visceral (calazar). **Veterinary News**, London/New York, ano. x, n. 61, p.4-5, jan/fev 2003.

BORGES, B. K. A. et al. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cad.Saúde Pública**, v. 24, n. 4, abr. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000400007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: ago. 2022.

BOUAZIZI-BEN MESSAOUD H, GUICHARD M, LAWTON P, DELTON I, AZZOUZMAACHE S. Changes in Lipid and Fatty Acid Composition During Intramacrophagic Transformation of *Leishmania donovani* Complex Promastigotes into Amastigotes. **Lipids**, 52(5): 433-441; 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a.

_____. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, DF; 2003.

_____. Ministério da saúde. **Situação epidemiológica da leishmaniose visceral**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/situacao-epidemiologica-da-leishmaniose-visceral>, 2020.

_____. Ministério da Saúde. **Casos confirmados de leishmaniose visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2020**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/arquivos/lv-casos.pdf>. Acesso em: 15 mai 2022

_____. Conselho Federal de Medicina Veterinária - CFMV. Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária do Conselho Federal de Medicina Veterinária. **Guia de Bolso Leishmaniose Visceral**, Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária – 1. ed., – Brasília - DF: CFMV, 2020

_____. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da Leishmaniose visceral**. Brasília, DF: Editora MS, 1ª ed. 2006. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

_____. Ministério da Saúde. **Abordagens espaciais na saúde pública**. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Simone M. Santos, Christovam Barcellos, organizadores. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006a.

_____. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: Doenças tropicais negligenciadas 30 de janeiro – Dia mundial de combate às Doenças tropicais negligenciadas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a.

_____. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

_____. Ministério da Saúde. **Doenças tropicais negligenciadas**. Brasília, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/3/boletim.br/media/pdf/2021/marco/3/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf. Acesso em: 21 maio 2022.

_____. **Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços. Brasília Editora do Ministério da Saúde, 2016.

_____. **Ministério da Saúde. Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública** Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Simone M. Santos, Wayner V.Souza, organizadores. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007b.

_____. Ministério da Saúde. **Leishmaniose visceral: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção** [Internet]. Atualizado em 19/05/2022 Brasília: Ministério da Saúde; 2022 Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/arquivos/lv-casos.pdf>

_____. Ministério da Saúde. **Situação epidemiológica da leishmaniose visceral** [Internet]. Atualizado em 21/10/2022 Brasília: Ministério da Saúde; 2022a Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/arquivos/lv-letalidade.pdf>. Acessado em: ago 2022.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. 1. ed., rev. e ampl. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.109p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção Leishmania-HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral**. Brasília. 1. ed. 5. reimpressão. 2014. 120 p.

_____. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília, 2014b.

BURKI, T. East African countries struggle with visceral leishmaniasis. **Lancet** 2009;374(9687):371-2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61401-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61401-X)

CABRAL, A. P. **Influência dos fatores ambientais na leishmaniose visceral no Rio Grande do Norte**. Natal/RN. 2007. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2007.

CALDAS, A. J. M. et al. Infecção por *Leishmania (Leishmania) chagasi* em crianças de uma área endêmica da leishmaniose visceral americana na Ilha de São Luís – MA. Brasil. **Rev.Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 34, n. 5, p. 445-451, set./out. 2001. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000500007>

CASTRO, C. et al. Eficácia do sulfato de aminosidina na leishmaniose visceral grave, resistente ao tratamento com antimonial pentavalente. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.28, n.3, set. 1995. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821995000300017&lng=en&nrm=iso. Acesso em: jul 2022.

CAVALCANTI, A. T. A. et al. Diagnosing visceral leishmaniasis and HIV/AIDS coinfection: a case series study in Pernambuco, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 54, n. 1, Feb. 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652012000100008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 2022.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. **Leishmaniasis**, 2017. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>. acessado em mai 2022.]

CERBINO NETO, J. et al. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí state, Brazil. **Cad. Saúde Pública**. 7(25): 1543-1551, 2009.

CINERMAN, B.; CINERMAN, S. **Parasitologia e seus fundamentos gerais**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

CORTEZ DE SÁ, Joicy et al. Leishmanicidal, cytotoxicity and wound healing potential of *Arrabidaea chica* Verlot. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1, 2015. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4700775&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://bmccomplementaltermmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-015-0973-0>>. Acessado em jul 2022.

COSTA, CH. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2011 Mar-Apr; 44 (2) :232-42. Epub 2011 Apr 1.

COSTA, CHN; PEREIRA, HF; ARAÚJO, MV. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Rev Saúde Públ**. 1990;24:361-72.

COURA-VITAL, W. et al. Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 8, n. 12, p. e3374, dec. 2014.

CUNHA, S; FREIRE, M; EULALIO, C; CRISTÓVÃO, J; NETTO, E; JOHNSON, JR WD et al. Visceral leishmaniasis in a new ecological niche near a major metropolitan area of Brazil. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**. 1995;89:155-8.

DANTAS-TORRES, F; BRANDÃO-FILHO, SP. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. **Rev Soc Bras Med Trop** [Internet]. 2006a. 39(4):352-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822006000400007>

DANTAS-TORRES, F; BRANDAO-FILHO, SP. Visceral Leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of Epidemiology and control. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo** 2006; 48(3):151-6.

DAWIT G, GIRMA Z, SIMENEW K. A Review on Biology, Epidemiology and Public Health Significance of Leishmaniasis. **J Bacteriol Parasitol**. 2013 4:166.

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

DESJEUX, P. The increase in risk factors for the leishmaniasis. Worldwide. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, 2001; 95:239-43.

DNDi - Drugs for Neglected Diseases initiative. **Leishmaniose visceral**. 2022. Disponível em: <https://dndial.org/doencas/leishmaniose-visceral#dados/>. Acessado em: ago 2022.

DOSTÁLOVÁ, A; VOLF, P. *Leishmania* development in sand flies: parasite-vector interactions overview. **Parasit Vectors**. 2012 Dec 3; 5: 276.

FELIPE, IMA; AQUINO, DMC; KUPPINGER, O; SANTOS, MDC; RANGEL, MÊS; BARBOSA, DS et al. Leishmania infection in humans, dogs and sandflies in a visceral leishmaniasis endemic area in Maranhão, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz** [Internet]. 106(2):207-11, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000200015>

FRASER CM. **Manual Merck de Veterinária: um manual de diagnóstico, tratamento, prevenção e controle de doenças para veterinária**. 9. ed. São Paulo: Roca, 2008, p. 543-544.

FREITAS EO, NICO D, GUAN R, FERNANDES JRM, CLINCH K, EVANS GB, TYLER PC, SCHRAMM VL, SOUSA CBP. Immucillins Impair *Leishmania (L.) infantum chagasi* and *Leishmania (L.) amazonensis* Multiplication *In Vitro*. **PLoS One**. 2015 Apr 24;10(4):e0124183.

FUMAGALLI,MAC; RIBEIRO, TG; CASTILHO, RO; FERNANDES, SO; CARDOSO, VN; COELHO, CS; MENDONÇA, DV; SOTO, M; TAVARES, CA; FARACO, AA; COELHO, EA. New delivery systems for amphotericin B applied to the improvement of leishmaniasis treatment. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2015 May-Jun;48(3):235-42.

GALVÃO, ACA. **Diagnóstico de situação epidemiológica da leishmaniose visceral canina em Rio Verde, GO**. [tese]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias; 2016.

GAMA, Maiara do Valle Faria. **Ciclo de desenvolvimento do flebotomíneo lutzomyia longipalpis**. fiocruz/instituto oswaldo cruz , 2020

GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet** 2016;388(10053):1603-58. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31460-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31460-X)

GENARI, I. C. C. et al. Atividades de educação em saúde sobre leishmaniose visceral para escolares. **Vet. e Zootec.**, v. 19, n. 1, p. 99-107, mar. 2012.

GOMES, M. L. S. **Coinfecção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010**. 2012. 51 f. Dissertação de Mestrado (Epidemiologia em Saúde Pública). Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

GONTIJO, C.M.F; MELO, M.N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev. Bras. Epidemiol.** Vol. 7, Nº 3, 2004. Disponível em:<https://www.scielo.org/article/rbepid/2004.v7n3/338-349/>

GUIMARÃES, Alexander Gonçalves Ferreira et al. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the municipality of Rondonópolis, in the Brazilian state of Mato Grosso, from 2003 to 2012: Human, canine and vector distribution in areas of disease transmission. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 3, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0001-2015>

GUIMARÃES, Alexander Gonçalves Ferreira. **Expansão e urbanização da leishmaniose visceral humana: caracterização dos fatores determinantes no processo de transmissão em área urbana no município de rondonópolis/mt (2003 - 2012)**. Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, [s. l.], p. 132, 2014. Disponível em: <http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/bitstream/tede/2978/1/ALEXANDER_GONCALVES_FERREIRA_GUIMARAES.pdf>. Acessado em mai 2022.

HERWALDT BL. Leishmaniasis. **The Lancet** 1999; 354:1191-9.

HINO, P. et al. Distribuição espacial de doenças endêmicas no município de Ribeirão Preto (SP). **Ciência Saúde Coletiva**, v. 16, n. s1, 2011.

HINO, P.; VILLA, T. C. S.; SASSAKI, C. M.; NOGUEIRA, J. d. A.; SANTOS, C. B. d. Geoprocementado aplicado en el área de salud. **Revista Latino- Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 6, p. 939-943, 2006. ISSN 0104-1169.

HOTEZ, PJ. **Blue Marble Health: an Innovative Plan to Fight Diseases of the Poor amid Wealth**. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2016.

HOTEZ,PJ; KAMATH, A. Neglected tropical diseases in sub-saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden. **PLoS Negl Trop Dis** 2009;3(8):e412.DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000412>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo 2010**. 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Conheça as cidades e estados do Brasil**. 2020. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/>>. Acesso em ago 2022.

JERÔNIMO, SM; OLIVEIRA, RM; MACKAY, S; COSTA, RM; SWEET, J; NASCIMENTO, ET et al. An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 1994;88:386-8.

LAINSON, R. The Neotropical Leishmania species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 2, 2010. ISSN 2176-6223.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. **Leishmaniasis in the New World**. In: COLLIER, L.; BALOWS, A.; SUSSMAN, M. (Ed.). Topley and Wilson's microbiology and microbial infections. 10th ed. London: Hodder Arnold, 2005. v. 5, p. 313-349.

LAINSON,R.; SHAW, J.J Evolution, classification and geographical distribution. In: ETERS W.; KILLICK-KENDRICK. (Ed). **The Leishmaniasis**. London: Academic Press Inc, 1987.v. 1, cap.1, 1-120.

LAMPARELLI, R. A. *et al.* **Geoprocessamento e agricultura de precisão: fundamentos e aplicações**. vol. 2. 2001.

LANE, Viviane Fragoso de Moura. **Análise Epidemiológica Da Leishmaniose Visceral Humana No Brasil: Contribuição Às Políticas De Controle**. tese (Doutorado) - Universidade de Brasília, [s. l.], p. 158, 2016. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/21419/1/2016_VivianeFragosodeMouraLane.pdf>. Acessado em mar 2022.

LEAL, GLEISIANE GOMES DE ALMEIDA. “ **Efetividade da coleira impregnada com deltametrina na redução da incidência da Leishmaniose Visceral Canina** ”. tese (Doutorado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, 2017. Disponível em: <http://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/8477/1/TESE_EfetividadeColeiraImpregnada.pdf>. Acessado em mai 2022.

LEITE, A. I.; ARAÚJO, L. B. LEISHMANIOSE VISCERAL: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró-RN. **Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical**

Pathology, Goiânia, v. 42, n. 3, 2013. DOI: 10.5216/rpt.v42i3.26928. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/26928>. Acesso em: 20 jun. 2022.

LUZ, Z. M. P. et al. The organization of health services and visceral leishmaniasis: an integrated intervention to improve diagnosis and treatment. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 5, May 2009.

LYNN, MA; MCMASTER, WR. Leishmania: conserved evolution – diverse diseases. Research focus. **Trends Parasitol** 2008; 24(3): 103-5.

MAILLO, BM; VÉLEZ, RL. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. **Drugs**. 2013 Nov; 73 (17):1863-88.

MARCONDES M, ROSSI CN. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, 50(5): 341-352: 2013.

MARCONDES, Carlos Brisola. **Doenças transmitidas e causadas por artrópodes**. 1ª edição, São Paulo: Editora Atheneu; 540 p., 2009.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 4, 2014. a. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0093770>. Acessado em jul 2022.

MARZOCHI, M. C. A.; SCHUBACH, A. O.; MARZOCHI, K. F. Leishmaniose tegumentar americana. In: CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. **Parasitologia humana e seus fundamentos gerais**, 1. ed. São Paulo: Atheneu, 1999. p. 39-64.

MARZOCHI, MC; MARZOCHI, KB; CARVALHO, RW. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro. **Parasitol Today**. 1994;10:37-40.

MATSUMOTO, Patricia Sayuri Silvestre. **Análise Espacial Da Leishmaniose Visceral Canina Em Presidente Prudente - Sp**. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2014. Disponível em: <http://200.145.6.238/bitstream/handle/11449/115755/000805696.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acessado em mai 2022.

MEDRONHO, R. d. A.; BLOCH, K. V.; LUIZ, R. R.; WERNECK, G. L. **Epidemiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

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

MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**, v. 5: EPSJV, 2012.

MONTALVO AM, FRAGA J, MONZOTE L, GARCÍA M, FONSECA L. Diagnóstico de la leishmaniasis: de la observación microscópica del parásito a la detección del ADN. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, 64 (2):108-131; 2012.

MONTEIRO, Érika Michalsky et al. Phlebotominae distribution in Janaúba, an area of transmission for visceral leishmaniasis in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, Vol. 104(1), February 2009

MURRAY, H.W. Treatment of visceral leishmaniasis (Kala-Azar): A decade of progress and future approaches. **Int. J. Infect Dis.**, v. 4, n. 3, p. 158-177, 2000.

MURRAY, H.W. Treatment of visceral leishmaniasis in 2004. **Am J. Trop. Med. Hyg.**, v. 71, n. 6, p. 787- 794, 2004.

NARDI, S. M. T. et al. Geoprocessamento em Saúde Pública: fundamentos e aplicações. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 72, n. 3, p. 185-191, 2013.

NASREEN, S. A.; HOSSAIN, M. A.; PAUL, S. K. et al. PCR-based detection of *Leishmania* DNA in skin samples of post kala-azar dermal leishmaniasis patients from an endemic area of Bangladesh. **Jpn. J. Infect. Dis.**, v. 65, p. 315-317, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814154>. Acesso mai 2022. 2014.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 12. ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

NOLI, C. Canine leishmaniasis. **Waltham Focus**. London, v. 9, n. 2, p.16-24, 1999.

NÜHS A, DE RYCKER M, MANTHRI S, COMER E, SCHERER CA, SCHREIBER SL, LOSET JR, GRAY DW. Development and Validation of a Novel *Leishmania donovani* Screening Cascade for High-Throughput Screening Using a Novel Axenic Assay with High Predictivity of Leishmanicidal Intracellular Activity. **PLoS Negl Trop Dis**. 2015 Sep 25; 9(9):e0004094.

OLIVEIRA, S. S.; ARAUJO, T. M. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do Estado da Bahia, Brasil (1995-2000). **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 6, Dec. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000600012>. Acesso em: ago. 2022.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Trabalhando para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas**. Organização Mundial da Saúde. Primeiro Relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas. 2010

_____. **Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis** Geneva, 2010. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf.

_____. **Surveillance of leishmaniasis in the WHO European Region, 2016 and Global leishmaniasis surveillance update, 1998–2016**. *Wkly Epidemiol Rec* 2018;40(93):521-40.

_____. **Global report for research on infectious diseases of poverty 2012**. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44850>. Updated 2012. Accessed January 5, 2022.

_____. **Control of Leishmaniasis**. 2006. Disponível em: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_4-en.pdf. Acesso em 18 mai 2020.

_____. **Leishmaniase**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/leishmaniasis>

_____. **Annual Report 2016 of the World Health Organization Regional Office for Africa Communicable Diseases Cluster**. Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

_____. **Neglected tropical diseases: overview**. <https://www.afro.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases>. Updated 2021. Acessado em mai 2022

OPAS. Organização Panamericana da Saúde. **Doenças Transmissíveis e Não-Transmissíveis: Leishmanioses**. 2017. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=423:leishmanioses&Itemid=463>. Acesso em: 10 set 2017.

_____. Organização Pan-Americana de Saúde. **Leishmanioses: informe epidemiológico das Américas** [Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde; 2018. (Report n. 6). Disponível em: www.paho.org/leishmaniasis

_____. Organização Pan-Americana da Saude; **Atlas interativo de leishmaniose nas Américas: aspectos clínicos e diagnósticos diferenciais**. Washington, D.C, 2021. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275721902>.

PAIXAO, MIRIAN DOS SANTOS. **Análise Espacial e Detecção de Tripanosomatídeos em Animais de Produção de Região Endêmica para Leishmaniose Visceral**. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2017.

PEDROSA, C. M. S.; ROCHA, E. M. M.. 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, ago. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822004000400003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: mai 2022.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara, Koogan, 2008.

PETERSON AT, CAMPBELL LP, MOO-LLANES DA, TRAVI B, GONZÁLEZ C, FERRO MC, et al. Influences of climate change on the potential distribution of *Lutzomyia longipalpis* sensu lato (Psychodidae: Phlebotominae). **Int. J. Parasitol**, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2017.04.007>.

PIGOTT DM, BHATT S, GOLDING N, DUDA KA, BATTLE KE, BRADY OJ, et al. Global distribution maps of the leishmaniasis. **Elife** 2014;3:e02851.

PINTO, I. S. et al. American visceral leishmaniasis dissociated from *Lutzomyia longipalpis* (Diptera, Psychodidae) in the State of Espírito Santo, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n. 2, Feb. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000200015>

PONTE, C. B. et al. Risk factors for *Leishmania chagasi* infection in an endemic area in

Raposa, State of Maranhão, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 44, n. 6, Dec. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000600012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: mai 2022.

QUEIROZ JÚNIOR, E. M. **Validação do teste imunocromatográfico rápido *Dual Path Platform* para o diagnóstico da leishmaniose visceral canina**. 2011. 77f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará, Ceará, 2011.

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

READY, PD. Epidemiology of visceral leishmaniasis. **Clin Epidemiol**. 2014 May 3; 6:147-54.

REY, L. **Bases da parasitologia médica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

REY, L.C. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: TONELLI, Edward; FREIRE, Lincoln M.S. **Doenças infecciosas na infância e adolescência**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000, p.1239-50.

RIBEIRO VM. **Leishmanioses**. Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária, (11):13-14; 1997.

ROCK, KS; RUTTE, EA; DE VLAS, SJ; ADAMS, ER; MEDLEY, GF; HOLLINGSWORTH, TD. Uniting mathematics and biology for control of visceral leishmaniasis. **Trends Parasitol**. 2015 Jun; 31 (6):251-9.

ROJO D, CANUTO GA, MARTINS EAC, TAVARES MF, BARBAS C, GONZÁLVEZ ÁL, RIVAS L. A Multiplatform Metabolomic Approach to the Basis of Antimonial Action and Resistance in *Leishmania infantum*. **PLoS One**. 2015 Jul 10;10 (7):e0130675.

ROQUE ALR, JANSEN AM. Wild and synanthropic reservoirs of *Leishmania* species in the Americas. **International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife**, 3(3): 251–262; 2014.

Sallas J, Elidio GA, Costacurta GF, Frank CHM, Rohlfs DB, Pacheco FC et al. Decréscimo nas notificações compulsórias registradas pela Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica Hospitalar do Brasil durante a pandemia da COVID -19: um estudo descritivo, 2017 -2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** [internet]. 2022; 31. doi:10.1590/S1679-49742022000100011

SANTA ROSA ICA, OLIVEIRA ICS. Leishmaniose Visceral: breve revisão sobre uma zoonose reemergente. **Clínica Veterinária**, (11): 24-28; 1997.

SANTOS, N. S. G. M.; SANTOS, M. L. S. G.; VENDRAMINI, S. H. F.; VILLA, T. C. S.; RUFFINO-NETO, A.; CHIARAVALLOTI NETO, F.; LOURENÇÃO, L. G.; WERNECK, A. L. Tuberculose e análise espacial: revisão da literatura. **Cienc. enferm.**, v. 20, n. 2, p. 117-129, 2014. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/pdf/cienf/v20n2/art_12.pdf. Acesso em: jun. 2022.

SCHIMMING BC, PINTO, SILVA JRC. Leishmaniose visceral canina. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, x(19); 2012.

SILVA, ES; GONTIJO, CM; PACHECO, RS; FIUZA, VO; BRAZIL, RP. Visceral leishmaniasis in the metropolitan region of Belo Horizonte, state of Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2001;96:285-91.

SILVA, G. A. R. et al. First case of autochthonous human visceral leishmaniasis in the urban center of Rio de Janeiro: case report. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v. 56, n. 1, Feb. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652014000100013>

SILVA, L. A. et al. Use of the polymerase chain reaction for the diagnosis of asymptomatic Leishmania infection in a visceral Leishmaniasis-endemic area. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 55, n. 2, Apr. 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652013000200101&lng=en&nrm=iso. Acesso em: mai 2022.

SILVA, MAURO ROBERTO BIÁ DA. **Avaliação da Acurácia de Testes Imunocromatográficos rK39 no Diagnóstico da Leishmaniose Visceral em Pacientes Coinfectados com HIV**. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, [s. l.], p. 87 f, 2014. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/4442/5/Tese - Mauro Roberto Biá da Silva - 2014.pdf>>. Acessado em: mai 2022.

SILVA, THAIS ALMEIDA MARQUES DA. **Leishmaniose Visceral: análise espaço-temporal, avaliação do perfil clínico-epidemiológico e fatores associados ao óbito em belo horizonte e minas gerais**. tese (Doutorado) - Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, [s. l.], p. 151, 2017. Disponível em: <<http://www.parasitologia.icb.ufmg.br/defesas/468D.PDF>>. Acessado em mai 2022.

SILVEIRA, F. T. et al. Avaliação de três esquemas terapêuticos com o antimonialato de Nmetil-glucamina no tratamento da leishmaniose visceral no estado do Pará, Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 35, n. 2, abr. 1993. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651993000200010&lng=en&nrm=iso. Acesso em: ago. 2022.

SINGH OP, SUNDAR S. Immunotherapy and targeted therapies in treatment of visceral leishmaniasis: current status and future prospects. **Front Immunol**. 2014 Jun 26; 5: 296.

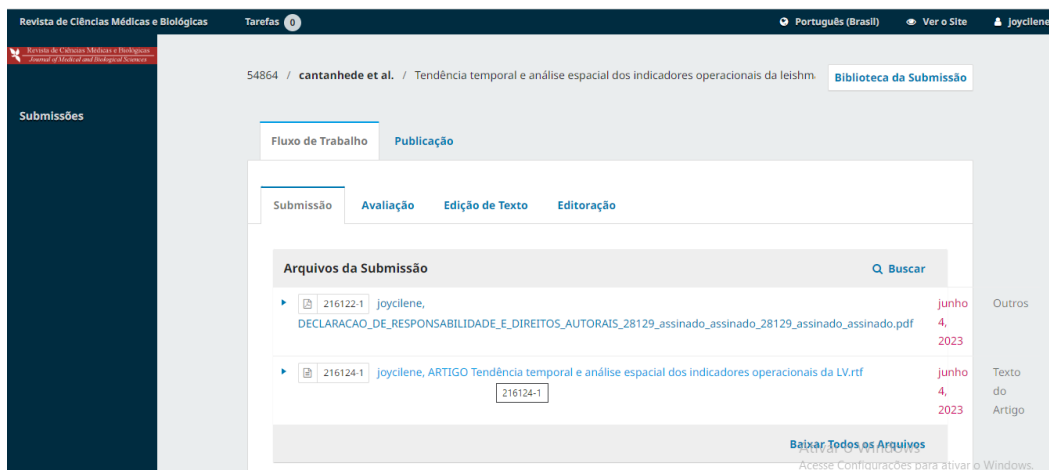
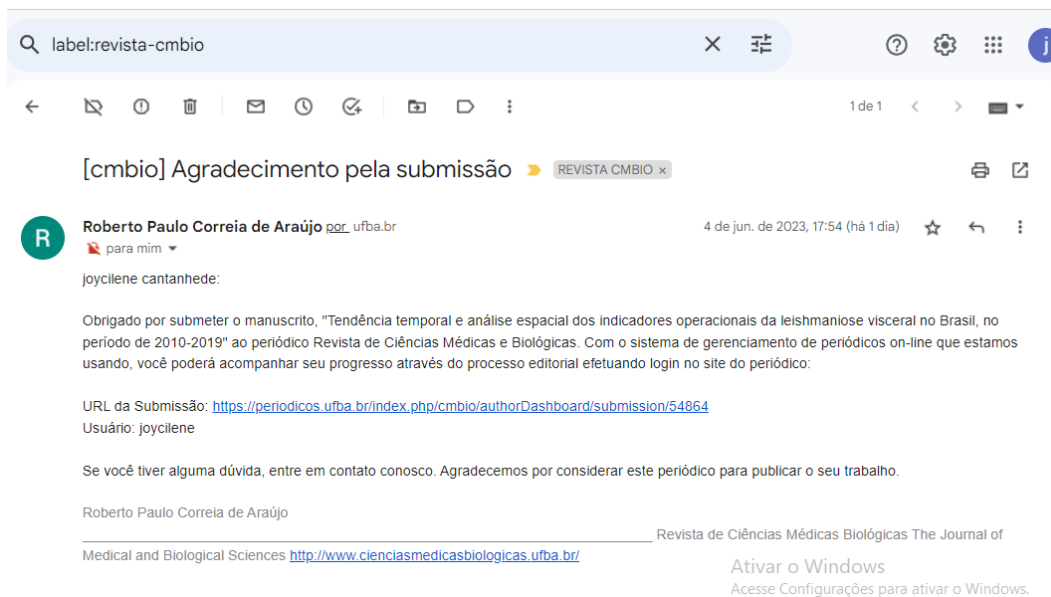
SOARES-BEZERRA, R. J.; LEON, L.; GENESTRA, M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. **Rev. Bras. Cienc.Farm.**, v. 40, n. 2, jun. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000200003>. Acesso em: ago. 2022.

SRIVASTAVA, Pankaj et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 1–6, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.09.006>. Acessado em mai 2022.

TORRES-GUERRERO E, QUINTANILLA-CEDILLO MR, RUIZ-ESMENJAUD J, ARENAS R. **Leishmaniasis: a review**. *F1000 Res* 2017;6:750.

- VIEIRA, Carolina Portugal et al. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 350–358, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000300350&lng=en&tlng=en>. Acessado em jul 2022.
- VON ZUBEN, A. P.B.; DONALÍSIO, M. R. Dificuldades na execução das diretrizes do programa de vigilância e controle da leishmaniose visceral em grandes municípios brasileiros. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, n. 6, v. 32, debate, jun., 2016.
- WAMAI, RICHARD & KAHN, JORJA & MCGLOIN, JAMIE & ZIAGGI, GALEN. (2020). Visceral leishmaniasis: a global overview. **Journal of Global Health Science**. DOI: <https://doi.org/10.35500/jghs.2020.2.e3>
- WERNECK, G. L. The control of visceral leishmaniasis in Brazil: end of a cycle? **Cad Saude Publica**, v. 32, n. 6, Jun 20 2016. DOI: https://doi.org/10.1590/0102-311x00ed010616_0
- YAMEY, G; TORREELE, E. The world's most neglected diseases. **BMJ** 2002; 325:176-7.
- ZUQUE, F. R. S. **Impacto das ações de controle na prevalência de Leishmaniose visceral em Três Lagoas – MS**. 2010. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2010.

ANEXO A- COMPROVAÇÃO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1



ANEXO A- COMPROVAÇÃO DE ACEITE DO ARTIGO 2

label:revista-médica-rp

[RMRP] Decisão editorial > REVISTA MÉDICA RP x

Revista Medicina via Portal de Revistas da USP <portalderevistas@usp.br> seg., 21 de ago., 14:41 ★ ↶ ⋮
para mim, Livia, Luciana, Aurean, Emanuel ▾

JOYCILÉNE GARCES CANTANHEDE, Livia dos Santos Rodrigues, Luciana Cavalcante Costa, Aurean D'Eça Júnior, Emanuel Pericles Salvador:

Nós chegamos a uma decisão referente a sua submissão para o periódico Medicina (Ribeirão Preto), "Tendência das internações por leishmaniose visceral na população brasileira, 2010-2019".

Nossa decisão é de: Aceitar a Submissão (EDITOR DESIGNADA APROVOU O ARTIGO)

↶ Responder ↶ Responder a todos ↷ Encaminhar