



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA
DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA**

KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE

**MAGNITUDE, TENDÊNCIA E PADRÕES ESPAÇO-TEMPORAIS DA
LEISHMANIOSE VISCERAL NO CEARÁ, 2007 – 2021**

FORTALEZA/CEARÁ

2023

KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE

MAGNITUDE, TENDÊNCIA E PADRÕES ESPAÇO-TEMPORAIS DA
LEISHMANIOSE VISCERAL NO CEARÁ, 2007 – 2021

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia e vigilância de doenças transmissíveis.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Jorg Heukelbach
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dra. Maria Jania Teixeira
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Francisco Roger Aguiar Cavalcante
Centro Universitário Inta – UNINTA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C364m Cavalcante, Kellyn Kessiene de Sousa.

Magnitude, tendência e padrões espaço-temporais da Leishmaniose Visceral no Ceará,
2007 - 2021 / Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante. – 2023.

182 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar.

1. Leishmaniose Visceral. 2. Distribuição Espacial. 3. Séries Temporais. 4. Indicadores de
Morbimortalidade. 5. Vigilância Epidemiológica. I. Título.

CDD 610

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pois é por sua graça que pude ter saúde e coragem para trilhar este caminho até aqui.

Ao professor Dr. Carlos Henrique Moraes de Alencar, pela atenção, paciência, dedicação, confiança e, principalmente, por sempre estimular o meu senso de independência.

Às (aos) doutoras (es) e professoras (es) participantes da banca examinadora: Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, Dr. Jorg Heukelbach, Dra. Maria Jania Teixeira e Dr. Francisco Roger Aguiar Cavalcante, pelo tempo, além de valiosas colaborações e sugestões.

Aos funcionários do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, Dominik Garcia Araújo Fontes e Alexandre Silva, pela receptividade, simpatia e auxílio nesse percurso percorrido desde o mestrado até o presente momento.

Aos colegas do Grupo de Estudos em Doenças Antropozoonóticas (GEDA), da Universidade Federal do Ceará, pelo incentivo, reflexões, críticas e saberes compartilhados.

À minha família, em especial aos maiores incentivadores, meus pais (Francisco Aldacizo Cavalcante e Vanja Maria de Sousa Cavalcante) e meu esposo (Francisco Giliard de Oliveira Sousa), que, durante a minha vida acadêmica, suportaram ausências, inseguranças e ansiedades, mas, mesmo assim, fortalecem-me com o amor e o apoio constante.

Ao meu filho, Samuel Sousa Cavalcante, a quem dedico todas as conquistas da minha vida, pois é o principal motivo da busca incessante por melhorias pessoais e profissionais, e é o dono do meu mais profundo e verdadeiro amor.

Enfim... Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, incentivam-me e acreditam que *“as flores dessas árvores depois nascerão mais perfumadas”*.

*A Deus,
Aos meus pais, meu esposo e meu filho.
Dedico, também, a todos os pacientes
que convivem com
uma doença negligenciada.*

“As flores dessas árvores depois nascerão mais perfumadas.”
(Manoel de Barros)

RESUMO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença negligenciada no Brasil, com crescimento em incidência e letalidade. É fundamental considerar a heterogeneidade na transmissão em diferentes cenários para adequadamente a escolha de estratégias de intervenção. O objetivo desta tese foi analisar a magnitude, a tendência e os padrões espaço-temporais da LV no Ceará, de 2007 a 2021. O estudo, organizado em quatro etapas, baseou-se nos casos confirmados e óbitos de LV registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação e no Sistema de Informação sobre Mortalidade. Foram realizados três estudos ecológicos (Etapas 1, 2 e 4) e um transversal (3): Etapa 1 - abordagem temporal e espacial da incidência, mortalidade e letalidade; Etapa 2 - abordagem espacial e temporal dos indicadores epidemiológicos e índices compostos de incidência e mortalidade; Etapa 3 - fatores epidemiológicos e clínicos associados à letalidade; e Etapa 4 - abordagem espacial para descrever o fluxo de casos de LV diagnosticados no Ceará. Os dados foram organizados no Stata 15.1. As análises temporal e espacial se deram, respectivamente, pelo *Joinpoint Regression Program* 4.0.4 e SaTScan 9.6. Para a análise de fluxo, utilizou-se o Tabwin 4.2. Todos os mapas foram confeccionados pelo ArcMap 9.2. Houve 6.775 casos confirmados e 343 mortes por LV, com coeficientes de incidência mais elevados em 2009 (6,96 casos/100.000 habitantes) e 2011 (9,83 casos/100.000 habitantes), ano no qual também se destacou pela mortalidade (6,96 óbitos/100.000 habitantes). Ademais, os índices compostos de incidência e mortalidade caracterizaram os municípios das regiões norte, noroeste e sul como os de maiores riscos para LV. Verificou-se uma tendência temporal ascendente na incidência de 2007 a 2014 (APC=3,8; IC:0,5 -7,3), e declínios na mortalidade (APC=-0,3; IC:-2,5 a 1,9) e na letalidade (APC=-3,0; IC:-4,3 a -1,7), porém não significativos. As regiões noroeste e sul do Ceará registraram 11 aglomerados com elevados coeficientes de incidência de 2007 a 2010, sete aglomerados em 44 municípios de 2011 a 2014, e seis em 49 municípios entre 2015 e 2018. De 2007 a 2010, apenas um grupo significativo de mortalidade foi identificado na região sul (RR=7,6); e dois aglomerados na região noroeste de 2011 a 2014 (RR=3,9; RR=4,6). No último quadriênio (2018 a 2021), identificou-se um agrupamento de 11 municípios na região sul (RR=4,2). Houve clusters de mortalidade no centro-sul (2007 a 2010), noroeste e sul (ambos de 2011 a 2018). Os fatores de risco associados à letalidade foram: faixa etária (RR=8,69; IC:3,56-21,20); raça negra (RR=2,21; IC:1,45-3,35); sintomas de icterícia (RR=1,72; IC:1,38-2,14); edema (RR=2,62; IC:2,10-3,26), fenômenos hemorrágicos (RR=1,63; IC:1,26-2,10) e ausência de prescrição medicamentosa (RR=4,03; IC:2,98-5,46). Como indicador de fluxo, 30 municípios tiveram, pelo menos, um residente diagnosticado com LV em outro município do Ceará. O maior centro de recepção de casos para diagnóstico foi Fortaleza (1.488 doentes de 139 municípios), seguido de Sobral, na região noroeste (599 de 55 municípios) e Barbalha, no sul (171 de 29 municípios). Necessita-se continuidade e intensificação das ações de vigilância e controle da LV, especialmente ao identificar as áreas prioritárias para auxiliar a gestão local e, assim, quebrar a cadeia de transmissão da doença.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral; distribuição espacial; séries temporais; indicadores de morbimortalidade; vigilância epidemiológica.

ABSTRACT

Visceral Leishmaniasis (VL) is a neglected disease in Brazil, with increasing incidence and lethality. It is essential to consider the heterogeneity in transmission in different scenarios to adequately support the choice of intervention strategies. The objective of this thesis was to analyze the magnitude, trend and spatiotemporal patterns of VL in Ceará, from 2007 to 2021. The study, organized in four stages, was based on confirmed cases and deaths of VL registered in the Information System of Notifiable Diseases and the Mortality Information System. Three ecological studies (Steps 1, 2 and 4) and one cross-sectional study (3) were carried out: Step 1 - temporal and spatial approach to incidence, mortality and lethality; Step 2 - spatial and temporal approach to epidemiological indicators and composite indices of incidence and mortality; Step 3 - epidemiological and clinical factors associated with lethality; and Step 4 - spatial approach to describe the flow of VL cases diagnosed in Ceará. Data were organized in Stata 15.1. Temporal and spatial analyzes were performed, respectively, by Joinpoint Regression Program 4.0.4 and SaTScan 9.6. For flow analysis, Tabwin 4.2 was used. All maps were made by ArcMap 9.2. There were 6,775 confirmed cases and 343 deaths from VL, with higher incidence rates in 2009 (6.96 cases/100,000 inhabitants) and 2011 (9.83 cases/100,000 inhabitants), a year in which it also stood out for its mortality (6.96 deaths/100,000 inhabitants). Furthermore, the composite indices of incidence and mortality characterized the municipalities in the north, northwest and south regions as those with the highest risk for VL. There was an upward temporal trend in incidence from 2007 to 2014 (APC=3.8;CI:0.5 -7.3), and declines in mortality (APC=-0.3;CI:-2.5 to 1.9) and lethality (APC=-3.0;CI:-4.3 to -1.7), but not significant. The northwest and south regions of Ceará recorded 11 clusters with high incidence rates from 2007 to 2010, seven clusters in 44 municipalities from 2011 to 2014, and six clusters in 49 municipalities between 2015 and 2018. From 2007 to 2010, only a significant group of mortality was identified in the southern region (RR=7.6); and two clusters in the northwest region from 2011 to 2014 (RR=3.9; RR=4.6). In the last quadrennium (2018 to 2021), a grouping of 11 municipalities was identified in the southern region (RR=4.2). There were mortality clusters in the south-central (2007 to 2010), northwest and south (both from 2011 to 2018). The risk factors associated with lethality were: age group (RR=8.69;CI:3.56-21.20); black race (RR=2.21;CI:1.45-3.35); symptoms of jaundice (RR=1.72;CI:1.38-2.14); edema (RR=2.62;CI:2.10-3.26), hemorrhagic phenomena (RR=1.63;CI:1.26-2.10) and absence of medication prescription (RR=4.03; CI:2.98-5.46). As a flow indicator, 30 municipalities had at least one resident diagnosed with VL in another municipality in Ceará. The largest center for receiving cases for diagnosis was Fortaleza (1,488 patients from 139 municipalities), followed by Sobral, in the northwest region (599 out of 55 municipalities) and Barbalha, in the south (171 out of 29 municipalities). Continuity and intensification of VL surveillance and control actions are needed, especially when identifying priority areas to help local management and thus break the disease transmission chain.

Keywords: Visceral leishmaniasis; spatial distribution; time series; morbidity and mortality indicators; epidemiological surveillance.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 2007 a 2021.....	21
Tabela 2. Classificação da transmissão da LV segundo o indicador índice composto, Ceará, 2019-2021.....	26
Tabela 3. Classificação da transmissão da LV segundo o indicador índice composto, Ceará, 2019-2021.....	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral no mundo, 2020...	16
Figura 2. Países com maior número de casos de Leishmaniose Visceral, Região das Américas, 2001-2020	17
Figura 3. Número de mortes e taxa de letalidade por casos de Leishmaniose Visceral, Região das Américas, 2012-2020	18
Figura 4. Taxa de letalidade de Leishmaniose Visceral por sexo e faixa etária, Região das Américas, 2020	19
Figura 5. Taxa de incidência de Leishmaniose Visceral no Brasil, 2021.....	22
Figura 6. Taxa de letalidade por Leishmaniose Visceral no Brasil, 2012 a 2021.....	23
Figura 7. Óbitos e taxa de letalidade de Leishmaniose Visceral por faixa etária no Brasil, 2021.....	24
Figura 8. Micrografia das formas morfológicas mais comuns de <i>Leishmania spp.</i> (A) Promastigota; (B) Amastigotas	30
Figura 9. Fêmea de flebótomo adulta	31
Figura 10. Ciclo de transmissão da Leishmaniose Visceral	34
Figura 11. Hepatoesplenomegalia em pacientes com Leishmaniose Visceral..	38
Figura 12. (A) Cão com Leishmaniose Visceral, apresentando apatia, alopecia e lesões no corpo; (B) Cão com onicogribose.....	39
Figura 13. DSS segundo o modelo proposto por Whitehead e Dahlgren	52
Figura 14. Mapa do estado do Ceará, Brasil	64
Figura 15. Mapa do estado do Ceará segundo compartimentação geoambiental e regiões de planejamento	65
Figura 16. Mapa do estado do Ceará segundo precipitação pluviométrica.....	66
Figura 17. Mapa do estado do Ceará segundo os tipos climáticos	67
Figura 18. Regiões de Saúde no estado do Ceará	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC	Average Annual Percent Change
ACE	Agente de Combate às Endemias
APC	Annual Percent Change
APS	Atenção Primária à Saúde
ATL	Áreas de Trabalho Local
°C	Graus Celsius
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CE	Ceará
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEVEP	Célula de Vigilância Epidemiológica
COPAF	Coordenadoria de Política de Assistência Farmacêutica
COPEP	Coordenadoria de Vigilância e Prevenção em Saúde
CNDSS	Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica e Prevenção em Saúde
COPEP	Saúde
CRES	Coordenadorias Regionais de Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DSS	Determinantes Sociais da Saúde
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IDHM	Índices de Desenvolvimento Humano Municipal
IFD	Imunofluorescência Direta
INPE	Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
IPECE	Instituto de Investigação e Estratégia Econômica do Ceará
Km	Kilômetro
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LV	Leishmaniose Visceral
LVC	Leishmaniose Visceral Canina
LVH	Leishmaniose Visceral Humana
M	Metro
MM	Milímetro

MS	Ministério da Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PVCLV	Programa de Vigilância e Controle da LV
PSF	Programa Saúde da Família
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
RR	Risco Relativo
SESA	Secretaria da Saúde do Estado do Ceará
SIG	Sistema de Informação Geográfica
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SisLeish	Sistema de Informação das Leishmanioses
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
UD	Unidade Domiciliar
WHO	World Health Organization

APRESENTAÇÃO

O estado do Ceará é de grande importância sanitária para a transmissão da Leishmaniose Visceral (LV) e se destaca como área de interesse pelos aspectos epidemiológicos e análise de estratégias de controle para esta antropozoonose negligenciada.

Esta tese foi organizada em quatro subestudos de acordo com as especificidades metodológicas e os períodos das análises, com o intuito de melhor apresentar melhor os resultados e a contextualizar os temas abordados. Esta pesquisa buscou contribuir para o conhecimento de algumas lacunas acerca da identificação de áreas de risco para a transmissão, além da distribuição espacial dos indicadores de morbidade e mortalidade da LV no Ceará, no período de 2007 a 2021, especialmente sua magnitude, tendências e padrões espaço-temporais. Cada subestudo foi estruturado separadamente segundo métodos e resultados específicos.

No subestudo 1, foram avaliadas as tendências temporais e a distribuição espacial da incidência, mortalidade e letalidade, com o objetivo de identificar as áreas de risco para LV no Ceará.

No subestudo 2, a LV foi caracterizada quanto aos aspectos epidemiológicos, seus índices compostos de incidência e de mortalidade.

No subestudo 3, foram identificados fatores epidemiológicos e clínicos associados à letalidade de LV no Ceará.

No subestudo 4, descreveu-se o fluxo de casos de LV diagnosticados no estado do Ceará, cujo município de diagnóstico diferiu daquele de sua residência.

Ao final da tese, são apresentados os artigos publicados relacionados ao tema, os quais foram submetidos em periódicos científicos de ampla repercussão e com elevado impacto nas áreas de Saúde Pública e Medicina Tropical.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Cenário da Leishmaniose Visceral no mundo, no Brasil e no Ceará	16
1.2 Leishmaniose Visceral como uma Doença Tropical Negligenciada	28
1.3 Agente Etiológico, Vetor e Reservatório da Leishmaniose Visceral	29
1.4 Dinâmica de transmissão e Período de Incubação da Leishmaniose Visceral	33
1.5 Manifestações Clínicas, Diagnóstico e Tratamento da Leishmaniose Visceral	37
1.6 Vigilância Epidemiológica, Prevenção e Controle da Leishmaniose Visceral Humana	41
1.7 Vigilância e Controle do Reservatório Canino	44
1.8 Vigilância e Controle do Vetor	48
1.9 Fatores Associados à Transmissão de Leishmaniose Visceral	49
1.10 Métodos de Análise Espacial e Temporal aplicáveis no controle da Leishmaniose Visceral	53
1.11 Justificativa	61
1.12 Pergunta de partida	62
1.13 Hipótese	62
2. OBJETIVOS	63
2.1. Objetivo Geral	63
2.2. Objetivos Específicos	63
3. MATERIAL E MÉTODOS	64
3.1 Local do Estudo	64
3.2 População e Fontes de Dados	71
3.3 Caracterização das Etapas do Estudo	72
3.4 Aspectos Éticos	80
4 RESULTADOS	81
4.1 Artigo 1 - Áreas de Risco para Leishmaniose Visceral Humana, 2007-2018: Uma Análise Temporal e Espacial no Ceará, Brasil	82
4.2 Artigo 2 – Aspectos Epidemiológicos e Alta Magnitude da Leishmaniose Visceral Humana no Ceará, Nordeste do Brasil, 2007-2021	91
4.3 Artigo 3 – Fatores Epidemiológicos e Clínicos Associados à Letalidade da Leishmaniose Visceral Humana no Nordeste do Brasil, 2007 a 2018	99

<i>4.4 Artigo 4 – Diagnóstico da Leishmaniose Visceral no Estado do Cear, Brasil: Análise de Fluxo de Casos entre 2007 e 2021</i>	108
5. CONCLUSÕES	131
6. REFERÊNCIAS	133
7. APÊNDICES	144
8. ANEXOS	171

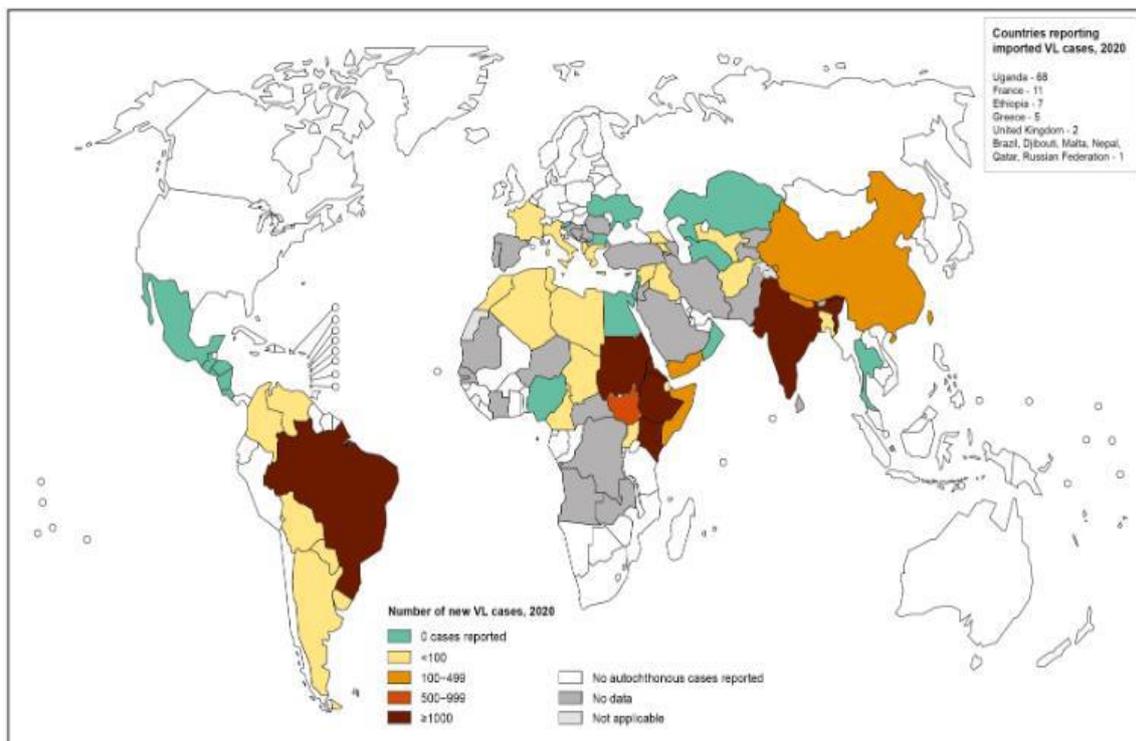
1. INTRODUÇÃO

1.1 Cenário da Leishmaniose Visceral no mundo, no Brasil e no Ceará

A Leishmaniose Visceral (LV) ou Calazar é uma doença parasitária crônica grave que vem se tornando um importante problema de saúde pública devido à considerável expansão geográfica, à elevada incidência e às altas taxas de mortalidade (FRANÇA-SILVA *et al.*, 2003).

A LV apresenta ampla distribuição mundial, sendo considerada endêmica em 78 países. Dentre estes, em torno de 90% de novos casos reportados estão distribuídos em 10 países: Brasil, China, Etiópia, Eritreia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul, Sudão e Iêmen. Nas Américas, a doença ocorre desde o sul do México até o norte da Argentina (Figura 1) (OPAS, 2021).

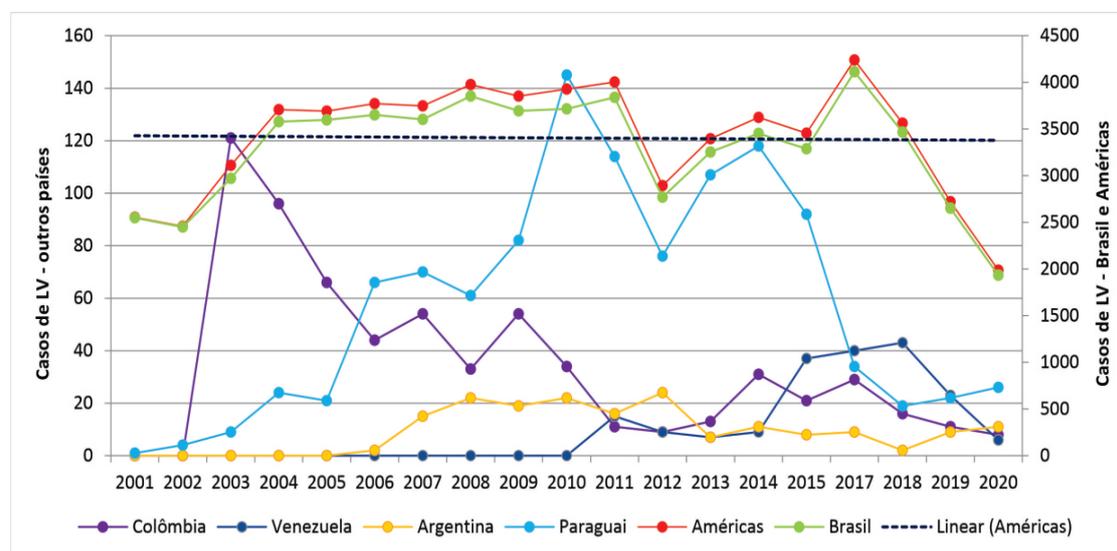
Figura 1. Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral no mundo, 2020



Fonte: Adaptado de OPAS (2021).

É endêmica em 13 países das Américas, com 67.922 novos casos registrados de 2001 a 2020, uma média de 3.500 casos e coeficiente de incidência de 2,0 casos/100.000 habitantes por ano. Em 2020, 97% (1.933) dos casos foram notificados pelo Brasil, e os demais casos pela Argentina, Bolívia, Colômbia, Paraguai, Venezuela (República Bolivariana) e Uruguai (Figura 2) (OPAS, 2021).

Figura 2. Países com maior número de casos de Leishmaniose Visceral, Região das Américas, 2001-2020



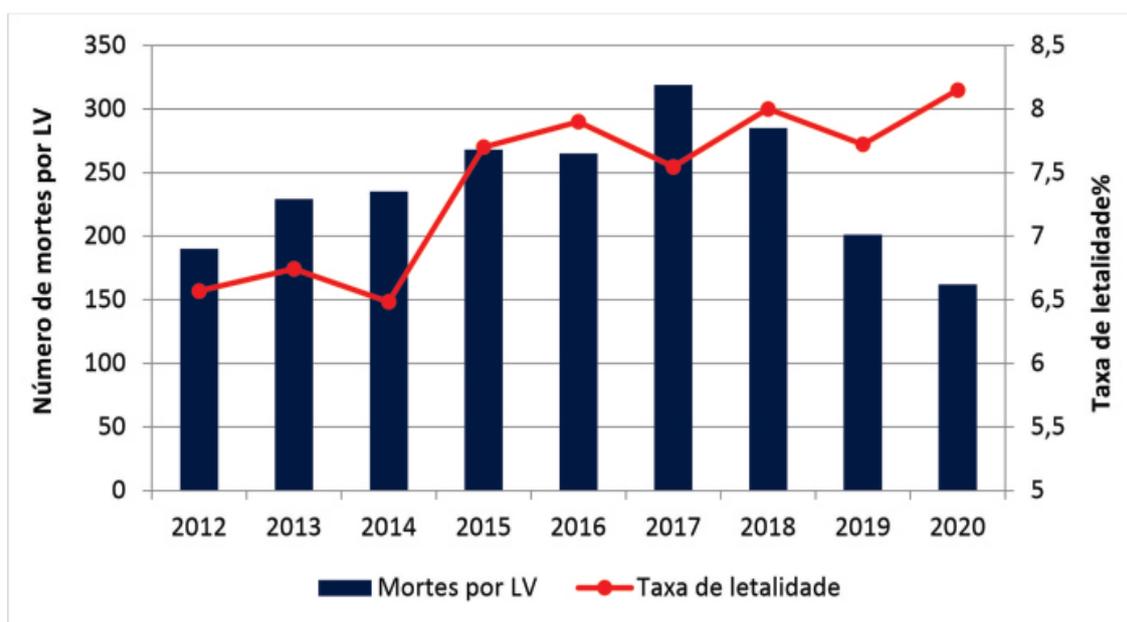
Fonte: OPAS, 2021. Nota: Região das Américas e Brasil no eixo direito; Argentina, Colômbia, Paraguai e Venezuela (República Bolivariana de) no eixo esquerdo.

Em 2020, registrou-se o menor número de casos de LV do período, devido à redução de 25% (670) de casos no Brasil, bem como na Colômbia e Venezuela (República Bolivariana). Essa redução se deve às consequências que a pandemia covid-19 apresentou nas ações de vigilância e assistência, e à tendência cíclica da doença. Por outro lado, Argentina e Paraguai registraram aumento nos casos; e Bolívia e Uruguai relataram casos de LV pela segunda e terceira vez consecutiva, respectivamente.

Deve-se destacar o impacto da pandemia de covid-19 nas ações de busca ativa, detecção precoce e tratamento de casos, bem como em outras atividades de campo concernentes à vigilância da LV.

Quanto à evolução dos pacientes, 64,3% se recuperaram, 8,15% morreram da doença e 3,5%, de outras causas. A taxa de letalidade nas Américas manteve uma tendência crescente e, em 2020, foi reportada a maior taxa desde 2012, três vezes maior que a taxa global de letalidade de LV de 2,7% (Figura 3) (OPAS, 2021).

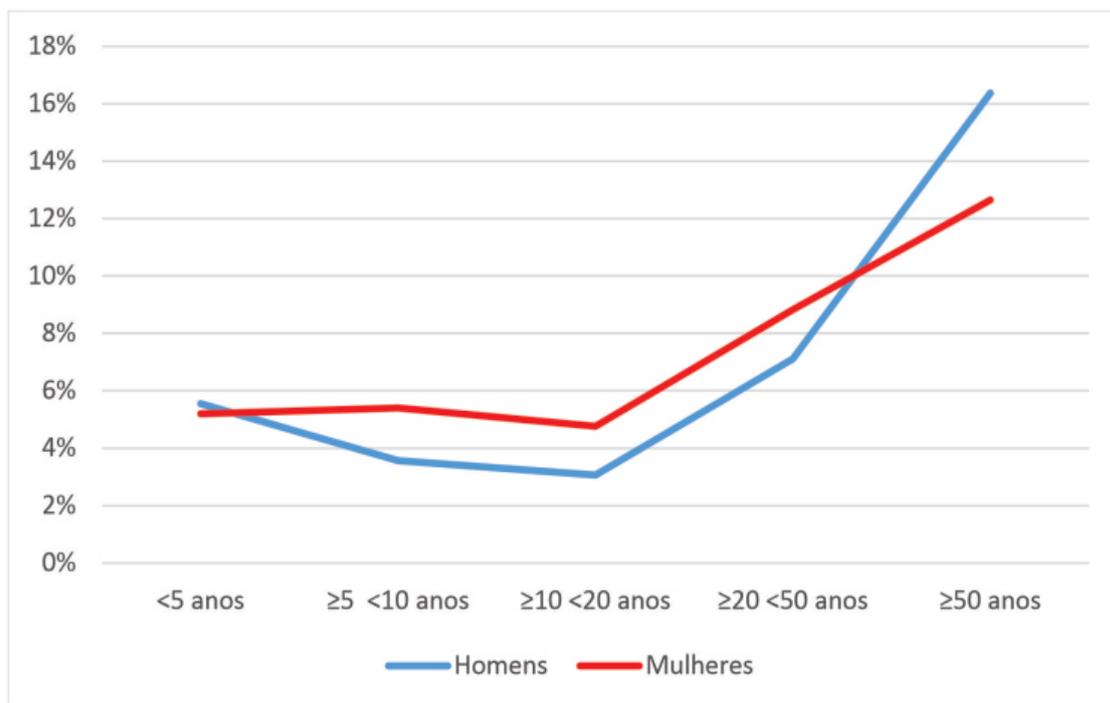
Figura 3. Número de mortes e taxa de letalidade por casos de Leishmaniose Visceral, Região das Américas, 2012-2020



Fonte: OPAS, 2021.

No total, foram notificados 162 óbitos, sendo o grupo mais afetado homens (72%) e maiores de 50 anos (40%), seguidos pela faixa etária de 20 a 50 anos (36,4%) e menores de 5 anos (16%) (Figura 4).

Figura 4. Taxa de letalidade de Leishmaniose Visceral por sexo e faixa etária, Região das Américas, 2020



Fonte: OPAS, 2021.

A redução da letalidade da LV representa um grande desafio para os países e para a Região, uma vez que é uma das metas que devem ser alcançadas para eliminar a LV como um problema de saúde pública até 2030. Esse indicador deve ser cuidadosamente monitorado, pois é necessário conhecer as causas que levam os pacientes à morte, bem como estabelecer estratégias que possam favorecer a redução desse desfecho (OPAS, 2021).

A desnutrição, o diagnóstico tardio da doença e as infecções bacterianas, principalmente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, além das hemorragias são fatores de risco que evoluem com pior prognóstico e, conseqüentemente, colaboram para o aumento da letalidade pela enfermidade (CAVALCANTE *et al.*, 2022; JUNIOR *et al.*, 2022; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

No Brasil, além de fatores de risco individuais conhecidos, como idade e baixa escolaridade, a indisponibilidade de leitos de emergência e os profissionais de saúde capacitados também foram identificados como

possivelmente relacionados ao aumento do risco de morte por LV (CAVALCANTE *et al.*, 2022).

Outro fator a ser considerado é que a migração da população para áreas urbanas no Brasil desde 1980 foi acompanhada por uma mudança no padrão de transmissão para regiões periurbanas de grandes cidades nas regiões Nordeste e Sudeste (CARVALHO *et al.*, 2022; BEZERRA *et al.*, 2018).

A LV encontra-se em expansão no Brasil, o qual detém a maioria dos casos da América Latina e é considerado o mais importante foco da doença do continente. O primeiro registro da doença aconteceu no estado de Mato Grosso em 1913 (ARAÚJO *et al.*, 2013). Nos anos de 2020 e 2021, houve registro de casos de Leishmaniose Visceral Humana (LVH) em 22 estados brasileiros, com transmissão autóctone em mais de 1.600 municípios, sendo quase metade/48% (1.734/3.616) das notificações concentradas na região nordeste, caracterizada por nítida transição epidemiológica, expansão geográfica e amplo processo de urbanização (BRASIL, 2020a). Anteriormente conhecida como uma doença endêmica apenas da zona rural, a LV se tornou endêmica e, algumas vezes, epidêmica em grandes centros urbanos do Brasil (Tabela 1) (BELO *et al.*, 2013; LIMA *et al.*, 2021).

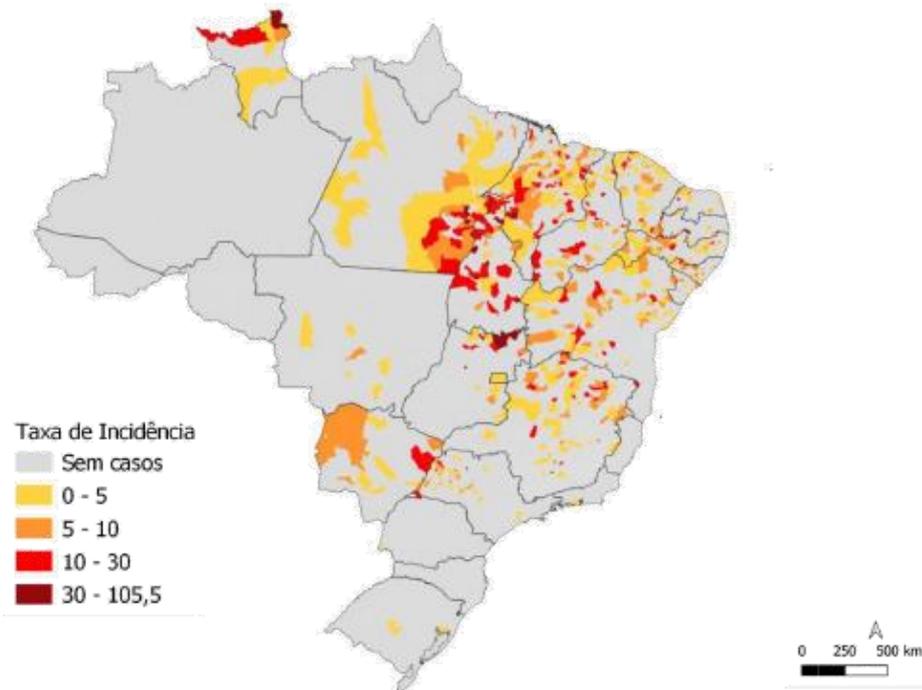
Tabela 1. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 2007 a 2021

Região e UF	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Brasil	3.204	3.381	3.557	3.433	3.816	2.953	3.183	3.362	3.223	3.127	4.103	3.466	2.529	1.933	1.683
Região Norte	711	791	694	629	829	581	513	393	462	568	765	737	480	308	265
Rondônia ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acre ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amazonas ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Roraima	1	2	6	15	10	10	20	11	11	29	33	13	11	16	17
Pará	313	369	267	272	334	237	231	221	266	331	512	503	306	187	151
Amapá	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
Tocantins	397	420	421	342	485	334	262	161	185	208	220	220	163	103	97
Região Nordeste	1.445	1.397	1.706	1.620	1.804	1.276	1.720	1.986	1.767	1.490	1.824	1.735	1.241	959	775
Maranhão	336	476	413	416	452	315	669	526	528	645	714	653	390	329	249
Piauí	229	180	152	148	200	172	190	258	209	167	230	179	140	103	60
Ceará	488	345	611	464	523	309	388	459	413	281	323	308	258	177	168
Rio Grande do Norte	50	67	78	65	96	82	63	81	47	43	58	51	42	27	21
Paraíba	21	26	16	22	29	18	25	43	38	26	41	38	32	15	21
Pernambuco	56	69	61	49	55	41	42	101	119	72	97	112	105	71	67
Alagoas	28	26	29	33	36	29	25	38	43	22	43	95	66	58	54
Sergipe	60	32	38	73	59	50	44	59	61	48	64	61	56	37	20
Bahia	197	176	308	350	354	260	274	421	309	186	254	238	152	142	115
Região Sudeste	584	689	616	614	574	502	443	447	536	587	908	428	323	256	233
Minas Gerais	356	439	445	456	395	306	278	318	417	487	750	324	231	181	167
Espírito Santo	0	2	4	3	6	0	1	1	6	11	22	6	5	0	1
Rio de Janeiro	1	0	3	0	1	4	6	2	5	4	12	4	7	3	4
São Paulo	227	248	164	155	172	192	158	126	108	85	124	94	80	72	61
Região Sul	0	0	8	2	2	1	2	4	5	9	15	11	13	7	6
Paraná	0	0	0	0	0	0	0	4	7	3	7	7	7	1	1
Santa Catarina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	1	0
Rio Grande do Sul	0	0	8	2	2	1	2	4	1	2	8	4	6	5	5
Região Centro-Oeste	266	314	260	297	328	347	274	180	157	154	182	122	129	90	83
Mato Grosso do Sul	218	226	159	209	248	282	211	128	95	107	120	78	97	48	47
Mato Grosso	29	60	67	53	48	37	33	15	29	16	22	14	6	12	10
Goiás	16	24	29	32	24	21	27	36	30	26	40	28	25	27	23
Distrito Federal	3	4	5	3	8	7	3	1	3	5	0	2	1	3	3
UF ignorada	198	190	273	271	279	246	231	352	296	319	409	433	343	313	321

Fonte: BRASIL, 2022a.

As taxas de incidência acima de 30 casos de LV por 100.000 habitantes no Brasil se concentram mais nas regiões nordeste, norte e sudeste (Figura 5).

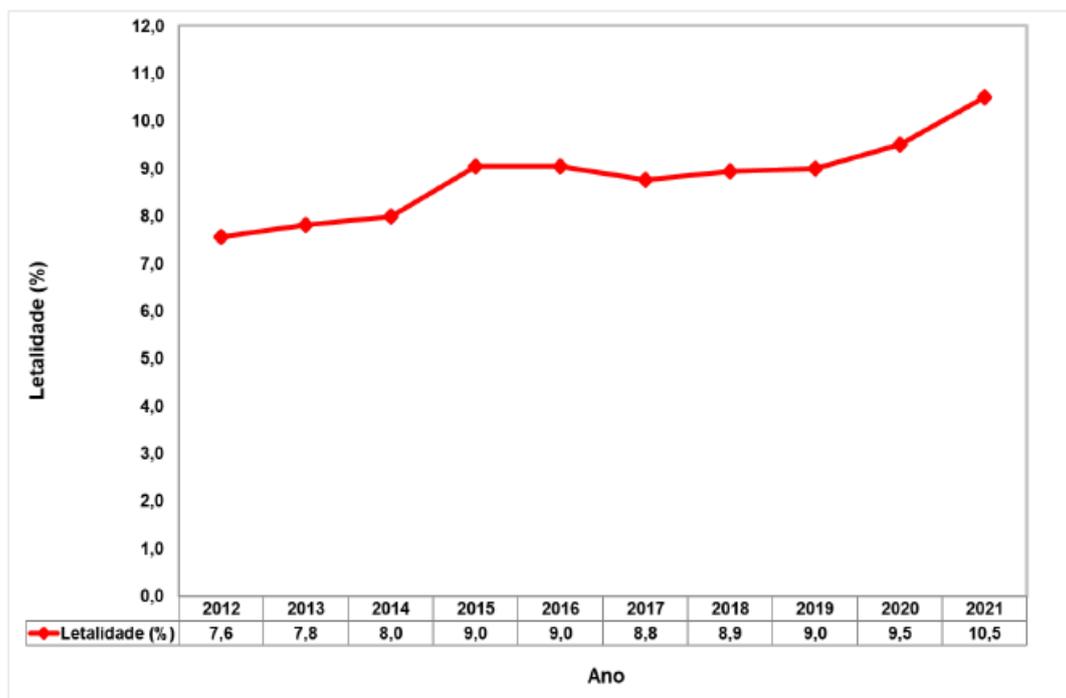
Figura 5. Taxa de incidência de Leishmaniose Visceral no Brasil, 2021



Fonte: BRASIL, 2022a.

No Brasil, a taxa de letalidade por LV apresentou tendência crescente, passando de 7,6% em 2012 para 10,5% em 2021 (Figura 6). A falta de redução das taxas de letalidade da LV pode ser explicada não apenas pelas limitações na terapia aplicada e pela demora no diagnóstico (CARVALHO *et al.*, 2022), mas, também, pela falta de um gerenciamento adequado proporcionado aos indivíduos com maior risco de uma evolução desfavorável da doença (REIS *et al.*, 2017). Neste contexto, a identificação de fatores prognósticos associados à LV pode ser uma ferramenta valiosa para a prática clínica (BELO *et al.*, 2014).

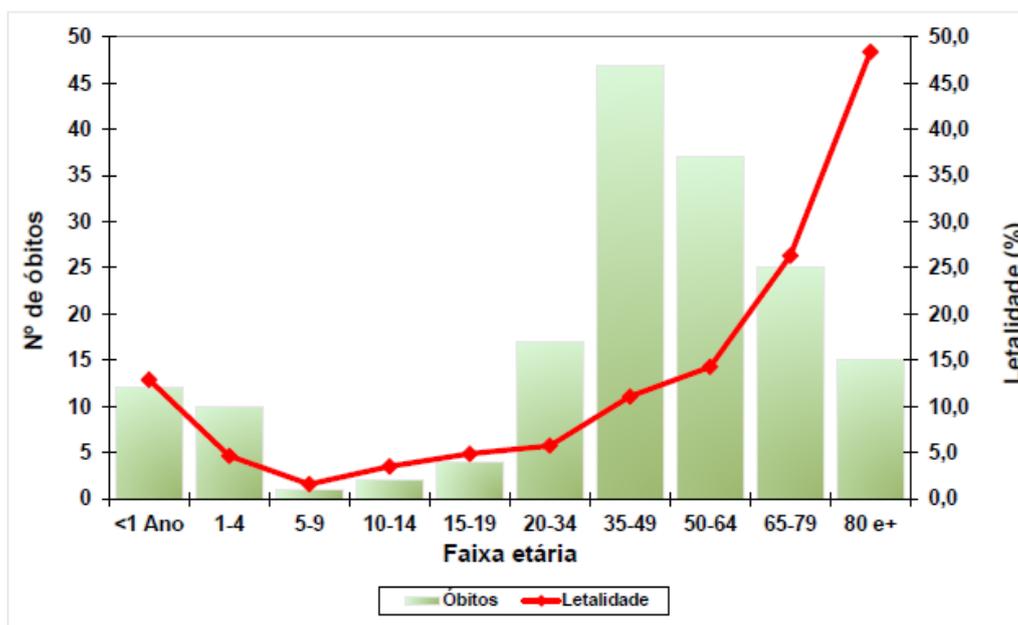
Figura 6. Taxa de letalidade por Leishmaniose Visceral no Brasil, 2012 a 2021



Fonte: BRASIL, 2022a.

De 2012 a 2021, a letalidade por LV no Brasil foi mais expressiva na população idosa, principalmente na faixa etária acima de 80 anos de idade, o que pode estar relacionada com uma maior susceptibilidade às complicações causadas pela doença, além da interrelação com as comorbidades (Figura 7).

Figura 7. Óbitos e taxa de letalidade de Leishmaniose Visceral por faixa etária no Brasil, 2021



Fonte: BRASIL, 2022a.

Pasquale e colaboradores (2019) descreveram três rotas de dispersão da doença para dentro e através da região centro-sul do Brasil, ajudando a esclarecer os mecanismos gerais de dispersão da doença, incluindo a falta de políticas conjuntas com os países vizinhos do Brasil.

Em 2012, o parasito foi relatado na cidade de Foz do Iguaçu, localizada na região oeste do estado do Paraná, longe das regiões epidêmicas e um dos principais destinos turísticos do Brasil (PASQUALE *et al.*, 2019). Vale ressaltar que a compreensão de como a LV se dispersou no Brasil é vital ao desenvolvimento de suas medidas de controle e para evitar futuros eventos de dispersão (WHO, 2017; BEZERRA *et al.*, 2018).

No Ceará, os primeiros casos humanos notificados da doença datam da década de 30. A partir de 1986, começou a ser descrita de forma contínua (GONTIJO & MELO, 2004). O Ceará encontra-se entre os estados da federação com maior número de casos de LV (CAVALCANTE *et al.*, 2021). O município de Fortaleza apresentou a maior ocorrência, com 366 casos confirmados, 38 óbitos e uma média de 122 casos, classificando-o como de transmissão intensa para LV (CEARÁ, 2020).

Conforme a nova estratificação de risco definida para a LV, considerando-se o índice composto do triênio 2019 a 2021, o estado do Ceará possui 126 (68,5%) municípios com transmissão de LV, sendo 96 (76,2%) com baixa transmissão e 30 (23,8%) municípios prioritários. Destes, dois têm transmissão muito intensa (Ipaporanga e Fortaleza), quatro têm transmissão alta (Brejo Santo, Barbalha, Barro, Juazeiro do Norte) e 24 têm transmissão média (CEARÁ, 2022b).

Desde o ano de 2004, o MS adotou a estratificação de risco de LV para apoiar na definição de políticas públicas, priorizar e orientar as ações de vigilância e controle no Brasil. A partir de 2013, a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS)/ Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou o uso do Indicador Índice Composto do triênio para LV (ICTLv), baseado no número médio de casos e na incidência média da doença (OPAS, 2021).

A nova estratificação de risco, fornecida pelo Sistema de Informação das Leishmanioses – SisLeish (OPAS/OMS/ESTADO/MUNICÍPIO), fundamenta-se no indicador “índice composto” do triênio 2019 a 2021, classificando os municípios em cinco níveis segundo o risco de transmissão de LV: baixo, médio, alto, intenso e muito intenso (CEARÁ, 2022a) (Tabela 2).

Tabela 2. Classificação da transmissão da LV segundo o indicador índice composto, Ceará, 2019-2021

		Índice Composto		Casos		Incidência	
	Muito Intenso	9,49	----- 15,8	30,33	----- 49	42,06	----- 80,5
	Intenso	4,74	----- 9,49	17	----- 30,33	20,71	----- 42,06
	Alto	1,69	----- 4,74	5,67	----- 17	11,19	----- 20,71
	Médio	-0,12	----- 1,69	1,67	----- 5,67	5,01	----- 11,19
	Baixo	-1,24	----- -0,12	0,33	----- 1,67	0	----- 5,01

Fonte: OPAS, 2021.

Apresenta como propósito conhecer as áreas de ocorrência da LV, integrando a informação dos indicadores de casos e incidência. As categorias do indicador são utilizadas para direcionar e priorizar as ações de vigilância, prevenção e controle em territórios definidos.

Atualmente, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil utiliza a vigilância e as medidas de controle baseadas em áreas de risco. Além disso, incorpora municípios silenciosos em ações de vigilância para evitar ou minimizar problemas relacionados à doença em áreas sem transmissão (BRASIL, 2018).

Recomenda-se que os municípios de transmissão alta, intensa e muito intensa estratifiquem o seu território em Áreas de Trabalho Local (ATL), que são um conjunto de setores censitários contíguos com a mesma classificação socioeconômica, características demográficas, barreiras físicas e naturais e padrões de urbanização (BRASIL, 2022b).

Além das análises em nível regional, a estratificação de risco está disponível no SisLeish para todos os países considerando dados nacionais ou estaduais. Isso permite, por meio de uma análise mais desagregada, dimensionar as áreas de maior transmissão para apoiar os gestores no planejamento e priorização das ações a serem tomadas, desde a capacitação de pessoal, a organização dos serviços de saúde para diagnóstico clínico,

laboratorial e tratamento, bem como a realização de ações de prevenção, vigilância e controle (OPAS, 2021).

Além do Ceará, os estados de Pará, Roraima, Minas Gerais e Maranhão possuem os mais elevados índices compostos (OPAS, 2021). Os estados e os respectivos municípios do Brasil com risco “muito intenso” de transmissão da LV estão discriminados na Tabela 3.

Tabela 3. Classificação da transmissão da LV segundo o indicador índice composto, Ceará, 2019-2021

UF	MUNICÍPIO	CÓDIGO	MÉDIA DE CASOS	MÉDIA DE INCIDÊNCIA	ÍNDICE COMPOSTO	ESTRATO
CE	Ipaporanga	230565	9,67	83,38	15,13621	MUITO INTENSO
CE	Fortaleza	230440	44,67	1,66	14,85441	MUITO INTENSO
PA	Parauapebas	150553	32,67	15,46	12,72917	MUITO INTENSO
RR	Uiramutã	140070	7,67	70,83	12,46284	MUITO INTENSO
MG	Belo Horizonte	310620	35,00	1,39	11,36338	MUITO INTENSO
MA	São Luís	211130	28,33	2,56	9,168365	MUITO INTENSO

Fonte: OPAS, 2021.

Por proporcionar um melhor conhecimento sobre o problema de saúde e subsidiar os profissionais da saúde na adoção e oportunização de ações, bem como no direcionamento e priorização de áreas a serem trabalhadas, a estratificação de risco somada à investigação de casos seguem como importantes ferramentas para a vigilância da LV (OPAS, 2021).

Ressalta-se que os indicadores de saúde fornecem evidências sobre a situação de saúde, identificam grupos vulneráveis de pessoas, estratificam dados epidemiológicos, identificam áreas críticas e monitoram a capacidade de resposta de ações e serviços (UCHÔA *et al.*, 2020).

Em áreas com transmissão, a análise periódica dos dados epidemiológicos e dos indicadores operacionais deve ser realizada para avaliar a eficácia das medidas de controle e a progressão de situações epidemiológicas, como mudança na incidência, mortalidade, letalidade e

mudanças nas áreas de transmissão que podem piorar o problema (BRASIL, 2018).

1.2 Leishmaniose Visceral como uma Doença Tropical Negligenciada

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) constituem um conjunto de patologias crônicas debilitantes e, muitas vezes, estigmatizantes (ROSÁRIO *et al.*, 2017). É um grupo de 20 condições que ocorrem, sobretudo, em áreas tropicais e subtropicais, e afetam, principalmente, populações que vivem em extrema pobreza (LINDOSO *et al.*, 2018).

A classificação “negligenciada” foi proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) pelo motivo dessas doenças não despertarem o interesse das empresas multinacionais, e devido ao pouco financiamento das agências de fomento (OPAS, 2021). Assim, ações para combate, tratamento e prevenção de tais enfermidades devem ser implantadas (ROSÁRIO *et al.*, 2017).

A maioria dessas doenças é determinada pelo acesso insuficiente à água potável, ao saneamento, à habitação adequada, à educação e acesso aos serviços de saúde. Frequentemente, tendem à cronificação, mas sem causar a morte. Também estão relacionadas a uma maior predisposição a anormalidades metabólicas; à coinfeção com outras doenças em imunossuprimidos e, ainda, ao nanismo e a atrasos cognitivos (LINDOSO *et al.*, 2018).

Muitos patógenos das DTN são transmitidos por vetores, possuem reservatórios animais e estão associadas a ciclos de vida complexos, tornando o seu controle desafiador para a saúde pública. As DTN impactam algumas das comunidades mais pobres e marginalizadas no mundo, predominantemente na África, Ásia e Américas (TASLIMIAN *et al.*, 2020; OPAS, 2021).

Em 2015, a LV foi classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das 17 DTN (TASLIMIAN *et al.*, 2020), comumente observadas em crianças desnutridas, idosos e, principalmente, em pacientes portadores da coinfeção *Leishmania* e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (LINDOSO *et al.*, 2018).

A justificativa para classificar a LV como uma DTN é devido à existência de estratégias para sua erradicação, além de possuir prioridade em sua prevenção e controle, estando inserida em programas de vigilância de vários países, dentre eles o Brasil. Para minimizar o impacto da doença, ações de vigilância epidemiológica devem ser realizadas (ROSÁRIO *et al.*, 2017).

A epidemiologia das DTN é complexa e relacionada às condições ambientais, onde o acesso ao saneamento básico adequado e a assistência à saúde são limitados (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017).

Os profissionais de saúde têm papel fundamental no enfrentamento dessas doenças, tanto na vigilância em saúde como na Atenção Primária à Saúde (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017). Os profissionais inseridos nessas equipes devem atuar baseados no planejamento da assistência, por meio do monitoramento dos indicadores epidemiológicos, com o intuito de embasarem suas ações e decisões, em uma perspectiva de ação coletiva (ROSÁRIO *et al.*, 2017).

São necessárias medidas para melhor abordagem dos pacientes portadores de tais enfermidades, visando contribuir para o planejamento, o monitoramento e a avaliação das ações de saúde (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017).

Entre os desafios, destaca-se a necessidade dos países retomarem as ações e avançarem com o diagnóstico e tratamento. Além disso, é necessário identificar estratégias para o acompanhamento e monitoramento dos casos para atingir o objetivo de tratar, pelo menos, 90% dos pacientes diagnosticados com LV (OPAS, 2021).

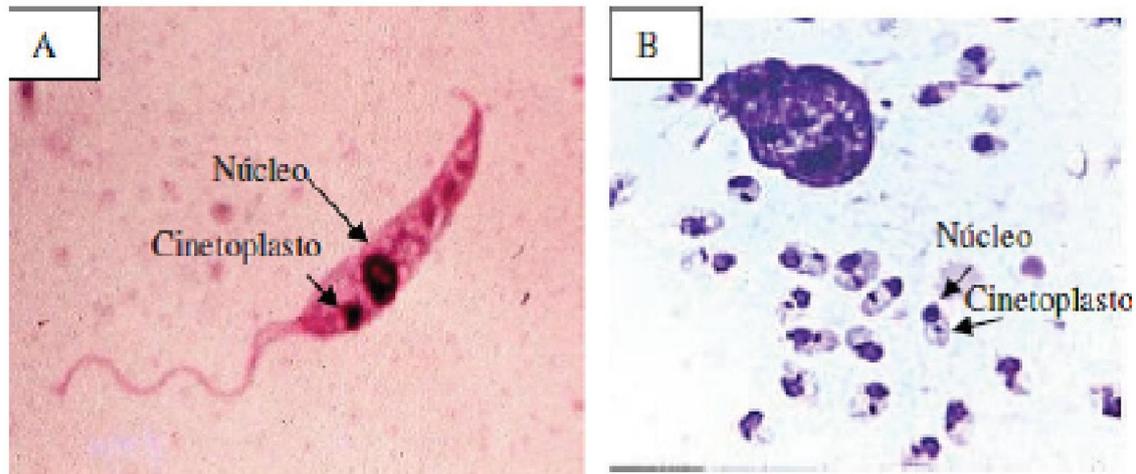
1.3 Agente Etiológico, Vetor e Reservatório da Leishmaniose Visceral

A LV é uma antropozoonose causada por protozoário tripanosomatídeo da espécie *Leishmania infantum*, parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear (BELO *et al.*, 2013). No tubo digestivo do vetor encontram-se as formas promastigotas e, nos tecidos dos vertebrados, as formas amastigotas (FREITAS & FEITOSA, 2014).

Os promastigotas têm a forma de um losango adelgado de 10 a 15 μ com um longo flagelo na extremidade, bastante móvel (Figura 8A). Por outro

lado, as formas amastigotas geralmente são arredondadas, medem de 3 a 6 μ de diâmetro e não têm flagelo exteriorizado (Figura 8B) (AGUIAR & RODRIGUES, 2017).

Figura 8. Micrografia das formas morfológicas mais comuns de *Leishmania* spp. (A) Promastigota; (B) Amastigotas



Fonte: AGUIAR & RODRIGUES, 2017.

Os vetores da LV são insetos denominados flebotomíneos, conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquiras e birigui, sendo a fêmea do inseto *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) (LUTZ & NEIVA, 1912) o principal vetor relacionado à sua transmissão (GONTIJO & MELO, 2004).

Atualmente, 1.047 espécies de flebotomíneos são conhecidas em todo o mundo, com 539 espécies registradas nas Américas pertencentes a 23 gêneros e, dessas, 283 espécies têm ocorrência no Brasil (CHAVES JR *et al.*, 2022).

São insetos pequenos, de 1 a 3 mm de comprimento, que possuem o corpo revestido por cerdas e coloração clara (castanho claro ou cor de palha) (Figura 9). São facilmente reconhecidos, pois voam em pequenos saltos e pousam com as asas entreabertas (BRASIL, 2014). São holometábolos, apresentando estágio de ovo, quatro estádios larvais (L1-L4), estágio de pupa e o adulto, com um ciclo de desenvolvimento de 30 a 45 dias em condições de laboratório (CHAVES JR *et al.*, 2022).

Figura 9. Fêmea de flebótomo adulta



Fonte: BRASIL, 2014.

Na fase adulta, estes insetos estão adaptados a diversos ambientes, porém na fase larvária se desenvolvem em ambientes terrestres úmidos e ricos em matéria orgânica e de baixa incidência luminosa (BRASIL, 2014).

Este inseto díptero possui atividade crepuscular e noturna (BRASIL, 2022a). É encontrado principalmente próximo a fontes de alimento e está bem adaptado ao ambiente peridomiciliar. Ele ainda pode se alimentar em uma grande variedade de hospedeiros vertebrados, desde aves e outros animais silvestres ou domésticos, e até mesmo o homem (CHIYO *et al.*, 2023). A presença de galinhas em grande quantidade no peridomicílio tem um importante significado epidemiológico, uma vez que funciona como atrativo para o flebotomíneo e outros reservatórios da LV, como gambás e raposas, mantendo-o próximo ao mesmo ambiente frequentado pelos humanos (DIAS *et al.*, 2003).

Alguns critérios são essenciais para serem indicativos que determinada espécie esteja participando da transmissão do parasito, como: distribuição e presença em alta densidade nos locais onde há casos de LV, preferência alimentar por reservatórios naturais de *L. infantum*, grau de antropofilia da

espécie e presença de espécimes infectadas naturalmente. Além da infecção natural, indica-se realizar a infecção experimental para avaliar a suscetibilidade do inseto ao parasito e a capacidade de transmissão utilizando um modelo animal (COTA *et al.*, 2021).

A densidade populacional dos flebotomíneos no ambiente peridomiciliar está diretamente relacionada ao grau de adaptabilidade aos animais domésticos e às condições ambientais encontradas nos abrigos, tais como: ambiente rico em matéria orgânica e favorável ao desenvolvimento das formas imaturas, grande quantidade de animais para a alimentação sanguínea dos adultos e uma gama de micro-habitats que os protegem das situações adversas (ABRANTES *et al.*, 2018).

O processo desordenado de ocupação urbana associada à migração, como a presença de assentamentos urbanos não planejados e, muitas vezes, a ausência de saneamento básico associada à destruição ambiental promovem condições favoráveis para a reprodução dos flebotomíneos (ABRANTES *et al.*, 2018).

Considerando esses critérios, o complexo de espécies *Lu. longipalpis* é o principal transmissor de *L. infantum* no Brasil, apresentando preferência alimentar eclética, alto grau de antropofilia, associada à presença e prevalência em áreas com casos autóctones de LV, além de ser observada a infecção natural e experimental de *L. infantum* (ABRANTES *et al.*, 2018).

Os principais hospedeiros silvestres do parasito são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*); entretanto, o cão doméstico (*Canis familiaris*) é considerado o principal reservatório da doença nas áreas urbanas (MARQUES *et al.*, 2017; BELO *et al.*, 2013). Embora uma grande variedade de espécies venha conquistando espaço e adquirindo o status de animais de estimação, os cães ainda são os preferidos e continuam soberanos em muitas residências. No Brasil, estima-se que há uma população de 37 milhões de cães (FERNANDES *et al.*, 2016).

O cão tem sido incriminado como responsável pela manutenção do parasito nos focos endêmicos, devido à alta prevalência da doença nesses animais e à íntima relação com o ser humano (PRADO *et al.*, 2011; PEIXOTO *et al.*, 2015).

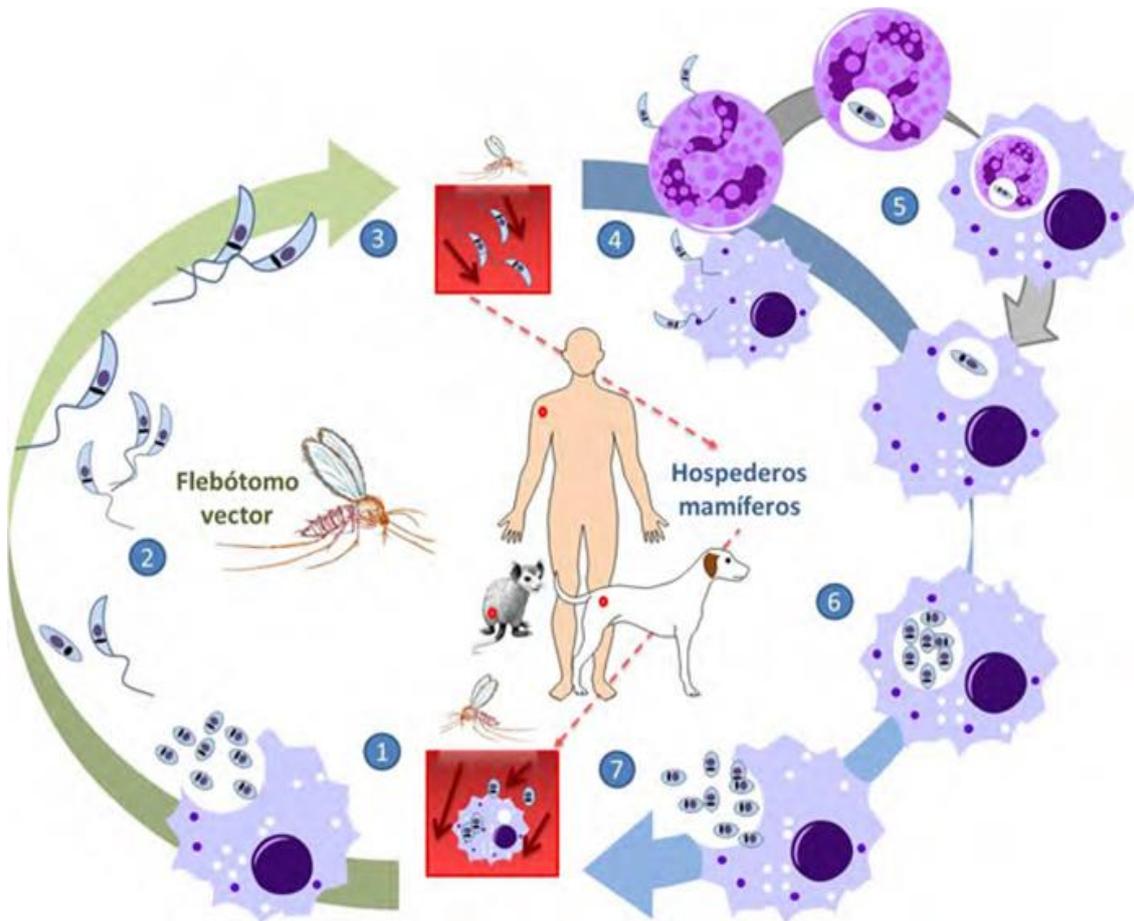
A enzootia canina, precedendo a ocorrência de casos humanos (BARBOSA *et al.*, 2014), e o elevado percentual de animais assintomáticos, que pode chegar a 80% da população infectada (DANTAS-TORRES *et al.*, 2012), demonstram o papel importante do cão na manutenção do ciclo epidemiológico da doença (JÚNIOR *et al.*, 2015). A LV pode acometer acidentalmente o homem quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito (BRASIL, 2020b).

1.4 Dinâmica de transmissão e Período de Incubação da Leishmaniose Visceral

O mecanismo de transmissão da LV envolve complexas interações entre o parasito, os vetores, os hospedeiros vertebrados e os diferentes ecótopos (DANTAS-TORRES *et al.*, 2012; BRASIL, 2020b).

Não ocorre transmissão de pessoa a pessoa. O ciclo de transmissão é heteroxênico, ou seja, necessita da alternância entre hospedeiros vertebrados e invertebrados para completar o seu desenvolvimento; e é zoonótico, no qual o protozoário da espécie *Leishmania infantum* é transmitido por meio da picada de flebotomíneos infectados da espécie *Lutzomyia longipalpis*. Na área urbana, o cão (*Canis familiaris*) é a principal fonte de infecção. No ambiente silvestre, os reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*) (BRASIL, 2022a) (Figura 10).

Figura 10. Ciclo de transmissão da Leishmaniose Visceral



Fonte: CEARÁ, 2022b.

A infecção do vetor ocorre quando as fêmeas, ao sugarem o sangue de mamíferos infectados, ingerem macrófagos parasitados por formas amastigotas da *Leishmania*. No trato digestivo anterior ocorre o rompimento dos macrófagos liberando essas formas. Reproduzem-se por divisão binária e se diferenciam rapidamente em formas flageladas denominadas promastigotas, que também se reproduzem por processos sucessivos de divisão binária. As formas promastigotas se transformam 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 - promastigotas metacíclicas. O ciclo do parasito no inseto se completa em torno de 72 horas (BRASIL, 2014).

Após a metaciclagênese, o parasito apresenta mudanças morfológicas, como a redução do tamanho celular e o aumento do flagelo, tornando-os mais infectantes. O acúmulo do parasito nas glândulas salivares do flebotomíneo o impede de sugar sangue imediatamente; desta forma, o inseto primeiro expulsa o excesso de saliva infectada e, só após,ingere o sangue do vertebrado.

As formas infectantes metacíclicas possuem componentes com anticoagulantes que atraem macrófagos e neutrófilos, os quais fagocitam os parasitos. Quando fagocitados, as promastigotas dispõem de mecanismos de escape que retardam a fusão de lisossomos das células polimorfonucleares ao vacúolo parasitóforo formado pelo parasito. Deste modo, o parasito retorna para a forma amastigota, reproduzindo-se rapidamente até que ocorra o rompimento da membrana da célula hospedeira, sendo liberados no citosol e, posteriormente, fagocitados por outros macrófagos. As reinfecções podem persistir por todo o ciclo de vida do hospedeiro, caso não haja tratamento, ocasionando lesões cutâneas e/ou viscerais (CONCEIÇÃO-SILVA & ALVES, 2014).

Os promastigotas metacíclicas são transmitidos aos hospedeiros durante o repasto sanguíneo e se dirigem para os órgãos linfóides secundários, principalmente no fígado, baço, medula óssea e linfonodos, infectando células do sistema fagocítico mononuclear, como monócitos, histiócitos e macrófagos, onde se transformam em amastigotas. As amastigotas se multiplicam, disseminam-se pelas vias hematogênica e linfática iniciando uma reação inflamatória e proporcionando a atração de outros macrófagos (AGUIAR & RODRIGUES, 2017). As fêmeas de flebotomíneos realizam a telmofagia, dilacerando pequenos vasos presentes na derme do hospedeiro, produzindo micro hemorragias (COTA *et al.*, 2021).

De acordo com a espécie envolvida, em torno de seis a nove dias, o ciclo de infecção no inseto é completado, com o desenvolvimento de formas metacíclicas infectantes que são altamente ativas e migram ao longo do intestino anterior, podendo ser liberadas em um novo repasto sanguíneo (AGUIAR & RODRIGUES, 2017).

Uma infecção bem-sucedida depende da amplificação do parasito e é impulsionada pela ingestão de várias refeições sanguíneas pelo flebotomíneo. Quando o número de parasitos é muito baixo inicialmente, a realização de novo

repasto sanguíneo aumentará a replicação de leptomonas, elevando o número de parasitos, de modo que favoreça a diferenciação em formas metacíclicas. A efetivação de terceiro repasto sanguíneo e outro ciclo de replicação do parasito pode ser necessária, a depender do inóculo inicial (SERAFIM *et al.*, 2018).

Considerada metaxênica, a LV está relacionada a fatores sociais e ambientais, o que pode influenciar de forma direta na epidemiologia da doença (MARTINS-MELO *et al.*, 2014).

Sua dinâmica de transmissão se diferencia entre os locais de ocorrência em função das variáveis relacionadas aos parasitos, aos vetores, ao nível de susceptibilidade dos hospedeiros, aos ecossistemas e aos processos sociais de produção de uso do solo (ARAÚJO *et al.*, 2013). Peculiaridades temporais, espaciais e outros fatores ecológicos (clima, ação antrópica no meio ambiente, alterações populacionais de hospedeiros) podem influenciar nessa dinâmica (BARATA *et al.*, 2005).

O aumento da temperatura também aumenta a densidade de vetores adultos e, por sua vez, o contato entre vetor e hospedeiro e, conseqüentemente, a propagação da doença (ARAÚJO *et al.*, 2018).

No estado do Ceará, os períodos chuvosos são normalmente quentes. Os anos de 2009, 2011, 2014 e 2018 registaram elevados níveis de precipitação no estado, com 977,1 mm (2009), 659,1 mm (2011), 560,2 mm (2014) e 600,7 mm (2018), respectivamente. Os níveis mais baixos foram em 2007 e 2010, ambos com 370 mm (BRASIL, 2020a). A seca nessa região agravou o quadro social, e com o êxodo rural, a presença de migrantes nas periferias urbanas contribuiu como fonte de infecção de indivíduos.

Em estudo realizado no município de Sobral, situado na região noroeste do Ceará, observou-se que havia um aumento da população de vetores nos meses de janeiro a abril em 2005 e 2006 (época das chuvas), confirmando a relação entre densidade vetorial e precipitação (CAVALCANTE *et al.*, 2020). No estado do Tocantins, entre os anos de 2007 e 2014, também foi possível identificar uma correlação entre a taxa de incidência da LV e características ambientais, tais como temperatura, umidade do ar e precipitação (REIS *et al.*, 2019).

Inicialmente silvestre, a LV passou por processo de urbanização, que pode ser relacionado a intervenções na cadeia epidemiológica, envolvendo

parasitos, vetores e hospedeiros. Destacam-se as modificações ambientais causadas por ações antrópicas ligadas ao rápido processo migratório em áreas periurbanas (desmatamento e urbanização); a adaptação do vetor *Lu. longipalpis* ao peridomicílio com eclética preferência alimentar; e a interação e mobilização de reservatórios infectados para áreas sem transmissão (SALÓMON *et al.*, 2015).

O período de incubação no homem é de 10 dias a 24 meses, com média entre 2 e 6 meses; e, no cão, varia de 3 meses a vários anos, com média de 3 a 7 meses (BRASIL, 2022a).

Devido ao complexo ciclo de transmissão da LV, estudos epidemiológicos envolvendo parasitos, vetores e hospedeiros ainda são desconhecidos (ABRANTES *et al.*, 2018; MARCONDES & ROSSI, 2013). Portanto, é necessário trabalhar integralmente nos diferentes componentes da cadeia de transmissão, bem como no conhecimento dos fatores de risco e determinantes da ocorrência de LV (BRASIL, 2014).

Estudos sobre a ecologia da transmissão possibilitam a obtenção de respostas, como: quem são os hospedeiros mais suscetíveis, onde e em qual período há maior chance de se infectarem, dentre outras características. Apenas com o domínio destas informações será possível estabelecer um programa de controle da enfermidade (DANTAS-TORRES *et al.*, 2012).

1.5 Manifestações Clínicas, Diagnóstico e Tratamento da Leishmaniose Visceral

A infecção humana apresenta um amplo espectro clínico, desde formas assintomáticas até um quadro caracterizado por febre, anemia, hepatoesplenomegalia, manifestações hemorrágicas, linfadenomegalia, perda de peso, taquicardia, tosse seca e diarreia (Figura 11). A desnutrição ocorre com a progressão da doença, podendo se manifestar por edema periférico, queda de cabelos e alterações de pele e das unhas (BRASIL, 2014; MARCONDES & ROSSI, 2013).

Figura 11. Hepatoesplenomegalia em pacientes com Leishmaniose Visceral



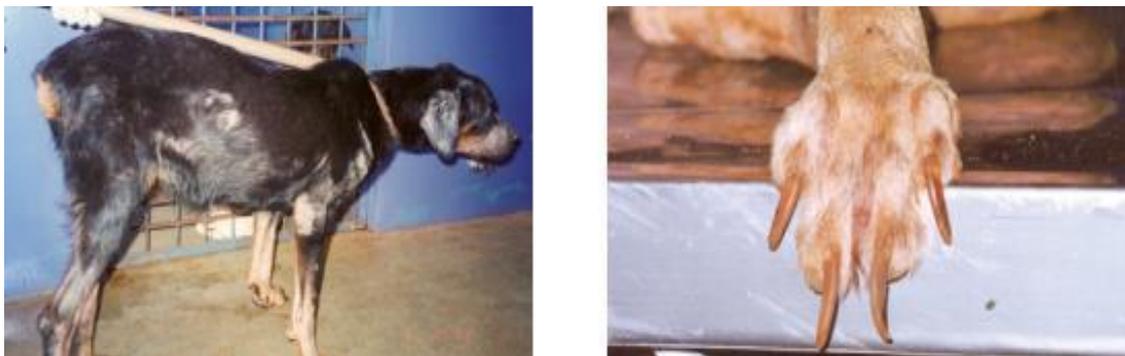
Fonte: Adaptado de Brasil (2014).

Mais de 90% dos pacientes com sintomatologia grave podem evoluir a óbito em até dois anos, se não forem submetidos à terapia específica (BRASIL, 2022a).

As manifestações clínicas da LV podem variar de intensidade dependendo das características individuais, como idade, estado nutricional e imunológico, bem como o tempo de evolução da doença. A maioria dos indivíduos infectados com *Leishmania infantum* permanece assintomática durante toda a vida (TASLIMIAN *et al.*, 2020).

No cão, a doença se apresenta com manifestações clínicas multissistêmicas, agudas e fatais, incluindo: caquexia; lesão ocular, anemia, diarreia, perda progressiva de peso, anorexia, epistaxe, dermatite, alopecia, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e ulcerações cutâneas (Figura 12) (CHAGAS, 2017; TASLIMIAN *et al.*, 2020).

Figura 12. (A) Cão com Leishmaniose Visceral, apresentando apatia, alopecia e lesões no corpo; (B) Cão com onicogribose.



Fonte: Adaptado de Brasil (2014).

As rotinas de diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes necessitam ser implantadas em todas as áreas com transmissão ou em risco de transmissão da LV (BRASIL, 2022a). Todo caso humano suspeito deve ser submetido à investigação clínica, epidemiológica e aos métodos auxiliares de diagnóstico (AGUIAR & RODRIGUES, 2017). Parâmetros clínicos, epidemiológicos, exames laboratoriais e parasitológicos que se baseiam na demonstração dos parasitos devem ser considerados no diagnóstico (ARAÚJO *et al.*, 2016; JUNIOR *et al.*, 2022).

O diagnóstico da LV baseia-se em exames imunológicos e parasitológicos, incluindo: sorologia (Reação de Imunofluorescência Indireta - RIFI ou Ensaio Imunoenzimático - ELISA) e teste imunocromatográfico, com utilização do antígeno recombinante. O diagnóstico parasitológico é o padrão-ouro, realizado pelo encontro de formas amastigotas do parasito em material biológico obtido preferencialmente da medula óssea, do linfonodo ou do baço (AGUIAR & RODRIGUES, 2017).

Em março de 2022, a Secretaria da Saúde do estado do Ceará publicou uma nota técnica divulgando as orientações sobre o novo Teste Rápido (TR) Imunocromatográfico para LV, denominado “Leishmaniose VH BIO (Bioclin)”, em substituição ao “LSH Ab ECO Teste”, para detecção qualitativa de anticorpos IgG anti-*Leishmania spp* em amostras de soro, plasma (EDTA ou Heparinizado) ou sangue total (CEARÁ, 2022a).

Parâmetros clínicos, epidemiológicos e exames laboratoriais devem ser considerados no diagnóstico. A microscopia de aspirado de medula óssea, baço ou fígado e o isolamento do parasito em cultivo *in vitro* do parasito são considerados padrão-ouro, por serem mais aplicados na rotina diagnóstica (BRASIL, 2022a; SAFAVI *et al.*, 2021).

O diagnóstico tardio é considerado um fator associado à letalidade por LV, razão pela qual a capacitação dos médicos do Programa Saúde da Família deve ser priorizada pela rede básica (BRASIL, 2011).

Apesar de grave, a LVH tem tratamento. É gratuito, está disponível na rede de serviços do Sistema Único de Saúde e se baseia na utilização de fármacos, a depender da indicação médica (TASLIMIAN *et al.*, 2020).

Para o tratamento, os antimoniais pentavalentes vêm sendo utilizados. No Brasil, o medicamento comercializado é o antimoniato N-metil glucamina (Glucantime®) como droga de primeira escolha, e a anfotericina B e derivados como drogas de segunda escolha, segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2011; ALVARENGA *et al.*, 2010). A escolha do fármaco deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez e comorbidades (BRASIL, 2011).

Recomenda-se que pacientes com mais de 50 anos de idade, transplantados renais, cardíacos e hepáticos, e coinfectados com HIV sejam tratados com a anfotericina B lipossomal (BRASIL, 2022a).

Os critérios de cura são essencialmente clínicos (BRASIL, 2011). Cessa-se a febre por volta do quinto dia de tratamento medicamentoso, e a hepatoesplenomegalia reduz logo nas primeiras semanas. Ao final do tratamento, comumente o baço apresenta uma redução de 40% ou mais, em relação à medida inicial (JUNIOR *et al.*, 2022).

O paciente tratado deve ser monitorado aos três, seis e 12 meses após o tratamento, sendo considerado curado caso permaneça estável na última avaliação. Os casos de LV com maior risco de evoluir a óbito devem ser internados e tratados em hospitais de referência, porém os leves ou intermediários devem ser assistidos no ambulatório (BRASIL, 2011).

1.6 Vigilância Epidemiológica, Prevenção e Controle da Leishmaniose Visceral

O Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PNCLV), implantado no Brasil na década de 1950, foi instituído com a finalidade de diminuir o risco de transmissão, a taxa de letalidade e o grau de morbidade da LV nas zonas urbanas e rurais. Fundamenta-se nas seguintes estratégias de controle: inquérito sorológico canino, eutanásia dos cães sororreagentes, diagnóstico oportuno e tratamento dos casos humanos, além da investigação entomológica, com aplicação residual de inseticida à base de cipermetrina (125mg/m^2) nas áreas de captura dos vetores (ARAÚJO *et al.*, 2016). Essas ações estabelecidas pelo programa devem estar baseadas em análises epidemiológicas fundamentadas na estratificação por risco (BRASIL, 2014).

As ações são realizadas de forma integrada contra o vetor, reservatórios e ambiente para diagnóstico precoce, gerenciamento eficaz de pacientes e integração entre e serviços veterinários (VASELEK, 2021).

Então, as medidas dirigidas à população humana são consideradas medidas de proteção individual, como: uso de mosquiteiro com malha fina, telagem de portas e janelas, uso de repelentes, plantar capim citronela em torno da residência, aplicar inseticidas periodicamente no interior da residência, não se expor nos horários de atividade do vetor (crepúsculo e noite) em ambientes onde este habitualmente pode ser encontrado (matas, chiqueiros, galinheiros e currais) (ROCHA *et al.*, 2018).

O cumprimento dessas ações foi determinado para ser realizado de forma conjunta, considerando o fato de que nenhuma, isoladamente, é capaz de prevenir e controlar a doença integralmente (TOLEDO *et al.*, 2017).

Atualmente, o controle está centrado no diagnóstico e tratamento precoce de pacientes, bem como na vigilância, no acompanhamento e no controle de vetores e reservatórios (ROCHA *et al.*, 2018).

As medidas dirigidas ao vetor envolvem: manejo e saneamento ambiental por meio de limpeza urbana, eliminação e destino adequado dos resíduos sólidos orgânicos, eliminação de fonte de umidade, não permanência de animais domésticos dentro de casa, dentre outras ações que reduzam o

número de ambientes propícios para proliferação do inseto vetor (TOLEDO *et al.*, 2017).

Em relação aos cães, deve-se: realizar, periodicamente, o teste rápido como triagem, recolher os cães de rua e promover castração e adoção responsável, usar telas em canis individuais ou coletivos, usar coleiras impregnadas com deltametrina a 4%, recolher os cães positivos e realizar a eutanásia (BRASIL, 2022).

A vigilância epidemiológica da LV abrange desde a detecção de casos (por meio das notificações compulsórias), seguindo pela sua confirmação, o registro de sua terapêutica, o registro das informações básicas, até o fluxo de atendimento e informação. Este processo também engloba a finalização das análises de dados distribuídos em indicadores epidemiológicos e indicadores operacionais, visualizando e caracterizando a distribuição da doença e de seu perfil clínico e epidemiológico (FERNANDES *et al.*, 2016).

A vigilância epidemiológica da LV apresenta como objetivos: reduzir as taxas de letalidade e o grau de morbidade por meio do diagnóstico e tratamento precoce dos casos, além de diminuir os riscos de transmissão mediante o controle da população de reservatórios e do agente transmissor (BRASIL, 2022a).

Os objetivos específicos incluem:

- Realizar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado dos casos humanos;
- Reduzir o contato do vetor com os hospedeiros suscetíveis;
- Reduzir as fontes de infecção para o vetor;
- Promover ações de educação em saúde e mobilização social (BRASIL, 2014).

De acordo com a Portaria GM/MS nº 3.418, de 31 de agosto de 2022, que dispõe sobre a consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde, e contém a lista nacional de doenças de notificação compulsória (BRASIL, 2022b), todo caso suspeito e/ ou confirmado de LV é de notificação obrigatória semanal às autoridades locais de saúde, devendo-se preencher a ficha específica do Sistema de Informação de

Agravos de Notificação (Sinan) e realizar a investigação epidemiológica em até 48 horas após a notificação (LIMA & BATISTA, 2012). O encerramento dos casos no Sinan deve ocorrer pelos serviços de vigilância epidemiológica municipal e estadual no período máximo de 60 dias (BRASIL, 2022a).

Para os dados relacionados ao vetor e ao reservatório canino, devem ser preenchidas planilhas específicas, pois essas informações não constam na ficha do Sinan.

Acerca do diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, as autoridades municipais têm a responsabilidade de organizar a rede básica de saúde para o atendimento de pacientes com LV (BRASIL, 2014). Todo caso suspeito deve ser submetido à investigação clínica, epidemiológica e ao diagnóstico laboratorial. Em casos confirmados, deve-se iniciar o tratamento conforme procedimentos terapêuticos padronizados (BRASIL, 2014; OPAS, 2021).

As relações entre os componentes da cadeia de transmissão no cenário urbano parecem ser bem mais complexas e variadas do que no cenário rural, já que as medidas voltadas ao controle do hospedeiro reservatório e do flebotomíneo demonstraram ser insuficientes para prevenir novas epidemias (ABRANTES *et al.*, 2018).

Para a LV, a detecção precoce de portadores assintomáticos é uma estratégia importante de controle em regiões endêmicas e não endêmicas (TASLIMIAN *et al.*, 2020).

O déficit quantitativo e qualitativo de profissionais foi um dos principais entraves identificados em um estudo que avaliou a estratégia de organização de serviços de saúde para prevenção e controle da LV em Ribeirão das Neves, Minas Gerais, de 2010 a 2012 (MONTEIRO *et al.*, 2005). Os efeitos da reorganização da assistência aos casos de LV, capacitação de profissionais e vigilância contínua da doença repercutem diretamente na qualidade da atenção à saúde e no funcionamento do SUS.

Sabe-se que a ausência de profissional qualificado dificulta a análise e a divulgação de dados epidemiológicos relacionados à LV. Estudos de avaliação dos Sistemas de Informações têm observado que a rotatividade e a qualificação insuficiente de recursos humanos, entre outros fatores, podem comprometer a análise adequada das informações (JUNIOR *et al.*, 2022).

Somados a esta medida, a mobilização comunitária e os programas de educação em saúde visando o manejo ambiental (limpeza de quintais, terrenos e praças públicas), com o intuito de alterar condições que propiciem o estabelecimento de criadouros das formas imaturas do vetor, são vitais e importantes desafios no controle da LV em áreas endêmicas (HAILU *et al.*, 2016).

O Ministério da Saúde do Brasil vem incentivando a educação em saúde para o controle da LV em áreas de risco, visando o desenvolvimento de atividades informativas, utilizando os sistemas de informações local, regional e municipal, oferecendo orientações para reconhecer os sinais clínicos em humanos e cães, para que a doença seja diagnosticada e tratada em tempo hábil (BRASIL, 2021).

Dentre as estratégias para melhorar a organização das ações direcionadas à vigilância, ao controle e à assistência aos municípios no estado do Ceará, podem ser incluídas: elaboração do Plano de Ação Estadual e de informes técnicos, incentivo à confirmação de casos humanos por critério laboratorial, disponibilidade e controle de testes imunocromatográficos rápidos e medicações específicas, tais como antimoníato N-metil glucamina e anfotericina B lipossomal (CEARÁ, 2020; CEARÁ, 2022b).

Vale ressaltar que não se pode deixar de pontuar que a descontinuidade das ações de controle, tanto as relacionadas ao reservatório doméstico como as relacionadas ao vetor, favorece a manutenção da transmissão (TRINDADE *et al.*, 2019).

1.7 Vigilância e Controle do Reservatório Canino

As ações de vigilância dos reservatórios, por meio de inquéritos sorológicos, objetivam: verificar ausência de enzootia; avaliar as taxas de prevalência canina para identificação das áreas prioritárias nos municípios; e realizar controle de reservatórios por meio da identificação de cães infectados para a realização da eutanásia (BRASIL, 2022a).

De acordo com o Protocolo de Diagnóstico de LV divulgado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2012, recomenda-se realizar dois testes sorológicos para a identificação dos cães infectados: O Teste Rápido (TR)

Imunocromatográfico Dual Path Platform (DPP) para a triagem dos animais sororreagentes; e o Teste de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) como confirmatório da infecção canina, utilizados na rotina e nos inquéritos caninos em municípios onde já houve registro da doença (OPAS, 2021).

A utilização dos dois testes em série eleva mais ainda a especificidade do ELISA, evitando que animais infectados permaneçam no ambiente domiciliar como fontes de infecção para os vetores, e que animais saudáveis sejam submetidos à eutanásia (DONATO *et al.*, 2013).

Como estratégias de prevenção e controle da Leishmaniose Visceral Canina (LVC), têm-se: a realização de borrifação residual com produtos inseticidas (por exemplo, deltametrina, permetrina, flumetrina e fipronil), bem como o uso de coleiras impregnadas com inseticida. Estudos mostraram que a deltametrina liberada de coleiras reduziu em 90% a alimentação sanguínea de flebotomíneos e aumentou a mortalidade em 35% a 100% dos que se alimentaram (TASLIMIAN *et al.*, 2020).

A vigilância do reservatório canino no estado do Ceará é realizada por meio de inquéritos sorológicos (amostrais e censitários), com utilização do Teste Rápido (TR) DPP para triagem da LVC, e o teste ELISA para o diagnóstico confirmatório da doença (CEARÁ, 2022b).

O inquérito sorológico canino vem sendo realizado de acordo com a pactuação entre estado e municípios. Conforme a estratificação de risco, recomenda-se que os municípios com transmissão de LV testem, anualmente, 40% da sua população canina; e os municípios sem transmissão, 10% da população (BRASIL, 2014).

Os fluxos de distribuição mensal dos kits TR DPP aos municípios, da coleta de amostra de sangue dos animais sororreagentes, de envio do material ao LACEN/CE, e de recolhimento e eutanásia dos cães positivos no teste ELISA já estão definidos e divulgados em informes epidemiológicos aos municípios.

A eutanásia canina é recomendada a todos os animais sororreagentes e/ou com parasitológico positivo com base na Resolução n.º 714, de 20 de junho de 2002, do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV) (BRASIL, 2014). Um dos problemas relacionados à baixa efetividade desta medida de

controle é o longo período entre o diagnóstico e a remoção dos cães (WERNECK, 2014).

A partir de 2016, o MS emitiu uma nota técnica com parecer favorável ao tratamento de cães com LV com o componente miltefosina (Milteforan™), não se configurando como uma medida de saúde pública para controle da doença, apenas de caráter individual, à escolha do tutor (BRASIL, 2022a).

Com a liberação da miltefosina, o protocolo de recomendação de eutanásia do animal não foi invalidado, uma vez que o tratamento não é financeiramente acessível a toda a população, continua a transmissão e há a possibilidade de recidivas dos sintomas, o risco de transmissão permanece, e existe a possibilidade de recidivas dos sintomas e consequente óbito do animal (TRAVI, 2014). As orientações direcionadas aos médicos veterinários focam na avaliação do risco/ benefício para cada animal em acordo com o tutor, com a devida orientação de que não há cura parasitológica (BRASIL, 2020).

Ainda em 2016, baseado em estudo de intervenção controlado e multicêntrico financiado pelo MS entre 2012 e 2015, o MS instituiu a Portaria nº 2.684, de nove de dezembro de 2016, com as diretrizes de vigilância e manejo de reservatórios da LV. Dentre as propostas, a recomendação do uso de coleiras impregnadas com inseticida em cães foi apresentada como ferramenta de controle da LV (ALVES *et al.*, 2020; ASSIS *et al.*, 2020; ABREU *et al.*, 2020; KAZIMOTO *et al.*, 2018).

As coleiras contêm um sistema de matriz polimérica capaz de liberação contínua de baixa dose do componente ativo no local de contato direto com o pescoço do cão, o que provoca deposição contínua do inseticida na pele (DAVID *et al.*, 2001).

Em função da deltametrina ser lipolítica, ela dissolve-se na gordura presente na pele do cão, espalhando-se por todo o corpo do animal e protegendo-o contra picadas (DAVID *et al.*, 2001). O efeito das coleiras sobre os flebotomíneos (repelência e morte) ocorre duas a três semanas após sua colocação, tempo correspondente à disseminação do composto pelo corpo do animal (SEVÁ *et al.*, 2016), sendo recomendada a reposição a cada 4 meses (MSD, 2022).

Em estudo desenvolvido com coleiras impregnadas com deltametrina a 4% (Scalibor®), demonstrou-se que o seu uso foi responsável pela redução em

50% da incidência da LV em cães nas áreas de intervenção quando comparadas às áreas controle, associando às demais ações de controle recomendadas pelo Programa de Controle da LV (KAZIMOTO *et al.*, 2018; ALVES *et al.*, 2020).

O impacto que as coleiras impregnadas apresentam na incidência de casos de LV está relacionado à diminuição de fauna flebotomínica em área endêmica (SEVÁ *et al.*, 2016). Flebotomíneos foram capturados em quatro bairros com transmissão intensa de LV nos municípios de Fortaleza/ Ceará e Montes Claros/ Minas Gerais, ao longo de 30 meses. Esses locais foram definidos anteriormente como áreas de intervenção ou não intervenção com as coleiras impregnadas com deltametrina a 4% em estudos financiados pelo MS (SILVA *et al.*, 2018).

Critérios de elegibilidade de municípios prioritários foram estabelecidos para implementação do uso da coleira como estratégia de controle para LV a partir de 2021. Esses critérios incluem estarem classificados como transmissão alta, intensa ou muito intensa para LV. A classificação baseia-se no indicador índice composto, que abrange a média de casos e a incidência de LV nos últimos três anos (BRASIL, 2022a).

Além dos critérios, foram estabelecidos pré-requisitos de municípios elegíveis, como: recursos humanos, recursos físicos/ insumos, monitoramento de indicadores e pactuação. Após a adesão do município, este deve manter a abordagem por, no mínimo, quatro anos de trabalho nas áreas escolhidas (BRASIL, 2022a).

A vacinação também é um método utilizado de forma preventiva, mas ainda é pouco utilizado, devido à baixa disponibilidade do produto nas clínicas veterinárias (SANTOS, 2021; MATIAS *et al.*, 2020).

Dentre as combinações existentes, a formulação com o antígeno A2 recombinante (proteína específica do estágio amastigota de *Leishmania donovani*) (CARVALHO *et al.*, 2002), associada à saponina como adjuvante, é a única registrada atualmente pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) como medida protetiva individual contra LV em cães (BRASIL, 2022a). Essa formulação constitui os componentes da Leish-Tec®, que deve ser administrada em cães com quatro meses ou mais, e o esquema de vacinação primária consiste em três doses, administradas por via

subcutânea em intervalos de 21 dias, seguidas de reforços anuais (MSD, 2022).

Os Agentes de Combate às Endemias (ACE) municipais são os responsáveis pela execução das ações de vigilância e controle do reservatório canino. Essas ações devem ser realizadas rotineiramente, apesar de algumas adversidades quanto ao número reduzido de recursos humanos, falta de transporte, além da recusa por parte de alguns tutores em entregar o animal positivo para eutanásia (CEARÁ, 2020).

1.8 Vigilância e Controle do Vetor

No que concerne à redução dos flebotomíneos, o controle químico é preconizado pelo PVC-LV. Esse controle é direcionado para os insetos adultos e se baseia na utilização de inseticidas de ação residual, vinculada à procedência de casos humanos (BRASIL, 2014; SANTOS *et al.*, 2003).

A investigação entomológica deve ser realizada para determinar a curva de sazonalidade do vetor *Lu. Longipalpis*, seguida da aplicação de inseticida no período do ano em que se verifica o aumento da densidade vetorial ou ao final do período chuvoso. Os produtos mais empregados, atualmente, são a cipermetrina, em formulação pó molhável, e a deltametrina, em suspensão concentrada (COTA *et al.*, 2021; SCHALLIG *et al.*, 2013).

Entretanto, vale salientar que a resistência de flebotomíneos aos inseticidas utilizados indiscriminadamente é um dos fatores que deve ser levado em consideração. Atualmente, 47 populações de flebotomíneos de diferentes espécies são observadas com resistência confirmada para um ou mais inseticidas, especialmente na Índia, e outras 28 populações são consideradas tolerantes (ROCHA *et al.*, 2020).

O controle químico vetorial no Ceará ocorre por meio da utilização de inseticida de ação residual sempre que há registro de primeiro caso autóctone humano de LV, em áreas com surto e em áreas com transmissão moderada e intensa. Recomenda-se aplicação de dois ciclos de borrifação por ano, sendo o primeiro ciclo após a investigação entomológica e comprovação da presença do vetor na área, e o segundo três a quatro meses depois do primeiro ciclo (CEARÁ, 2022b).

Na zona urbana, a delimitação da área selecionada para o controle químico segue a orientação de realizar borrifação no quarteirão onde houve o caso humano de LV (quarteirão positivo) e nos oito quarteirões que o cercam, sendo três quarteirões à frente, três atrás, um do lado direito e um do lado esquerdo. Na zona rural, a recomendação é de aplicar inseticida em todas as unidades domiciliares (UD) da localidade onde teve o caso de LV humano confirmado (BRASIL, 2014).

1.9 Fatores Associados à Transmissão de Leishmaniose Visceral

Em grandes centros, os fatores predisponentes para a LV estão associados aos hospedeiros e reservatórios potenciais, ao vetor e ao meio ambiente, em um sinergismo urbano complexo. Desta forma, estudos que visam à identificação de forma detalhada dos fatores de risco são de extremo valor devido à necessidade de busca de estratégias mais eficientes e específicas de controle da LV (ARAÚJO *et al.*, 2013).

Presença de cães na residência, maior soropositividade em áreas próximas, menor status socioeconômico e áreas de alta densidade de vegetação são fatores associados à infecção por *Leishmania infantum* em humanos nas Américas, conforme revisão sistemática com metanálise realizada por Belo *et al.* (2013).

Crianças, idosos e pessoas que possuem o sistema imunológico deficiente, como os indivíduos portadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), têm se mostrado grupos mais susceptíveis para desenvolverem a LV (OPAS, 2021).

Quando não tratada, a LV é habitualmente letal, especialmente nos grupos mais susceptíveis. Sendo assim, o diagnóstico e o tratamento precoces são de grande importância para a redução do grau de morbidade e letalidade da doença (JUNIOR *et al.*, 2022).

Fatores climáticos e ambientais também podem influenciar a LV, tais como agricultura, tipo de vegetação e desmatamento, planejamento das cidades e de ocupações humanas necessitam ser considerados quando se pensa em LV (REIS *et al.*, 2019).

A doença ocorre em áreas de clima seco e com precipitação pluviométrica inferior a 800 mm, região de montanhas e vales (os pés de serra ou boqueirões). Devido aos aspectos fisiográficos e climáticos, a LV encontra condições favoráveis e vem apresentado ampla distribuição geográfica de casos humanos no Nordeste, Norte, Sudeste e Centro-Oeste, tendo no Nordeste 90% dos casos notificados (BRASIL, 2022a).

O quesito socioeconômico também apresenta estreita relação com o surgimento da doença. Estudos já revelaram que a LV atinge, principalmente, pessoas de baixo nível socioeconômico, desconhecimento da doença e sua profilaxia, e maior exposição ao vetor propiciam a transmissão da parasitose (BEVILAQUA *et al.*, 2001; JUNIOR *et al.*, 2022).

Em um contexto de multiplicidade de fatores para a ocorrência ou não de desordens na saúde, é de fundamental relevância a análise dos aspectos que resultam tanto no adoecimento como na morte por LV, levando-se em consideração não apenas os fatores biológicos, como também os aspectos sociais envolvidos na dinâmica da doença e suas implicações (REIS *et al.*, 2019). Para tanto, faz-se necessário maior aprofundamento acerca dos Determinantes Sociais da Saúde (DSS), os quais são compreendidos como as condições sociais em que as pessoas vivem e trabalham (SOUSA *et al.*, 2013).

O estudo dos DSS vem ganhando força nas últimas décadas, uma vez que é no dia-a-dia das relações sociais que os indivíduos se expõem a situações que beneficiam ou prejudicam a saúde (SOUSA *et al.*, 2013).

Em inquérito realizado de 1986 a 2017 sobre a distribuição espacial da LV humana e a sua correlação com os indicadores socioeconômicos no Ceará, os dados revelaram que quanto mais alto o rendimento e o índice de Desenvolvimento Humano do município (IDH-M), mais elevada foi a taxa de incidência da LV. Os indicadores socioeconômicos IDH-M e o rendimento por habitante mostraram uma correlação positiva significativa com a média de casos ($p < 0,001$; $r = 0,44$ e $0,63$, respectivamente) (ARAÚJO *et al.*, 2018).

Em março de 2006, foi criada no Brasil a Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde (CNDSS), a qual é integrada por 16 especialistas e personalidades nomeadas pelo Ministro da Saúde. Sua criação baseia-se na premissa de que a saúde é um bem público construído por todos os setores da sociedade brasileira, sendo inspirada nos princípios orientadores

da Reforma Sanitária e no artigo 196 da Constituição Federal (WHO, 2017; UCHÔA *et al.*, 2020).

O modelo escolhido pela CNDSS para nortear suas ações foi o de determinação social desenvolvido por Withehead & Dahlgren. Este modelo descreve como as desigualdades sociais em saúde resultam das interações entre diferentes fatores, os quais estão dispostos em camadas, desde os individuais até os mais gerais que abrangem a coletividade (CNDSS, 2016).

Para Withehead & Dahlgren (1991), os DSS envolvem os macrodeterminantes de uma sociedade, incluindo os aspectos socioeconômicos, culturais e ambientais, os quais interagem continuamente com as condições de vida e trabalho dos seus membros e estes, por sua vez, comunicam-se com os estilos de vida e redes sociais contidos na esfera mais individual (CNDSS, 2016).

O modelo de Whitehead e Dahlgren organiza os DSS em distintas camadas concêntricas, sendo as mais proximais referentes aos determinantes relacionados à herança genética, ao estilo de vida e às redes comunitárias de apoio, evoluindo progressivamente para uma camada intermediária que representa determinantes relacionados às condições de vida e trabalho até chegar a uma camada mais distal onde se localizam os macrodeterminantes sociais da saúde, como condições socioeconômicas, culturais e ambientais. No entanto, embora estas camadas evidenciem DSS distintos, eles estão intimamente interrelacionados e a interação de vários desses determinantes influencia o aparecimento ou não de doenças (Figura 13) (WHITEHEAD; DAHLGREN, 1991).

Figura 13. DSS segundo o modelo proposto por Whitehead e Dahlgren (1991)



Fonte: Comissão Nacional de Determinantes Sociais de Saúde (2016).

Diante disso, uma vez que as populações possuem composições sociais distintas que evidenciam disparidades e que os padrões de morbimortalidade e saúde não ocorrem aleatoriamente no espaço, mas, sim, em padrões ordenados que expressem causas subjacentes, a análise espacial representada por meio de mapas se mostra eficaz no estudo da localização geográfica e distribuição de eventos nosológicos no território (ROUQUAYROL & GURGEL, 2018).

O conceito de Saúde Única enfatiza que a saúde das pessoas está intimamente ligada à saúde dos animais e ao ambiente compartilhado. Essa forma de abordagem tornou-se mais importante nos últimos anos com o crescimento e a expansão das populações humanas para novas áreas geográficas, alterações no clima e no manejo da terra, como desmatamento e práticas agrícolas intensivas. Estes e outros fatores desencadearam mudanças nas interações entre pessoas, animais e o ambiente (ELLWANGER & CHIES, 2018). Os problemas de saúde não podem ser efetivamente tratados de forma isolada: a abordagem sobre Saúde Única é colaborativa, multidisciplinar e multissetorial aperfeiçoando soluções para zoonoses e outras ameaças à saúde, local e globalmente.

Fatores intrínsecos e extrínsecos estão relacionados às dinâmicas de transmissão dessas doenças, como: mudanças no ambiente urbano, transição epidemiológica que vem ocorrendo no mundo com a crescente urbanização, além da exposição a novos patógenos (ITURRIZA-GOMARA & O'BRIEN, 2016).

Por se tratar de uma doença de alta endemicidade em áreas onde existem condições favoráveis, é de suma importância que sejam concentrados esforços para o diagnóstico e tratamento oportunos nos humanos com LV, o controle da população canina e de vetores, e a eliminação de fatores de risco identificados (MARCONDES & ROSSI, 2013).

A identificação e a quantificação dos fatores de risco associados à LV, além de serem úteis à compreensão dos determinantes da doença, proporcionam medidas de controle melhor direcionadas (BELO *et al.*, 2013).

1.10 Métodos de Análise Espacial e Temporal aplicáveis no controle da Leishmaniose Visceral

Uma importante abordagem em epidemiologia tem sido analisar a progressão de doenças considerando a distribuição quanto ao tempo, espaço e pessoa. Quem adoeceu, onde e quando a doença ocorreu, são abordagens importantes em estudos epidemiológicos (MEDRONHO *et al.*, 2009). Esses estudos contribuem para melhor compreensão sobre o processo saúde-doença, e também para direcionar medidas e/ou intervenções que visem melhorias na saúde (PAIVA *et al.*, 2019; TOLEDO *et al.*, 2017).

A distribuição espacial das áreas em risco de indicadores de morbidade e mortalidade da LV fornecem elementos para se construir a cadeia explicativa dos problemas do território, podem contribuir para determinar o processo de transmissão da doença no Ceará (ALMEIDA & WERNECK, 2014; MACEDO *et al.*, 2020).

A vigilância epidemiológica com ações de controle pouco eficazes e os sistemas de informação com registros incompletos e/ou inadequados não permitem conhecer a real magnitude do problema estudado. A análise espacial surge como um instrumento importante de geoestatística aplicada à saúde

pública para caracterizar e quantificar a exposição às doenças e seus possíveis fatores de risco (MASCARENHAS *et al.*, 2012).

O mapeamento para análises de saúde foi introduzido em 1854 por John Snow. Durante uma grande epidemia de cólera na cidade de Londres, ele mapeou as residências de todos os óbitos causados pela doença bem como a localização das bombas d'água que abasteciam as residências, mostrando o papel da contaminação da água, representando por meio do mapa a hipótese de que a água poderia transmitir a cólera (SNOW, 1849; BRASIL, 2006).

O uso desses mapas permite um monitoramento da dinâmica de evolução de agravos e a definição de estratégias de intervenção adequadas, de acordo com a especificidade de cada localidade (PAIVA *et al.*, 2019).

O estudo quantitativo de fenômenos que são possíveis de serem localizados no espaço denomina-se análise espacial (SANTOS *et al.*, 2001; D'ANDREA & GUIMARÃES, 2018). A análise de padrões espaciais de doenças é um dos objetivos da epidemiologia, ferramenta que pode identificar áreas de maior frequência ou gravidade do problema investigado e facilitar o planejamento de intervenções em saúde por meio de mapas de risco (ALENCAR *et al.*, 2012).

A análise espacial, no contexto da epidemiologia, é utilizada na identificação de padrões de morbimortalidade e fatores associados, descrição de processos difusores de doenças e maior compreensão para promoção das ações de controle (MACHADO *et al.*, 2019). A escolha do indicador e da unidade espacial de análise é importante para determinar grupos socioespaciais e áreas de risco para a tomada de decisões. Os métodos para análise espacial podem se dividir em três grupos: visualização, análise exploratória dos dados e modelagem (BRASIL, 2006).

Por meio de técnicas de análise espacial, como o georreferenciamento, é possível correlacionar dados de fatores ambientais e levantamento entomológico local com a disponibilidade de reservatórios, identificando áreas prioritárias e estabelecendo ações específicas de prevenção e controle da doença para a região (MARQUES *et al.*, 2017; ALMEIDA *et al.*, 2020).

Quando o geoprocessamento é aplicado a matérias de saúde coletiva, torna-se possível o mapeamento de doenças e agravos, avaliação de territórios que apresentam riscos à saúde da população, planejamento de ações voltadas

para regiões mais vulneráveis ao adoecimento e avaliação das redes de atenção presentes no território (ROUQUAYROL & GURGEL, 2018). O uso de técnicas de geoprocessamento como ferramenta em análises epidemiológicas do espaço geográfico vem crescendo no Brasil nos últimos anos e sendo aplicado em investigações que retratam a distribuição espacial nas mais diversas populações (BARCELLOS *et al.*, 2008).

No contexto da LV, o georreferenciamento dos dados permite avaliar a existência de associação entre coeficientes de infecção humana em determinada área, prevalência de casos caninos e densidade de infestação vetorial. A elaboração de mapas possibilita a determinação de áreas de risco para ocorrência da doença e, conseqüentemente, a definição de locais prioritários para ações de vigilância e controle (PASQUALI *et al.*, 2019).

Os Sistemas de Informação Geográfica (SIG) são importantes ferramentas computacionais utilizadas na análise espacial. São constituídos por uma gama de programas e processos de análise, cuja característica principal é focalizar o relacionamento de determinado fenômeno da realidade com sua localização espacial (D'ANDREA & GUIMARÃES, 2018).

Os SIG têm sido apontados como instrumentos de integração de dados ambientais com dados de saúde, o que permite identificar a localização de possíveis grupos de uma doença (ALENCAR *et al.*, 2012), bem como caracterizar melhor e quantificar a exposição e seus possíveis fatores associados (BARCELLOS & RAMALHO, 2002).

A análise da distribuição espacial das doenças e seus determinantes permite acompanhar o grau de disseminação de ocorrência de doenças e agravos, possibilitando inferir os riscos e os possíveis fatores causais, além de definir prioridades e avaliação dos impactos intervencionais (SANTOS *et al.*, 2001). Proporciona subsídios para o monitoramento e a avaliação dos serviços de saúde, por meio da definição de áreas de risco das doenças (MEDRONHO *et al.*, 2009).

Um *cluster* ou agrupamento de eventos pode ser definido como foco particular de alta morbimortalidade ou delimitação de ocorrências relacionadas entre si mediante algum mecanismo social ou biológico, ou ainda, tendo em comum a relação com outro evento ou circunstância (MASCARENHAS *et al.*, 2012).

Para detectar e avaliar aglomerados de casos em uma configuração puramente espacial, puramente temporal ou espaço-temporal, podem ser utilizadas estatísticas de varredura gradual da informação no espaço, assinalando o número de eventos observados e esperados no interior de cada localidade (PAIVA et al., 2019). A estatística de escaneamento espacial é uma estatística de varredura que detecta a localização de possíveis aglomerados espaciais e espaço-temporais de uma doença ou agravo em uma população por meio de métodos de inferência estatística que testam a significância desses aglomerados (KULLDORFF et al., 2006; ALENCAR et al., 2012).

A análise estatística de varredura espacial centra círculos em cada local onde a informação está disponível e compara a proporção de casos/ população para a área interna do círculo com a proporção externa ao círculo (PAIVA et al., 2019). O aglomerado mais provável (que possui a menor probabilidade de ter ocorrido ao acaso) consiste na janela com a máxima razão de verossimilhança, sendo atribuído um valor de p a este *cluster* (KULLDORFF, 2016).

A técnica de varredura espacial permite testar se deve ser aceita a hipótese alternativa, ou seja, se uma determinada área possui uma maior probabilidade de ter indivíduos acometidos pela doença avaliada, ou se mantém a hipótese nula, se uma determinada área possui a mesma probabilidade de ter todos os indivíduos acometidos pela doença (PAIVA et al., 2019).

O SaTScan é um *software* de domínio público que move uma janela unidimensional circular em um mapa com o seu centro nas coordenadas da sede dos municípios, realizando uma varredura na área e identificando áreas de risco para determinada doença (KULLDORFF et al., 2006). Cada círculo é um possível candidato a *cluster* (KULLDORFF, 2016).

Seja s_i um par de coordenadas espaciais, $s_i = (x_i, y_i)$, atribuídas a um i -ésimo evento pontual espacial. Seja também $i \in \{1, \dots, N\}$, onde N é o número total de eventos pontuais em uma determinada área (COSTA et al., 2012). Para delimitar o raio, definem-se os eventos s_1 e s_N como o primeiro evento e o último evento, respectivamente, na área de interesse. Dessa forma, detectam-se trechos entre os pontos s_1 e s_N que apresentam altas ou baixas intensidades de eventos pontuais (COSTA et al., 2012).

Para isso, define-se a distância entre o evento inicial s_1 e o i -ésimo evento s_i na área. Define-se, então, $d_{i,i+1}^*$ como a distância euclidiana entre dois eventos consecutivos s_i e s_{i+1} , tal que não exista nenhum outro ponto entre estes dois eventos. Conseqüentemente, define-se a distância entre o i -ésimo evento e o evento inicial (s_1), como:

$$d_{1,i} \approx \sum_{j=1}^{i-1} d_{j,j+1}^*.$$

Essa aproximação é adequada em situações onde a distância entre pontos consecutivos ao longo das áreas seja muito pequena (COSTA *et al.*, 2012).

Considerando, então, a hipótese nula de que os $N - 2$ eventos localizados entre os pontos s_1 e s_N ocorram de forma homogênea no trecho, a intensidade de eventos λ_{H_0} ao longo do trecho da área é definida por:

$$\lambda_{H_0} = \frac{N-2}{d_{1,N}}.$$

Dessa forma, o número de casos ocorridos ao longo de um trecho de comprimento Δd ; $\Delta d < d_{1,N}$ pode ser modelado por uma distribuição de Poisson $Y_{\Delta d} \sim \text{Poisson}(\mu \Delta d = \lambda_{H_0} \cdot \Delta d)$. É de particular interesse identificar automaticamente trechos ao longo da área que apresentam uma intensidade maior que a esperada. Para isso, tem-se o seguinte teste de razão de verossimilhança: seja l uma janela de comprimento variável, tal que $0 < dl < d_{1,N}$, c_l é o número observado de eventos ao longo de l e μ_l é o número esperado de casos ao longo de l . Sob a hipótese nula, considera-se que $\mu_l = dl$

$$\hat{\kappa} = \kappa(\hat{l}) = \sup_l \left(\frac{c_l}{\mu_l} \right)^{c_l} \left(\frac{N - c_l - 2}{N - \mu_l - 2} \right)^{N - c_l - 2}$$

. λ_{H_0} (COSTA *et al.*, 2012). A estatística do teste da razão de verossimilhança é obtida na forma:

A partir desta equação, é possível identificar o trecho l que apresenta a maior ou menor incidência de eventos. Caso seja de interesse identificar

somente trechos de alta incidência, então deve ser aplicada a restrição: $cl > \mu l$. Para avaliar o valor observado da estatística de teste em relação à Hipótese nula, é proposta a simulação de Monte Carlo:

- a) S simulações independentes são realizadas. Para cada simulação $N - 2$, eventos pontuais são homogeneamente distribuídos ao longo de $d1, N$.
- b) Para cada simulação, a estatística da razão de verossimilhança é calculada: $\kappa_1, \dots, \kappa_S$.
- c) Caso o valor observado da estatística de teste esteja acima do valor do percentil $100(1 - \alpha)\%$ dos valores simulados, então se rejeita a hipótese nula.
- d) Caso a hipótese nula seja rejeitada, pode-se dizer que o trecho l detectado é crítico (KULLDORFF *et al.*, 2006).

A estatística do teste de Monte Carlo é calculada para cada replicação aleatória, bem como para o conjunto de dados reais; e se este último estiver entre os 5% maiores, então o teste é significativo ao nível de 0,05 (KULLDORFF, 2016).

Modelos de Bernoulli, discreto de Poisson ou de permutação no espaço-tempo podem ser usados para dados de contagem, e o modelo multinomial é usado para dados categóricos. Para as estatísticas de varredura contínuas, o SaTScan utiliza um modelo contínuo de Poisson (KULLDORFF, 2016). No modelo contínuo de Poisson, só é possível fazer a varredura para taxas altas (KULLDORFF, 2016).

A estatística de varredura espaço-temporal caracteriza-se por uma janela cilíndrica com uma base geográfica circular e com a altura correspondente ao tempo. A base é definida igualmente à estatística de varredura puramente espacial, enquanto que a altura reflete o período de tempo de potenciais aglomerados. A janela cilíndrica é movida no espaço e no tempo, ou seja, para cada localidade e dimensão geográfica, também perpassa cada período de tempo possível. Consequentemente, obtém-se um número infinito de cilindros sobrepostos, de diferentes formas e tamanhos, formando um conjunto que cobre toda a região do estudo, onde cada cilindro reflete um possível *cluster* (KULLDORFF, 2016).

Esta estatística pode ser utilizada para dados históricos, em uma única análise retrospectiva; ou a cada dia, semana, mês ou ano em uma análise prospectiva periódica no tempo (KULLDORFF, 2016).

Numa análise retrospectiva, a análise é feita apenas uma vez para uma região geográfica fixa e um período fixo. O SaTScan realiza a varredura sobre múltiplas datas de início e fim, avaliando tanto os “clusters vivos”, com duração até a data final do período do estudo, quanto os “clusters históricos”, que deixaram de existir antes da data final do estudo (PASQUALI *et al.*, 2019). A análise prospectiva é escolhida quando se pretende detectar precocemente surtos de doenças, repetindo-se as análises todos os dias, semanas, meses ou anos (KULLDORFF, 2016).

As séries temporais se referem a uma sequência de dados obtidos em intervalos regulares no tempo durante um período específico. Assim como na análise espacial, parte-se do pressuposto de que as observações vizinhas ao longo do tempo são dependentes, pretendendo-se, então, analisá-las (CAVALCANTE *et al.*, 2019).

Com o intuito de se estimar a tendência, funções matemáticas são ajustadas aos pontos observados, seja para a série temporal como um todo, ou mesmo para o segmento em foco. A quantificação da tendência permite a comparação entre diferentes séries temporais, que podem apresentar tendência crescente, decrescente ou estacionária (KIM *et al.*, 2000).

O modelo de regressão *Joinpoint* (regressão linear segmentada) identifica pontos de inflexão (*joinpoints*) por meio de um modelo log-linear em que a direção/ magnitude das linhas das tendências muda significativamente. Essa análise permite o ajuste de dados de uma série a partir do menor número possível de *joinpoints* (zero, ou seja, uma reta sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de um ou mais *joinpoints* no modelo é estatisticamente significativa. Assim, esse método testa se vários segmentos de reta explicam melhor uma tendência no tempo do que uma reta única, indicando que cada *joinpoint* representa uma mudança significativa na queda ou aumento da tendência (KIM *et al.*, 2000; CAVALCANTE *et al.*, 2019).

Este programa estima a variação percentual anual (APC) de uma regressão linear segmentada e identifica pontos de inflexão, testando se a

inclusão de um ou mais pontos de junção no modelo o torna significativo (KIM *et al.*, 2000).

Permite o ajuste de dados de uma série a partir do menor número possível de *joinpoints* (zero, ou seja, uma reta sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de um ou mais *joinpoints* no modelo se tornava estatisticamente significativa (KIM *et al.*, 2000).

Sendo Y a escala dos valores da série temporal e X a escala de tempo, a reta de melhor ajuste entre os pontos da série temporal, ou um trecho para o qual se pretende estimar a tendência, é definida pela seguinte equação:

$$Y = b_0 + b_1x$$

Na fórmula acima, o valor b_0 corresponde à interseção entre a reta e o eixo vertical; o valor b_1 corresponde à inclinação da reta. Para cada mudança de uma unidade na escala de X, o valor de Y é acrescido de b_1 unidades. Para mensurar a taxa de variação da reta que ajusta os pontos da série temporal, aplica-se a transformação logarítmica dos valores de Y.

$$\log Y_i = b_0 + b_1x_i$$

$$\log Y_i = b_0 + b_1x_i$$

Sendo $X_1, X_2, \dots, X_i, \dots, X_n$ os períodos para os quais foram tomadas as medidas $Y_1, Y_2, \dots, Y_i, \dots, Y_n$; então, para qualquer período X_i e seu subsequente X_{i+1} , tem-se:

$$\log Y_{i+1} = b_0 + b_1x_{i+1}$$

Então, estima-se o valor de b_1 para inferir a taxa de mudança anual (mensal ou diária) da medida de interesse. Essa taxa pode se apresentar como proporção ou porcentagem. Se for positiva, a série temporal é crescente; se for

negativa, é decrescente; e será estacionária se não houver diferença significativa entre seu valor e zero (KIM *et al.*, 2000).

1.11 Justificativa

Na atualidade, a LV ocupa a nona posição do *ranking* das doenças infecciosas prioritárias no mundo, porém é amplamente negligenciada devido à desconsideração sobre sua complexidade epidemiológica e ecológica, bem como a precariedade de dados sobre a sua incidência e mortalidade.

A LV e a infecção pelo HIV, presentes no Ceará, são consideradas de grande importância para a saúde pública devido a sua magnitude, transcendência e expansão geográfica.

Considerando a nova classificação de risco divulgada pelo Ministério da Saúde do Brasil, baseada no indicador “índice composto” do triênio 2019 a 2021, o estado do Ceará foi apontado como “prioritário” de transmissão alta e com as condições favoráveis à elevação no número de casos, como a presença de reservatórios caninos, presença de vetores de *L. infantum*, bem como fatores climáticos, ambientais e socioeconômicos.

Isso demonstra que precisam ser revistas as atuais medidas de controle e questionar o porquê de se mostrarem insuficientes, seja para controlar a LV nas áreas endêmicas, seja para prevenir a ativação ou reativação de focos em áreas até então consideradas indenes.

Ademais, as lacunas a serem preenchidas neste estudo estão na ausência de pesquisas no estado do Ceará. Embora se perceba a magnitude da doença no território cearense, não há estudos que abordem a análise espacial e temporal de áreas de risco da LV. Identificar áreas de risco para a transmissão e analisar a distribuição espacial dos indicadores de morbidade e mortalidade da LV podem contribuir para a melhor compreensão do processo de transmissão heterogêneo, resultante da organização socioterritorial do estado do Ceará.

Identificar os fatores associados à letalidade da LV também pode ajudar a melhorar as políticas públicas, possibilitando aperfeiçoar o programa de vigilância epidemiológica e, conseqüentemente, evitar mortes relacionadas à

doença no Ceará. Detecção precoce de casos, tratamento adequado e educação dos profissionais de saúde são recomendados, evitando, assim, a evolução para óbito.

Nesse contexto, é fundamental considerar a heterogeneidade na transmissão em diferentes cenários urbanos a fim de apoiar adequadamente a escolha de estratégias de intervenção. Estas informações fornecerão subsídios para a definição de áreas prioritárias, o planejamento, o monitoramento e a alocação de recursos nas ações de vigilância e controle da LV no Ceará.

1.12 Pergunta de partida

Qual a magnitude, a tendência e os padrões espaço-temporais da Leishmaniose Visceral no Ceará, de 2007 a 2021?

1.13 Hipótese

Considerando-se a importância e a necessidade de subsidiar as informações epidemiológicas e ações de vigilância e controle da LV, levanta-se a hipótese de que a magnitude, a tendência e os padrões espaço-temporais da LV no Ceará estão distribuídos de forma heterogênea ao longo do tempo e do espaço, a ponto de determinar a elevada incidência e manter agregados de municípios com maior risco de transmissão para LV no estado do Ceará.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Caracterizar a magnitude, a tendência e os padrões espaço-temporais da Leishmaniose Visceral no Ceará, de 2007 a 2021.

2.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar as tendências temporais e os padrões espaciais da Leishmaniose Visceral para identificar áreas de risco no Ceará, de 2007 a 2018;
- Caracterizar os casos de Leishmaniose Visceral quanto aos aspectos epidemiológicos e índices compostos da incidência e mortalidade no estado do Ceará, de 2007 a 2021;
- Identificar fatores epidemiológicos e clínicos associados à letalidade da Leishmaniose Visceral no estado do Ceará, de 2007 a 2018;
- Descrever o padrão de fluxo de casos de Leishmaniose Visceral diagnosticados no estado do Ceará, entre 2007 e 2021.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 LOCAL DO ESTUDO

3.1.1. Aspectos Sociodemográficos e Ambientais

O estudo foi realizado no estado do Ceará, uma das 27 unidades federativas do Brasil. O estado possui 184 municípios, tendo Fortaleza como sua capital. Está situado no norte da região Nordeste e tem por limites o Oceano Atlântico ao norte e nordeste, os estados do Rio Grande do Norte e Paraíba a leste, o estado de Pernambuco ao sul e o estado do Piauí a oeste. Sua área total é de 148.920,472 km², ou 9,37% da área do Nordeste (Figura 14). A população do estado estimada para o ano de 2020 foi de 9.240.580 habitantes, conferindo ao território a oitava colocação entre as unidades federativas mais populosas do Brasil (BRASIL, 2021).

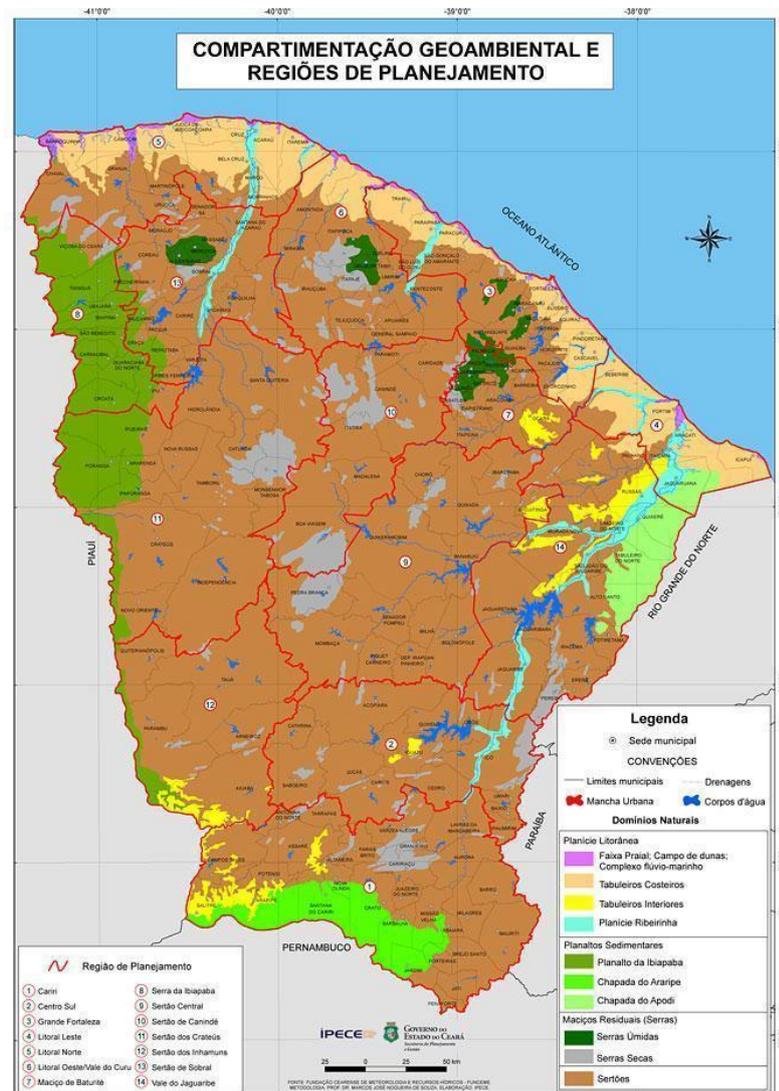
Figura 14. Mapa do estado do Ceará, Brasil



Fonte: Brasil, 2021.

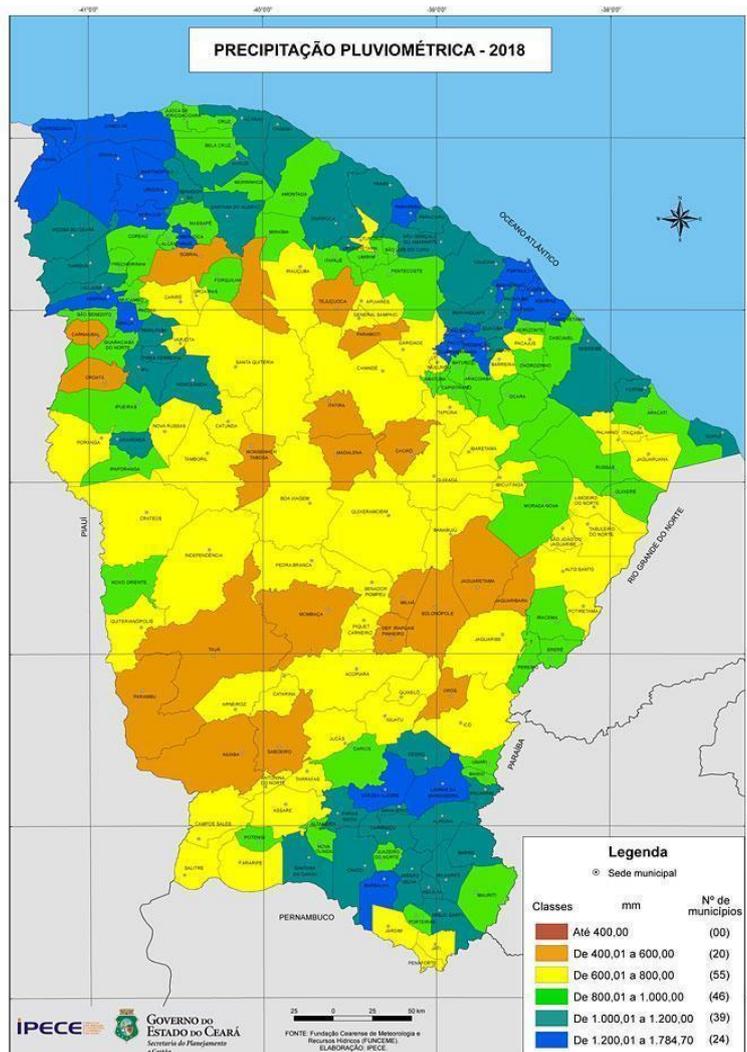
O estado do Ceará apresenta uma linha de costa de 573 km. Detém aproximadamente 93% de seu território inserido na região do semiárido nordestino (Figura 15), fato que o torna vulnerável aos fenômenos da seca, caracterizada, principalmente, pela irregularidade temporal e espacial e escassez pluviométrica em determinados períodos do ano, na qual, é potencializado seu efeito pelas altas taxas de evaporação e evapotranspiração (IPECE, 2019).

Figura 15. Mapa do estado do Ceará segundo compartimentação geoambiental e regiões de planejamento



O regime térmico da região é caracterizado, basicamente, por temperaturas elevadas e amplitudes reduzidas. As temperaturas máximas variam de 29,4°C (março) a 30,7°C (novembro). Os valores mínimos de 21,2°C a 23,7°C são registrados em julho e no triênio janeiro, fevereiro e março (Figura 16) (IPECE, 2019).

Figura 16. Mapa do estado do Ceará segundo precipitação pluviométrica

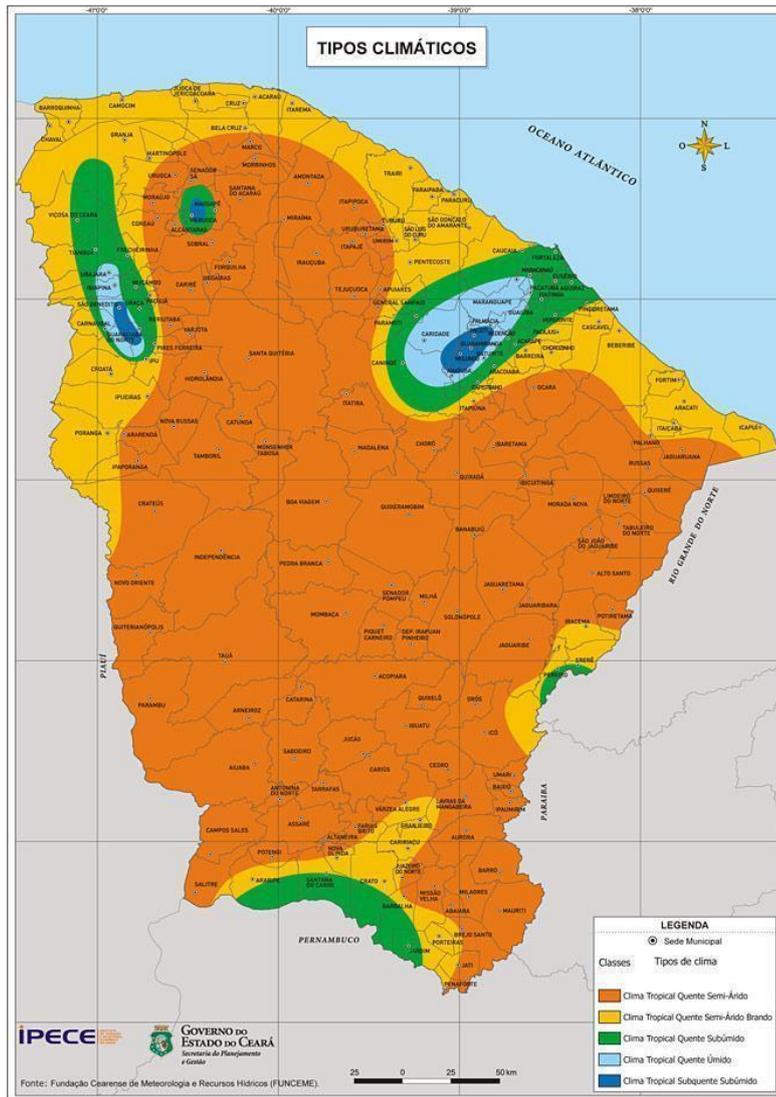


Fonte: IPECE, 2019.

O clima predominante é o tropical quente semiárido, ocorrendo em uma extensão de 101.001 km², que corresponde a 68% da área total do estado. Predomina em 98 municípios cearenses em sua totalidade, mas em virtude das

vicissitudes climáticas e pelas áreas de influência, o Ceará possui 150 municípios inseridos no contexto do semiárido brasileiro. A distribuição temporal das precipitações é irregular nos municípios cearenses, com concentração do total precipitado no primeiro semestre do ano, sendo que o mês de abril corresponde ao mais chuvoso, com cerca de 24% das precipitações (Figura 17) (IPECE, 2019).

Figura 17. Mapa do estado do Ceará segundo os tipos climáticos



Fonte: IPECE, 2019.

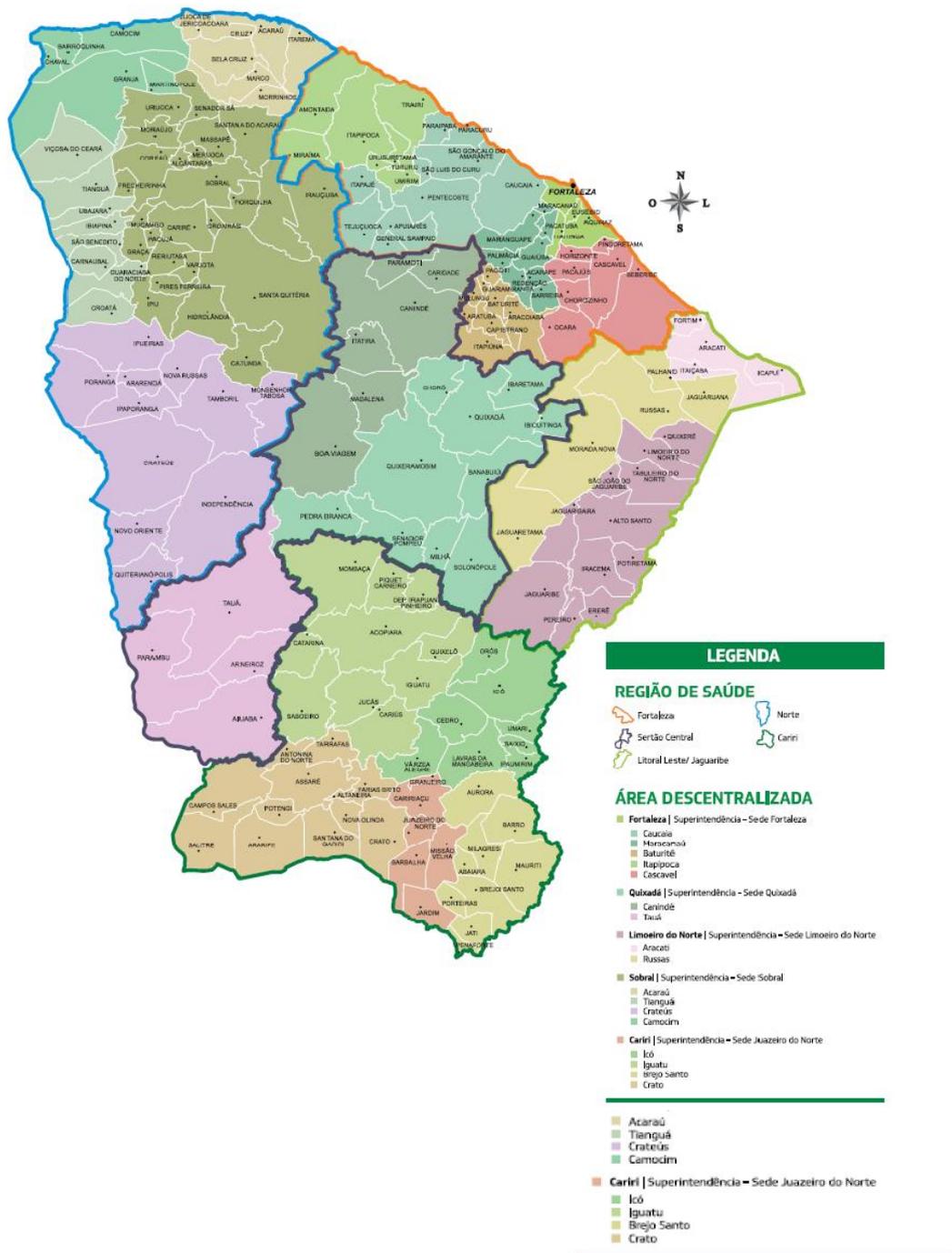
3.1.2. Serviços de Vigilância e Assistência à Saúde para Leishmaniose Visceral

O Sistema de Saúde Pública cearense é composto por hospitais municipais e estaduais, totalizando 164 unidades hospitalares com internação e 2.198 sem internação, além de centenas de postos de saúde e centenas de equipes do Programa Saúde da Família (PSF) em quase todos os municípios (CEARÁ, 2019).

Administrativamente, a Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica e Prevenção em Saúde (COVEP), da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA), contribui com assessoria técnica, supervisão, planejamento, aquisição e distribuição dos insumos estratégicos para o controle estadual da LV, dentre outras ações. A Célula de Vigilância Epidemiológica (CEVEP) é responsável pelo monitoramento e avaliação das notificações e investigações dos casos de Leishmaniose Visceral no Sinan, além da supervisão das ações de controle da Leishmaniose Visceral Canina e do levantamento/ monitoramento entomológico do estado; e os municípios executam as ações integradas na vigilância e no controle da doença (CEARÁ, 2020).

A Sede da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará situa-se na capital Fortaleza, com abrangência em todo o estado, por meio de 17 Coordenadorias Regionais distribuídas em cinco Regiões de Saúde (Fortaleza, Norte, Sertão Central, Litoral Leste/ Jaguaribe e Cariri), representadas na Figura 18 (CEARÁ, 2019).

Figura 18. Regiões de Saúde no estado do Ceará



Fonte: CEARÁ, 2019.

Conforme a Portaria 2.108/2019, alguns critérios são considerados na definição do planejamento: a qualificação da assistência, os serviços de saúde públicos e privados prestados na Região, os dados do mapa da saúde, as

diretrizes nacionais e estaduais da saúde expressas no plano nacional e estadual da saúde e na conferência de saúde, dentre outros (CEARÁ, 2020).

Em cada Região de Saúde tem um órgão de representação da Secretaria Estadual da Saúde, denominado Coordenadoria Regional, cuja finalidade é responder pela implantação/ implementação das políticas de saúde, assessoramento, acompanhamento e avaliação do sistema de saúde no âmbito da Região (CEARÁ, 2019).

O Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen/ SESA-CE) tem como função realizar o diagnóstico laboratorial rápido, oportuno e seguro a fim de contribuir para o controle epidemiológico de doenças de interesse da saúde pública (CEARÁ, 2019).

Há, atualmente, dois métodos disponíveis para o diagnóstico da LV no Ceará: Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) e Teste Rápido (TR) Imunocromatográfico, utilizados conforme a disponibilidade no momento da suspeita do caso. Apenas as Unidades de Saúde que não têm TR disponível podem encaminhar a amostra ao Lacen para realização de RIFI ou TR (CEARÁ, 2020).

A Coordenadoria de Política de Assistência Farmacêutica (COPAF) é um órgão de execução programática da SESA, a qual se destina à garantia do acesso equitativo aos medicamentos e aos insumos para prevenção, diagnóstico, tratamento e controle de doenças e agravos de perfil endêmico, com importância epidemiológica, impacto socioeconômico ou que acometem populações vulneráveis, contemplados em programas estratégicos de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) (CEARÁ, 2020).

O tratamento de LV é de aquisição centralizada no Ministério da Saúde e é de responsabilidade do estado distribuir para as Coordenadorias Regionais e as Unidades de referência, mediante notificação do Sinan (CEARÁ, 2022a).

3.2. População e Fontes de Dados do Estudo

A população do estudo foi composta por todos os casos humanos confirmados de LV notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e/ ou óbitos por LV registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) no período de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2021, com residência em algum município do Ceará.

De acordo com o Sinan, caso confirmado de LV foi definido considerando os seguintes critérios:

- Critério Clínico-Laboratorial: Paciente clinicamente suspeito que preenche no mínimo uma das situações descritas abaixo:
 - Encontro do parasito nos exames parasitológicos diretos e/ou cultura.
 - Imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos diferenciais.

OU

- Critério Clínico-Epidemiológico: Paciente de área com transmissão de LV, com suspeita clínica sem confirmação laboratorial, mas com resposta favorável ao teste terapêutico.

Foram utilizados os dados a partir das fichas de notificação/ investigação de LV do Sinan (Anexo 1), disponíveis na Célula de Vigilância Epidemiológica (CEVEP), da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA).

A ficha de LV é composta por 55 campos distribuídos em oito sessões diferentes, além de informações complementares e observações. As sessões compreendem dados gerais do paciente (sociodemográficos), notificação individual, dados de residência, antecedentes epidemiológicos (data da investigação, ocupação); dados clínicos (manifestações clínicas, coinfeção por HIV); dados laboratoriais (diagnósticos parasitológico e imunológico, tipo de entrada); tratamento recomendado (data de início, droga prescrita) e conclusão (classificação final, critério de confirmação, local provável da fonte de infecção, evolução do caso).

A população humana estimada foi proveniente da base de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (<http://datasus.saude.gov.br>) e do censo demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (<http://www.sidra.ibge.gov.br>) de 2010, e estimativas oficiais realizadas anualmente pelo próprio Instituto.

3.3 Caracterização das Etapas do Estudo

O presente estudo foi organizado em **quatro etapas** de acordo com as especificidades do método, descritas a seguir:

Etapa 1 - Estudo ecológico de tendências temporais e distribuição espacial da incidência, mortalidade e letalidade por LV, com o objetivo de identificar as áreas de risco para LV no estado do Ceará, tendo como unidade de análise os 184 municípios, no período de 2007 a 2018.

Etapa 2 - Estudo ecológico com abordagens espacial e temporal dos indicadores epidemiológicos, e dos índices compostos de incidência e de mortalidade no estado do Ceará, no período de 2007 a 2021.

Etapa 3 - Estudo transversal analítico dos fatores epidemiológicos e clínicos associados à letalidade da LV no estado do Ceará, no período de 2007 a 2018.

Etapa 4 - Estudo ecológico com abordagem espacial dos casos confirmados de LV registrados no Sinan para descrever o fluxo de casos de LV diagnosticados no estado do Ceará, cujo município de diagnóstico diferiu daquele de sua residência, no período de 2007 a 2021.

Etapa 1 - Áreas de Risco para Leishmaniose Visceral Humana 2007-2018: Uma Análise Temporal e Espacial no Ceará, Brasil

- Tipo e Desenho do Estudo

Realizou-se um estudo ecológico para analisar as tendências temporais e os padrões espaciais a fim de identificar as áreas de risco para LV no estado do Ceará.

Foram trabalhados dois bancos de dados independentes. Os casos novos confirmados de LV foram provenientes das fichas de investigação registradas no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2018 no Sinan do setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do estado do Ceará. Os casos que evoluíram para óbito foram provenientes do SIM. Os óbitos por LV foram considerados ao atribuir a LV como causa básica ou como uma das causas associadas, no atestado de óbito; foi denominado, neste estudo, como causas múltiplas de morte.

- Análise e Processamento dos Dados

Foram calculadas as taxas anuais de incidência, mortalidade e letalidade da LV, consideradas como variáveis dependentes. O período do estudo foi utilizado como variável independente. Para reduzir erros aleatórios na análise espacial devido à natureza cíclica da doença e dar maior estabilidade aos dados, os indicadores foram calculados em três blocos de quadriênios: 2007–2010, 2011–2014 e 2015–2018. Para análise temporal, os indicadores foram calculados para cada ano.

As taxas de incidência e mortalidade foram padronizadas por faixa etária pelo método direto. As faixas etárias (em anos) consideradas incluíram: 0–4; 5–9; 10–14; 15–19; 20–29; 30–39; 40–49; 50–59; 60–69; 70–79; 80; e mais.

A população cearense estabelecida no censo demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2010 foi utilizada como população padrão. A população residente de cada ano foi estimada pelo IBGE, do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), que foi utilizado como denominador (BRASIL, 2021).

Para calcular as taxas de incidência, o número de novos casos confirmados de LV foi dividido pelo número de pessoas na população padrão, multiplicando o resultado por 100.000. As taxas de mortalidade foram calculadas dividindo o número de mortes relacionadas à LV esperadas na população padrão e multiplicando o resultado por 100.000. As taxas de letalidade foram calculadas dividindo o número de mortes relacionadas à LV pelo número de casos confirmados da doença e multiplicando o resultado por 100.

As tendências temporais dos indicadores foram analisadas com modelos de regressão logarítmica segmentados, usando o Programa Joinpoint versão 4.8.0.1 (US National Cancer Institute; <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>).

Os pontos de mudança de tendência foram aqueles com nível de significância estatística superior a 95%. A significância estatística foi testada usando o modelo de Poisson com um teste de permutação (Kim *et al.*, 2000).

O *software* SaTScan 9.6 foi utilizado para realizar as análises espaciais (KULLDORFF *et al.*, 2006). Os clusters de alto risco foram identificados por meio do modelo de probabilidade de Poisson, com medida do risco relativo (RR) e um raio circular de 50 km para o tamanho máximo do cluster. A análise foi feita com 99.999 réplicas em Monte Carlo, o que proporcionou maior confiabilidade aos resultados. Um grupo de, pelo menos, dois municípios com significância estatística superior a 95% ($p < 0,05$) foi considerado um cluster.

O *software* SaTScan gera planilhas com os riscos relativos e, também, o número de municípios de cada cluster; essas planilhas foram mescladas com os bancos de dados geográficos do estado do Ceará usando o *software* ArcMap versão 9.2 para criar um banco de dados geográficos e os mapas temáticos (ALENCAR *et al.*, 2012).

Etapa 2 - Aspectos Epidemiológicos e Alta Magnitude da Leishmaniose Visceral Humana no Ceará, Nordeste do Brasil, 2007-2021

- Tipo e Desenho do Estudo

Estudo ecológico com abordagens espacial e temporal dos casos e óbitos de LV, com o objetivo de caracterizar a LV quanto aos aspectos epidemiológicos, índices compostos dos coeficientes de incidência e de mortalidade no estado do Ceará, de 2007 a 2021.

Considerou-se caso confirmado de LV o indivíduo residente no estado do Ceará e diagnosticado com o uso de testes rápidos imunocromatográficos, parasitológicos ou imunológicos por Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI). Notificações dos municípios de fora do estado do Ceará e aquelas com um campo de diagnóstico incoerente foram excluídos.

- **Análise e Processamento dos Dados**

As variáveis sociodemográficas selecionadas foram: faixa etária (<1, 1-4, 5-9, 10-19, 20-49, 50-79 e ≥80 anos), sexo (masculino ou feminino), nível de escolaridade (analfabeto, nível fundamental completo e incompleto, ensino médio completo e incompleto, ensino superior), raça/ cor (parda, branca, preta, indígena e amarela), zona de residência (urbana, rural e periurbana), manifestações clínicas (febre, fraqueza, esplenomegalia, e perda de peso), diagnóstico (teste rápido imunocromatográfico, parasitológico e imunológico), tipo de tratamento (antimonial pentavalente e anfotericina B lipossomal), e a evolução da doença (cura e óbito por LV). Estas variáveis foram descritas utilizando frequências absolutas e relativas.

Além disso, indicadores epidemiológicos de mortalidade e morbidade e índices compostos de incidência e mortalidade de LV foram utilizados. Os indicadores epidemiológicos foram calculados de acordo com os métodos padronizados pelo Ministério da Saúde brasileiro. Os coeficientes de incidência foram calculados dividindo o número de casos novos de LV pela população de cada município para cada ano do estudo e multiplicando o resultado por 100.000.

Os coeficientes de mortalidade foram calculados dividindo o número de óbitos pela população para cada ano do estudo e depois multiplicou o resultado por 100.000. Todos os indicadores foram padronizados por faixa etária, utilizando-se um método direto. Os dados sobre a população foram obtidos a

partir do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

Mapas temáticos foram criados para avaliar o risco de transmissão da LV nos diversos municípios cearenses. Para reduzir erros aleatórios e melhorar a estabilidade dos dados ao fazer os mapas, os índices foram calculados em cinco blocos de triênios: 2007–2009; 2010–2012; 2013–2015; 2016–2018 e 2019–2021. Os índices compostos de incidência fornecem informações sobre a magnitude da doença com base no número médio de casos e incidência. Por outro lado, os índices compostos de mortalidade fornecem informações sobre a gravidade da doença em uma determinada população, com base no número médio de óbitos e mortalidade. Isso aumenta o risco de morte pela doença.

O cálculo do índice composto segue alguns passos descritos a seguir (BRASIL, 2020):

1. Para cada município, o número médio de casos no período de três anos foi calculado.
2. Para cada município, o coeficiente médio de incidência no período de três anos foi calculado.
3. Para cada triênio, a média e o desvio padrão dos casos foram calculados.
4. Para cada triênio, a média e o desvio padrão dos coeficientes de incidência foram calculados.
5. Obteve-se o valor normalizado de casos para cada município subtraindo o número médio de casos para o triênio do número médio de casos. Este resultado foi dividido pelo desvio padrão do número de casos no triênio.
6. Os valores normalizados dos coeficientes de incidência para cada município foram obtidos pelo mesmo algoritmo citado acima, usando o coeficiente de incidência para o período de três anos.
7. Os valores normalizados dos casos e coeficientes de incidência para cada município foram adicionados. Este valor é conhecido como o índice composto.
8. Por fim, os valores do índice composto foram classificados em ordem crescente e classificados em cinco pontos de interrupção naturais (*Jenks*).

As classes de quebras naturais foram baseadas em agrupamentos inerentes aos dados. O programa de análise espacial ArcMap identifica pontos de aglomeração, escolhendo o melhor grupo com valores semelhantes e

maximizando as diferenças entre as classes, cujos limites são definidos quando há saltos relativamente grandes nos valores dos dados (ARCGIS, 2021).

A classificação em categorias pré-definidas foi utilizada de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil: baixo, médio, alto, intenso e muito intenso (OPAS, 2021). Essas categorias podem ser comparadas, independentemente de seus valores numéricos; assim, as intensidades dos respectivos indicadores em diferentes áreas podem ser identificados.

O mesmo procedimento foi realizado para o número de óbitos e os coeficientes de mortalidade. Assim, podem-se obter índices compostos de áreas com risco de transmissão e morte na população com LV no estado do Ceará. Os valores calculados para esses índices são importantes para medir e definir a intensidade de transmissão das doenças e ações de controle direto.

As frequências das variáveis e os índices compostos foram calculados com o *software* Stata versão 15.1 (Stata Corp LP, College Station, TX, EUA). A autocorrelação espacial dos índices compostos de incidência e mortalidade de LVH foi medida usando o Índice Moran Local de Associação Espacial (LISA) para identificar a ocorrência de clusters. Foram consideradas áreas de alto risco os grupos de municípios com alta incidência e mortalidade, cuja análise foi realizada no TerraView versão 4.2. Para criar mapas temáticos, utilizou-se o programa ArcMap versão 9.2, com os 184 municípios do Ceará como unidades de análise para a cartografia.

Etapa 3 - Fatores Epidemiológicos e Clínicos Associados à Letalidade da Leishmaniose Visceral Humana no Nordeste do Brasil, 2007 a 2018

- Tipo e Desenho do Estudo

Realizou-se um estudo transversal analítico dos fatores epidemiológicos e clínicos associados à letalidade da LV. Definiu-se como caso de LV cada pessoa notificada no Sinan cujo diagnóstico foi feito por meio de testes rápidos imunocromatográficos e/ou testes parasitológicos e/ou testes imunológicos, como Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI).

As notificações cujos “municípios de residência” são externos ao estado do Ceará e o “campo diagnóstico” com dados inconsistentes, ou seja, com erros ou não preenchidos, foram excluídos.

- Análise e Processamento dos Dados

A evolução clínica do caso até óbito por LV, ou cura, foi considerada como variável dependente. As variáveis independentes incluíram: sexo, faixa etária (distribuída por 0 a 4, 5 a 9, 10 a 19, 20 a 39, 40 a 59 e 60 anos ou mais); cor da pele (branca, negra, amarela, parda e indígena); escolaridade (analfabeto, ensino fundamental, médio, e ensino superior); município de residência; presença de coinfeção LV-HIV; tipo de medicamento inicial para o tratamento (antimonial pentavalente, anfotericina B, pentamidina, anfotericina B lipossomal, outras e não utilizadas); e presença de manifestações clínicas (febre, fraqueza, peso perda de peso, tosse e/ ou diarreia, esplenomegalia, hepatomegalia, quadro infeccioso, edema, icterícia, fenômenos hemorrágicos e palidez).

O banco de dados foi processado e analisado no *software* Stata versão 15.1 (StataCorp, College Station, Texas, EUA). Para a análise bivariada, o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher com significância de 95%, os riscos relativos (RR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% foram calculados.

A partir daí, as variáveis que apresentaram significância com valor de $p \leq 0,25$ foram selecionadas para a análise multivariada. Essa análise foi feita por modelo linear generalizado (MLG) com ligação logarítmica, e a distribuição de Poisson para estimar os riscos relativos e intervalos de confiança, usando erros robustos de variâncias que avaliaram as diferenças entre as categorias de variáveis explicativas para o resultado no modelo final.

Inicialmente, a análise multivariada foi controlada pela faixa etária e aquelas variáveis que permaneceram significativamente associadas ao desfecho ($p < 0,05$) foram levados para o modelo definitivo.

Etapa 4 - Diagnóstico da Leishmaniose Visceral no Estado do Ceará, Brasil: Análise do Fluxo de Casos entre 2007 e 2021

- Tipo e Desenho do Estudo

Estudo ecológico com abordagem espacial, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2021. Os casos novos confirmados de LV por ano de notificação foram obtidos das fichas de investigação registradas no Sinan da Vigilância Epidemiológica, setor da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

Os casos de LV nos municípios da área de estudo foram quantificados e mapeados comparando-se o registro do município de residência com o município de diagnóstico dos casos.

Para reduzir o erro aleatório devido à natureza cíclica da doença, e dar maior estabilidade à análise do fluxo espacial, os dados foram agrupados em cinco blocos de triênios: 2007–2009, 2010–2012, 2013–2015, 2016–2018, 2019–2021 e o período completo, 2007–2021.

- Análise e Processamento dos Dados

Calculou-se a frequência absoluta de casos por município de residência e notificação, com as respectivas proporções, por meio do programa Tabwin versão 32, de domínio público do Ministério da Saúde. Os dados foram importados e plotados em mapas temáticos com auxílio do programa ArcMap versão 9.2 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, EUA).

A tabulação para construir os mapas de fluxo foi realizada usando o TabWin versão 32. Os arquivos foram selecionados em dbf, tabulando o fluxo de residência (a origem do fluxo que se deseja mapear) em linhas, o fluxo de ocorrência (o destino do fluxo que se deseja mapear) e a frequência em colunas. O fluxo de residência (município cearense), classificação final (confirmado) e ano de notificação (2007-2021) também foram marcados nas seleções disponíveis. Para a tabela de fluxos, o parâmetro escolhido foi o mapa dos fluxos elaborados.

O fluxo dominante foi definido como o maior fluxo de cada município, o que permitiu a identificação do quadro da rede de ligação. Após essas etapas, a tabela de fluxo foi exportada ao ArcMap para plotar os mapas temáticos.

Os mapas de fluxo permitiram identificar o volume de tráfego entre o município de residência e os de diagnóstico dos casos confirmados de LV no estado do Ceará, identificados pelo Sinan no período de 2007 a 2021. A espessura de cada linha é proporcional ao fluxo, e o comprimento mostra a distância percorrida em linha reta pelos casos em busca de atendimento, bem como áreas com concentração de notificações de casos novos ou áreas com vazios para diagnóstico de LV.

O município com maior número de casos diagnosticados entre residentes de outros municípios foi adotado como polo de acolhimento. Os tipos de fluxos de casos observados foram classificados como dispersão por contiguidade (difusão por proximidade e adjacência), dispersão por irradiação (difusão por difusão e propagação) e dispersão por saltos (difusão por transições e saltos).

3.4. Aspectos Éticos

O estudo foi submetido à Plataforma Brasil, com apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará no dia 01 de novembro de 2019, sob CAAE nº 22785819.6.0000.5054. O estudo seguiu os princípios da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade), e foi baseado em dados secundários acessíveis ao público e sem identificação dos indivíduos.

Os resultados desta pesquisa – favoráveis ou não – foram consolidados e utilizados para fomentar políticas e ações de controle da Leishmaniose Visceral no estado. Além disso, durante as atividades de pesquisa, foram divulgados os resultados por meio de seminários, apresentações em congressos e publicações técnico-científicas.

4. RESULTADOS

Os resultados apresentados nesta tese serão dispostos sob a forma de produções científicas em quatro artigos a seguir:

Artigo 1: Qualis – A1

CAVALCANTE, K.K.S.; MORENO, J.D.O.; NZUNDU, B.R.; CAVALCANTE, F.R.A.; FLORÊNCIO, C.M.G.D; ALENCAR, C.H. Risk areas for Human Visceral Leishmaniosis 2007–2018: A temporal and spatial analysis in Ceará, Brazil. **Zoonoses and Public Health**, v. 68, n. 7, p. 794-802, 2021.

Artigo 2: Qualis – A2

CAVALCANTE, K.K.S.; BORGES, K.M.O.; CAVALCANTE, F.R.A.; CORREIA, F.G.S.; FLORÊNCIO, C.M.G.D.; ALENCAR, C.H. Epidemiological Aspects and High Magnitude of Human Visceral Leishmaniasis in Ceará, Northeast of Brazil, 2007-2021. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 55, 2022.

Artigo 3: Qualis - B2

CAVALCANTE, K.K.S.; ALMEIDA, C.P.; BOIGNY, R.N.; CAVALCANTE, F.R.A.; CORREIA, F.G.S.; FLORÊNCIO, C.M.G.D.; ALENCAR, C.H. 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**, v. 64, 2022.

Artigo 4: Qualis – A1 (Submetido)

CAVALCANTE, K.K.S.; CAVALCANTE, F.R.A.; BOIGNY, R.N.; BORGES, K.M.O.; ALENCAR, C.H. Diagnosis of Visceral Leishmaniasis in Ceará state, Brazil: a flow analysis between 2007 and 2021. **Revista Tropical Medicine & International Health**, 2022.

4.1. Artigo 1 – “Áreas de Risco para Leishmaniose Visceral Humana 2007-2018: Uma Análise Temporal e Espacial no Ceará, Brasil”

Received: 3 February 2021 | Accepted: 11 May 2021

DOI: 10.1111/zph.12866

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Risk areas for Human Visceral Leishmaniosis 2007–2018: A temporal and spatial analysis in Ceará, Brazil

Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante^{1,2} | Jarier de Oliveira Moreno^{1,3}  |
Reagan Nzundu Boigny¹ | Francisco Roger Aguiar Cavalcante^{1,2} |
Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio¹ | Carlos Henrique Alencar¹ 

¹Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Public Health, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

²Secretary of Health of the State of Ceará - SESA, Ceará, Brazil

³Agricultural Defense Agency of the State of Ceará - ADAGRI, Ceará, Brazil

Correspondence

Carlos Henrique Alencar, Faculdade de Medicina, PPG em Saúde Pública, Rua Professor Costa Mendes, 1608 - Bloco didático, 5º andar; Bairro: Rodolfo Teófilo - Fortaleza, Ceará, CEP 60.430-140, Brazil.
Email: carlosalencar@ufc.br

Abstract

Visceral leishmaniasis (VL) is considered as an important tropical disease because it rapidly spreads across a wide geographical area. This study aimed to analyse the temporal and spatial patterns of incidence, mortality and case fatality rates due to human VL in Ceará, Brazil, from 2007 to 2018. This is an ecological study involving time series and spatial analyses, and data were obtained from human VL notifications. Temporal trend analysis was carried out using the Joinpoint Regression Program. SaTScan 9.6 was used for conducting spatial analyses, and ArcMap 9.2 was used for building maps. There were 6,066 incident cases and 516 deaths due to human VL. There was an increasing trend in the incidence rate from 2007 to 2014 (annual per cent change [APC] = 3.8; 95% confidence interval [CI]: 0.5 to 7.3; $p = .031$). Mortality (APC = -0.3; 95%CI: -2.5 to 1.9; $p = .765$) and VL case fatality rates (APC = -3.0; 95%CI: -4.3 to -1.7; $p = .188$) showed non-significant decline. The incidence rates were higher in the northwest and south regions of the state, with 11 high incidence rate clusters from 2007 to 2010, seven clusters in 44 municipalities from 2011 to 2014, and six clusters in 49 municipalities from 2015 to 2018. During 2007–2010, only one significant mortality rate cluster was identified in the southern region (relative risk [RR] = 7.6); during 2011–2014, two clusters in the northwest region were identified (RR=3.9 and RR=4.6). In the last period, a cluster of 11 municipalities in the southern region was identified (RR = 4.2). Mortality rate clusters were identified in the centre-south (2007–2010), northwest and south (both from 2011 to 2018). VL has a heterogeneous distribution, with maintenance of clusters with high incidence and mortality rates, as well as case fatality rates in municipalities in the northwest and south regions. These clusters present areas with the greatest risk of transmission of human VL.

KEYWORDS

ecological studies, morbidity and mortality indicators, spatial analysis, time series studies, visceral leishmaniasis

1 | INTRODUCTION

Human visceral leishmaniasis (VL) is an important tropical disease, as it rapidly spreads across a wide geographical region in all continents. It is endemic in 12 countries in the Americas, with 63,331 new cases being registered from 2001 to 2018. Brazil has reported the highest incidence rates in the Americas, with 97% (3,466) of the cases (OPAS, 2020).

From 1980 to 2008, more than 70,000 new cases and more than 3,800 deaths of VL were reported in the Brazil (Furtado et al., 2015; Werneck, 2010). Historically, since 1980, a new epidemiological scenario of the disease exists in Brazil owing to its evolution to urban environments. Therefore, there is a need to intensify surveillance and control actions (Toledo et al., 2017). In the state of Ceará, VL cases have been reported since the 1930s, but only after 1986, more cases have been continuously reported (Gontijo & Melo, 2004). Therefore, Ceará has become one of the Brazilian states with the highest number of cases.

Currently available VL control strategies are still inefficient owing to the complexity of its epidemiological characteristics and the presence of several elements that comprise its transmission chain. Currently, control is centred on the diagnosis and early treatment of patients as well as surveillance, monitoring and control of vectors and reservoirs (Rocha et al., 2018).

An important approach in epidemiology has been to analyze the evolution of diseases, considering the distribution in relation to the person, place and time (Medronho et al., 2020). Geographic Information Systems (GIS) are instruments that aid in integrating environmental data with health data and identifying the location of possible clusters of a disease or condition in the population present in these areas (Alencar et al., 2012; Kulldorff, 2005). However, time series refers to a sequence of data obtained at regular time intervals during a specific period (Cavalcante et al., 2019; Kim et al., 2000).

Despite the magnitude of the disease in the state, there are a few studies that address spatial and temporal characteristics to identify areas at risk of the occurrence of VL. Spatial distribution of the areas at risk of VL morbidity and mortality indicators can contribute to determining the VL transmission process in Ceará (Almeida & Werneck, 2014; Macedo et al., 2020). In this context, considering the challenges in health surveillance as the only health component in the control and dissemination of human VL in time and space, the present study aimed to analyse the temporal trends and spatial patterns to identify areas at risk of VL in the state of Ceará, from 2007 to 2018.

2 | MATERIALS AND METHODS

The state of Ceará is located in the northeast region of Brazil, bounded by the Atlantic Ocean in the north, state of Piauí in the west, states of Rio Grande do Norte and Paraíba in the east, and Pernambuco in the south. It has a population of almost nine million inhabitants and an area of approximately 149,000 km², divided into

Impacts

- An important approach in epidemiology has been to analyse the progress of diseases, considering the distribution regarding the person, place and time.
- Visceral leishmaniasis (VL) is an endemic disease in Ceará, of heterogeneous distribution, with maintenance of clusters with high values of incidence, mortality and lethality in municipalities in the northwest and south regions.
- Identifying the spatial distribution of risk areas for VL morbidity and mortality indicators can contribute to the detection of the transmission process, under constant influence of the social and territorial organization to which the population of the state of Ceará is subjected.

184 municipalities, and 93% of its territory is located in the north-eastern semi-arid area, which makes it vulnerable to the dry season. The temporal distribution of rainfall is uneven in the municipalities of Ceará; the highest rainfall is recorded in the month of April, and 24% of the total rainfall occurs in this month. The maximum temperature varies from 29.4°C (March) to 30.7°C (November), and the most common type of vegetation is *Catinga* (Savannah), which occupies 46% of the territory (Brazil, 2019b).

An ecological study of temporal trends and spatial distribution was carried out using secondary data. Two independent databases were used, one specific for cases obtained by SINAN and another specific for deaths obtained by SIM; both were analysed separately to obtain the results in this study.

The newly confirmed cases of VL from the investigation forms registered from January 2007 to December 2018 in the Health Information System of Notification (SINAN) of the Epidemiological Surveillance sector of the Health Department of the state of Ceará. The cases that evolved to death came from the Mortality Information System (SIM). Deaths due to VL were considered when attributing VL as the underlying cause or as one of the associated causes, in the death certificate; it was denominated, in this study, as multiple causes of death (Martins-Melo et al., 2012). Among the most common causes, can be cited: bronchopneumonia, gastroenteritis, septicemia, severe bleeding and heart failure due to severe anaemia (Brasil, 2011).

The annual rates of incidence, mortality and case fatality of VL, which were considered as dependent variables, were calculated. The study period was used as the independent variable. To reduce random errors in spatial analysis because of the cyclical nature of the disease and to provide greater stability to the data, the indicators were calculated in three blocks of four-year periods: 2007–2010, 2011–2014 and 2015–2018. For temporal analysis, the indicators were calculated for each year.

The incidence and mortality rates were standardized by age group using the direct method. The age groups followed (in years)

considered included the following: 0–4; 5–9; 10–14; 15–19; 20–29; 30–39; 40–49; 50–59; 60–69; 70–79; 80; and more. The Ceará population established in the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) demographic census in 2010 was used as the default population. The resident population of each year was estimated by the IBGE, from the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS), which was used as the denominator (Brazil, 2019a).

To calculate the incidence rates, the number of newly confirmed cases of human VL was divided by the number of people in the standard population, multiplying the result by 100,000. Mortality rates were calculated by dividing the number of VL-related deaths expected in the standard population and multiplying the result by 100,000. Case fatality rates were calculated by dividing the number of VL-related deaths by the number of confirmed cases of the disease and multiplying the result by 100.

Time trends of the indicators were analysed with segmented log-linear regression models, using the Joinpoint Regression Program, version 4.8.0.1 (US National Cancer Institute; <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>).

This program estimates the annual per cent change (APC) of a segmented linear regression and identifies inflection points, testing whether the inclusion of one or more junction points in the model makes it significant. The points of trend changes were those with a level of statistical significance greater than 95%. Statistical significance was tested using the Poisson model with a permutation test (Kim et al., 2000).

The software SaTScan 9.6 was used for conducting spatial analyses (Kulldorff et al., 2005). The high-risk clusters were identified using the Poisson probability model, with measurement of the relative risk (RR) and a circular radius of 50 km for the maximum cluster size. The analysis was performed with 99,999 Monte Carlo replications, which provided greater reliability to the results. A group of at least two municipalities with a statistical significance of greater than 95% ($p < .05$) was considered a cluster.

The SaTScan software outputs spreadsheets with the relative risks and also the number of municipalities of each cluster; these spreadsheets were merged with the geographic databases of the Ceará state using ArcMap 9.2 software to create a geographic database and the thematic maps (Alencar et al., 2012).

The study appreciation and approval were received from the Research Ethics Committee of the Federal University of Ceará on 1 November 2019, under CAAE no. 22785819.6.0000.5054. The study was based on secondary data accessible to the public, without revealing the identity of individuals.

3 | RESULTS

From 2007 to 2018, all 184 municipalities in Ceará recorded at least one case of human VL. There were 6,066 newly identified cases, with an average of 559 cases per year and 516 deaths as multiple causes of human VL. In addition, an average incidence rate of 12.6

cases per 100,000 inhabitants was reported, with an average mortality rate of 0.4 VL deaths per 100,000 inhabitants and an average case fatality rate of 4.2%.

In the time trend analysis, we found a pattern with peaks and valleys over time, with increases in the years 2009, 2011, 2014 and 2018 and a decrease in the other years. The year 2014 recorded the highest incidence rate (16.1 cases per 100,000 inhabitants). There was a time trend towards a significant increase in the incidence of human VL from 2007 to 2014 (APC = 3.8; 95% CI: 0.5–7.3; $p = .031$). After 2014, there was a non-significant decline in the trend of this indicator (APC = -3.4; 95% CI: -10.4 to 4.1; $p = .311$) (Figure 1a).

The trend line for the VL mortality rate showed two inflections, with distribution starting from the second period. From 2007 to 2012, it remained constant (APC = 0.1; 95% CI: -13.2 to 11.2; $p = .985$), rising in the 2012–2015 quadrennium (APC = 4.8; 95% CI: -2.1 to 12.9; $p = .859$) and with a strong significant decline from 2015 to 2018 (APC = -11.6; 95% CI: -27.1 to -2.5; $p = .307$), however significant and homogeneous distribution over time (Figure 1b).

A decreasing trend without inflections was identified in the case fatality rate from 2007 to 2018, but not significant and with homogeneous distribution over time (APC = -3.0; 95% CI: -4.3 to 1.7; $p = .000$). It presented minimum values in the years 2014, 2017 and 2018 (0.36%, 0.34% and 0.33%, respectively) and maximum values in 2007, 2008 and 2011 (0.53%, 0.53% and 0.50%, respectively; Figure 1c).

In the spatial distribution analysis, the incidence rates were higher in the northwest and south regions of the state of Ceará, with values above 32.0 cases of human VL per 100,000 inhabitants.

In the first analysed period (2007–2010), 11 high-incidence clusters were identified, covering 49 (26.6%) municipalities, with two clusters with higher values of RR of the incidence rate: the first one involving 13 municipalities within a radius of 46.6 km (25.6 cases per 100,000 inhabitants; RR = 3.5) and the other with 16 municipalities within a radius of 44.2 km (13.9 cases per 100,000 inhabitants; RR = 1.7), both in the north-western region of Ceará (Figure 2a, Figure 2b and Figure 2c).

In the second period (2011–2014), seven clusters were identified in 44 (23.9%) municipalities, wherein 38.6% (17/44) were distributed in the northwest and 31.8% (14/44) in the south. In the northwest region, a cluster of 16 municipalities was identified within a radius of 46.6 km, with 30.9 cases per 100,000 inhabitants and an RR of 3.5. Two municipalities reported the highest RR, at 6.5 and 5.9, respectively. In the southern region, a radius of 46.6 km with 14 municipalities had 18.0 cases per 100,000 inhabitants and an RR of 1.8 (Figure 2).

In the third period (2015–2018), there were also seven high-incidence clusters in 49 (26.6%) municipalities. The same cluster that was identified in the second period was present, in the northwest and south regions, with RR = 2.3 and RR = 2.1, respectively. In addition, a 44.8-km radius cluster was identified to contain 12 municipalities in the northern region (13.5 cases per 100,000 inhabitants; RR = 1.4) and four smaller clusters, three distributed in the western region, and one in the southern region, involving only two municipalities

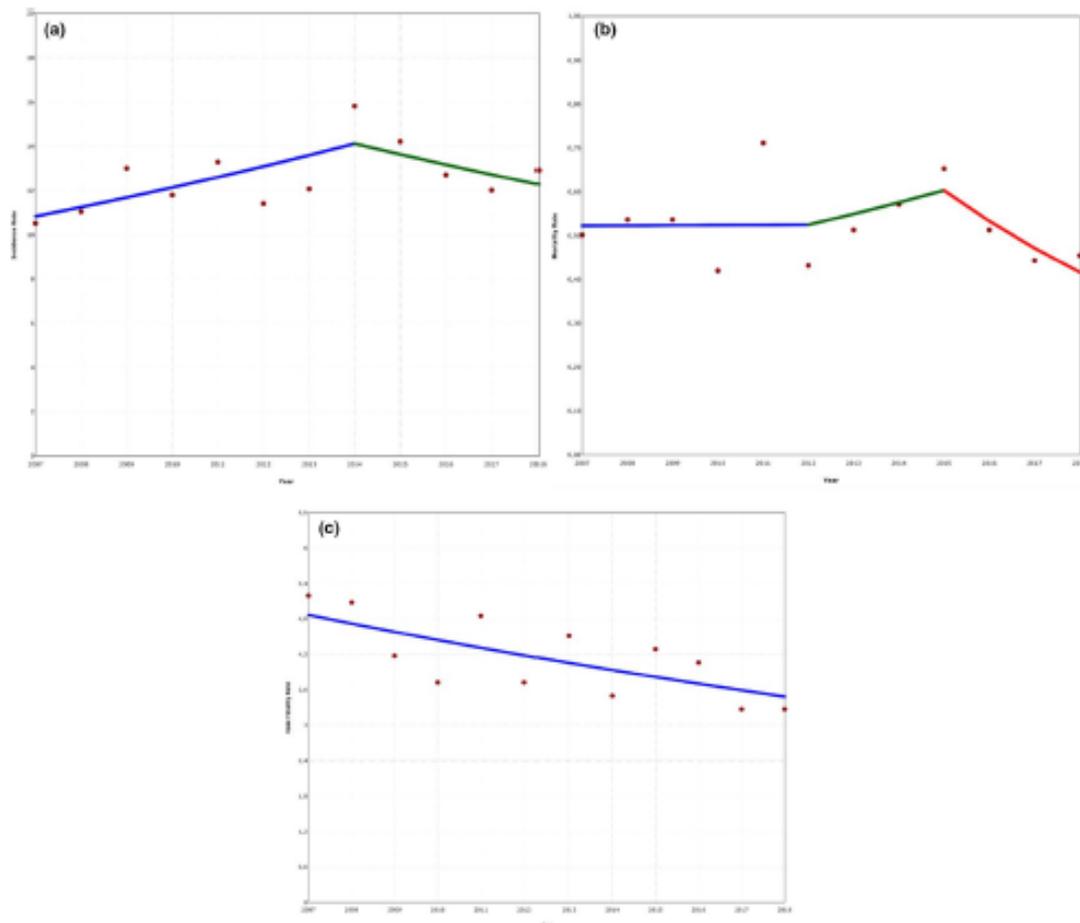


FIGURE 1 Time trend analysis of the incidence (a), mortality (b) and case fatality (c) of VL, Ceará, 2007–2018

within a radius of 24.3 km and an RR of 1.9. Higher incidence rates (more than 60.0 cases per 100,000 inhabitants) were observed in three municipalities located in the northwest, with 123.3, 98.7 and 87.4 cases of human VL per 100,000 inhabitants (Figure 2).

In the first period, two clusters with high and significant mortality rates of human VL were identified: one in the southern region, with only two municipalities within a radius of 17.0 km and an RR of 7.6; and the other in the northwest region, which, although more extensive, comprising 38 municipalities within a radius of 97.6 km, presented a lower risk (RR = 2.4). From 2011 to 2014, three clusters were identified: one larger in the northwest, with 36 municipalities spread over 88.8 km and an RR of 3.1; a smaller one (24.9 km) with only two municipalities in the northern region, but with a higher risk of transmission (RR = 4.6); and another from 19 municipalities in the southern region, corresponding to an extension of 59.6 km radius and an RR of 2.6. In the last period, a cluster of 11 municipalities over

a radius of 42.5 km in length was detected in the southern region, with an RR of 4.2 and $p < .001$. It is noteworthy that, in clusters of all periods, 0.1 deaths were registered per 100,000 inhabitants (Figure 3).

In all the periods analyzed, it was possible to identify five statistically significant clusters of human VL case fatality in Ceará. From 2007 to 2010, they were distributed in the northeast region (three municipalities within a radius of 16.2 km, RR = 15.9), east region (four municipalities over a radius of 25.8 km, RR = 4.4), northwest region (three municipalities over a radius of 34.6 km, RR = 2.5), centre-south region (six municipalities over a radius of 42.7 km, RR = 2.4) and southern region (five municipalities over a radius of 34.5 km, RR = 1.8). From 2011 to 2014, the distribution of clusters was similar: one in the northeast region (the same municipalities as those in the previous period, with RR = 12.1); two in the northwest region (three municipalities over a radius of 18.2 km, RR = 6.6; and

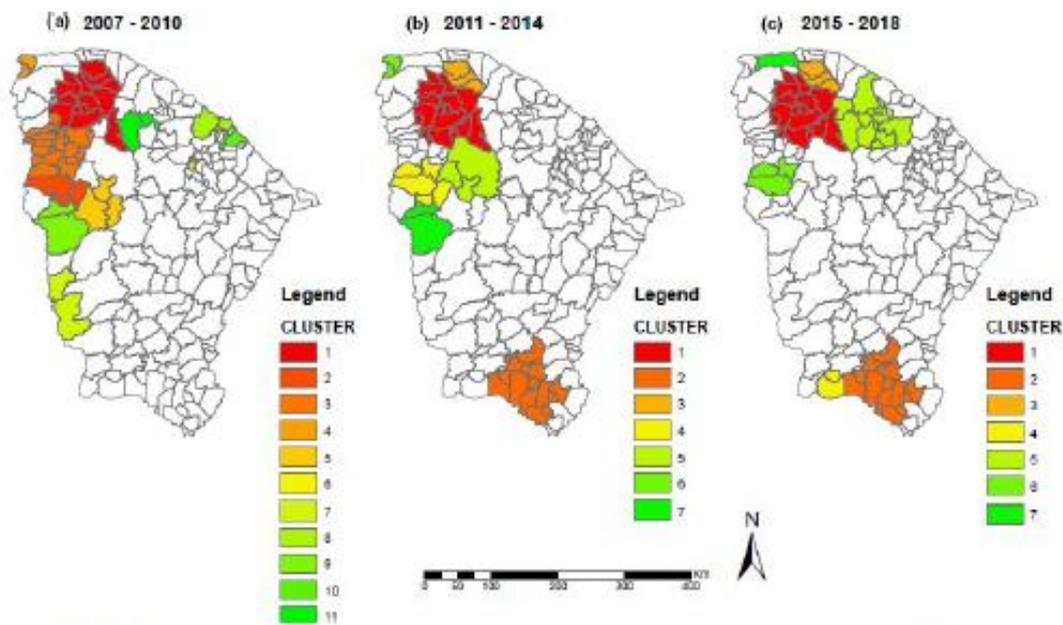


FIGURE 2 Spatial distribution of the clusters of the incidence rates (per 100,000 inhabitants) of visceral leishmaniasis in Ceará, 2007-2010, 2011-2014 and 2015-2018

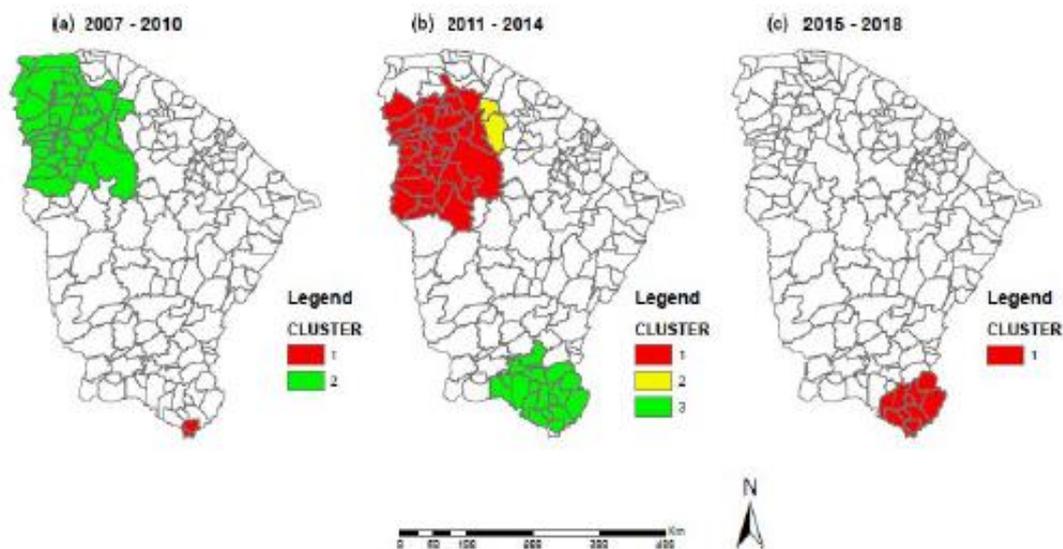


FIGURE 3 Spatial distribution of the mortality rates clusters (per 100,000 inhabitants) of visceral leishmaniasis in Ceará, 2007-2010, 2011-2014 and 2015-2018

three within a radius of 35.8 km, but smaller RR, 2.4); one in the eastern region (10 municipalities over a radius of 67.1 km, RR = 2.8); and a larger one in the southern region with 19 municipalities within a radius of 56.6 km and RR = 2.9. In the period from 2015 to 2018,

a cluster of 12 municipalities in the southern region was detected in an extension of 42.1 km, with 87.9% lethality and RR = 3.7. The others were less extensive in the north, northeast, northwest and east regions (Figure 4).

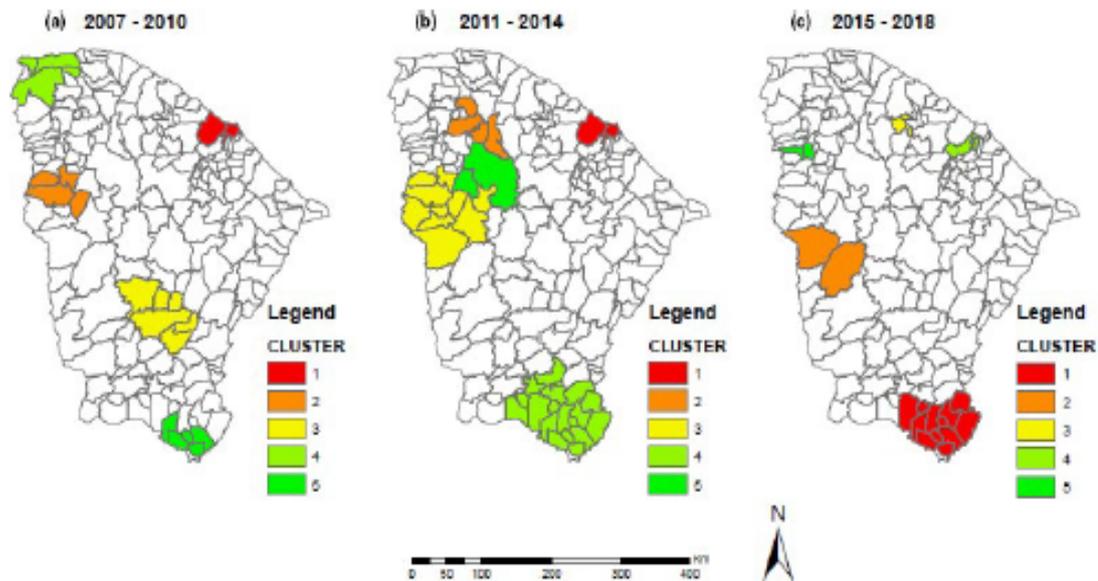


FIGURE 4 Spatial distribution of the clusters of visceral leishmaniasis case fatality in Ceará, 2007–2010, 2011–2014 and 2015–2018

4 | DISCUSSION

Human VL is important due to its high incidence rate and wide distribution throughout the state. Furthermore, the incident rate maintained a cyclic pattern with high values in a year followed by low values during the time trend from 2007 to 2018. Otherwise, the mortality and case fatality rates showed a decreasing trend but not significant, especially in the northwest and southern regions.

Human VL is a serious disease in Brazil, with 3,466 new cases only in 2018, representing an incidence rate of 5.1 per 100,000 inhabitants, in addition to 276 deaths, representing a case fatality rate of 42.8% (OPAS, 2020). This indicator demonstrates a deficiency in patient care, and its possible causes such as late diagnosis, therapeutic failure, treatment abandonment and comorbidities should be more carefully assessed (Brazil, 2011; Werneck, 2010).

Although the incidence rate increased in Ceará from 2007 to 2018, case fatality decreased, remaining lower than that in Brazil in 2018, possibly due to the better organization of health services for early diagnosis and adequate treatment (D'Andrea and Guimarães, 2018; Toledo et al., 2017).

Data from the State Department of Health show a reduction in the values of the human VL indicators. These data enabled the dissemination of strategies to improve the organization of actions for surveillance, control and assistance to the municipalities. These actions included technical support to monitor the proportion of confirmed cases of human VL by laboratory criteria, availability and control of fast immunochromatographic tests (LSH ECO Test) and specific medications, such as glucantime and amphotericin B liposomal for timely diagnosis and adequate assistance to patients (Ceará, 2019).

In addition, the state action plan was developed to intensify VL surveillance and control actions in the early 2020; permanent health education actions have been carried out, such as conferences on VL surveillance at municipal health departments, as well as guide to professionals and the population of all municipalities through the dissemination of epidemiological bulletins and technical notes (Ceará, 2019).

Epidemiological surveillance is one of the priority actions of the VL control programme in the state of Ceará to reduce case fatality rates and the degree of morbidity through the early diagnosis and treatment of human cases (Ceará, 2019) and also by reducing the transmission risks with the control of the population of reservoirs and the aetiological agent (Brasil, 2019c).

It is worth mentioning that the identification of the areas with the greatest risk of transmission in addition to the temporal assessment enables the knowledge of where and when a new peak will be, supporting the control actions to be carried out in advance. In this context, this study contributes to improving disease surveillance and control in the state, based on evidence.

These actions are corroborated by Belo et al., (2014), which reinforce the importance of combined strategies between the surveillance areas of state health services for the better management of human VL cases, to avoid complications caused by secondary infections and haemorrhages, which are the main risk factors for death in patients with human VL.

The distribution of human VL in Ceará was heterogeneous in space, with the maintenance of clusters with high values of incidence, mortality and case fatality in municipalities located in the northwest and south regions. These municipalities had high growth and urbanization rates, intense flow of people and LV reservoirs, in

addition to intense real estate speculation. Such factors favour anthropic action on the environment, leading to a greater VL risk for people (Cavalcante et al., 2020; Macedo et al., 2020).

Several environmental aspects can be related to the elevations in the indicators in the municipalities of the northwest and south of Ceará. These areas are characterized by high plateaus and valleys, with temperatures ranging from 20°C at the top of the elevations to 28°C in the hottest hinterlands. Rainfall ranges from less than 500 to 1,000 mm, and climate change corresponds to tropical semi-humid mountains and semi-arid in the *sertão*, vegetation with a predominance of *Caatinga* and fauna diversified by *sertão* and mountain ranges, favouring the reproduction of vectors (Cardim et al., 2013; De França et al., 2018; Montalvo et al., 2012).

In municipalities located in the north-western region of Ceará, Macedo et al., (2008) observed that the prevalence of the vector was concentrated in places with rugged topography and small dense shrub and tree vegetation located at the bottom of the valleys, known popularly as 'boqueirões'.

In these areas, the temperature fluctuates between 20.4°C and 27.6°C between the municipalities that make up the clusters. It is noteworthy that the increase in temperature also increases the density of adult vectors and, in turn, the contact between vector and hosts and, consequently, spread of the disease (Araújo et al., 2018).

In the state of Ceará, the rainy periods are usually warm. In the present study, the years 2009, 2011, 2014 and 2018 presented the highest incidence of human VL, periods that also registered high rainfall levels in the state, with 977.1 mm (2009), 659.1 mm (2011), 460.2 mm (2014) and 600.7 mm (2018), respectively. The lowest levels were recorded in 2007 and 2018, both at 570 mm (Brasil, 2019b).

In a study carried out in the municipality of Sobral, located in the northwest region of Ceará, it was observed that there was an increase in the population of vectors in the months from January to April in 2005 and 2006 (rainy season), confirming the relationship between vector density and precipitation (Cavalcante et al., 2020). In the state of Tocantins, between the years 2007 and 2014, a positive correlation was identified between the VL incidence rate and environmental characteristics such as temperature, air humidity and precipitation (Reis et al., 2019).

Most cases of clusters were registered in larger cities in the state; therefore, based on social indicators, it is suggested that human VL transmission occurs mainly in the peripheries of large cities (Nascimento et al., 2019). It is still common to observe the movement of animals between urban centres in Ceará, particularly in the municipalities of Sobral, in the northwest region and Juazeiro do Norte, Barbalha and Crato located in the south of Ceará (Cavalcante et al., 2020).

These municipalities have a dense urban population, ranging from 8,813 to 16,675 inhabitants (Brasil, 2018). It is considered that 85% of the Brazilian population reside in urban areas and this creates favourable conditions for the re-emergence of human VL (Gontijo & Melo, 2004), due to the increased probability of vector interaction with humans and reservoirs in urban areas (Macedo et al., 2020).

Another important factor to consider is sewage (De França et al., 2018). Although the municipalities in the north-western region of Ceará, which make up the high incidence cluster, have 90% of people serving the sewage system, there are still peripheral areas with rudimentary cesspools, open ditches and galleries in rainwater.

According to Araújo et al. (2018), human VL transmission was found in 95% of Ceará municipalities from 2014 to 2016, in which 14% of them were classified as areas with intense risk of transmission; several of these municipalities also made up the clusters identified in this research (Ceará, 2019).

This result was corroborated by findings reported in previous studies. One study conducted from 2007 to 2011 identified the highest rates of disease incidence and case fatality in two municipalities in the northwest region, Sobral and Frecheirinha, located 57 km apart (Cavalcante & Vale, 2014). Another study pointed out to an increase in the incidence rates in the interval from 2003 to 2006 and case fatality from 2007 to 2017, with emphasis on municipalities in the northwest and south of Ceará (Cavalcante et al., 2020).

The higher indicators of the southern region can be explained by the existence of favourable environmental conditions such as semi-humid climate, average rainfall above 1,000 mm, high humidity and average temperature of 27°C, lower than the rest of Ceará, probably due to the proximity to the Araripe Plateau (Brasil, 2019b).

In the present study, it was possible to visualize the disease progression by municipalities with high Municipal Human Development Indexes (HDI-M). In a survey conducted from 1986 to 2017 on the spatial distribution of human VL and its correlation with socioeconomic indicators in Ceará, the data revealed that the higher the income and the HDI-M of the municipality, the greater was the incidence rate of VL. The socioeconomic indicators HDI-M and per capita income showed a significant positive correlation with the average number of cases of VL ($p < .001$; $r = .44$ and $.63$, respectively; Araújo et al., 2018).

The case fatality clusters were distributed in municipalities located in the northeast and south, which had the highest HDI-M, ranging from 0.700 to 0.799. However, despite good values of the HDI, they still have high social inequality, with a Gini index ranging from 0.553 to 0.560 in the years 2016 and 2017 (Ceará, 2019). They are among the 10 municipalities with the highest number of human VL cases in the state (Brasil, 2019b).

Approximately 38% of the population resides in only ten municipalities with the highest HDI-M, and these municipalities add up to approximately 55% of human VL cases that occurred across the state (Ceará, 2019).

From this scenario, we report that the disease mainly occurs in deprived areas of the most developed municipalities, corroborating with the findings of Rey et al., (2005), who tried to explain the change in the epidemiological profile of VL from rural areas to urban and peri-urban areas through the rural exodus of low-income families, who took infected dogs with them.

This finding was also observed in a study conducted in the city of Fortaleza, the capital of Ceará, wherein indicators were maintained

at high concentration, with a higher concentration of incidence in neighbourhoods in the western region and lower rates in the eastern region, possibly justified by the local infrastructure. The western neighbourhoods are characterized as 'peripheral', with poor sanitation and housing conditions, while those in the east have better socioeconomic conditions (Almeida et al., 2020).

The cluster of mortality due to human VL was identified in the populous municipalities and of great territorial extension. Case fatality was more prevalent in the southern region, in municipalities that are also extensive and quite populous, with a high possibility of the presence of canine reservoirs and the production of organic waste, which worsens local health conditions and favours the attraction and maintenance of the vector in the environment (Araújo et al., 2018).

This research had limitations related to the use of secondary data. However, these difficulties did not lead to loss of information due to the large amount of data used. This study can contribute to the development of the VL control programme in Ceará, as the indicators of morbidity and mortality were presented, emphasizing the need for improvement in the care of people affected and the implementation of surveillance and control of the disease, with intensification in the identified at-risk areas.

5 | CONCLUSION

In conclusion, the present study revealed that the incidence rate showed an increasing trend from 2007 to 2014, but mortality and lethality rates decreased, with insignificant differences. The distribution of human VL cases in Ceará was heterogeneous in space, with conglomerates with high values of incidence, mortality and lethality in municipalities located in the northwest and south regions, representing the greatest risk of VL transmission to humans.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Cavalcante KKS contributed to the search for the source of data, conception and design of the study; analysis and interpretation of the results; preparation of tables, graphs and maps; and writing and critical review of the manuscript content. Moreno JO, Boigny RN, Cavalcante FRA and Florêncio, CMG contributed to the analysis and interpretation of the data. Alencar CH contributed to the analysis and interpretation of data, writing and critical review of the content of the manuscript. The cited authors approved the final version of the manuscript and are responsible for all aspects, including ensuring its accuracy and integrity.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that supports the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

ORCID

Janier de Oliveira Moreno  <https://orcid.org/0000-0003-1435-7716>

Carlos Henrique Alencar  <https://orcid.org/0000-0003-2967-532X>

REFERENCES

- Alencar, C. H., Ramos, A. N. Jr, Santos, E. S., Richter, J., & Heukelbach, J. (2012). Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: Focus on different spatial analysis approaches. *Tropical Medicine & International Health*, 17(4), 518–525. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02945.x>
- Almeida, A. S., & Werneck, G. L. (2014). Prediction of high-risk areas for visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. *International Journal of Health Geographics*, 13(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1476-072x-13-13>
- Almeida, C. P., Cavalcante, F. R. A., Moreno, J. O., Florêncio, C. M. G., Cavalcante, K. K. S., & Alencar, C. H. (2020). Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em fortaleza, ceará, 2007-2017. *Epidemiologia E Serviços De Saúde*, 29(5), e2019422. <https://doi.org/10.1590/s1679-49742020000500002>
- Araújo, W. S., Freitas-Neta, M. S. B., Teixeira, V. J. C., Silva-Neto, J. A. L., Monteiro, M. A., Alves, J. W. L., Cândido, E. L., & Firmino, P. R. A. (2018). Correlação entre leishmaniose visceral e indicadores socioeconômicos. *Revista De Psicologia*, 12(41), 817–824. <https://doi.org/10.14295/online.v12i41.1254>
- Belo, V. S., Struchiner, C. J., Barbosa, D. S., Nascimento, B. W., Horta, M. A., & Silva, E. S. (2014). Risk factors for adverse prognosis and death in american visceral leishmaniasis: A meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(7), e2982.
- Brazil. (2011). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. *Recomendações clínicas para redução da letalidade por Leishmaniose Visceral: série a. Normas e manuais técnicos*. Brasília.
- Brazil (2018). Ministério do desenvolvimento regional. Sistema nacional de informações sobre saneamento - SNIS. Disponível em: <http://www.snis.gov.br/>. Acessado em: 04 out 2020.
- Brazil (2019a). Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (Datasis). *Informações de Saúde*. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude>. Acesso em: 29 out 2019.
- Brazil (2019b). Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (IPECE). *Ceará em mapas: caracterização territorial*. Disponível em: <https://www.ipece.ce.gov.br/>. Acessado em: 15 nov 2019.
- Brazil (2019c). Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância Em Saúde: Volume Único [Recurso Eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. - 4ª. Ed. - Brasília: Ministério da Saúde, 725 p.: il.*
- Cardim, M. F. M., Cardim, M. F. M., Rodas, L. A. C., Dibo, M. R., Guirado, M. M., Oliveira, A. M., & Chiaravalloti Neto, F. (2013). Introdução e expansão da Leishmaniose Visceral Americana em humanos no estado de São Paulo, 1999-2011. *Revista De Saúde Pública*, 47(4), 691–700. <https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2013047004454>
- Cavalcante, F. R. A., Cavalcante, K. K. S., Florêncio, C. M. G. D., Moreno, J. O., Correia, F. G. S., & Alencar, C. H. (2020). Human visceral leishmaniasis: epidemiological, temporal and spacial aspects in Northeast Brazil, 2003-2017. *Revista do Instituto De Medicina Tropical De*

- São Paulo, 62, 2003–2017. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062012>
- Cavalcante, I. J. M., & Vale, M. R. (2014). Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. *Revista Brasileira De Epidemiologia*, 17(4), 911–924. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040010>
- Cavalcante, K. K. S., Florêncio, C. M. G., & Alencar, C. H. (2019). Atendimento antirrábicos humanos pós-exposição: tendência temporal de sua prevalência no Ceará, de 2007 a 2015. *Cadernos Saúde Coletiva*, 27(2), 182–194.
- Ceará (2019). Secretaria da Saúde do Estado. *Boletim Epidemiológico da Leishmaniose Visceral*. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/download/boletins/>. Acesso em: dez 2019
- D'Andrea, L. A. Z., & Guimarães, R. B. (2018). A importância da análise de distribuição espacial da leishmaniose visceral humana e canina para as ações de vigilância em saúde. *Hygieia*, 14(28), 121–138.
- De França, J. M., Luna, R. M., Monteiro, C. M., Sousa, J. A., & Capelo, J. N. (2018). Panorama das outorgas de uso dos recursos hídricos no estado do Ceará no período de estiação 2009–2017. *Águas Subterrâneas*, 32, 210–217. <https://doi.org/10.14295/ras.v32i2.29118>
- Furtado, A. S., Nunes, F. B. B., Santos, A. M., & Caldas, A. J. M. (2015). Análise espaço-temporal da Leishmaniose Visceral no estado do Maranhão, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20, 3935–3942. <https://doi.org/10.1590/1413-812320152012.01672015>
- Gontijo, C. M. F., & Melo, M. N. (2004). Leishmaniose Visceral no Brasil: Quadro atual, desafios e perspectivas. *Revista Brasileira Epidemiologia*, 7, 338–349. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2004000300011>
- Kim, H. J., Fay, M. P., Feuer, E. J., & Midthune, D. N. (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine*, 19(3), 335–351. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(20000215\)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z)
- Kulldorff, M., Heffernan, R., Hartman, J., Assunção, R. M., & Mostashari, F. (2005). A space-time permutation scan statistic for the early detection of disease outbreaks. *PLoS Medicine*, 2(3), 216–224.
- Macedo, I. T., Bevilacqua, C. M., Morais, N. B., Sousa, L. C., Linhares, F. E., & Amôra, S. S. (2008). Sazonalidade de flebotomíneos em área endêmica de Leishmaniose Visceral no município de Sobral, Ceará, Brasil. *Cien Animal*, 18, 67–74.
- Macedo, J. B., Macedo, D. B., Ferreira, A. F., Macedo, G. B., Bortoleto, C. S., Dos Santos, L., & Pavinatto, A. (2020). A. Análise espacial e determinantes sociais na vigilância das doenças negligenciadas. *Research, Society and Development*, 9(8), e808986261.
- Martins-Melo, F. R., Alencar, C. H., Ramos, A. N., & Heukelbach, J. (2012). Epidemiology of mortality related to chagas' disease in Brazil, 1999–2007. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(2), e1508. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001508>
- Montalvo, A. M., Fraga, J., Monzote, L., Garcia, M., & Fonseca, L. (2012). Diagnostico de la Leishmaniasis: De la observacion microscópica del parásito a la detección del adn. *Revista Cubana Medicina Tropical*, 64(2), 108–131.
- Nascimento, K. K. F., do Nascimento, K. K. F., dos Santos, F. S., Gomes, D. A., & de Brito, L. H. R. (2019). Análise multivariada de casos de Leishmaniose Visceral no Cariri cearense nos anos de 2008 a 2017. *Sigma*, 8(2), 248–256.
- OPAS. (2020). Organização Pan-Americana da Saúde. *Leishmanioses: informe epidemiológico das américas*, 2019. Disponível em: <http://www.paho.org/leishmaniasis>. Acesso em: 14 jan, 2020
- Reis, L. L. D., Balieiro, A. A. D. S., Fonseca, F. R., & Gonçalves, M. J. F. (2019). Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climáticos e ambientais no Estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014. *Cadernos de Saúde Pública*, 35(1), e00047018. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00047018>
- Rey, L. C., Martins, C. V., Ribeiro, H. B., & Lima, A. A. M. (2005). Leishmaniose Visceral Americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. *Journal De Pediatria*, 81(1), 73–78.
- Rocha, M. A. N., Matos-Rocha, T. J., Ribeiro, C. M. B., & Abreu, S. R. O. (2018). Epidemiological aspects of human and canine Visceral Leishmaniasis in state of Alagoas, Northeast Brazil. *Brazilian Journal of Biology*, 78(4), 609–614. <https://doi.org/10.1590/1519-8984.166622>
- Toledo, C. R. S., Almeida, A. S., Chaves, S. A. M., Sabroza, P. C., Toledo, L. M., & Caldas, J. P. (2017). Vulnerabilidade à transmissão da Leishmaniose Visceral Humana em área urbana brasileira. *Revista De Saúde Pública*, 51, 1–11.
- Werneck, G. (2010). Expansão geográfica da leishmaniose Visceral no Brasil. *Cad De Saúde Pública*, Rio De Janeiro, 26, 644–645. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000400001>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Cavalcante KKS, Moreno JDO, Nzundu Boigny R, Cavalcante FRA, Florêncio CMGD, Alencar CH. Risk areas for Human Visceral Leishmaniasis 2007–2018: A temporal and spatial analysis in Ceará, Brazil. *Zoonoses Public Health*. 2021;00:1–9. <https://doi.org/10.1111/zph.12866>

4.2. Artigo 2 – “Aspectos Epidemiológicos e Alta Magnitude da Leishmaniose Visceral Humana no Ceará, Nordeste do Brasil, 2007-2021”



Major Article

Epidemiological Aspects and High Magnitude of Human Visceral Leishmaniasis in Ceará, Northeast of Brazil, 2007–2021

Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante^[1], Kelvia Maria Oliveira Borges^[2],
Francisco Roger Aguiar Cavalcante^[1], Francisco Gustavo Silveira Correia^[3],
Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio^[1] and Carlos Henrique Alencar^[1]

[1]. Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, CE, Brasil.

[2]. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, Coordenadoria de Vigilância e Prevenção em Saúde, Fortaleza, CE, Brasil.

[3]. Colégio Militar de Manaus, Sistema Colégio Militar do Brasil, Manaus, AM, Brasil.

ABSTRACT

Background: Human visceral leishmaniasis (HVL) is endemic to 75 countries. The state of Ceará, the Northeast region of Brazil, is of great sanitary importance for the transmission of HVL, and it stands out as an area of interest for epidemiological aspects and control strategies. This study aimed to characterize HVL in relation to epidemiological aspects, composite incidence, and mortality rates in the state of Ceará, Brazil, from 2007 to 2021.

Methods: This ecological study used temporal and spatial cuts of HVL data from the notifiable diseases information system. Epidemiological indicators such as incidence, mortality, and composite indices of incidence and mortality were calculated according to the Ministry of Health standardization.

Results: There were 6,775 confirmed cases, with high incidence coefficients in 2009 (6.96 cases/100,000 inhabitants) and 2011 (9.83 cases/100,000 inhabitants), and the highest mortality rate in 2011 (6.96 deaths/100,000 inhabitants). The composite index of incidence and mortality identified municipalities in the Northern, Northwestern, and Southern regions of Ceará as having the highest risk of HVL.

Conclusions: HVL remained endemic throughout the study period, with epidemiological indicators and risk of transmission expressing high magnitude, mainly in the Northeast, Northwest, and South regions of Ceará.

Keywords: Visceral leishmaniasis. Morbidity and mortality indicators. Epidemiological surveillance. Epidemiological monitoring.

INTRODUCTION

Human visceral leishmaniasis (HVL) is a chronic systemic anthroponosis caused by a protozoan of the genus *Leishmania* and is transmitted by *Lutzomyia longipalpis*¹. Endemic in 75 countries accounts for 90% of the reported cases in Brazil, India, South Sudan, Sudan, Ethiopia, Kenya, and Somalia¹.

The Brazilian Ministry of Health proposes that municipalities that transmit HVL develop and periodically analyze epidemiological and operational indicators to help plan and adopt timely measures for disease prevention and control².

Health indicators provide evidence on the health situation, identify vulnerable groups of people, stratify epidemiological risk, identify critical areas, and monitor the response capacity of actions and services³.

In areas with the transmission, periodic analysis of epidemiological and operational indicators should be carried out to evaluate the effectiveness of control measures and the progression of epidemiological situations, such as a change in incidence, mortality, case fatality, and changes in transmission areas that may worsen the problem⁴.

Corresponding author: Carlos Henrique Alencar. e-mail: carlosalencar@ufc.br

Authors' contribution: KKSC and CHA were responsible for writing the proposal and analyzing and interpreting the data; KKSC was responsible for reviewing the literature and writing the article; KKSC, CHA, KMOB, FRAC, FGSC and CMGDF drafting the paper and substantially revising.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial Support: No funding.

Received 4 December 2021 | Accepted 25 March 2022



Currently, the Brazilian Ministry of Health uses surveillance and control measures based on at-risk areas. In addition, it incorporates silent municipalities into surveillance actions to avoid or minimize problems related to the disease in areas without transmission².

Control measures were different and appropriate for each location³. Actions are carried out in an integrated manner against the vector, reservoirs, and environment for early diagnosis, effective patient management, and integration between medical and veterinary services⁴. Given this, the Brazilian Ministry of Health has adopted the risk stratification of visceral leishmaniasis with aggregation of social and environmental variables and epidemiological indicators to support the definition of public policies, prioritizing surveillance, and control actions in recent years⁵.

Risk stratification is important for surveillance as it provides knowledge about health problems and supports managers and health professionals in adopting actions and targeting and prioritization of areas to be worked on¹.

HVL is a weekly compulsory notification disease in Brazil, which is considered one of the four countries with the highest number of cases, with 14% of world cases and 97% of cases in America⁶. In 2019, 2,529 cases were registered in 920 municipalities in 22 of 27 federative units, with an incidence of 1.22 cases/100,000 inhabitants⁷. Furthermore, the Northeast region had the largest national casuistry (1,251; 49.46%), in which the states of Maranhão (390; 31.17%), Piauí (140; 11.19%), and Ceará (258; 20.62%) stood out⁸.

The state of Ceará, endemic to HVL since the 1930s⁹, developed the Visceral Leishmaniasis Control Program covering human epidemiological surveillance, surveillance and control of the canine reservoir, chemical control of the vector, and health education⁹.

Ceará is of great sanitary importance for the transmission of HVL⁷ and stands out as an area of interest for epidemiological aspects and the analysis of control strategies for this neglected zoonosis.

HVL presents various clinical manifestations from asymptomatic, with a classic clinical picture of parasitosis, such as fever, pancytopenia, hypergammaglobulinemia, hepatosplenomegaly, and lymphadenopathy, to severe impairment of the general condition, which may lead to death if there is no timely treatment¹⁰. Therefore, case characterization is necessary to understand this disease and its use in surveillance and control program⁹.

We aimed to characterize HVL cases in terms of epidemiological aspects and composite indices of incidence and mortality in the state of Ceará, Brazil, from 2007 to 2021.

METHODS

We conducted an ecological study with spatial analysis of temporal cuts of HVL cases and deaths between January 2007 and December 2021. An HVL case was considered an affected individual residing in the state of Ceará and diagnosed using rapid immunochromatographic, parasitological, or immunological tests by indirect immunofluorescence reaction (IIFR). Notifications with a municipality of residence outside the state of Ceará and those with an inconsistent diagnostic field were excluded.

The state of Ceará, located in the Northeast region of Brazil, is home to a population of approximately 9 million inhabitants (2021 estimate)¹⁰ in 184 municipalities. Rainfall has an irregular temporal distribution and is more concentrated in the first 4 months. The maximum temperatures range from 29.4 °C (March) to 30.7 °C (November), and the savanna is the predominant biome¹⁰ (Figure 1).

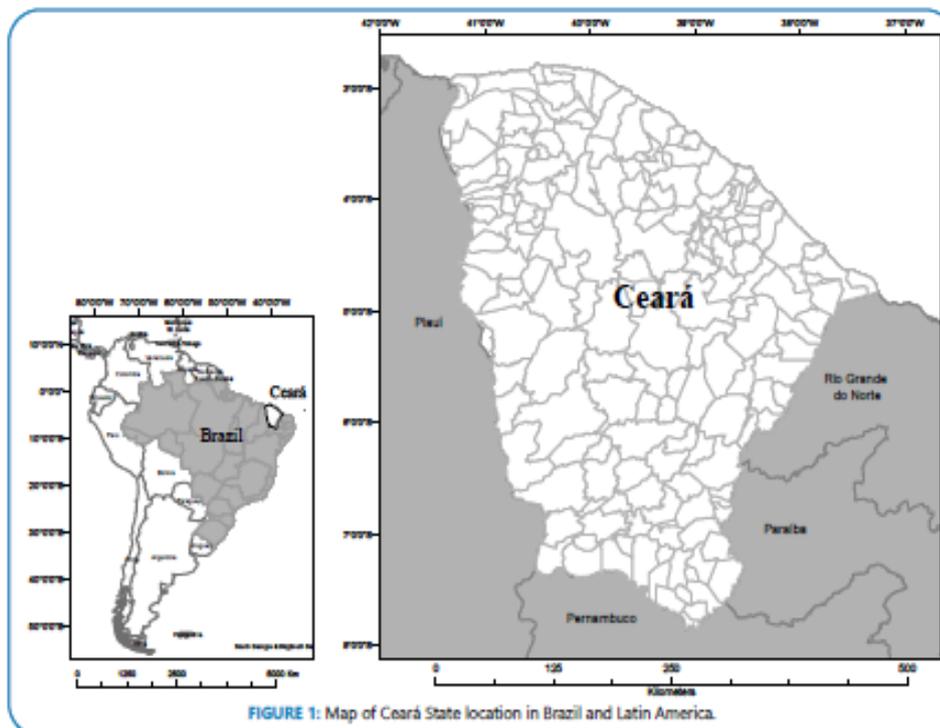


FIGURE 1: Map of Ceará State location in Brazil and Latin America.

The data source was the Brazilian Notification Information System of Diseases (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan* in Portuguese). The selected sociodemographic variables were: age group (<1, 1–4, 5–9, 10–19, 20–49, 50–79, and ≥80 years), sex (male or female), level of education (illiterate, complete elementary, middle level, and high level), race/color (brown, white, black, indigenous, and yellow), zone of residence (urban, rural, and peri-urban), clinical manifestations (fever, weakness, splenomegaly, and weight loss), diagnosis (rapid immunochromatographic test, parasitological, and immunological), type of treatment (pentavalent antimonial and liposomal amphotericin B), and disease progression (cure and death from visceral leishmaniasis). These variables were described using absolute and relative frequencies.

Additionally, epidemiological indicators of mortality and morbidity and composite indices of incidence and mortality of HVL were used. Epidemiological indicators were calculated according to the methods standardized by the Brazilian Ministry of Health². Incidence coefficients were calculated by dividing the number of new HVL cases by the population of each municipality for each year of the study and multiplying the result by 100,000. Mortality coefficients were calculated by dividing the number of HVL deaths by the population for each year of the study and then multiplying the result by 100,000. All indicators were standardized by age group using a direct method. Population data were obtained from the Unified Health System Informatics Department (*Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - Datasus* in Portuguese)¹¹.

Thematic maps were created to evaluate the measure of HVL risk in the various municipalities of Ceará. To reduce random errors and improve the stability of the data while making the maps, the indices were calculated in five blocks of triennium periods: 2007–2009; 2010–2012; 2013–2015; 2016–2018, and 2019–2021. The incidence indices provide information on the magnitude of the disease based on the average number of cases and incidence. On the other hand, mortality indices provide information on the severity of the disease in a given population based on the average number of deaths and mortality. This increases the risk of death due to the disease.

The calculation of the composite index follows some steps described as follows¹².

1. For each municipality, the average number of cases in the 3-year period was calculated.
2. For each municipality, the average incidence coefficient in the 3-year period was calculated.
3. For each triennium, the mean and standard deviation of cases were calculated.
4. For each triennium, the mean and standard deviation of the incidence coefficients were calculated.
5. The normalized value of cases for each municipality was obtained by subtracting the mean number of cases for the triennium from the mean number of cases. This result was divided by the standard deviation of the number of cases in the triennium.
6. The normalized values of the incidence coefficients for each municipality were obtained using the same algorithm cited above, using the incidence coefficient for the 3-year period.
7. The normalized values of the cases and incidence coefficients for each municipality were then added. This value is known as the composite index.
8. Finally, the composite index values were sorted in ascending order and ranked into five natural breakpoints (Jenks).

The classes of natural breaks were based on inherent groupings in the data. The spatial analysis program ArcMap identifies breakpoints by choosing the best group with similar values and maximizing the differences between classes, whose boundaries are defined when there are relatively large jumps in the data values¹³. Classification into predefined categories was used according to the Brazilian Ministry of Health: low, medium, high, intense, and very intense¹. These categories can be compared, regardless of their numerical values; thus, the intensities of the respective indicators in different areas can be identified.

The same procedure was performed for the number of deaths and the mortality coefficients. Thus, one can obtain composite indices for areas with risk of transmission and death in the population with HVL in the state of Ceará. The values calculated for these indices are important for measuring and defining disease transmission intensity and direct control actions.

The variables' frequencies and the composite indices' calculation were performed using the Stata software version 15.1 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA). Spatial autocorrelation of HVL incidence and mortality composite indices was measured using the Moran Local Index of Spatial Association (LISA) to identify the occurrence of clusters. We considered high-risk areas as a group of municipalities with high incidence and mortality. This analysis was performed using the TerraView 4.2. To create thematic maps, the ArcMap program version 9.2, with 184 municipalities of Ceará as the units of analysis for cartography.

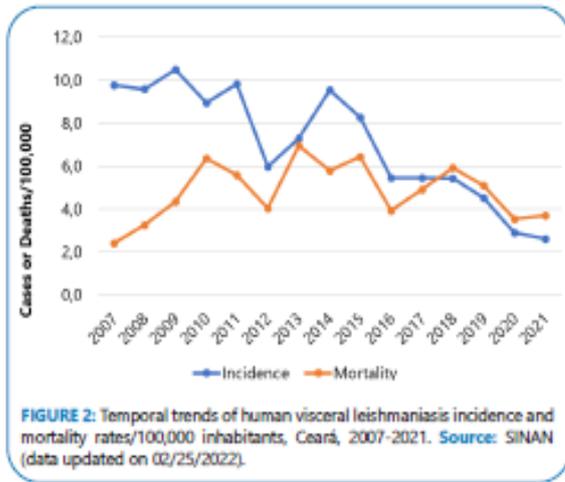
The study was submitted to the Plataforma Brazil, with consideration and approval by the research ethics committee of the Federal University of Ceará on November 1, 2019 (CAAE Nº: 22785819.6.0000.5054). Without the identification of individuals, the study was based on publicly accessible secondary data.

RESULTS

There were 6,755 new confirmed cases (89.15% using laboratory criteria), with an average of 450 cases per year and an incidence of 7.07 cases/100,000 inhabitants, and all 184 municipalities in Ceará registered at least one case of HVL. The standardized incidence coefficients showed a temporal trend of successive elevations and declines, with peaks in 2007 (9.78), 2009 (10.50), and 2011 (9.83 cases/100,000 inhabitants). There were 394 deaths, with an average of 4.82 deaths/100,000 inhabitants. The standardized mortality rate also maintained a cyclical pattern with peaks in 2010, 2013, and 2015, with 6.37, 6.96, and 6.44 deaths/100,000 inhabitants, respectively (Figure 2).

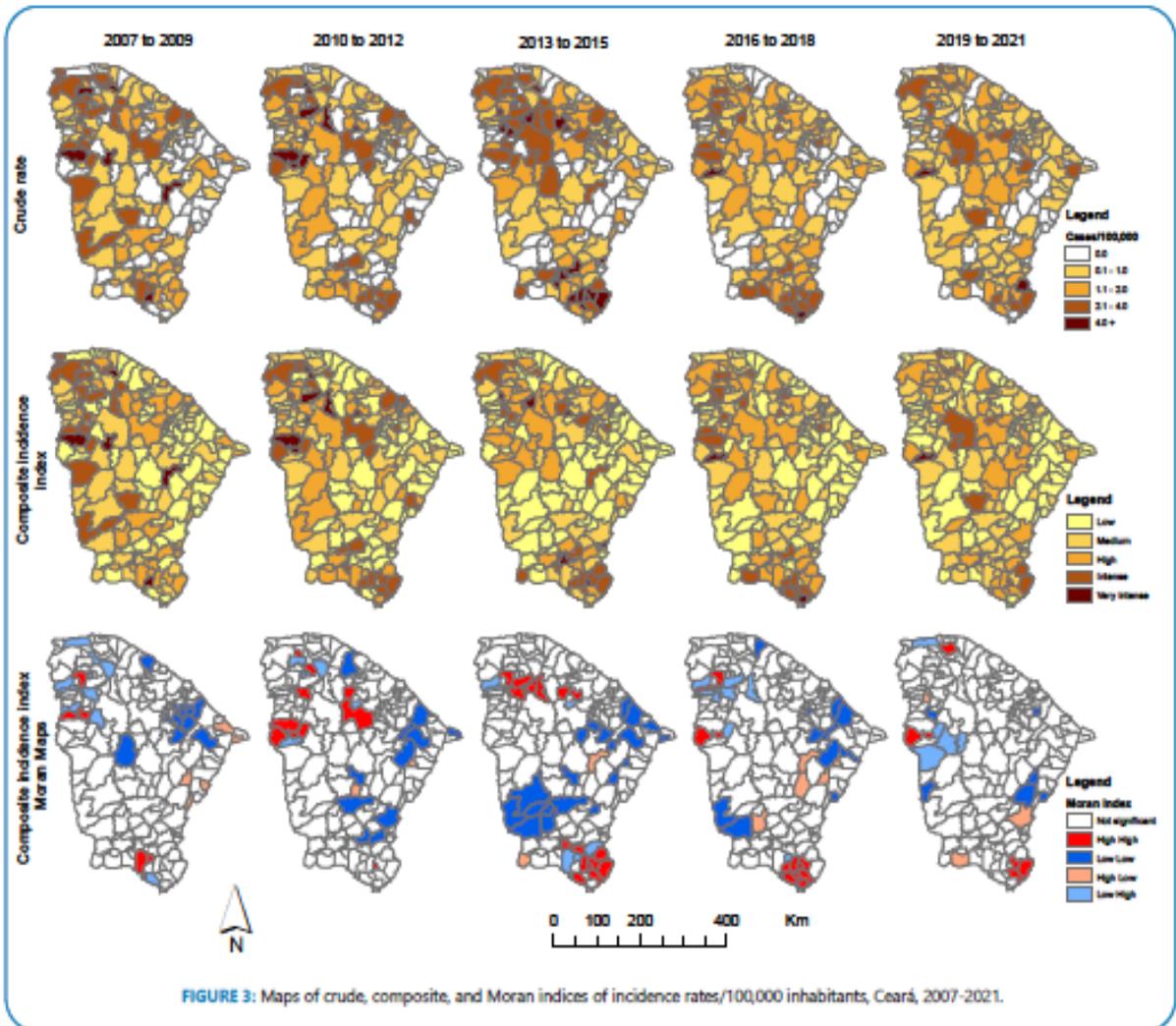
The highest frequency of cases was observed in the age group between 20 and 49 years (36.40%), followed by those aged between 1 and 4 years (21.29%). Additionally, the highest frequency of cases was in men (67.42%), mixed-race people (86.80%), those with incomplete primary education (9.59%), and those living in urban areas (72.33%). Clinical manifestations included fever (92.98%), weakness (73.09%), splenomegaly (71.83%), and weight loss (70.90%).

HVL positivity was diagnosed by immunochromatographic (52.89%), parasitological (34.34%), and immunological IIFR (17.45%) tests. Treatment was prescribed for 6,619 (97.99%) patients, pentavalent antimonial (60.25%), and liposomal amphotericin B (15.83%).



Some municipalities located in the Northern (General Sampaio and Morrinhos), Northwestern (Sobral, Mucambo, Reriutaba, Ipueiras, and Ipaoranga), and Southern (Barbalha and Nova Olinda) regions stood out in the distribution of composite incidence and mortality rates. It is worth noting that Fortaleza, the capital of Ceará and the most populous city in the state, with approximately 2.7 million inhabitants, presented incidence indicators with transmission risks ranging from high to intense during the time intervals analyzed; and the composite mortality index classified as high in the period from 2007 to 2015 (Figure 3).

In the first period analyzed (2007 - 2019) it was possible to identify 34 (18.48%) municipalities with high incidence; of these, 10 had more than 1.23 cases per 100,000 inhabitants; and five had composite rates classified as very intense transmission, concentrated in three areas of the state: North; Northwest and South. During the second period (2010-2012), seven municipalities with a very intense risk of transmission were observed in the Northern and Northwestern areas of the state.



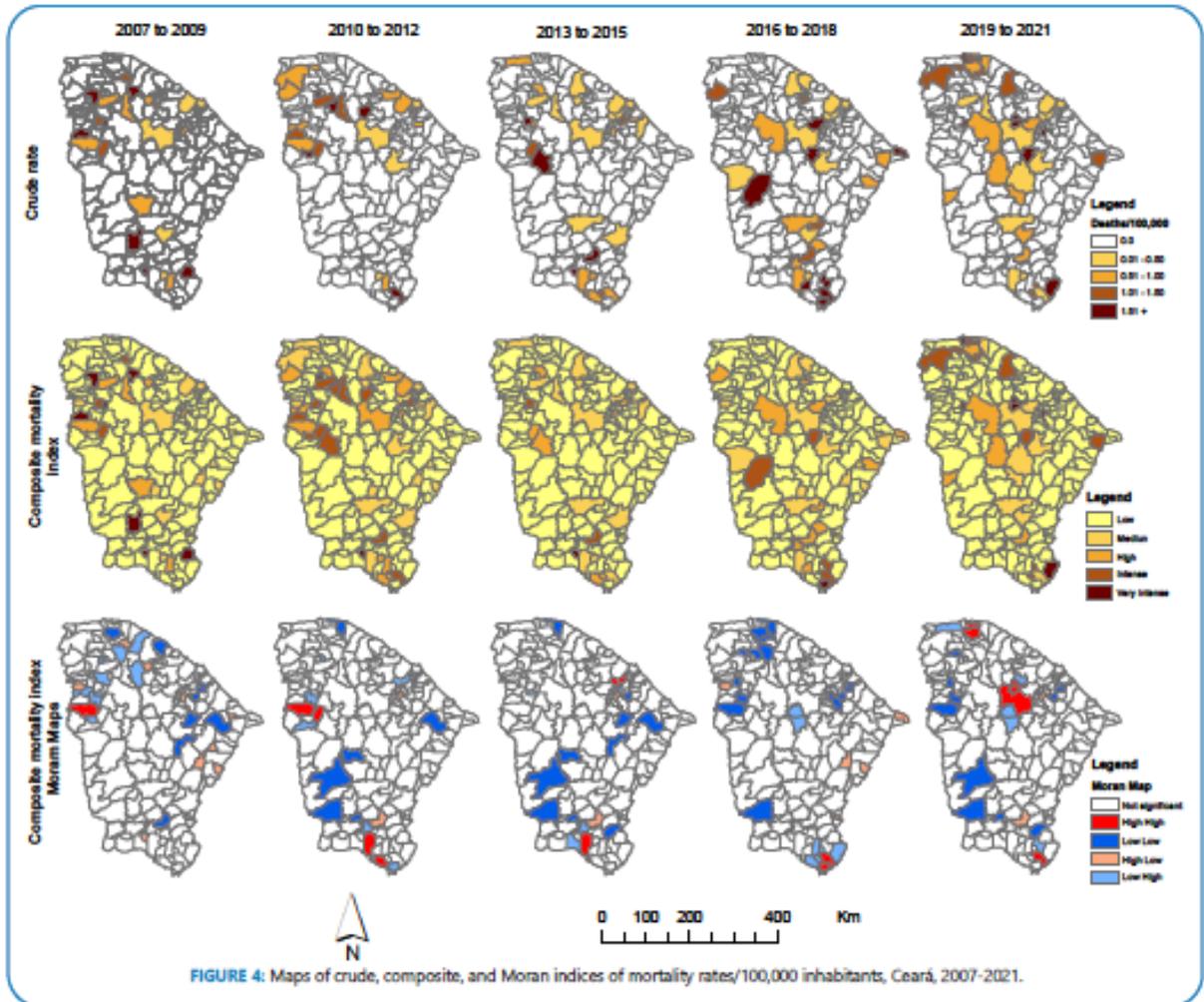


FIGURE 4: Maps of crude, composite, and Moran indices of mortality rates/100,000 inhabitants, Ceará, 2007-2021.

The third period (2013–2015) showed very intense transmission in eight municipalities and very intense in 17 other municipalities (9.24%), with a cluster of high incidence rates in the Southern and Northwestern regions of the state. Low incidence rate clusters were identified in the Northeast and Southwest regions (Figure 3).

There were more extensive clusters from 2013 to 2015, with significantly higher incidence values (> 4.00 cases/100,000 population) and a high risk of transmission (high-high clusters), involving five municipalities in the Northwestern region of the state and eight municipalities in the Southern region (Figure 3).

The composite mortality indices presented five municipalities, with mortality classified as very intense in the Northwestern and Southern areas of Ceará in the first, second, and third periods. In the fourth period (2016–2018), there was a high-high cluster of two municipalities located in the South of the state. However, there was an isolated distribution of the composite mortality index in the Northern, Northwestern, and Southern regions of the state (Figure 4).

DISCUSSION

Ceará presented frequent and high occurrences of HVL cases between 2007 and 2021, with endemic transmissions in municipalities located mainly in the Northeast, Northwest, and South regions. Allied with the composite indices of incidence and mortality, these three regions present municipalities with high urbanization rates, an intense flow of people, and potential reservoirs. In addition, these municipalities are located within the expansion of their metropolitan regions. In these areas, anthropic action on the environment and the adaptation of the vector to the urbanized space led to a large proportion of people being at risk of infection with HVL^{7,14}.

The World Health Organization (WHO) considers HVL one of the five priority neglected diseases for elimination worldwide⁹. Considering the complexity of disease transmission, epidemiological surveillance is one of the priorities of the national HVL control program to reduce incidence and case-fatality rates.

Timely diagnosis and treatment, management of the reservoir population, and etiological agents are the most impactful actions to reduce the risk of transmission⁴.

Ceará had 147 municipalities with HVL transmission, classifying it as an area with a high risk of transmission. Of these municipalities, 33 are considered priorities for the direction of surveillance and control actions, with 2 classified as very intense transmission (Fortaleza and Ipaoranga), 4 as high transmission (Barbalha, Crato, Granja, and Assaré), and 27 as medium transmissions⁶. In addition, high-risk municipalities may have structural deficiencies, such as high turnover of health professionals, difficulty controlling the transmission of leishmaniasis in canine reservoirs, and lack of health education.

Fortaleza presented a transmission risk that varied from high to intense in the incidence indicators of the five analyzed trienniums. Furthermore, the number of seropositive dogs and phlebotomine sandflies is concerning, considering that canine infection precedes the occurrence of human cases¹⁶. Therefore, the main determinants of the HVL epidemic levels in Fortaleza are the close coexistence of the human/dog binomial and the increase in the vector's population density¹⁷.

The behavior of successive increases and decreases in the incidence and mortality coefficients was also identified in the city of Aracaju from 1999 to 2008 and in the state of Piauí, located in Northeastern Brazil, from 2007 to 2011^{18,19}. In addition, a study on the HVL incidence coefficient trends in the city of Araçatuba (São Paulo) between 1999 and 2015 found that the reduction in cases probably occurred through the implementation of control actions, including better organization of health services for diagnosis and early treatment of cases, reduction of the sand fly population, elimination of reservoirs, and health education activities²⁰.

In Ceará, other control actions implemented included the development of a state action plan for the intensification of visceral leishmaniasis surveillance and control actions until 2022, with proposals for health education and strengthening of epidemiological surveillance, guidance to professionals and the population through the dissemination of technical reports, and technical support to municipalities for monitoring the proportion of HVL cases confirmed using laboratory criteria, a strategy of the state panel of indicators⁶.

There were more notifications of the disease among young adults and men living in urban areas. The high susceptibility of children may be associated with humoral and cellular immaturity²¹. The data regarding the sex of affected individuals corroborate those presented in the states of Alagoas²² and Pará²³. The predominance of the disease in men is justified by the presence of sociocultural sex differences in healthcare-seeking behaviors, in which men usually do not seek health treatment at the beginning of the diseases²⁴.

Some studies have shown that HVL mainly affects people of low socioeconomic status once these conditions cause high exposure to the vector, which enables the transmission of anthroponosis²⁵. Here, the most significant involvement of mixed-race people and low educational levels occurred in the border and peripheral municipalities. There was a high incidence of cases in populous municipalities with unfavorable socioeconomic conditions. These factors determine the proliferation and maintenance of the vector *Lutzomyia longipalpis*, which has adapted to the peridomestic areas of urban areas with precarious sanitary conditions^{16, 21}.

The prevalent cases in urban areas found in this study reflect the historical reality of the disease, in which the urban population in Brazil has reached 85%, which has led to the emergence and reemergence of anthroponosis such as HVL²¹. Ceará is the third most populous state in the Northeast region and eighth in Brazil, with 75% of residents in urban areas¹¹. Furthermore, there is accentuated deforestation and a constant migratory process in the urban areas of cities¹⁷. Large wild areas with economic exploitation, proximity to dwellings, high population density, and high susceptibility to infection have contributed to the rapid expansion of HVL in the periphery of urban centers²¹.

Approximately 90% of the cases were confirmed using laboratory criteria. This indicator relates to the good operational capacity of the laboratory service, which improves the specificity of the surveillance system⁶. Diagnosis is made by the Central Public Health Laboratory of the state of Ceará (Lacen/SESA-CE), but rapid immunochromatographic tests can be used in health units in priority municipalities⁶.

In agreement with other studies carried out in Aracaju-SE (1999–2008)¹⁸, Bauru-SP (2004–2012)²¹, and Alagoas (2007–2013)²², most affected patients exhibited classic clinical manifestations, including fever, hepatosplenomegaly, weakness, and weight loss. Therefore, the first choice of drug in Ceará is pentavalent antimonial. However, research on the efficacy of drugs currently used for the treatment of this disease is scarce¹⁶. Therefore, routine diagnosis, treatment, and monitoring of patients need to be implemented in all areas with the transmission or at risk of transmissions^{16,27}.

Ceará has environmental characteristics that attract various enterprises, especially the activities of wind energy companies, commerce, agriculture, and an increase in tourism, which favors a great dispersion of the disease¹⁶. However, this can lead to outbreaks of various infectious diseases resulting from the expansion of the urban frontier. Furthermore, this expansion into wild environments is conducive to the presence of a vector that often occurs in a disorderly manner, which directly influences the increase in cases of HVL¹.

Inadequate social conditions may favor the spread of Leishmania¹⁶. Local social inequality increases the contact between humans and domestic animals, which contributes to an increase in the number of pet-related diseases and the incidence of zoonosis¹⁶. From 2004 to 2016, a study described the epidemiology of leishmaniasis before and after the peace agreement in Colombia. The annual incidence of leishmaniasis registered a downfall, with an annual percentage change of 17.7% after the peace treaty¹⁶.

The increase in deaths after 2012 may be due to a possible delay in diagnosis and treatment, identified as risk factors for death¹⁸. Among the municipalities that showed high case fatality rates, Sobral stood out in Ceará, and 6.21% of the patients affected with HVL died. On the contrary, in Fortaleza, a low case fatality rate (5.84%) was found, similar to that detected in this study¹⁸.

A study conducted between 2011 and 2015 showed that Sobral, one of the municipalities with high indicators in this study, was classified with an intense transmission rate, being the second municipality with the highest number of notified cases in Ceará, after Fortaleza²⁷. Sobral and Fortaleza are municipalities with high population flow, a growing urbanization process, rural emptying, and periodic droughts, which may have contributed to the high incidence and mortality rates detected.

The magnitude of morbidity and mortality is characterized by a sudden and rapid increase in the number of cases. These increases were primarily associated with social and environmental factors⁹. However, the increase in mortality after 2013 may be due to a possible delay in diagnosis and treatment, identified as risk factors for death¹⁰. HVL is lethal in approximately 95% of patients if left untreated²¹.

It is worth noting that the municipalities of the state of Ceará with the highest incidence also had the highest mortality coefficients, and some of them (Iraporanga, Barbalha, and Sobral) are already classified as a priority in terms of transmission risk; however, they are targets for special attention in terms of great surveillance, timely diagnosis, and adequate treatment⁴.

On the other hand, other municipalities are not in this new stratification of the Ministry of Health in Brazil⁴, pointing to a necessary intensification of surveillance and control actions for VHL in the state. More effective control of HVL in Ceará is necessary, aiming at the early identification of cases and minimizing transmission to reduce morbidity and mortality in the identified risk areas.

This research had some limitations related to using secondary data from the SINAN, such as some fields having inadequate filling out and missing or incomplete information. However, given a large number of notifications in Ceará, these shortcomings did not compromise the data.

HVL remained endemic throughout the study period, with epidemiological indicators and transmission risk expressing a high magnitude in Ceará. The highest incidence and mortality rates were found, especially in the most populated municipalities, indicating urbanization of the disease. The data indicate the need for continuity and intensification of HVL surveillance and control actions, especially identifying priority areas to assist local management and seeking to break the chain of transmission of the disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

REFERENCES

- Pan American Health Organization. Leishmaniasis: epidemiological report of the Americas. Washington, DC: World Health Organization; 2020.
- Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Vigilância em Saúde. Caderno de Indicadores – Leishmaniose tegumentar e leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
- Uchôa KAL, Silva BAK, Andrade ARO, Drumond KO. Vigilância epidemiológica da leishmaniose visceral: análise de indicadores e fatores ambientais associados. *Rev Eletr Acerv Saúd.* 2020;45:e2979.
- Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância em Saúde. 5ª edição. Brasília: MS; 2021. 126 p.
- Vaselek S. Systematic review: reemergence of human leishmaniasis in the Balkans. *Trop Med Int Health.* 2021;26(10):1189-99.
- Departamento de Vigilância em Saúde. Secretaria da Saúde do Estado. Plano de ação para intensificação da vigilância e controle da leishmaniose visceral no estado do Ceará. Ceará: Secretaria da Saúde do Estado. Escola de Saúde Pública do Ceará. ISBN: 978-65-86649-00-0; 2020.
- Cavalcante FRA, Cavalcante KKS, Florencio CMGD, Moreno JO, Correia FGS, Alencar CH. Human visceral leishmaniasis: epidemiological, temporal and spacial aspects in Northeast Brazil, 2003-2017. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2020;62:e12.
- Souza EC, Braga KL, Silva TK, Lira Silva M. Apresentação clínica da leishmaniose visceral em pacientes portadores do HIV: análise dos fatores relacionados ao aparecimento da doença. *Braz Journ of Health Rev.* 2020;3(2):1766-77.
- D'Andrea LAZ, Guimarães RB. A importância da análise de distribuição espacial da leishmaniose visceral humana e canina para as ações de vigilância em saúde. *Hygeia-Rev Brasil Geog Méd e da Saúd.* 2018;14(28):121-38.
- Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (IPECE). Ceará em mapas: caracterização territorial. Ceará: Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (IPECE); 2021.
- Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária do Conselho Federal de Medicina Veterinária. Guia de Bolso Leishmaniose Visceral, Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária. Brasília: Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV); 2020.
- ArcGIS. 2021 [Available from: <http://www.esri.com/software/arcgis/index.html>].
- Macedo JB, Macedo DB, Ferreira AF, Macedo GB, Bortoleto CS, Santos L, et al. Análise espacial e determinantes sociais na vigilância das doenças negligenciadas. *Research, Society Development.* 2020;9(8):e808986261.
- Rodríguez JAI, Rodríguez SNI, Olivera MJ. Leishmaniasis in the Colombian post-conflict era: a descriptive study from 2004 to 2019. *Rev Soc Brasil Med Trop.* 2021;54:e0612.
- Almeida CP, Cavalcante FRA, Moreno JO, Florêncio CMGD, Cavalcante KKS, Alencar CH. Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em Fortaleza, Ceará, 2007-2017. *Epidemiol Serv de Saúd.* 2020;29(5):e2019422.
- Rodrigues ACM, Melo ACFL, Júnior ADS, Franco SO, Rondon F, Bevilacqua CML. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. *Pesq Veter Brasil.* 2017;37(10):1119-24.
- Góes MAO, Melo CM, Jeraldo VLS. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. *Rev Brasil Epidemiol.* 2012;15(2):298-307.
- Batista FMA, Machado FFOA, Silva JMO, Mittmann J, Barja PR, Simioni AR. Leishmaniose: perfil epidemiológico dos casos notificados no estado do Piauí entre 2007 e 2011. *Rev Univ.* 2014;20(35):44-55.
- Bermudi PMM, Guirado MM, Rodas LAC, Dibo MR, Chiaravallotti-Neto F. Spatio-temporal analysis of the occurrence of human visceral leishmaniasis in Araçatuba, State of São Paulo, Brazil. *Rev Soc Brasil Med Trop.* 2018;51(4):452-60.
- Ortiz RC, Anversa L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Baun, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. *Epidemiol Serv Saúd.* 2015;24(1):97-104.
- Rocha MAN, Matos-Rocha TJ, Ribeiro CMB, Abreu SRO. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in State of Alagoas, Northeast, Brazil. *Brazil Journ Biol.* 2018;78(4):609-14.
- Trindade EL, Cruz AF, Tavares DB, Rodrigues DC, Martins HHS, Costa MLB, et al. Desafios para o controle da leishmaniose visceral humana no Pará. *J Brazil Journ Health Rev.* 2019;2(6):5488-99.

24. Cloots K, Burza S, Malaviya P, Hasker E, Kansal S, Mollett G, et al. Male predominance in reported visceral leishmaniasis cases: nature or nurture? a comparison of population-based with health facility-reported data. *PLoS Negl Trop Diseases*. 2020;14(1):e0007995.
25. Ursine RL, Paranaíba LF, Dias JVL, Morais HA, Pires HHR. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral humana e canina em municípios pertencentes à Superintendência Regional de Saúde de Diamantina, Minas Gerais, Brasil (2007-2012). *J Temp Act Saúd Colet*. 2016;10(1):179-93.
26. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Vigilância em Saúde. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
27. Sousa NA, Linhares CB, Pires FGB, Teixeira TC, Silva Lima J, Nascimento MLO. Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose visceral em Sobral-CE de 2011 a 2015. *SANARE-Rev Pol Púb*. 2018;17(1):51-7.
28. Safavi M, Eshaghi H, Hajihassani Z. Visceral leishmaniasis: Kala-azar. *Diagn Cytop*. 2021;49(3):446-8.

4.3. Artigo 3 – “Fatores Epidemiológicos e Clínicos Associados à Letalidade da Leishmaniose Visceral Humana no Nordeste do Brasil, 2007 a 2018”

Epidemiological and clinical factors associated with lethality from Human Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil, 2007 to 2018

Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante¹, Clarice Pessoa Almeida¹, Reagan Nzundu Boigny¹, Francisco Roger Aguiar Cavalcante¹, Francisco Gustavo Silveira Correia², Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio¹, Carlos Henrique Alencar¹

ABSTRACT

Human Visceral Leishmaniasis (HVL) presents a subacute clinical evolution with systemic involvement, which can result in high case fatality, especially among untreated individuals or those with low socioeconomic status. This study aimed to identify epidemiological and clinical factors associated with HVL case fatality in the Ceara State, from 2007 to 2018. This is an analytical cross-sectional study. The bivariate analysis was performed by Stata 15.1 using Pearson's Chi-square or Fisher's exact test; and Poisson regression for age-controlled multivariate analysis. From 2007 to 2018, there were 4,863 new confirmed cases and 343 deaths from HVL (case fatality rate=7.05%). The risk factors associated with case fatalities were: age group (RR=8.69; 95%CI:3.56-21.20); black population (RR=2.21; 95%CI:1.45-3.35); jaundice symptoms (RR=1.72; 95%CI:1.38-2.14); edema (RR=2.62; 95%CI:2.10-3.26) and hemorrhagic phenomena (RR=1.63; 95%CI:1.26-2.10); and no prescription drug intake (RR=4.03; 95%CI:2.98-5.46). Treatment with pentavalent antimonial was a protective factor (RR=0.35; 95%CI:0.27-0.45). The number of deaths increased among the elderly, illiterate, urban residents, and black skin color individuals. The drugs pentavalent antimonial and amphotericin B showed an association with death, but were not considered causal factors. Treatment failure led to a high risk of death. In multivariate analysis, the risk factors for fatal cases were age group, black skin, symptoms of jaundice, edema and hemorrhagic phenomena; and failure to take the prescription drugs. Treatment with pentavalent antimonial was shown to be a protective factor. Knowing the factors associated with the fatality of VL-HIV cases may help to improve public policies, in order to refine the epidemiological surveillance program and, consequently, prevent deaths related to the disease in Ceara.

KEYWORDS: Visceral leishmaniasis. Lethality. Risk factors. Epidemiological surveillance.

INTRODUCTION

Human Visceral Leishmaniasis (HVL) is a zoonotic disease caused by an intracellular protozoan, *Leishmania infantum*. In Brazil, the disease is transmitted by the vector *Lutzomyia longipalpis*¹.

HVL is part of the group of neglected tropical diseases and its importance in public health is directly related to a further expansion of its area of influence. It evolves clinically with systemic involvement, which can result in high mortality, especially among untreated individuals or those with low socioeconomic status².

¹Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, Ceará, Brazil

²Colégio Militar de Manaus, Manaus, Amazonas, Brazil

Correspondence to: Carlos Henrique Alencar
Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Rua Professor Costa Mendes, 1608, Bloco Didático, 5º andar, Bairro Rodolfo Teófilo, CEP 60.430140, Fortaleza, CE, Brazil
Tel: +55 85 3386-8045

E-mail: carlosalencar@ufc.br

Received: 14 February 2022

Accepted: 4 July 2022

In Brazil, HVL is endemic and distributed in its five regions. The number of municipalities that have initiated the notification of cases has been increasing, with expansion to areas historically free of this disease, such as the municipalities in Southern Brazil³. From 2010 to 2018, Brazil registered 42,067 cases, which led to an average incidence of 1.92 cases per 100,000 inhabitants and 2,704 deaths⁴.

Northeastern Brazil stands out in the number of cases and deaths. Between 2008 and 2017, a total of 19,895 cases and 1,270 deaths were reported in this Brazilian region, with a case fatality rate of 6.4%. In this period, there was a gradual increase in the number of deaths from HVL, which increased from 517, in the period from 2008 to 2012, to 753 deaths from 2013 to 2017. From the total number of deaths in this period, 10.2% had been coinfecting with HVL and human immunodeficiency virus (VL-HIV), with a case fatality rate of 8.5% in this specific group⁵.

In the Ceara State, located in the north part of Northeastern Brazil, HVL has been detected since 1930, but only since 1986 has it been continuously reported by the Brazilian Ministry of Health (MH)⁶. This fact has led Ceara to be one of the Brazilian states with the highest number of cases. According to the risk stratification defined for HVL, the composite index for the triennium from 2016 to 2018 showed that Ceara had 20.3% (29/184) of its municipalities classified as priorities. The municipality of Fortaleza, the state's capital, was classified as having very intense transmission. Even though it is fully urbanized, this municipality is located in an area considered endemic and has high incidence coefficients⁷. Another four municipalities: Barbalha, Caucaia, Itapipoca and Juazeiro do Norte were classified with high transmission, and another 24 had medium transmission⁸.

The Brazilian Ministry of Health developed the Visceral Leishmaniasis Control Program (VLCP) to reduce the incidence, case fatality and degree of morbidity through early diagnosis and treatment as well as control of reservoirs and vectors. It is noteworthy that the early identification of patients is of fundamental importance to reduce case fatality through the implementation of timely prophylactic and therapeutic measures⁹.

However, despite the surveillance and control actions established by the MH, the case fatality of the disease has been attributed to factors such as late diagnosis, comorbidities and clinical complications¹⁰. The emergence of the disease in new geographical areas and the presence of hosts and intrinsic characteristics of the affected individual, – such as immunosuppression, malnutrition and coinfection with HIV, – are also factors associated with the case fatality due to HVL¹¹.

The drugs used for the treatment of HVL are pentavalent antimonial and amphotericin B, considering that the choice

for each one depends on factors such as age, pregnancy and comorbidities¹. It is recommended that patients over 50 years of age, kidney, heart and liver transplant recipients, and individuals coinfecting with HIV be treated with liposomal amphotericin B². The patient can only be considered cured if he or she remains clinically stable after a follow-up six months later¹².

One realizes that mortality data and related factors are quite scarce and generally represent only the deaths in healthcare facilities^{13,14}. Due to the current context of HVL transmission in the Ceara State, and because it is a serious disease that can have high lethality, depending on the susceptible population¹⁴, there is a need to analyze its epidemiological aspects for effective planning of control strategies. Therefore, this study aimed to identify epidemiological and clinical factors associated with HVL case fatality in the Ceara State, from 2007 to 2018.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted with data from the Ceara State, located in Northeastern Brazil. It has a population of almost nine million inhabitants in an area of approximately 149,000 km² divided into 184 municipalities. It has irregular rainfall distribution, average temperatures ranging from 29.4 °C (March) to 30.7 °C (November) and caatinga as the predominant biome¹⁵.

An analytical transversal study was conducted based on secondary data from new cases of HVL reported in the Information System for Notifiable Diseases (SINAN). We used all the new and confirmed resident and autochthonous cases with laboratory or clinical-epidemiological confirmation criteria and whose final classification was the evolution to cure or death from HVL.

In this study we defined as a case of HVL every person reported in SINAN whose diagnosis was made through rapid immunochromatographic tests and/or parasitological tests and/or immunological tests, like Indirect Immunofluorescence Reaction – IFTN; notifications in which “municipalities of residence” was outside the Ceara State and “diagnosis field” was inconsistent, that is, with errors or not filled in, were excluded.

The clinical evolution of the case to death by HVL or cure was considered as the dependent variable. The independent variables of this study included: sex, age group (distributed by 0 to 4, 5 to 9, 10 to 19, 20 to 39, 40 to 59, and 60 years or older); skin color (white, black, yellow, brown and indigenous); education (illiterate, elementary, high school, and higher education); municipality of residence; presence of VL-HIV coinfection; type of initial drug for treatment (pentavalent antimonial, amphotericin B, pentamidine,

liposomal amphotericin B, others, and not used); and presence of clinical manifestations (fever, weakness, weight loss, cough and/or diarrhea, splenomegaly, hepatomegaly, infectious condition, edema, jaundice, hemorrhagic phenomena, and pallor).

The database was processed and analyzed in Stata software (version 15.1, StataCorp, College Station, Texas, USA). For the bivariate analysis, Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test with 95% significance was used, and the relative risks (RR) and their respective 95% confidence intervals (CI) were calculated.

Thereafter, the variables that presented statistical significance with p -value ≤ 0.25 were selected for the multivariate analysis. This analysis was performed by the generalized linear model (GLM) with logarithmic linkage and the Poisson distribution family to estimate the relative risks and confidence intervals, using robust error variances that evaluated the differences between categories

of explanatory variables for the outcome in the final model. Initially, the multivariate analysis was controlled by age group and those variables that remained significantly associated with the outcome ($p < 0.05$) were taken into the final model.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Ceara (CAAE Nº 22785819.6.0000.5054).

RESULTS

Between the years of 2007 and 2018, 6,066 confirmed cases of HVL were diagnosed in the Ceara State. Of these, 4,863 (80.17%) were classified as new cases and 343 evolved to death from HVL, with a case fatality of 7.05%. The male case fatality was 7.20%, 1.06 times higher than the female, but this difference was not statistically significant (95%CI:0.85 – 1.33; $p=0.572$) (Table 1).

Table 1 - Sociodemographic characteristics of cases associated with deaths from Human Visceral Leishmaniasis in the Ceara State, 2007-2018.

Variables	Cases (n)	Deaths (n)	Case fatality (%)	Relative Risk (95%CI)	p-value
Sex (n=4,863)					
Female	1,477	107	6.76	1.0	
Male	3,043	236	7.20	1.06 (0.85 – 1.33)	0.572
Age Group (4,853)					
< 1-year-old	825	52	6.30	4.58 (2.51 – 8.35)	0.012
1 to 10 Years Old	945	13	1.38	1.0	
10 to 20 Years Old	522	14	2.68	1.95 (0.92 – 4.12)	0.395
20 to 50 Years Old	1,780	110	6.18	4.49 (2.54 – 7.94)	0.002
50 to 60 Years Old	387	54	13.95	10.14 (5.60 – 18.37)	<0.001
> 60 Years Old	394	100	25.38	18.45 (10.48 – 32.49)	<0.001
Race (n=4,278)					
White	346	26	6.99	1.0	
Black	87	14	13.86	1.98 (1.08 – 3.65)	0.027
Yellow	14	2	12.50	1.79 (0.46 – 6.89)	0.404*
Brown	3,808	269	6.60	0.94 (0.64 – 1.39)	0.772
Indigenous	23	1	4.17	0.60 (0.08 – 4.21)	0.595*
Education (n=1,631)					
Illiterate	81	27	25.00	12.00 (1.68 – 85.77)	<0.001
Elementary School	1,022	81	7.34	3.52 (0.50 – 24.79)	0.165
High School	358	14	3.76	1.81 (0.24 – 13.43)	0.555
Higher Education	47	1	2.08	1.0	
Residence Zone (n=4,387)					
Urban	3,398	266	7.26	1.0	
Rural	946	65	6.43	0.88 (0.68 – 1.15)	0.362
Peri-urban	43	2	4.44	0.61 (0.16 – 2.38)	0.468*

*Fisher's exact Chi-square test. The difference between the number of observations for the variables was due to the ignored and blank records excluded in all variables.

It is noteworthy that the age group over 60 years old has an 18.45 times higher risk of death (95%CI: 10.48 – 32.49) compared to the 1 to 10 years old age group; and the risk of death for those with black skin color was 1.98 times higher (95%CI: 1.08 – 3.65) than for those with white skin color (Table 1).

Among the illiterates, the case fatality rate was 12 times higher (95%CI: 1.68 – 85.77) when compared to cases with higher education; and 1.14 times higher (95%CI: 0.87 – 1.47) in urban compared to rural areas, but not statistically significant ($p=0.617$) (Table 1).

A case fatality rate of 8.51% was identified in people coinfecting with HIV, but it was not statistically significant ($p=0.162$). On the other hand, the groups of people treated with amphotericin B, liposomal amphotericin B, as well as those who did not take the drug, had an over four times higher

risk of dying compared to those treated with pentavalent antimonial ($p<0.001$). Particularly noteworthy is the 16.36 times higher risk of death (95%CI: 11.62 – 23.03) in cases that were not treated with the specific drugs (Table 2).

The HVL case fatality rate in people who had no fever was 1.92 times higher ($p<0.001$) than for those who had a fever. However, the cases that manifested weakness, infection, edema, jaundice, pallor or hemorrhagic phenomena had higher and statistically significant case fatality (Table 3).

In the multivariate analysis, the following variables remain associated with risk factors for LVH deaths: age groups: from 20 – 50 years old (RR=3.05 95%CI: 1.26 – 7.38; $p=0.013$); from 50 – 60 years old (RR=5.54; 95%CI: 2.25 – 13.63; $p<0.001$); 60 years old or more (RR=8.69; 95%CI: 3.56 – 21.20; $p<0.001$); black-skinned

Table 2 - Clinical and treatment characteristics associated with deaths from Human Visceral Leishmaniasis in the Ceara State, 2007-2018.

Variables	Case (n)	Death (n)	%	RR (95%CI)	p-value
HIV Coinfection (n=3,808)					
Yes	301	28	8.51	1.31 (0.89 – 1.91)	0.162*
No	3,253	226	6.50	1.0	
Starting Drug (n=4,685)					
Pentavalent Antimonial	2,949	8	2.77	1.0	
Amphotericin B	573	96	4.35	5.18 (3.91 – 6.86)	<0.001*
Pentamidine	13	1	7.14	2.58 (0.38 – 17.25)	0.321
Liposomal Amphotericin B	618	88	12.46	4.50 (3.38 – 5.99)	<0.001
Other	183	16	8.04	2.90 (1.73 – 4.86)	<0.001
Untreated	35	29	45.31	16.36 (11.62 – 23.03)	<0.001

*Fisher's exact Chi-square test. The difference in number between the variables is due to the ignored and blank records excluded in all variables.

Table 3 - Clinical manifestations associated with the occurrence of death from Human Visceral Leishmaniasis in the Ceara State, 2007-2018.

Clinical Manifestation	Cases (n)	Deaths (n)	%	RR (95%CI)	p-value
Fever (n=4,845)	4,280	306	6.67	0.48 (0.35 – 0.66)	<0.001
Weakness (n=4,796)	3,308	270	7.55	1.44 (1.10 – 1.87)	0.007
Weight Loss (n=4,780)	3,262	251	7.14	1.09 (0.86 – 1.39)	0.477
Cough and/or Diarrhea n= (4,734)	1,983	163	7.60	1.14 (0.93 – 1.40)	0.205
Splenomegaly (n=4,736)	3,347	244	6.79	0.90 (0.71 – 1.15)	0.407
Hepatomegaly (n=4,723)	2,908	225	7.18	1.08 (0.86 – 1.35)	0.512
Infectious Condition (n=4,585)	872	138	13.66	2.65 (2.15 – 3.27)	<0.001
Edema (n=4,666)	850	172	16.83	3.81 (3.11 – 4.67)	<0.001
Jaundice (n=4,653)	1,026	150	12.76	2.45 (1.99 – 3.01)	<0.001
Hemorrhagic Phenomena (n=4,615)	330	82	19.90	3.43 (2.73 – 4.31)	<0.001
Pallor (n=4,733)	2,845	241	7.81	1.34 (1.07 – 1.68)	0.012

The difference in number between the variables is due to the ignored and blank records excluded in all variables.

Table 4 - Multivariate statistical analysis adjusted by age and final of variables associated with deaths from Human Visceral Leishmaniasis in the Ceara State, 2007 to 2018.

Variables (n=4674)	Age-Adjusted (95%CI)	Final (95%CI)
Age Group (n=4594)	-	
<=1-year-old		2.12 (0.86 – 5.25)
1 – 10		1
10 – 20		1.64 (0.59 – 4.52)
20 – 50		3.05 (1.26 – 7.38) *
50 – 60		5.54 (2.25 – 13.63) **
>60 Years Old		8.69 (3.56 – 21.20) **
Education (n=1631)	2.29 (1.59 – 3.28) **	-
Black Skin Color (n=4674)	1.77 (1.10 – 2.84)*	2.21 (1.45 – 3.35) **
Jaundice (n=4853)	2.42 (1.98 – 2.94) **	1.72 (1.38 – 2.14) *
Pallor (n=4853)	1.57 (1.26 – 1.95) *	-
Edema (n=4853)	3.33 (2.72 – 4.08) **	2.62 (2.10 – 3.26) **
Hemorrhagic Events (n=4853)	2.79 (2.20 – 3.53) **	1.63 (1.26 – 2.10) **
Pentavalent Antimonial (n=4674)	0.28 (0.21 – 0.36) **	0.35 (0.27 – 0.45) **
Amphotericin B (n=4674)	2.16 (1.72 – 2.71) **	-
Liposomal Amphotericin B (n=4674)	1.34 (1.03 – 1.73) *	-
No Drugs (n=4674)	5.24 (3.93 – 6.99) **	4.03 (2.98 – 5.46) **

*0.01 <p <0.05; **p <0.001.

people (RR=2.21; 95%CI: 1.45 – 3.35; p<0.001); jaundice symptoms (RR=1.72; 95%CI:1.38 – 2.14; p<0.001); edema (RR=2.62; 95%CI: 2.10 – 3.26; p<0.001); hemorrhagic events (RR=1.63; 95%CI:1.26 – 2.10; p<0.001); and no prescription drug intake (RR=4.03; 95%CI:2.98 – 5.46; p<0.001). On the other hand, the incidence of deaths was lower in the group that received initial treatment with the pentavalent antimonial drug (RR=0.35; 95%CI:0.27 – 0.45; p<0.001) (Table 4).

DISCUSSION

This was the first study to assess the risk factors for HVL deaths in Ceara in the last 20 years. A case fatality rate of approximately 7% was observed and directly associated with socio-demographic and clinical factors, such as advanced age, individuals with black skin color, having co-infection with HIV and not using specific medication for treatment. The high case fatality of this disease, especially among untreated, older and HIV-infected individuals, makes HVL one of the six most important endemic diseases in the world¹⁶.

Although the Ceara State is considered endemic for HVL, its case fatality rate is close to the rates in Brazil (8.81%)¹⁵ and the Americas (7.09%). However, to minimize it, the MH encouraged the states to implement surveillance and assistance actions for patients with HVL, following the

recommendation of the Pan American Health Organization (PAHO), which aims to reduce by 50% the case fatality rate of HVL in the Americas by the end of 2022⁵.

HVL is a disease with a cyclical and temporal trend and the increase in the number of cases is directly related to the infestation of new peripheral areas and to the difficulty in timely diagnosis of individuals, which leads to an increased lethality¹⁰. These same reasons were verified in a research carried out in Governador Valadares, Minas Gerais State, from 2008 to 2011, which identified a case fatality rate of 16.0%, higher than the national average of 6.7% in 2011¹⁶.

Other factors were also pointed out to justify the case fatality of the disease such as: toxicity of specific drugs, presence of comorbidities, low quality of healthcare as well as socioeconomic factors related to the individual and the environment^{11,17}.

Being male was one of the epidemiological factors associated with death from HVL in Ceara. This corroborates some studies that point to a higher exposure of men to the vector because they are more often involved in household tasks or outdoor leisure activities, especially during the period of higher vector activity, in addition to the habit of not wearing a shirt due to high temperatures¹⁸. Along with these cultural factors of greater exposure, the higher case fatality in men may be related to the delay to seek health services, as well as the difficulty in adhering to treatment¹⁶. The hormonal action has also been investigated, highlighting

the potential of testosterone to cause immunosuppression in men, given its association with greater susceptibility and poor control of the parasite load, in addition to inducing cell apoptosis and attenuating the pro-inflammatory process¹⁹.

Older people also presented a higher risk of death in this study, which may be related to the greater susceptibility to complications caused by the disease itself. A similar result was obtained in national and state contexts. In Brazil, from 2007 to 2018, there was a more expressive risk in the age group over 60 years old¹⁶; and in an evaluation of prognostic factors for death from HVL in the Sao Paulo State, Brazil, between 1999 and 2005, the mean age of individuals who died from it was 44 years old, but with a stronger association for death in those over 50 years old²⁰.

A high association with HVL case fatality was observed in the black-skin population. It is known that HVL is a neglected disease that mainly affects individuals in unfavorable socioeconomic conditions; and in Brazil, people of African descent are mostly black and of mixed race^{21,22}. In the Ceara State, these population groups concentrate individuals with less education as well as lower socioeconomic status, thus being a reflection of racial inequality²³.

In this study, the case fatality was more expressive among illiterate people, indicating that lack of information, hygiene standards and disease prevention are aspects to be considered. Similarly to skin color, little education is a marker of low socioeconomic status, and therefore, it limits access to the health system; consequently, it contributes to a higher risk of comorbidities associated with HVL and food insecurity²⁴. This fact was also found in the Piaui State, Northeastern Brazil, between 2012 and 2018, which described a number of individuals affected by HVL as having a low level of education, requiring actions to improve quality of life to control the disease and make control measures more effective²¹.

There was a higher case fatality in urban area residents which may suggest that cases are more concentrated in the periphery and, in turn, in the more socioeconomically privileged population; or due to possible late diagnosis, a consequence of a disordered growth of populations in the peripheries or even an inadequate differential diagnosis. The migration of the population to urban areas in Brazil since 1980 was accompanied by a change in the transmission pattern to peri-urban regions of large cities in the Northeast and Southeast regions¹⁶.

In the HVL epidemic that occurred in the Piaui State from 1980 to 1986, the geographical distribution of the epidemic process and the concomitance of its onset, with prolonged drought, accompanied by the emigration of people and domestic animals from endemic to epidemic

regions, suggests that migratory movements have triggered the epidemic²⁵.

Late diagnosis is considered an important factor associated with HVL case fatality which is why the training of doctors in the Family Health Program should be prioritized by the basic network²⁶. Timely diagnosis is considered a challenge in Brazil, where the disease is still often treated only based on clinical manifestations¹¹.

According to a research conducted on factors associated with death from HVL in the Sao Paulo State, Brazil, from 1999 to 2005, the initial increase in case fatality rate was caused by a misdiagnosis of the disease by health professionals and, afterwards, the maintenance of its levels came as a result of the occurrence of cases in vulnerable populations, such as those infected with HIV¹¹.

In another study carried out in Brazil from 2007 to 2017, in addition to known individual risk factors such as age and low education, the unavailability of emergency beds and healthcare professionals was also identified as possibly related to an increased risk of death from HVL²².

In priority municipalities of Ceara, the peri-urbanization and urbanization processes of HVL are expanding²⁷. This is due to several factors, such as: deforestation and environmental changes, increased population migration, and especially, the adaptation of the main vector (*L. longipalpis*) to the urban environment, making its control a challenge for the National Program for the Control and Prophylaxis of Visceral Leishmaniasis²⁸. The precarious living conditions of the populations in the peripheries (underprivileged urban areas), which grow rapidly in a disorderly manner and without infrastructure, such as garbage collection and sewage treatment²⁹, are also directly associated with the incidence and case fatality rates of HVL²⁶.

In multivariate analysis, the case fatality of HVL remained associated with HIV infection. The VL-HIV coinfection requires characterization, identification and resolution of the difficulties to restrain the progression of both diseases. Previous studies have detected an increased case fatality rate, ranging from 4.6% to 16.6% in coinfecting patients in the Northeast region, specifically in the states of Rio Grande do Norte⁴ and Pernambuco²⁹; as well as in the Minas Gerais State (13.0%), in the Southeastern region¹⁴. This is explained by the fact that both diseases cause infection and multiply in the lymphoid cells. In addition, HVL may act as an opportunistic disease in immunosuppressed patients⁷.

Immunosuppression in coinfecting patients has the consequences of reduced therapeutic response, limitations in diagnosis, high mortality, and increased possibility of relapse¹⁴. The presence of HIV leads to severe forms of HVL which are difficult to control and manage. Therefore,

this coinfection requires characterization, identification and resolution of the difficulties to restrain the progression of both diseases¹³. The classic symptoms such as fever and hepatosplenomegaly were not statistically significant in this study, because although they are considered diagnostic criteria, they do not influence the prognosis of the disease whose characteristics are also identified in other state capitals in Brazil, such as Sao Paulo/SP¹¹, Campo Grande/MS²⁰ and Teresina/PI²¹.

In this study, variables that indicate the severity of the case were identified, which lead to the choice of medication for the treatment. Weakness, infectious condition, edema, hemorrhagic phenomena and jaundice were symptoms associated with LVH lethality, the latter was also present in the multivariate analysis. The same symptoms (except weakness) were also present in the multivariate analysis. It is worth noting that from 2010 to 2019, one of the main risk factors for lethality in Brazil was infectious and hemorrhagic complications^{4,20}.

The occurrence of hemorrhagic phenomena, jaundice and edema as important risk factors for death from HVL demonstrates the involvement of the liver in the severity of the disease. It has been shown that in humans with active infection by *Leishmania* spp. there is also increased production of Th2 cytokines, such as IL-10, IL-4 and TNF as well as IL-6, IL-8, IL-12 and IFN- γ . This phenomenon of exaggerated production configures a process known as cytokine storm and is part of the intense inflammatory process described in HVL²².

The hepatic dysfunction associated with thrombocytopenia can cause severe bleeding and increase the risk of death⁹. In the earliest diagnosis or during the course of treatment, the presence of bleeding signals the identification of disease severity^{20,23}.

Along with hemorrhagic phenomena, the presence of secondary bacterial infections represents a strong predictor of death among individuals with HVL²¹. It is known that there is a high casuistry of individuals who enter the Brazilian Unified Health System with opportunistic infections associated with HVL in advanced stages¹⁰. These findings support the importance of preventing infectious conditions and treating patients with HVL affected by bacterial infections^{3,24}.

In the bivariate analysis of this study, amphotericin B showed a 5.18% higher risk of death. It is considered the only option for the treatment of stroke patients who already have a prognosis with a high possibility of worsening, such as pregnant women, adults over 50 years old, people with previous impairment of cardiac, renal and/or hepatic functions, and individuals with HIV-HIV coinfection²⁰. However, pentavalent antimony was observed to be a

protective factor, since it has been considered the first choice treatment in Brazil since 1950^{16,20,25}. Similarly, the same drug was the most prescribed in countries of the African continent, such as Sudan, Kenya, Uganda, and Ethiopia; and also in India, where it was not associated with serious adverse events²⁶⁻²⁸.

It is noteworthy that the choice of drug for treatment is based on the presence of comorbidities, clinical severity and side effect profile²⁰. In addition to the criteria for the limited use of amphotericin B, the lack of adherence of prescribers to the recommendations of the Brazilian MH is also suggested^{24,24}. The choice of amphotericin B as treatment may be due to a possible inconsistency in filling out the notification form since the liposomal formulation is the most widely used in the Ceara State.

Patients who did not take any drug for treatment were over four times more likely to die from HVL in the Ceara State. This fact leads us to observe that timely and specific treatment is necessary to reduce the case fatality of this disease and prove the fact that, when untreated, HVL is highly lethal.

Despite the efforts made in the surveillance of HVL in the Ceara State, the main goal to reduce its case fatality by 50% has not yet been achieved. Therefore, there is a need to intensify the epidemiological surveillance actions and, with that, the urgency of promoting refresher courses for healthcare professionals to recognize early symptoms of the disease and improve the monitoring of patients under treatment, in order to identify early possible complications, reduce the degree of morbidity, case fatality rates and risks of local transmission. Knowing the factors associated with HVL case fatality can help to improve the recommended public policies, enable the refinement of the epidemiological surveillance program and, consequently, prevent deaths related to the disease in the of Ceara State.

The research had limitations related to the use of secondary data, including notification forms with fields containing some missing or incomplete information, and fillings considered inadequate. However, these difficulties did not provide loss of information due to a large amount of data.

CONCLUSION

The data points to a high case fatality rate for HVL in the state, which was more expressive in men, over 60 years old, black skin color, illiterate and urban residents. People coinfecting with HIV who manifested symptoms of weakness, infectious condition, edema, jaundice, pallor and hemorrhagic phenomena; treated with liposomal amphotericin B and those who did not take any

prescription drug had a higher risk of dying from HVL. In multivariate analysis, the risk factors for case fatality were age group, black skin color, symptoms of jaundice, edema, hemorrhagic phenomena, and no prescription drug intake. On the other hand, the case fatality was lower in individuals who received the pentavalent antimonial drug as the initial treatment.

Knowing the factors associated with the lethality of HVL can help to improve public policies, making it possible to refine the epidemiological surveillance program and, consequently, prevent deaths related to the disease in Ceara. Early detection of cases, adequate treatment and continued education of healthcare professionals are recommended, thus avoiding the evolution to death.

FUNDING

None.

REFERENCES

- D'Andrea LA, Guimarães RB. A importância da análise de distribuição espacial da leishmaniose visceral humana e canina para as ações de vigilância em saúde. *Hygeia*. 2018;14:121-38.
- Viza-Junior G, Baptista AB. Leishmaniose visceral no HDT de Araguaína. *Rev Patol Tocantins*. 2020;7:119-22.
- Reis LL, Balieiro AA, Fonseca FR, Gonçalves MJ. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50:638-45.
- Lima RG, Mendonça TM, Mendes TS, Menezes MV. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2010 a 2019. *Rev Eletr Acervo Saude*. 2021;13:e6931.
- Pan American Health Organization. Leishmaniasis: epidemiological report of the Americas. Washington: PAHO; 2020. [cited 2022 Jun 4]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53090>
- Gontijo CM, Melo MN. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7:338-49.
- Almeida CP, Cavalcante FR, Moreno JO, Florêncio CM, Cavalcante KK, Alencar CH. Visceral Leishmaniasis: temporal and spatial distribution in Fortaleza, Ceará State, Brazil, 2007-2017. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29:e2019422.
- Ceará. Secretaria da Saúde. Plano de ação para intensificação da vigilância e controle da Leishmaniose Visceral no estado do Ceará. Fortaleza: Escola de Saúde Pública do Ceará; 2020. [cited 2022 Jul 4]. Available from: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/plano_estadual_leishmaniose_v2.pdf
- Rodrigues AC, Melo AC, Júnior AD, Franco SO, Rondon F, Bevilacqua CM. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. *Pesq Vet Bras*. 2017;37:1119-24.
- Carvalho LS, Graças BM, Costa DA, Simões TC, Lula MD, Silveira MR. Lethality among individuals infected with visceral leishmaniasis in Brazil: a retrospective study (2007–2018). *Parasitol Res*. 2022;121:725-36.
- Madalosso G, Fortaleza CM, Ribeiro AF, Cruz LL, Nogueira PA, Lindoso JA. American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in the state of São Paulo, Brazil. *J Trop Med*. 2012;2012:281572.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. [cited 2022 Jul 4]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf
- Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos Jr AN, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS One*. 2014;9:e93770.
- Cota GF, Sousa MR, Mendonça AL, Patrocínio A, Assunção LS, Faria SR, et al. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2816.
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. TABNET. [cited 2022 Jul 4]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude>
- Alves WA, Fonseca DS. Leishmaniose visceral humana: estudo do perfil clínico-epidemiológico na região leste de Minas Gerais, Brasil. *J Health Biol Sci*. 2018;6:133-9.
- Belo VS, Struchiner CJ, Barbosa DS, Nascimento BW, Horta MA, Silva ES, et al. Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2982.
- Gouvêa MV, Werneck GL, Costa CH, Amorim Carvalho FA. Factors associated to Montenegro skin test positivity in Teresina, Brazil. *Acta Tropica*. 2007;104:99-107.
- Albuquerque LP, Silva AM, Batista FM, Sene IS, Costa DL, Costa CH. Influence of sex hormones on the immune response to leishmaniasis. *Parasite Immunol*. 2021;43:e12874.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância em saúde. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. [cited 2022 Jul 4]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contedo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude_5ed_21nov21_isbn5.pdf/view
- Ferreira HR, Pacheco AC, Marques MM. Epidemiological aspects of human visceral leishmaniasis in the state of Piauí, Brazil (2007-2017). *Rev Epidemiol Contr Infec*. 2021;11.
- Leite NC, Garcia JL, Gonçalves IM. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil no período de 2007 a 2017. *Rev Patol Tocantins*. 2020;7:29-33.

23. Rios Junior WO, Ferreira JF, Souza VC, Costa JL, Vasconcelos UA, Vasconcelos MA, et al. Leishmaniose visceral em Sobral, Ceará: análise epidemiológica comparativa de dois quinquênios. *Rev Eletr Acervo Saude*. 2020;12:e5106.
24. Cota G, Erber AC, Schernhammer E, Simões TC. Inequalities of visceral leishmaniasis case-fatality in Brazil: a multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009567.
25. Costa CH, Pereira, HF, Araújo MV. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. *Rev Saude Publica*. 1990;24:361-72.
26. Marcondes M, Rossi CN. Leishmaniose visceral no Brasil. *Braz J Vet Res Anim Sci*. 2013;50:341-52.
27. Cavalcante LJ, Vale MR. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Ceará in the period 2007 to 2011. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17:911-24.
28. Lima ID, Lima AL, Mendes-Aguiar CO, Coutinho JF, Wilson ME, Pearson RD, et al. Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil: lessons for the future. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006164.
29. Machado CA, Sevi AP, Silva AA, Horta MC. Epidemiological profile and lethality of visceral leishmaniasis/human immunodeficiency virus co-infection in an endemic area in Northeast Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e0795.
30. Alvarenga DG, Escalda PM, Costa AS, Monreal MT. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43:194-7.
31. Werneck GL, Batista MS, Gomes JR, Costa DL, Costa CH. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Infection*. 2003;31:174-7.
32. Costa DL, Rocha RL, Carvalho RM, Lima-Neto AS, Harhay MO, Costa CH, et al. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. *Pathog Glob Health*. 2013;107:78-87.
33. Rocha MA, Matos-Rocha TJ, Ribeiro CM, Abreu SR. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in State of Alagoas, Northeast, Brazil. *Braz J Biol*. 2018;78:609-14.
34. Parise EV, Maia FS, Gomes NS, Silva AC. Óbito por leishmaniose visceral em puérpera no município de Palmas, Tocantins, Brasil. *J Health Biol Sci*. 2019;7:312-9.
35. Spinelli JL, Ventura AM, Silveira PT, Ribeiro BC, Nunes SE, Silva RC. Análise espacial, clínico-epidemiológica e laboratorial de crianças internadas com leishmaniose visceral no Pará/Amazônia Brasileira. *Saude Coletiva (Barueri)*. 2021;11:7629-46.
36. Kimutai R, Musa AM, Njoroge S, Omollo R, Alves F, Hailu A, et al. Safety and effectiveness of sodium stibogluconate and paromomycin combination for the treatment of visceral leishmaniasis in eastern Africa: results from a pharmacovigilance programme. *Clin Drug Investig*. 2017;37:259-72.
37. Goyal V, Mahajan R, Pandey K, Singh SN, Singh RS, Strub-Wourgaft N, et al. Field safety and effectiveness of new visceral leishmaniasis treatment regimens within public health facilities in Bihar, India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006830.
38. Singh-Phulgenda S, Dahal P, Ngu R, Maguire BJ, Hawryszkiewicz A, Rashan S, et al. Serious adverse events following treatment of visceral leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009302.
39. Aguiar PF, Rodrigues RK. Leishmaniose visceral no Brasil: artigo de revisão. *Rev Unimontes Cient*. 2017;19:192-204.

4.4. Artigo 4 – “Diagnóstico de Leishmaniose Visceral no Estado do Ceará, Brasil: Análise do Fluxo de Casos entre 2007 e 2021”

Diagnosis of Visceral Leishmaniasis In Ceará State, Brazil: A flow analysis of cases between 2007 and 2021

Short title: **Flow analysis of Visceral Leishmaniasis in Ceará**

Tropical Medicine & International Health Diagnosis of Visceral Leishmaniasis In Ceará State, Brazil: A flow analysis of cases between 2007 and 2021

Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante¹; Francisco Roger Aguiar Cavalcante²; Reagan Nzundu Boigny³; Kelvia Maria Oliveira Borges⁴; Carlos Henrique Alencar⁵.

1. Universidade Federal do Ceará - UFC, Programa de Pós Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Fortaleza, Ceará, Brasil. ORCID: 0000-0002-7501-3995; e-mail: kellynveterinaria@gmail.com

2. Centro Universitário INTA - UNINTA. R. Antônio Rodrigues Magalhães, 359 - Dom Expedito, Sobral, Ceará, Brasil. ORCID: 0000-0003-1299-9133; e-mail: fcoroger@hotmail.com

3. Universidade Federal do Ceará - UFC, Programa de Pós Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Fortaleza, Ceará, Brasil. ORCID: 0000-0002-4487-5509; e-mail: reagan.nzundu@gmail.com

4. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará – SESA, Coordenadoria de Vigilância e Prevenção em Saúde – COVEP, Fortaleza, Ceará, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3554-1918>; e-mail: kelviaborges1@gmail.com

5. Universidade Federal do Ceará - UFC, Programa de Pós Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Fortaleza, Ceará, Brasil. ORCID: 0000-0003-2967-532X; e-mail: carllosalencar@ufc.br

Autor correspondente: Carlos Henrique Alencar, Rua Professor Costa Mendes, 1608 - Bloco Didático, 5º andar; PPG em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Bairro Rodolfo Teófilo - Fortaleza, Ceará, Brasil - CEP: 60.430-140; Telefone: +55 85 3366-8045 – E-mail: carllosalencar@ufc.br

Conflict of interest: No conflict of interest.

ABSTRACT

Objectives: To describe the flow of cases of Visceral Leishmaniasis (VL) in the state of Ceará, Brazil, between 2007 and 2021. **Methods:** An ecological study was conducted using a spatial approach of newly confirmed cases of VL recorded in the Notifiable Diseases Information System. We identified all individuals whose municipality of diagnosis differed from that of their residence. Flow maps, constructed using Tabwin 32 and ArcMap 9.2, allowed for the identification of the volume of traffic between the municipality of residence and that of initial care. **Results:** As a flow indicator of 6,775 confirmed VL cases, 178 municipalities had at least one resident diagnosed with VL in another municipality in Ceará. There were a total of 2,491 patients and an average trip of 79 km. The largest hub for receiving cases for notification was the capital Fortaleza (1,478 patients from 129 other municipalities), followed by Sobral, located in the northwestern region of Ceará (599 from 55 municipalities), and Barbalha, in the southern region (171 from 29 municipalities). In this southern region, 25 municipalities moved 55 people for treatment to Juazeiro do Norte and 11 municipalities moved 39 patients to Crato. A total of 255 patients with VL from 11 municipalities in other Brazilian states, mainly from the Northeast and North, were observed and notified in health services in Ceará. The flows were more intense during the first triennium of the analysis and milder from 2019 to 2021. **Conclusions:** The major centres of VL diagnosis outside residence were in the cities of Fortaleza, Sobral, Barbalha, Juazeiro do Norte, and Crato. There was also an outflow of cases from other municipalities located in the northeastern and northern regions of Brazil. Understanding the diagnostic flow of VL helps in decision making and the development of public policies to improve the lives of the population.

Keywords: Visceral Leishmaniasis; Ecological Studies; Flow Profiles; Epidemiological Surveillance.

INTRODUCTION

Visceral Leishmaniasis (VL) is a neglected disease with worldwide distribution. It is estimated that 1.69 billion people live in VL transmission areas. VL is a disease growing rapidly both in magnitude and in geographic expansion, occupying urbanised areas and dispersing the parasites to previously free areas.¹⁻³

VL transmission has changed worldwide. The increase in cases of human VL in endemic regions or even the emergence of the disease in untouched regions can be explained by the change in the geographical pattern of its transmission, with increased number of cases in urban centres.⁴

Brazil has 97% of VL cases registered in Latin America, which correspond to the third highest number of cases in the world. VL has expanded in its coverage area and significantly increased in the number of cases in recent decades. In 2020, 2,529 new cases were registered in 920 municipalities of 22 federative units, with an incidence of 1.92 cases per 100,000 inhabitants.^{5,6}

Between 1920 and 1980, VL was restricted to rural areas in north-eastern Brazil.⁷ However, starting in the 1980s, the mass migration of the population to the urban and peri-urban areas of large cities was accompanied by a change in the transmission pattern. The epidemiological cycle in Brazil dispersed to other regions of the country, mainly to the Southeast and Midwest.⁵

In the context of epidemiological transition, characteristics such as distortions in income distribution, poor sanitation conditions, rural emptying, and periodic droughts lead to the expansion of endemic areas and ease of propagation, which favour the occurrence of epidemics in previously unaffected areas.⁵

Control measures are different and appropriate for each location. These measures are integrated against vectors, reservoirs, and the environment, as well as for early diagnosis, effective patient management, and medical and veterinary services.⁸ Given this, by aggregating social and environmental variables, in addition to epidemiological indicators, the Brazilian Ministry of Health adopted VL risk stratification, prioritising surveillance and control measures in recent years.⁹

According to the new risk stratification defined for VL, through the composite index for the triennium 2019 to 2021, the state of Ceará has 126 (68.5%) municipalities with VL transmission, of which 96 (76.2%) had low transmission and another 30 (23.8%) priority municipalities, namely, two had very intense transmission (Ipaporanga and Fortaleza), four had high transmission (Brejo Santo, Barbalha, Barro, Juazeiro do Norte), and 24 with medium transmission.⁹ Groups of municipalities at high risk for VL transmission may be associated with structural deficiencies such as high turnover of health professionals, difficulty in controlling canine reservoirs, and weak or absent health education.

In the state of Ceará, located in Northeastern Brazil, VL is a growing public health problem, with a wide geographic distribution and a tendency to spread to unaffected areas.¹⁰ Considering the complexity of disease transmission, epidemiological surveillance is one of the priorities of the national VL control program to reduce its incidence and case fatality.¹¹ Timeliness in the diagnosis and treatment of human cases, as well as management of the reservoir population and etiologic agent, are the most impactful measures to reduce the risk of transmission. Therefore, suspected or confirmed cases must be mandatorily notified, and investigation should be performed within 48 h after notification.¹²

Another proposed epidemiological surveillance measure is based on a better definition of transmission or risk areas.⁸ The health-disease process is directly influenced by the flow of cases in municipalities. This creates a discontinuity in the activities of surveillance and disease control recommended by public policies.¹³ The impact of this discontinuity can vary greatly among municipalities depending on the interactions experienced by each municipality. This impact can be evaluated based on the behaviour of the disease over time.¹⁴

Spatial analysis tools can increase our understanding of disease epidemiology and data dynamics. They can identify priority municipalities for surveillance and improve the application of resources, considering the various factors involved in VL transmission.¹⁵

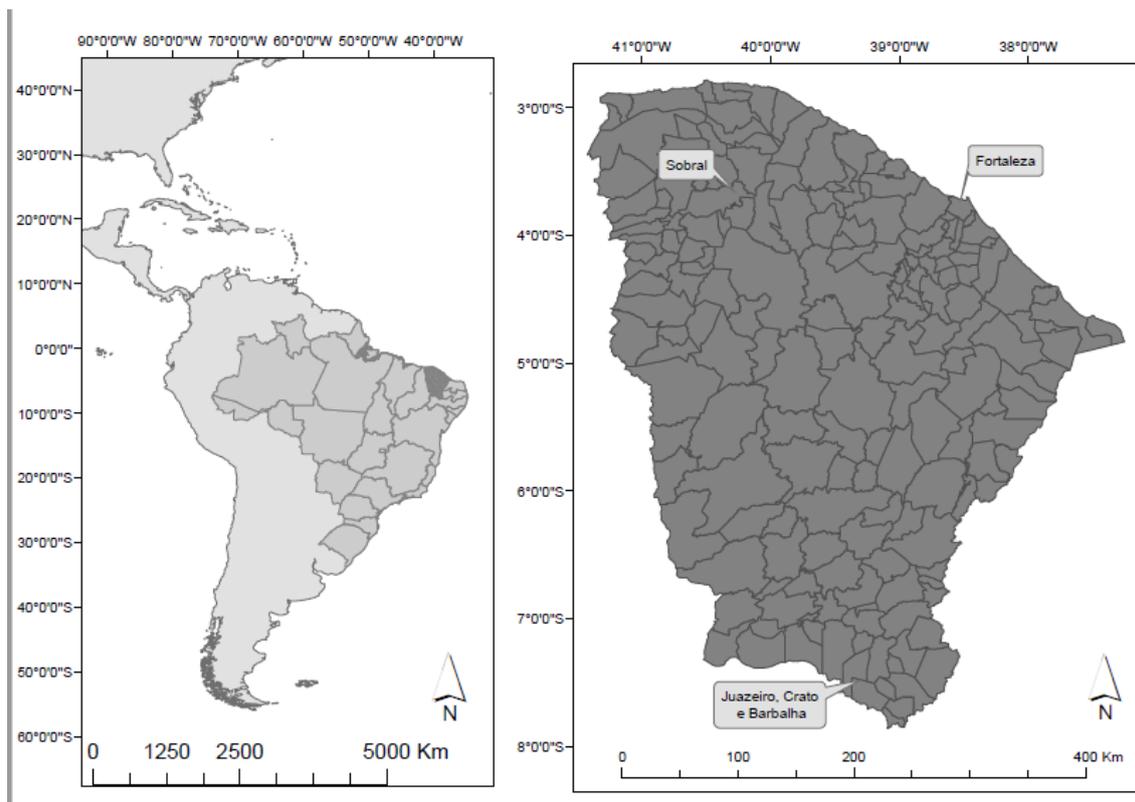
The analysis of the flow of affected people who require care makes it possible to infer the need for access to health services, as well as assess how well the health services can attend to cases from other municipalities, allowing even monitoring the degree of spread of transmission of a disease in terms of space.⁷ This evaluation can also reveal the need for subsidies for planning, monitoring, and evaluating health services.¹⁶ Based on this context, the present study aimed to describe the flow of cases of VL diagnosed in the state of Ceará, Brazil, between 2007 and 2021.

METHODS

An ecological study using a spatial approach was conducted using secondary data from January 2007 to December 2021. The newly confirmed cases of VL per year of notification were obtained from the investigation forms recorded in the Information System of Notifiable Diseases (Sinan) of the Epidemiological Surveillance sector of the Health Secretariat of the State of Ceará.

Ceará is located in the northeast region of Brazil, bounded to the north by the Atlantic Ocean, to the west by the state of Piauí, to the east by the states of Rio Grande do Norte and Paraíba, and to the south by the state of Pernambuco. It has a population of almost nine million inhabitants, and an area of approximately 149,000 km², divided into 184 municipalities. The temporal distribution of precipitation is irregular, and April is the rainiest month, with approximately 20% of the precipitation. Maximum temperatures vary from 29.4°C (March) to 30.7°C (November), and the neosol soil type predominates in 35.96% of the state's area. The most common type of vegetation is Caatinga, which occupies approximately 50% of the territory. The main activities that contribute to the growth of Gross Domestic Product (GDP) are agriculture and cattle raising, the service sector, industry, and commerce. The capital, Fortaleza, represents the largest portion of the state's population and GDP.¹⁷ A map of Ceará is shown in Figure 1.

Figure 1. Map of Ceará



New cases of human VL in the municipalities in the study area were quantified and mapped by comparing the registration of the municipality of residence with the municipality of diagnosis of the cases.

To reduce random error due to the cyclical nature of the disease and to provide greater stability to the spatial flow analysis, data were grouped into five blocks of triennials: 2007–2009, 2010–2012, 2013–2015, 2016–2018, 2019–2021, and the full period, 2007–2021.

We calculated the absolute frequency of cases per municipality of residence and notification, with the respective proportions, using the Tabwin program version 32, public domain of the Ministry of Health.¹⁷ The data were imported and plotted on thematic maps with the aid of the program ArcMap version 9.2 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, USA).

Tabulation to build the flow maps was performed using Tabwin. Files were selected in dbf, tabulating the residence flow (the origin of the flow that one wants to map) in rows, the occurrence flow (the destination of the flow that one wants to map) and the frequency in columns. We also selected the residence flow (municipality in Ceará), final classification (confirmed), and year of notification (2007–2021) in the available selections. For the flow table, the parameter chosen was the map of the prepared flows.¹⁷ After these steps, the flow table was exported to ArcMap to plot thematic maps. All flows were used in this study.

The flow maps allowed us to identify the volume of ‘traffic’ between the municipality of residence and those of diagnosis of confirmed cases of VL in the state of Ceará, identified by Sinan from 2007 to 2021. The thickness of each line is proportional to the flow, and the length shows the distance travelled in a straight line by the cases in search of assistance as well as areas with concentrated notifications of new cases or areas with voids for VL diagnosis.

The municipality with a highest number of diagnosed cases among residents of other municipalities was adopted as the reception pole. The types of case flows observed were classified as dispersion by contiguity (dissemination by proximity and adjacency), dispersion by irradiation (dissemination by diffusion and propagation), and dispersion by jumps (dissemination by transitions and jumps).

The study was submitted to Plataforma Brasil with consideration and approval by the Research Ethics Committee of the Federal University of Ceará on 1 November 2019 under CAAE No. 22785819.6.0000.5054. The study was based on publicly accessible secondary data without the identification of individuals.

RESULTS

Of the 6,775 confirmed VL cases, we identified 2,491 (36.8%) individuals whose municipality of diagnosis was different from their residence. Of the 184 existing municipalities, 178 (96.2%) had at least one resident diagnosed with VL in another municipality in Ceará.

Each issuing municipality had an average of two different diagnosed cases from other municipalities. Fortaleza was the dominant reception municipality for the diagnosis of VL in the state of Ceará, with care and notification of patients from 72.5% of the municipalities (129/178).

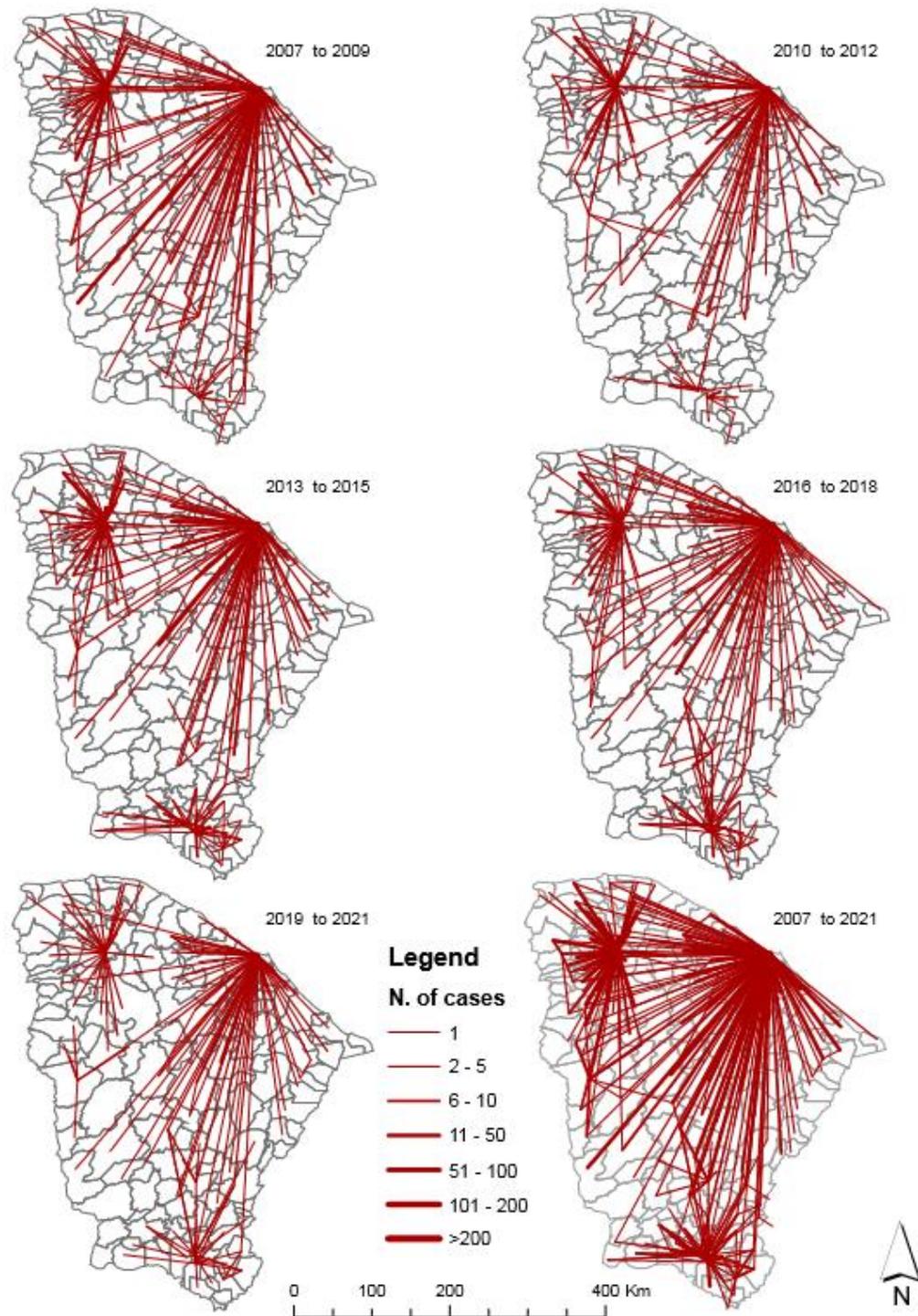
Figure 2 shows the flow of cases of VL diagnosed and reported in other municipalities. In the five trienniums, three reception poles prevailed, and the municipalities of Fortaleza, Sobral, Crato, Juazeiro do Norte, and Barbalha had the most diagnosed cases among residents of other municipalities. We observed a flow over a great distance from residence, varying from 12 km (Juazeiro do Norte to Barbalha) to 405 km (Parambu to Fortaleza).

Two other municipalities located in the extreme south of the state also proved to be important for notifying case centres residing in the study area: Brejo Santo (20 cases) and Iguatu (18 cases), demonstrating a displacement to more distant areas (Figure 2).

More intense flows were identified in the first three trienniums. From 2019 to 2021, the red lines were less thick, representing milder flows for the diagnosis of VL outside residence (Figure 2).

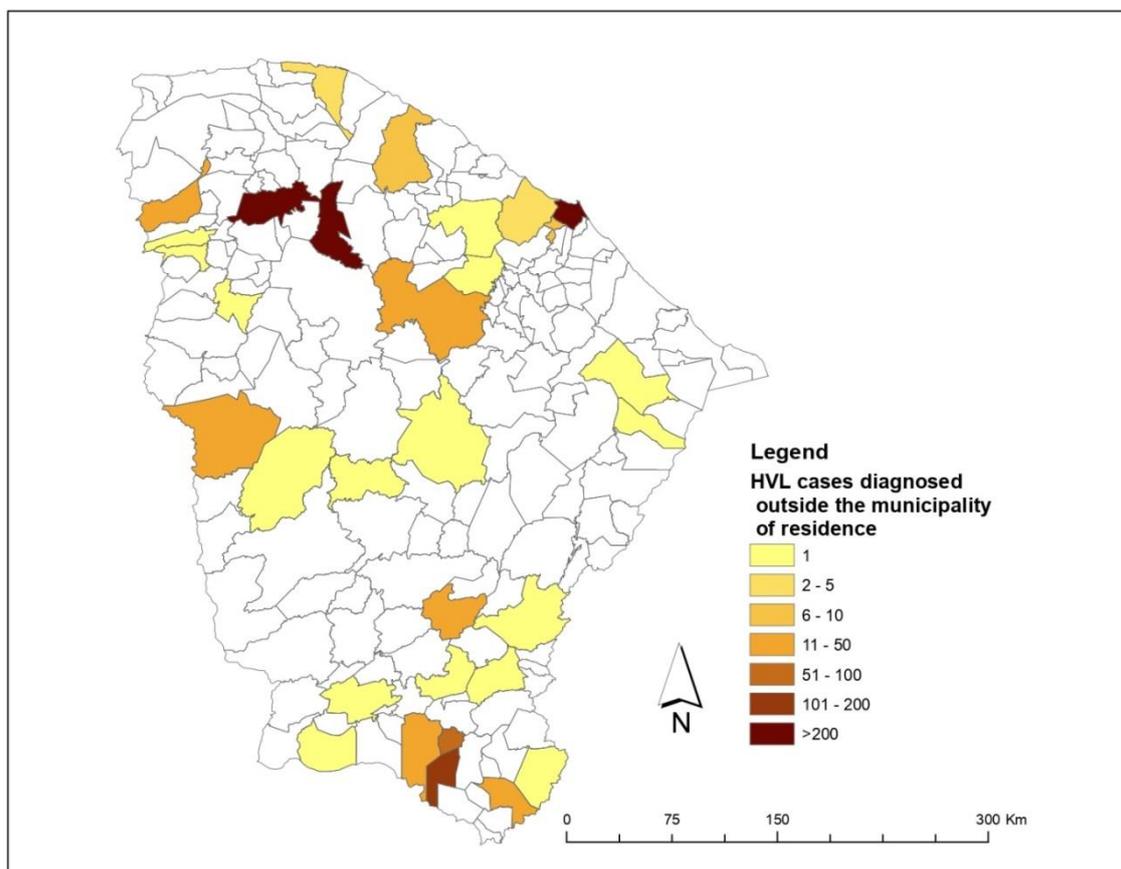
According to the direction of patient flow for VL diagnosis, there was a greater predominance of four routes in Ceará: A) dispersion by irradiation from municipalities in all regions to the capital city of Fortaleza; B) dispersion by contiguity from the metropolitan region to Fortaleza; C) dispersion by contiguity from municipalities in the northwest region to Sobral; and D) smaller dispersion by case hopping from municipalities in the south of the state to Juazeiro do Norte and Crato (Figure 2).

Figure 2. Flow of cases of visceral leishmaniasis diagnosed outside the municipality of residence in the state of Ceará, from 2007 to 2021



The largest centre receiving cases for diagnosis and notification was the capital, Fortaleza (1,478 patients from 129 municipalities); followed by the municipality of Sobral, located in the northwestern region of Ceará (599 from 55 municipalities), and the municipality of Barbalha, in the southern region (171 from 29 municipalities). In this southern region, 55 people from 25 different municipalities went to Juazeiro do Norte, and 39 patients from 11 municipalities went to Crato (Figure 3).

Figure 3. Spatial distribution of the number of cases of visceral leishmaniasis diagnosed outside the municipality of residence in the state of Ceará, from 2007 to 2021



Thirty municipalities had a flow of at least 20 VL cases diagnosed outside the municipality of residence, totalling 1,232 people, and a median distance travelled of 79 km. The cities that sent most patients to Fortaleza were Caucaia (254, 20.62%),

Maracanaú (142, 11.53%), and Maranguape (60, 4.87%), all of which were metropolitan regions. However, it was observed that Fortaleza received cases from other regions of Ceará, including the cities of Boa Viagem, Canindé, Itapajé, Banabuiú, and Quixadá (central hinterland region), Itapipoca and Tejuçuoca (northwestern region), Iguatu and Parambu (southern region), and Russas (eastern region), as well as others from the metropolitan regions, such as Aquiraz, Eusébio, Itaitinga, and São Gonçalo do Amarante (Table 1).

Table 1. Municipalities that had an influx of at least 20 cases of visceral leishmaniasis diagnosed outside the municipality of residence in the state of Ceará, from 2007 to 2021

Municipality of Residence	Municipality of Notification	Flow (n)	Flow (%)	Distance (Km)
Caucaia	Fortaleza	254	20.62	18
Maracanaú	Fortaleza	142	11.53	23
Maranguape	Fortaleza	60	4.87	26
Missão Velha	Barbalha	46	3.73	22
Itapipoca	Fortaleza	42	3.41	145
Granja	Sobral	42	3.41	99
Massapê	Sobral	41	3.33	19
Aquiraz	Fortaleza	38	3.08	30
Boa Viagem	Fortaleza	36	2.92	220
Canindé	Fortaleza	35	2.84	117
Ipueiras	Sobral	34	2.76	127
Itapajé	Fortaleza	32	2.60	139
Eusébio	Fortaleza	31	2.52	23
Santa Quitéria	Sobral	31	2.52	89
Banabuiú	Fortaleza	28	2.27	224
Morrinhos	Sobral	27	2.19	69

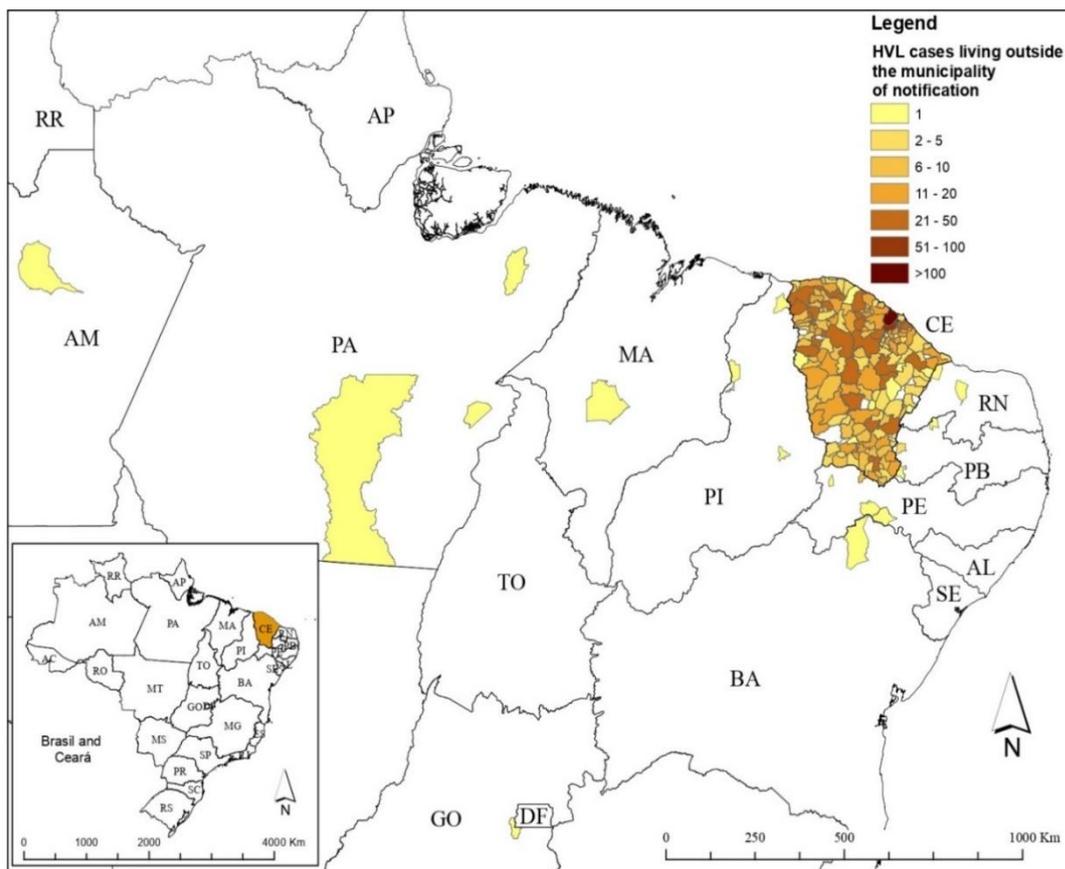
Viçosa do Ceará	Sobral	26	2.11	119
Pacatuba	Fortaleza	25	2.03	24
Quixadá	Fortaleza	25	2.03	169
Coreaú	Sobral	24	1.95	52
Iguatu	Fortaleza	23	1.87	365
Varjota	Sobral	23	1.87	69
Itaitinga	Fortaleza	22	1.79	32
Russas	Fortaleza	22	1.79	167
Tejuçuoca	Fortaleza	22	1.79	144
Juazeiro do Norte	Barbalha	21	1.70	12
Parambu	Fortaleza	20	1.62	405
São Gonçalo do Amarante	Fortaleza	20	1.62	63
Ipu	Sobral	20	1.62	102
Mucambo	Sobral	20	1.62	54
Other flows	-	300	24.35	-

It was possible to observe that 4,191 patients did not travel to other poles, and they were notified and diagnosed in the same municipalities of residence. Fortaleza stood out with 2,015 (48.1%) cases. In descending sequence, there are the municipalities of Sobral (310; 7.4%) – northwest region; Juazeiro do Norte (174; 4.2%); Barbalha (148; 3.5%) and Crato (120; 2.9%) – southern region; and Caucaia (116; 2.8%) located in the metropolitan region of Fortaleza.

In addition, 255 people from 19 municipalities in other Brazilian states were identified as having VL in health services in Ceará. Figure 4 shows the geographical distribution of patients with VL residing in other Brazilian municipalities and diagnosed in Ceará. We highlight a more intense flow from the northeast region, in the states of Paraíba (municipalities: Catolé do Rocha, Cajazeiras, and Conceição), Rio Grande do Norte (municipalities: Açú and Baraúna), Pernambuco (municipality: Moreilândia), Piauí (municipality: Cocal), Bahia (municipality: Curacá), and Maranhão (municipality: Grajaú). Although milder, there was also an influx of patients from the Northern

(municipalities: São Félix do Xingu/ Pará) and Midwestern (municipalities: Santo Antônio do Descoberto/ Goiás) regions.

Figure 4. Spatial distribution of the number of patients with visceral leishmaniasis residing in other municipalities in Brazil and diagnosed in the state of Ceará, from 2007 to 2021



DISCUSSION

This is the first population-based study to analyse the flow of VL cases diagnosed in the state of Ceará. The results showed a wide geographic distribution and a dominant flow from several smaller municipalities towards municipalities considered reception poles for VL care, especially Fortaleza, Sobral, Barbalha, Juazeiro do Norte, and Crato. Moreover, we observed a directionality of flow of cases diagnosed in

municipalities far from those of residence, with a more intense flow in the eastern, northwestern, and southern regions of the state.

It should be noted that the distances travelled were greater between pairs of municipalities with a lower flow of patients, and were smaller between pairs of municipalities with a higher flow. From the point of view of geographical access, distance and the presence of reception poles are key elements for access to services, which configure regions from a functional point of view as well as their internal flows.¹⁸

Other characteristics that explain the high flow of patients diagnosed outside their municipalities of residence include low accessibility to health services, delayed diagnosis and treatment, clinical management of patients, toxicity of leishmanicidal drugs, comorbidities, and human host factors, such as extremes of age, malnutrition, and immunosuppression.^{4,19}

Inadequate training of health professionals regarding diagnostic suspicion and ineffective control of resource management for diagnosis and treatment also represent a panorama that predisposes affected individuals to hospital treatment.^{3,19,20}

The responsibility of organising care and referral for suspected cases of VL lies with the state and municipal health departments. One of the biggest problems in patient care is the lack of a consolidated referral network for the early diagnosis and treatment of cases, which presupposes referral to treatment units close to the patients' place of residence.³

The organisation of health services is a strategy that contributes to VL prevention and control. The intersectorality between health surveillance and healthcare encourages the intensification of integration and cooperation between services, with greater agility in the treatment of the disease from the notification of suspected cases by the epidemiological surveillance service.¹

The need to ensure timely diagnosis and specific treatment may force patients to move, even temporarily, to cities with a greater supply of health services that provide better access and care.¹⁸

The option to seek diagnostic services in another municipality reflects the better quality of health service in the municipality of notification or, sometimes, the absence of good-quality health service in the municipality of residence.² This context highlights the need for reflection on the performance of primary care and the importance of intersectorality, and improving communicative skills of the agents to combat endemic diseases and Community Health Agents.

The Family Health Strategy has remained the equitable policy and main model of primary healthcare in Brazil's SUS.³ From 2013 to 2019, 60.0% of households were registered in Family Health Units, with higher coverage in rural areas (77.7%) and in the northeast region (71.1%). The availability of regular demand services was higher among Family Health Units enrollees, and the coverage was higher among the most vulnerable population.²¹

In the state of Ceará, the estimated population covered by Family Health Strategy was 8,018,654 (83.88%) in 2018. The municipalities that attended to most patients diagnosed with VL had 100.0% coverage, except Fortaleza (58.29%) and Juazeiro do Norte (69.2%).²¹

By 2018, Fortaleza was the third capital of Brazil with the highest coverage of the Family Health Strategy, reaching 35% of the population. In the ranking of cities with more than 1.5 million inhabitants, Fortaleza is behind only Belo Horizonte (75%) and Recife (56%).²¹

The intensification of the flow of VL cases diagnosed in Fortaleza, one of the largest hub for VL diagnosis, both for patients from other municipalities, as well as for those diagnosed in the same municipality of residence, may be related to population density, continuous provision of training for health professionals, intersectoral actions between sanitary surveillance and health, and availability of health services within the scope of the Brazilian Unique Health System – SUS (*Sistema Único de Saúde* – in Portuguese).^{22,23} The public health network in Fortaleza is composed of 92 emergency care units, one center of medical specialties, a hospital of high complexity, and 10 hospitals of medium complexity.^{24,25}

Another attraction for diagnosis is that the reference hospital for infectious diseases is located in Fortaleza. Founded in 1970, this hospital has specialized clinics for LV diagnosis by rapid immunochromatographic tests. According to epidemiological surveys carried out from 2011 to 2018 in the state of Ceará, Fortaleza had the highest number of reported cases (45.89%), followed by Sobral (20.99%).²⁶ Fortaleza recorded the highest number and highest case density in Brazil in 2019.⁶

In the northwestern region of Ceará, care was concentrated in reference hospitals in the city of Sobral (Northern Regional Hospital and Santa Casa de Misericórdia), the second-largest hub for VL cases in Ceará. As Sobral is classified as one of the priority municipalities in the transmission of the disease, diagnostic inputs, such as rapid tests and dispensation of specific drugs, are centralised in Sobral and distributed to adjacent municipalities that are members of the same region. The epidemiological context is a determining factor for the increased flow of diagnosed cases.¹¹

Another possible explanation points to its strategic location, bordering to the north with the municipalities of Massapê, Santana do Acaraú, and Meruoca; to the south with Santa Quitéria, Groaíras, and Cariré; to the east with Itapipoca, Irauçuba, and Canindé; and to the west with Coreaú, Mucambo, and Alcântara. The estimated road distances travelled by patients point to the ease in the displacement to Sobral for care and diagnosis.

The reception pole hospital units in the southern region are located in the cities of Juazeiro do Norte (Cariri Regional Hospital) and Barbalha (São Vicente de Paula Hospital and Maternity).

The southern region of Ceará represents an important center of fruit production, which may contribute to the high number of VL cases. The geography of these areas is characterised by plateaus and valleys, with temperatures ranging from 20°C on the top of the mountains, to up to 28°C in the hottest backlands, precipitation less than 500 mm, and predominance of caatinga vegetation and fauna diversified by backlands and mountains, which favours the reproduction of phlebotomine sandflies.^{5,23,27,28}

In the state of São Paulo, an endemic transmission consequent to socioeconomic and environmental factors was sustained, where the flow of VL occurred from the epicentre in the north of the state, followed by the central and radial highways, reaching Teodoro Sampaio in the south, which is considered the last frontier and one of the poorest regions of São Paulo.¹³

Another characteristic identified was an increase in the flow between highly urbanised municipalities with high endemicity, according to data from the VL epidemiological bulletin of Ceará, in which cyclical patterns of incidence were identified, especially in the south and northwest regions.¹⁰ This context has repercussions in the increase of susceptible and vulnerable people in these territories;^{14,29} and, consequently, a possible overload on health services in the municipalities that diagnose the cases. Thus, they end up not meeting all the demands, or meeting them but not making a counter-reference to the cases.

A number of factors can favour the increased flow of the Availability of Diagnostic Resources of the disease in Ceará municipalities, such as reduced investments in health and education, discontinuation of control measures, adaptation of the vector to environments modified by humans, new immunosuppressive factors (such as human immunodeficiency virus infection), and difficulties in controlling the disease in large urban agglomerations where problems of malnutrition, housing, and basic sanitation are often present.^{8,30}

The effectiveness of VL control strategies can be hampered by the lack of sustainability of the surveillance system and human and financial resources.^{31,32} Some difficulties observed in the municipalities of Ceará that sent patients for treatment in other cities were the presence of few the agents to combat endemic diseases, which influences the failure to actively search for areas with a high number of dogs, difficulty in access to homes, or the refusal of owners to surrender their reacting dogs for the euthanasia procedure.

It was also evidenced that the diagnoses coming from other states were mostly from the northeast region of Brazil, close to Ceará. Access to primary healthcare services should be seen as a key point in this analysis of first care.⁵ The low coverage in

these municipalities may have influenced the need for people with VL to travel to other nearby municipalities for the diagnosis.

This causes patients from a state to unnecessarily move to their respective capital or regional hub, although they could be treated in closer health facilities in their own territory of residence. Some unexpected flows can compromise existing plans for regionalization of health care, creating areas of attraction of patients far beyond the state boundaries.¹⁸

When evaluated temporally, although the poles for the reception of patients for diagnosis were maintained the same, a milder flow was observed in the triennium from 2019 to 2021. It is worth noting that, as of 2020, the coronavirus disease-2019 pandemic has directly affected disease surveillance and control in the state of Ceará. There has been an impact on the active search, early detection, and treatment of cases, as well as other VL field activities.^{6,33} Thus, a change in the profile of care and in the active search for VL cases was reflected in the epidemiological scenario, with possible underreporting, and in the flow of the cases diagnosed in the state of Ceará.

Another strategy adopted that may have led to a reduction in the flow in the last three-year period analysed was the disclosure of the State Action Plan for the Intensification of VL Surveillance and Control in 2020, with proposed products and strategies to reduce morbidity and mortality from VL in Ceará by 2022, based on partnerships at the federal, state, and municipal levels. The decentralisation of control measures to the municipal basic health units was one of the main points, taking the differentiation between priority municipalities according to the new risk stratification as a reference. These measures include timely diagnosis, appropriate treatment, clinical follow-up of affected people, and surveillance, prevention, and control of human cases, vectors, and reservoirs.¹¹

Measures such as control of the stray dog population, responsible pet ownership, dog castration programs, and environmental management to control the vector should be carried out in an integrated manner,⁶ since isolated measures without continuity are ineffective in reducing the incidence of the disease.

The study of flows is a fundamental component of examining the quality of access to health services and evaluating the distances involved in care and diagnosis.¹⁵

The current study had limitations related to the use of secondary data, including notification forms with incomplete information in the fields for the codes or names of municipalities and inadequate fillings of forms. However, these difficulties did not lead to information loss because of the large amount of data used. This study can contribute to the VL control program in Ceará, as the flow of the diagnosed VL cases were presented, emphasising the need for improvement in the care of affected people and implementation of surveillance and control measures for the disease.

CONCLUSIONS

The largest hubs for receiving the VL diagnosis outside the home were in the municipalities of Fortaleza, Sobral, Barbalha, Juazeiro do Norte and Crato, and they remained the same throughout the study period. However, more intense flows were observed in the first three years of the analysis and more intense flows, 500 mild ones were observed from 2019 to 2021. Among the municipalities of residence that did not transfer patients, the same diagnostic poles were maintained, with emphasis on Fortaleza and Sobral. A flow of cases from other municipalities located in the Northeaster and Northern regions of Brazil was also observed.

Understanding the flow of VL diagnosis is essential, and the data indicate the need for greater integration between epidemiological surveillance and clinical care, access to services, strategies for follow-up and monitoring of diagnosed cases, training of professionals, and empowerment of the population. This information assists in decision making and the development of public policies that improve the lives of the population.

Therefore, it is necessary for health managers to establish sustainable strategies to facilitate patient access to health services as well as to diagnose and treat cases according to the patients' general conditions and clinical manifestations of disease.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

REFERENCES

1. Barbosa MN, Guimarães EADA, Luz ZMP. Avaliação de estratégia de organização de serviços de saúde para prevenção e controle da leishmaniose visceral. *Epidemiol e Serv de Saúd* 2016; 25: 563-574.

2. Pasquali AKS, Baggio RA, Boeger WA, González-Britez N, Guedes DC, Chaves EC, Thomaz-Soccol, V. Dispersion of *Leishmania (Leishmania) infantum* in central-southern Brazil: Evidence from an integrative approach. *PLoS neglect Tropicoc diseases* 2019; 13(8): e0007639.

3. Spinelli JLM, Ventura AMR, Silveira FT, Ribeiro BC, Nunes SED, Silva RC. Análise espacial, clínico-epidemiológica e laboratorial de crianças internadas com Leishmaniose Visceral no Pará/Amazônia Brasileira. *Saúd Colet (Barueri)* 2021; 11(68): 7629–7646. DOI: 10.36489/saudecoletiva.2021v11i68p7629-7646.

4. Madalosso G, Fortaleza CM, Ribeiro AF, Cruz LL, Nogueira PA, Lindoso JAL. American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in the state of São Paulo, Brazil. *Journal of Trop Med* 2012.

5. Lima RG, Mendonça TM, Mendes TS, Menezes MVC. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2010 a 2019. *Revista Eletrônica Acervo Saúde* 2021; 13(4): e6931.

6. Pan American Health Organization. Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas. 9. Ed. Washington, DC: PAHO, 2021.

7. Cota G, Erber AC, Schernhammer E, Simões TC. Inequalities of visceral leishmaniasis case-fatality in Brazil: A multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors. *PLoS negl Trop Dis* 2021; 15(7): e0009567.

8. D'Andrea LAZ, Guimarães RB. A importância da análise de distribuição espacial da leishmaniose visceral humana e canina para as ações de vigilância em saúde. *Hyg* 2018; 14(28): 121-138.

9. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância em saúde. 5. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde 2022a; 1.126 p.

10. Ceará. Secretaria da Saúde do Estado. Boletim Epidemiológico da Leishmaniose Visceral no estado do Ceará 2021. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/wp->

[content/uploads/sites/9/2018/06/BOLETIM LV 2021 FINAL KKC.pdf](content/uploads/sites/9/2018/06/BOLETIM_LV_2021_FINAL_KKC.pdf). Acesso em: 29 mai 2022.

11. Ceará. Secretaria da Saúde do Estado. Escola de Saúde Pública do Ceará. Departamento de Vigilância em Saúde. Plano de ação para intensificação da vigilância e controle da Leishmaniose Visceral no estado do Ceará. 1. ed. 2020. ISBN: 978-65-86649-00-0.

12. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.418, de 31 de agosto de 2022. In: Secretaria de Vigilância em Saúde. Gestão municipal de saúde. Brasília (DF); 2022b.

13. Santana RS, Souza KB, Lussari F, Fonseca ES, Andrade CO, Meidas MMK, et al. Cases and distribution of visceral leishmaniasis in western São Paulo: A neglected disease in this region of Brazil. *PLoS neglec trop dis* 2021; 15(6).

14. Macedo JB, Macedo DB, Ferreira AF, Macedo GB, Bortoleto CS, Santos L. Análise espacial e determinantes sociais na vigilância das doenças negligenciadas. *Res, Soc and Devel* 2020; 9(8).

15. São Paulo. Secretaria da Saúde. Coordenação de Epidemiologia e Informação – CEInfo. Gerência de Geoprocessamento e Informações Socioambientais – GISA Curso de TabwinGEO – Apostila de Exercícios. Secretaria Municipal de Saúde 2009; 86p.

16. Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

17. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de saúde [Internet]. 2022. Brasília: Departamento de Informática do SUS; 2022c [atualizado 03 jan 2022]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude>.

18. Lima LD, Viana ALD, Macgado CV, Albuquerque MV, Oliveira RG; Iozzi FL. Regionalização e acesso à saúde nos estados brasileiros: condicionantes históricos e político-institucionais. *Ciênc e Saúd Colet* 2012; 17: 2881-92.

19. Cavalcante KKS, Almeida CP, Boigny RN, Cavalcante FRA, Correia FGS, Florêncio CMGD, Alencar CH. Fatores epidemiológicos e clínicos associados à letalidade da Leishmaniose Visceral Humana no Nordeste do Brasil, 2007 a 2018. *Rev. Inst. Med. Trop. de S Paulo* 2022; v. 64.

20. Machado CAL, Sevá ADP, Silva AAFA, Horta, MC. Epidemiological profile and lethality of visceral leishmaniasis/human immunodeficiency virus co-infection in an endemic area in Northeast Brazil. *Rev da Soc Brasil de Med Trop* 2021, v. 54.

21. Ministério da Saúde. Painel de Indicadores – Atenção Primária à Saúde; 2018. Disponível em: <https://sisaps.saude.gov.br/painelsaps/saude-familia>. Acesso em 02 fev 2022.

22. Almeida CP, Cavalcante FRA, Moreno JO, Florêncio CMG, Cavalcante KKS; Alencar, CH. Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em Fortaleza, Ceará, 2007-2017. *Epidemiol Serv Saúd* 2020.

23. Cavalcante KKS, Moreno JDO, Nzundu BR, Cavalcante FRA, Florêncio CMG, Alencar CH. Risk areas for Human Visceral Leishmaniosis 2007–2018: A temporal and spatial analysis in Ceará, Brazil. *Zoon and pub heal* 2021; 68(7): 794-802.

24. Gondim APS, Andrade JT. Cuidado humanizado na atenção primária à saúde: demanda por serviços e atuação profissional na rede de atenção primária à saúde–Fortaleza, Ceará, Brasil. *Rev Portug de Saúd Púb* 2014; 32(1): 61-68.

25. Rodrigues ACM, Melo ACFL, Júnior ADS, Franco SO, Rondon F, Bevilaqua CML. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. *Pesq Vet Brasil* 2017, 37(10): 1119-24.

26. Silva PAZ, Pinheiro AQC, Ribeiro RL, Ferreira JLM, Silva LP. Epidemiologia da Leishmaniose Visceral no Ceará entre 2011 e 2018. *Cad ESP* 2021; 15.1: 23-32.

27. França JM, Luna RM, Monteiro CM, Sousa JA, Capelo JN. Panorama das outorgas de uso dos recursos hídricos no Estado do Ceará no período de estiagem 2009-2017. *Rev Águas Subterr* 2018; 32: 210–217.

28. Nascimento KKF, Santos FS, Gomes DA, Britto LHR. Análise multivariada de casos de leishmaniose visceral no Cariri cearense nos anos de 2008 a 2017. *Sigm* 2019; 8(2): 248-256.

29. Cavalcante FRA, Cavalcante KKS, Florencio CMG, Moreno JO, Correia FGS, Alencar CH. Human visceral leishmaniasis: epidemiological, temporal and spacial aspects in Northeast Brazil, 2003-2017. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 2020; São Paulo, 62: e12.

30. Araújo WS, Teixeira VJC, Silva-neto JA, Monteiro MA, Alves JWL, Cândido EL. Correlação entre Leishmaniose Visceral e Indicadores Socioeconômicos. *Id on Line Rev de Psicol* 2018; 12(41): 817-824.

31. Carvalho LS, Graças BM, Silva CDA, Simões TC, LULA MD, Silveira MR. Lethality among individuals infected with visceral leishmaniasis in Brazil: a retrospective study (2007–2018). *Parasitology Research* 2022; p. 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07429-3>.

32. Lima MB, Batista EAR. Epidemiologia da leishmaniose visceral humana em Fortaleza-CE. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde* 2009; 22(1): 16-23.

33. Bertollo DMB, Soares MMC. Impacto da pandemia de COVID-19 nas ações de vigilância e controle da infecção por Leishmaniose Visceral. *The Brazil Journ of Infect Dis* 2022; 26: 102288.

5. CONCLUSÕES

O coeficiente de incidência da LV mostrou uma tendência crescente de 2007 a 2014, mas a mortalidade e as taxas de letalidade não apresentaram diferenças significantes ao longo do tempo.

A distribuição espacial dos casos humanos de LV foi heterogênea e permaneceu endêmica durante todo o período do estudo, com aglomerados de municípios com valores de incidência, mortalidade e letalidade altos localizados nas regiões nordeste, noroeste e sul do Ceará, expressando alta magnitude e de risco de transmissão da LV.

Os maiores coeficientes de incidência e mortalidade foram encontrados, principalmente, nos municípios mais populosos, indicando urbanização da doença.

Os dados indicam a necessidade de continuidade e intensificação das ações de vigilância e controle da LV, especialmente ao identificar as áreas prioritárias para auxiliar a gestão local e assim quebrar a cadeia de transmissão da doença por meio de maior aporte de intervenções, como de políticas sociais e de saúde pública direcionadas à prevenção e controle da LV.

Os fatores de risco para letalidade foram: faixa etária acima de 50 anos de idade, cor da pele negra, apresentar sintomas como icterícia, edema, fenômenos hemorrágicos e ausência da prescrição de medicamentos. Por outro lado, a letalidade foi menor em indivíduos que receberam o medicamento antimonial pentavalente como tratamento inicial.

Os maiores polos de acolhimento para o diagnóstico de LV fora da residência dos casos foram principalmente os municípios de Fortaleza, Sobral, Barbalha, Juazeiro do Norte e Crato. Estes municípios mantiveram-se os mesmos durante todo o período do estudo. No entanto, fluxos mais intensos foram observados nos primeiros triênios da análise e fluxos mais brandos de 2019 a 2021. Observou-se fluxo de casos de outros municípios localizados nas regiões Nordeste e Norte do Brasil.

Compreender o fluxo de diagnóstico da LV é fundamental, e os dados indicam a necessidade de maior integração entre vigilância epidemiológica e atendimento clínico, acesso aos serviços, estratégias de acompanhamento e monitoramento dos casos diagnosticados, capacitação dos profissionais e empoderamento da população.

São necessários esforços conjuntos das diversas áreas do conhecimento científico e dos serviços de Saúde Pública no sentido de otimizar a efetividade das ações de vigilância e controle da LV, sendo fundamental o controle da população de reservatórios e vetores, assim como o diagnóstico oportuno e o tratamento específico dos casos humanos.

6. REFERÊNCIAS

ABRANTES, T. R.; WERNECK, G. L.; ALMEIDA, A. S. d.; FIGUEIREDO, F. B. Fatores ambientais associados à ocorrência de leishmaniose visceral canina em uma área de recente introdução da doença no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, 34, p. e00021117, 2018.

ABREU, A.L.; SEGATA, J.; LEWGOY, B. Partilhando uma vida de cão: políticas públicas e a leishmaniose visceral canina. **Estudos de Sociologia**, v. 25, n. 49, 2020.

AGUIAR, P. F.; RODRIGUES, R. K. Leishmaniose Visceral no Brasil: artigo de revisão. **Revista Unimontes Científica**, v. 19, n. 1, p. 192-204, 2017.

ALBUQUERQUE, M.A.C.; DIAS, D.M.; VIEIRA, L.T.; LIMA, C.A.; SILVA, A.M. Mortality trends for Neglected Tropical Diseases in the State of Sergipe, Brazil, 1980-2013. **Infect Dis Poverty**; v. 6, n. 20, p. 1-8, 2017.

ALENCAR, C.H.; RAMOS JR, A.N.; SENA, S.A.D.; MURTO, C.; ALENCAR, M.D.J.; BARBOSA, J.C.; HEUKELBACH, J. Diagnóstico da hanseníase fora do município de residência: uma abordagem espacial, 2001 a 2009. **Cadernos Saúde Pública**, p. 1685-1698, 2012.

ALENCAR, C.H.; RAMOS, A.N.; SANTOS, E.S.; RICHTER, J. HEUKELBACH, J. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: Focus on different spatial analysis approaches. **Tropical Medicine & International Health**; v.17, 518–525, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02945.x>

ALMEIDA, A.S.; WERNECK, G.L. Prediction of high-risk areas for visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. **International Journal of Health Geographics**; v. 13, n. 1, p. 13., 2014. <https://doi.org/10.1186/1476-072x-13-13>

ALMEIDA, C.P.; CAVALCANTE, F.R.A.; MORENO, J.O.; FLORÊNCIO, C.M.G., CAVALCANTE, K.K. S., ALENCAR, C. H. Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em fortaleza, ceará, 2007–2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 29(5), e2019422, 2020. <https://doi.org/10.1590/s1679-49742020000500002>

ALVARENGA, D. G. D.; ESCALDA, P. M. F.; COSTA, A. S. V. D.; MONREAL, M. T. F. D. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**; v. 43, n. 2, p. 194-197, 2010.

ALVES, E.B.; FIGUEIREDO, F.B.; ROCHA, M.F.; CASTRO, M.C.; WERNECK, G.L. Effectiveness of insecticide-impregnated collars for the control of canine visceral leishmaniasis. **Prev Vet Med**, v. 182, 105104, 2020.

ARAÚJO, V.E.M.; PINHEIRO, L.C.; MATTOS ALMEIDA, M.C.; MENEZES, F. C. *et al.* Relative risk of visceral leishmaniasis in Brazil: a spatial analysis in urban area. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 11, p. e2540, 2013.

ARAÚJO, W.S.; FREITAS-NETA, M.S.B.; TEIXEIRA, V.J.C.; SILVA-NETO, J.A.L.; MONTEIRO, M. A.; ALVES, J.W.L.; CÂNDIDO, E.L., FIRMINO, P.R.A. Correlação entre leishmaniose visceral e indicadores socioeconômicos. **Revista de Psicologia**; v. 12, n. 41, p. 817–824, 2018. <https://doi.org/10.14295/ idonline.v12i41.1254>

ArcGIS. 2021 [Available from: <http://www.esri.com/software/arcgis/ index.html>].

ASSIS, T.M.D.; AZEREDO-DA-SILVA, A.L.F.D.; COTA, G.; ROCHA, M.F.; WERNECK, G.L. Cost-effectiveness of a canine visceral leishmaniasis control program in Brazil based on insecticide-impregnated collars. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, e20200680, 2020.

BARATA, R. A.; SILVA, J. C. F. d.; MAYRINK, W.; SILVA, J. C. **Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais.** 2005.

BARBOSA, I. R.; SILVA NETO, R. D.; SOUZA, P. P.; SILVA, R. A. *et al.* Aspectos da Coinfecção Leishmaniose visceral e HIV no Nordeste do Brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública**, 37, n. 3, p. 672-687, 2014.

BARCELLOS, C.D.C.; RAMALHO, W.M. **Situação atual do geoprocessamento e da análise de dados espaciais em saúde no Brasil.** 2002.

BARCELLOS, C.D.C.; RAMALHO, W.M.; CARRIJO, R.D.S.; MAGALHÃES, M.D.A.; FONTES, M.P.; SKABA, D.A. Georreferenciamento de dados de saúde na escala submunicipal: algumas experiências no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**; v. 17, n. 1, p. 59-70, 2008.

BELO, V.S.; WERNECK, G.L.; BARBOSA, D.S.; SIMÕES, T.C.; NASCIMENTO, B.W.L.; SILVA, E.S.; STRUCHINER, C.J. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 4, 2013. DOI:10.1371/journal.pntd.0002182.

BELO, V.S.; STRUCHINER, C.J.; BARBOSA, D.S.; NASCIMENTO, B.W.; HORTA, M.A.; SILVA, E.S. Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis.**; v. 8:e2982, 2014.

BEZERRA, J.M.T; ARAÚJO, V.E.M.; BARBOSA, D.S.; MARTINS-MELO, R.R.; WERNECK, G.L.; CARNEIRO, M. Burden of leishmaniasis in Brazil and

federated units, 1990-2016: Findings from Global Burden of Disease Study 2016. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, 2018; 12 (9): e0006697 DOI: [10.1371/journal.pntd.0006697](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006697).

BEVILACQUA, P.D.; PAIXÃO, H.H.; MODENA, C.M.; CASTRO, M.C.P.S. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. **Arq Bras Med Vet Zootec.**; v. 53, n. 1, pág. :1-8 DOI: 10.1590/S0102-09352001000100001

BRASIL. Ministério da Saúde. **Abordagens espaciais na saúde pública/** Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; Simone M. Santos, Christovam Barcellos, organizadores. (Série Capacitação e Atualização em Geoprocessamento em Saúde; 1). Brasília: Ministério da Saúde: 136 p. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade.** Brasília, 78 p., 2011.

BRASIL. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral.** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Caderno de Indicadores – Leishmaniose tegumentar e leishmaniose visceral.** Brasília: Ministério da Saúde; 2018.

BRASIL. Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária do Conselho Federal de Medicina Veterinária. **Guia de Bolso Leishmaniose Visceral,** Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária. Brasília: Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV); 2020.

BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.** Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ce/fortaleza/panorama>, 2021. Acesso em: jun 2021.

BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde.** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 5. ed. Rev., 1.126 p., 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 3.418, de 31 de agosto de 2022.** In: Secretaria de Vigilância em Saúde. Gestão municipal de saúde. Brasília (DF); 2022b.

CARVALHO, L.S.; GRAÇAS, B.M.; SILVA, C.D.; SIMÕES, T.C.; LULA, M.D.; SILVEIRA, M.R. Lethality among individuals infected with visceral leishmaniasis in Brazil: a retrospective study (2007–2018). **J Parasitol Res.**; p. 1-12, 2022.

CAVALCANTE, K.K.S.; FLORÊNCIO, C.M.G.D.; ALENCAR, C.H. Atendimentos antirrábicos humanos pós-exposição: tendência temporal de sua prevalência no Ceará, de 2007 a 2015. **Cadernos Saúde Coletiva**, 2019.

CAVALCANTE, F.R.A.; CAVALCANTE, K.K.S.; FLORENCIO, C.M.G.D.; MORENO, J.O.; CORREIA, F.G.S.; ALENCAR, C.H. Human visceral leishmaniasis: epidemiological, temporal and spacial aspects in Northeast Brazil, 2003-2017. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 62, 2003–2017, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062012>

CAVALCANTE, K.K.S.; MORENO, J.D.O.; NZUNDU, B.R.; CAVALCANTE, F.R.A.; FLORÊNCIO, C.M.G.; ALENCAR, C.H. Risk areas for Human Visceral Leishmaniosis 2007–2018: A temporal and spatial analysis in Ceará, Brazil. **Zoonoses and Public Health**; 68(7): 794-802, 2021.

CAVALCANTE, K.K.S.; ALMEIDA, C.P.; BOIGNY, R.N.; CAVALCANTE, F.R.A.; CORREIA, F.G.S.; FLORÊNCIO, C.M.G.D.; ALENCAR, C.H. Fatores epidemiológicos e clínicos associados à letalidade da Leishmaniose Visceral Humana no Nordeste do Brasil, 2007 a 2018. **Revista Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**; v. 64, 2022.

CEARÁ. **Relatório de Gestão da Saúde do Ceará, 2019**. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Disponível em: <<http://www.saude.ce.gov.br/index.php/downloads>> Acesso em: 16 fev 2020.

CEARÁ. **Plano de Ação para Intensificação da Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral no Estado do Ceará**. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Coordenadoria de Vigilância e Prevenção em Saúde. 1ª edição - Ceará, 53 p., 2020. Disponível em: <http://www.determinantes.fiocruz.br>. Acesso em: 18 fev 2022.

CEARÁ. **Nota Técnica – Orientações sobre o Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Humana**. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, 2022a. Disponível em: <<http://www.saude.ce.gov.br/index.php/notastecnicas>> Acesso em: 02 abr 2022.

CEARÁ. **Boletim Epidemiológico da Leishmaniose Visceral**. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, 2022b. Disponível em: <<http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins>> Acesso em: 27 dez 2022.

CHAGAS, R.L.D.A. Leishmaniose visceral canina: perfil epidemiológico do Distrito Federal, 2013 a 2017. 2017.

CHAVES JR, S.P.; SHIMABUKURO, P.H.F.; ANDRADE, A.J. Description of the female and redescription of the male of *Sciopemyia sordellii* (Shannon & Del Ponte, 1927), including the description of four new species of the genus *Sciopemyia* Barretto, 1962 (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) from Brazil. **Zootaxa**, v. 5195, p. 301-336, 2022.

CHIYO, L.; SANTOS, A.G.; SOUZA, A.B.; RIVAS, A.V.; VALLE, S.B.; PAIXÃO, A.S.; VIANA, K.F. 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**, p. 106811, 2023.

CNDSS. COMISSÃO NACIONAL DE DETERMINANTES SOCIAIS DE SAÚDE. **A Comissão**. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <http://www.determinantes.fiocruz.br>. Acesso em: 11 set 2019.

COSTA, C.; PEREIRA, H.; PEREIRA, F.; TAVARES, J. Is the household dog a risk factor for American visceral leishmaniasis in Brazil? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and hygiene**, 93, n. 5, p. 464-464, 1999.

CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C.R. Leishmanioses do continente americano[online]. Rio de Janeiro: **Editora FIOCRUZ**, 511 p. ISBN 978-85-7541-568-9, 2014.

COSTA, M.A.; PRATES, M.O.; CUNHA, M.A. Estatística de varredura unidimensional para detecção de conglomerados de acidentes de trânsito em arruamentos. **Proceedings XIII GEOINFO**, p. 30-35, 2012.

COTA, G.; ERBER, A.C.; SCHERNHAMMER, E.; SIMÕES, T.C. Inequalities of visceral leishmaniasis case-fatality in Brazil: A multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors. **PLoS negl Trop Dis**; 15(7): e0009567, 2021.

D'ANDREA, L.A.Z.; GUIMARÃES, R.B.J.H. A importância da análise de distribuição espacial da leishmaniose visceral humana e canina para as ações de vigilância em saúde. **Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 14, n. 28, p. 121, 2018.

DANTAS-TORRES, F.; SOLANO-GALLEGO, L.; BANETH, G.; RIBEIRO, V. M. *et al.* Canine leishmaniosis in the Old and New Worlds: unveiled similarities and differences. **Trends in parasitology**, 28, n. 12, p. 531-538, 2012.

DAVID, J.R.; STAMM, L.M.; BEZERRA, H.S.; SOUZA, R.N.; KILLICK-KENDRICK, R.; LIMA, J.W.O. Deltamethrin-impregnated dog collars have a potent antifeeding and insecticidal effect on *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia migonei*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**; v. 96, p. 839-847, 2001.

DONATO, L.R.; LIMA, F.E.F.; ALBUQUERQUE, R.; GOMES, M.L.S; Vigilância e controle de reservatórios da leishmaniose visceral no Brasil: aspectos técnicos e jurídicos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 11, n. 2 (2013), p. 18–23, 2013.

DIAS, F. O. P.; LOROSA, E. S.; REBÊLO, J. M. M. Fonte alimentar sangüínea e a peridomiciliação de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Psychodidae, Phlebotominae). **Cadernos de Saúde Pública**, 19, p. 1373-1380, 2003.

ELLWANGER, J.H.; CHIES, J.A.B. Zoonotic spillover and emerging viral diseases - time to intensify zoonoses surveillance in Brazil. **Braz J Infect Dis.**, 22(1):76-8, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.11.003>.

FERNANDES, A. R. F.; PIMENTA, C. L. R. M.; VIDAL, I. F.; OLIVEIRA, G. C. *et al.* Risk factors associated with seropositivity for *Leishmania* spp. and *Trypanosoma cruzi* in dogs in the state of Paraíba, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, 25, n. 1, p. 90-98, 2016.

FRANÇA-SILVA, J. C.; DA COSTA, R. T.; SIQUEIRA, A. M.; MACHADO-COELHO, G. L. Epidemiology of canine visceral leishmaniasis in the endemic area of Montes Claros Municipality, Minas Gerais State, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 111, p. 161-173, 2003.

FREITAS, L.C.S.; FEITOSA, A.C. Espaço e Saúde: condições socioambientais favoráveis à leishmaniose visceral (LV) na bacia do rio Anajá em Paço do Lumiar-MA. **Hygeia**, 10(18):33-45, 2014.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 7, p. 338-349, 2004.

HAILU, T.; YIMER, M.; MULU, W.; ABERA, B. Challenges in visceral leishmaniasis control and elimination in the developing countries: A review. **Journal of vector borne diseases**, 53(3):193, 2016.

Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (IPECE). Ceará em mapas: caracterização territorial. Ceará: Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (IPECE); 2021.

ITURRIZA-GOMARA, M.; O'BRIEN, S.J. Foodborne viral infections. **Curr Opin Infect Dis.**, 29(5):495-501, 2016.

JÚNIOR, N.F.L.; GUEDES, P. E. B.; SANTANA, L.N.; ANJOS ALMEIDA, V. Epidemiology of canine leishmaniasis in southern Bahia, Brazil. **Acta tropica**, v. 148, p. 115-119, 2015.

JÚNIOR, V.L.; VIEIRA, M.N.; SILVA, K.B.M.; MARIANO, S.M.B. Epidemiologia da Leishmaniose Visceral em Palmas, Tocantins. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 9, n. 3, p. 21-26, 2022.

KAZIMOTO, T.A.; AMORA, S.S.A.; FIGUEIREDO, F.B.; MAGALHÃES, J.M.E.; FREITAS, Y.B.N.; SOUSA, M.L.R.; WERNECK, G.L. Impact of 4% Deltamethrin-Impregnated Dog Collars on the Prevalence and Incidence of

Canine Visceral Leishmaniasis. **Vector Borne Zoonotic Dis**, v. 18, p. 356-363, 2018.

KIM, H.J. *et al.* Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in medicine**, v. 19, n. 3, p. 335-351, 2000.

KULLDORFF, M. **SaTScan Manual do Usuário, 2016**. Disponível em: <http://www.satscan.org>. Acesso em: 20 dez 2019.

KULLDORFF, M.; HUANG, L.; PICKLE, L.; DUCZMAL, L. An elliptic spatial scan statistic. **Statistics in Medicine**, v. 25, p. 3929–3943, 2006.

LIMA, M. B.; BATISTA, E. A. R. Epidemiologia da leishmaniose visceral humana em Fortaleza-CE. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, 22, n. 1, p. 16-23, 2012.

LIMA, R.G.; MENDONÇA, T.M.; MENDES, T.S.; MENEZES, M.V.C. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2010 a 2019. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**; v. 13, n. 4, p. e6931, 2021.

LINDOSO, J.A.L.; MOREIRA, C.H.V.; CUNHA, M.A.; QUEIROZ, I.T. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: current perspectives. **HIV AIDS (Auckl)**, v. 10, p. 193-201, 2018.

MACEDO, J.B.; MACEDO, D.B.; FERREIRA, A.F.; MACEDO, G.B.; BORTOLETO, C.S.; SANTOS, L.; PAVINATTO, A.A. Análise espacial e determinantes sociais na vigilância das doenças negligenciadas. **Research, Society and Development**; v. 9, n. 8, p. e808986261, 2020.

MACHADO, G.; ALVAREZ, J.; BAKKA, H.C.; PEREZ, D.L.E.; JÚNIOR, F.E.F.; ALVES, R.V.; VILAS, F.J.D. Revisiting area risk classification of visceral leishmaniasis in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 2, 2019.

MARCONDES, M.; ROSSI, C.N. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 50, n. 5, p. 341-352, 2013.

MARTINS-MELO, F. R.; DA SILVEIRA LIMA, M.; RAMOS JR, A. N.; ALENCAR, C. H. *et al.* Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PloS one**, v. 9, n. 4, p. e93770, 2014.

MARQUES, N. T. A.; GONÇALVES, V. M. N.; ALMEIDA, C. B.; FRANCO, M. L. *et al.* Geoprocessamento aplicado à epidemiologia da leishmaniose visceral. **Hygeia**, v. 13, n. 26, p. 156-165, 2017.

MASCARENHAS, M.T.V.L. *et al.* Análise espacial dos dados do programa de profilaxia da raiva no município de Lauro de Freitas, Bahia, Brasil, no período de 1999-2004. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 36, n. 1, p. 207, 2012.

MATIAS, E.P.; SANTOS, F.F.; GUIMARÃES, J.P.; CHUCRI, T.M. Efeitos adversos da vacina LEISH-TEC® em cães soronegativos para Leishmaniose Visceral. **Brazilian Journal of Development**; v. 6, n. 7, p. 53019-53028, 2020.

MEDRONHO, R.; BLOCH, K.V.; LUIZ, R.R.; WERNECK, G.L. **Epidemiologia**. Atheneu, São Paulo, 2ª Edição, 2009.

MONTEIRO, É.M.; Silva, J.C.F.D., Costa, R.T.D.; Costa, D.C.; Barata, R.A.; Paula, E.V.D.; Dias, E.S. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**; v. 38, p. 147-152, 2005.

MSD. **Scalibor®**, 2022. Disponível em:<<https://www.msd-saude-animal.com.br/produto/scalibor/>>. Acesso em: ago 2022.

OLIVEIRA, J.M.; FERNANDES, A.C.; DORVAL, M.E.C.; PEIXOTO, A.T.; FERNANDES, T.D.; OSHIRO, E.T. Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 43, n. 2, p. 188-193, 2010. DOI: 10.1590/S0037-86822010000200016

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde: **Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas [Internet]**. Núm. 10, dezembro de 2021. Washington, D.C.:Organização Pan-Americana da Saúde; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>. _Acesso em 05 nov. 2022.

PAIVA, S.; PEDROSA, N.L.; GALVÃO, M.T.G. Análise espacial da AIDS e os determinantes sociais de saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**; 2019, v 22; <https://doi.org/10.1590/1980-549720190032>

PASQUALI, A.K.S.; BAGGIO, R.A.; BOEGER, W.A.; GONZÁLEZ-BRITEZ, N.; GUEDES, D.C.; CHAVES, E.C.; THOMAZ-SOCCOL, V. Dispersion of *Leishmania (Leishmania) infantum* in central-southern Brazil: Evidence from an integrative approach. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 8, 2019. DOI: [10.1371/journal.pntd.0007639](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007639)

PEIXOTO, H.M.; OLIVEIRA, M.R.F.; ROMERO, G.A.S. Serological diagnosis of canine visceral leishmaniasis in Brazil: systematic review and meta-analysis. **Tropical Medicine & International Health**; v. 20, n. 3, p. 334-352, 2015.

PRADO, P.F.D.; ROCHA, M.F.; SOUSA, J.F.D., CALDEIRA, D.I.; PAZ, G.F.; DIAS, E.S. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Montes Claros, State of Minas Gerais, Brazil, between 2007 and 2009. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**; v. 44, p. 561-566, 2011.

REIS, L.L.; BALIEIRO, A.A.; FONSECA, F.R.; GONÇALVES, M.J. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. **Rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**; v. 50; p. 638-645, 2017.

REIS, L.L.; BALIEIRO, A.A.S.; FONSECA, F.R.; GONÇALVES, M.J.R. Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climáticos e ambientais no Estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014. **Cadernos de Saúde Pública**; v. 35, p. e00047018, 2019.

ROCHA, M.A.N.; MATOS-ROCHA, T.J.; RIBEIRO, C.M.B.; ABREU, S.R.O. Epidemiological aspects of human and canine Visceral Leishmaniasis in the state of Alagoas, Northeast. Brazil. **Brazilian Journal of Biology**; v. 78, n. 4, p. 609-614, 2018. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.166622>

ROSÁRIO, M.S.; Oliveira, M.L.; Almeida Lima, C.; Vieira, M.A.; Carneiro, J.A.; Costa, F.M. Doenças tropicais negligenciadas: caracterização dos indivíduos afetados e sua distribuição espacial. **Revista Brasileira de Pesquisa Em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**; v. 19, n. 3, p. 118-127, 2017.

ROUQUAYROL, M.Z.; GURGEL, M. **Rouquayrol: epidemiologia e saúde**. 8. Rio de Janeiro: MedBook, 719 p., 2018. ISBN: 978-85-8369-029-0

SAFAVI, M.; ESHAGHI, H.; HAJIHASSANI, Z. Visceral leishmaniasis: Kala-azar. **Diagn Cytop.**;49(3):446-8, 2021.

SALOMÓN, O.D.; FELICIANGELI, M.D.; QUINTANA, M.G.; AFONSO, M.M.S.; RANGEL, E.F. *Lutzomyia longipalpis* urbanisation and control. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 110, p. 831–846, 2015.

SANTOS, S.O.; ARIAS, J.R.; PAIVA HOFFMANN, M.; FURLAN, M.B.G. The presence of *Lutzomyia longipalpis* in a focus of American visceral leishmaniasis where the only proven vector is *Lutzomyia cruzi*. Corumba, Mato Grosso do Sul State. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**; v. 36, n. 5, 2003.

SANTOS, E.W.; MOUSTAPHA, N.A.; MAGDANELO, E.L.L.H.; MULTARI, J.N.; TELLAROLI, G. Abordagem da leishmaniose visceral canina (LVC) por médicos veterinários. **Veterinária e Zootecnia**, v. 28, p. 1-12, 2021.

SERAFIM, T.D.; COUTINHO-ABREU, I.V.; OLIVEIRA, F.; MENESES, C.; KAMHAWI, S.; VALENZUELA, J.G. Sequential blood meals promote *Leishmania* replication and reverse metacyclogenesis augmenting vector infectivity. **Nature microbiology**; v. 3, n. 5, p. 548-555, 2018.

SCHALLIG, H.D.; CARDOSO, L.; SEMIAO-SANTOS, S.J. Seroepidemiology of canine leishmaniosis in Evora (southern Portugal): 20-year trends. **Parasit Vectors**; n. 6, p. 100, Apr 15, 2013.

SANTOS, S.M.; BARCELLOS, C., CARVALHO, M. S., FLÔRES, R. Detecção de aglomerados espaciais de óbitos por causas violentas em Porto Alegre, Rio

Grande do Sul, Brasil, 1996. **Cad. Saúde Pública**; v. 17, n. 5, p. 1141–1151, 2001.

SEVÁ, A.P.; OVALLOS, F.G.; AMAKU, M.; CARRILLO, E.; MORENO, J.; GALATI, E.A.; FERREIRA, F. Canine-based strategies for prevention and control of visceral leishmaniasis in Brazil. **PLoS ONE**; v. 11, e0160058, 2016.

SILVA, R.A.; ANDRADE, A.J.D.; QUINT, B.B.; RAFFOUL, G.E.S.; WERNECK, G.L.; RANGEL, E.F.; ROMERO, G.A.S. Effectiveness of dog collars impregnated with 4% deltamethrin in controlling visceral leishmaniasis in *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) populations. **Mem Inst Oswaldo Cruz**; v. 113, e170377, 2018.

SNOW, J. **On the mode of communication of cholera**. London. Churchill. 1849.

SOUSA, D. O.; SILVA, S. E. V.; SILVA, N. O. Determinantes Sociais da Saúde: reflexões a partir das raízes da “questão social”. **Saúde e Sociedade**, v. 22, n. 1, p.44-56, 2013.

SOUZA, J. M.; CARVALHO, L.P.C.; SILVA, F. S. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) associados a abrigos de animais domésticos em área rural do nordeste do estado do Maranhão, Brasil. 2012.

TASLIMIAN, R.; SHEMSHADI, B.; SPOTIN, A., FOTOUHI, A.R.; DAKANI, R.; PARVIZI, P. Molecular Characterization of Visceral Leishmaniasis in Asymptomatic Dogs in North Khorasan, Northeastern Iran, **Jundishapur J Microbiol.**, 2020. [DOI: 10.5812/jjm.100078](https://doi.org/10.5812/jjm.100078).

TOLEDO, C.M.S.; ALMEIDA, A.S.; CHAVES, S.A.M.; SABROZA, P.C.; TOLEDO, L.M.; CALDAS, J.P. Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 49, 2017.

TRAVI, B.L. Ethical and epidemiological dilemmas in the treatment of dogs for visceral leishmaniasis in Latin America. **Biomedica**, v. 34, p. 7–12, 2014.

TRINDADE, E.L.; CRUZ, A.F.; TAVARES, D.B.; RODRIGUES, D.C.; MARTINS, H.H.S.; COSTA, M.L.B. Desafios para o controle da leishmaniose visceral humana no Pará. **J Brazil Journ Health Rev.**; v. 2, n. 6, p. 5488-5499, 2019.

UCHÔA, K.A.L.; SILVA, B.A.K.; ANDRADE, A.R.O.; DRUMOND, K.O. Vigilância epidemiológica da leishmaniose visceral: análise de indicadores e fatores ambientais associados. **Revista Eletrônica Acervos da Saúde**; n. 45, p. e2979, 2020.

VASELEK, S. Systematic review: reemergence of human leishmaniasis in the Balkans. **Trop Med Int Health**; v. 26, n. 10, p. 1189-1199, 2021.

WERNECK, G.L. Visceral leishmaniasis in Brazil: rationale and concerns related to reservoir control. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, p. 851-856, 2014.

WHITEHEAD, M.; DAHLGREN, G. **Policies and strategies to promote social equity in health**. Stockholm: Institute for Future Studies, 1991.

WHO. World Health Organization. **Programme for the surveillance and control of leishmaniasis, 2017**. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en>. Acesso em: 09 set 2019.

7. APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Municípios pertencentes ordenados por *clusters* dos coeficientes de incidência por 100.000 habitantes da LV, Ceará, 2007-2010

CÓDIGO IBGE	NOME DO MUNICÍPIO	CLUSTER	p VALOR	RISCO DO CLUSTER	RISCO DO MUNICÍPIO
230050	ALCÂNTARAS	1	0,0000	3,50	1,38
230230	BELA CRUZ	1	0,0000	3,50	3,60
230400	COREAÚ	1	0,0000	3,50	1,95
230780	MARCO	1	0,0000	3,50	3,40
230790	MARTINÓPOLE	1	0,0000	3,50	1,90
230800	MASSAPÉ	1	0,0000	3,50	3,38
230820	MERUOCA	1	0,0000	3,50	0,54
230880	MORAÚJO	1	0,0000	3,50	3,40
230890	MORRINHOS	1	0,0000	3,50	6,70
231200	SANTANA DO ACARAÚ	1	0,0000	3,50	0,93
231280	SENADOR SÁ	1	0,0000	3,50	3,08
231290	SOBRAL	1	0,0000	3,50	5,64
231390	URUOCA	1	0,0000	3,50	3,36
230125	ARARENDÁ	2	0,0000	4,39	5,39
230590	IPUEIRAS	2	0,0000	4,39	3,42
230930	NOVA RUSSAS	2	0,0000	4,39	3,89
230310	CARIRÉ	3	0,0000	1,72	2,19
230340	CARNAUBAL	3	0,0000	1,72	0,14
230423	CROATÁ	3	0,0000	1,72	2,08
230450	FRECHEIRINHA	3	0,0000	1,72	1,19
230465	GRAÇA	3	0,0000	1,72	2,93
230490	GROAÍRAS	3	0,0000	1,72	2,79
230500	GUARACIABA DO NORTE	3	0,0000	1,72	0,85
230530	IBIAPINA	3	0,0000	1,72	0,73
230580	IPU	3	0,0000	1,72	1,74
230900	MUCAMBO	3	0,0000	1,72	3,27
230990	PACUJÁ	3	0,0000	1,72	0,75
231095	PIRES FERREIRA	3	0,0000	1,72	0,96
231170	RERIUTABA	3	0,0000	1,72	2,11
231230	SANO BENEDITO	3	0,0000	1,72	0,40
231360	UBAJARA	3	0,0000	1,72	0,74
231395	VARJOTA	3	0,0000	1,72	3,15
230205	BARROQUINHA	4	0,0000	2,32	2,31
230390	CHAVAL	4	0,0000	2,32	2,30
230365	CATUNDA	5	0,0000	1,91	2,63

230860	MONSENHOR TABOSA	5	0,0000	1,91	0,44
231320	TAMBORIL	5	0,0000	1,91	2,61
230510	GUARAMIRANGA	6	0,0000	1,83	2,04
230910	MULUNGU	6	0,0000	1,83	1,60
231030	PARAMBU	7	0,0000	1,76	2,08
231126	QUITERIANA	7	0,0000	1,76	1,43
230370	CAUCAIA	8	0,0000	1,60	1,57
230440	FORTALEZA	8	0,0000	1,60	1,34
230765	MARACANAÚ	8	0,0000	1,60	1,86
230410	CRATEÚS	9	0,0000	1,62	1,86
230565	IPAPORANGA	9	0,0000	1,62	1,36
230100	AQUIRAZ	10	0,0000	1,28	0,77
230625	ITAITINGA	10	0,0000	1,28	1,26
230610	IRAUÇUBA	11	0,0000	1,25	1,03
230630	ITAPAGÉ	11	0,0000	1,25	1,23

APÊNDICE 2 – Municípios pertencentes ordenados por *clusters* dos coeficientes de incidência por 100.000 habitantes da LV, Ceará, 2011-2014

CÓDIGO IBGE	NOME DO MUNICÍPIO	CLUSTER	p VALOR	RISCO DO CLUSTER	RISCO DO MUNICÍPIO
230050	ALCÂNTARAS	1	0,0000	3,54	2,34
230310	CARIRÉ	1	0,0000	3,54	1,78
230400	COREAÚ	1	0,0000	3,54	1,71
230435	FORQUILHA	1	0,0000	3,54	4,16
230450	FRECHEIRINHA	1	0,0000	3,54	5,95
230490	GROAÍRAS	1	0,0000	3,54	3,18
230790	MARTINÓPOLE	1	0,0000	3,54	3,54
230800	MASSAPÊ	1	0,0000	3,54	2,49
230820	MERUOCA	1	0,0000	3,54	1,73
230880	MORAÚJO	1	0,0000	3,54	2,44
230900	MUCAMBO	1	0,0000	3,54	2,66
230990	PACUJÁ	1	0,0000	3,54	1,82
231200	SANTANA DO ACARAÚ	1	0,0000	3,54	1,47
231280	SENADOR SÁ	1	0,0000	3,54	3,40
231290	SOBRAL	1	0,0000	3,54	6,48
231390	URUOCA	1	0,0000	3,54	1,88
230010	ABAIARA	2	0,0000	1,79	2,18
230190	BARBALHA	2	0,0000	1,79	2,18
230320	CARIRIAÇU	2	0,0000	1,79	1,29
230420	CRATO	2	0,0000	1,79	0,82
230430	FARIAS BRITO	2	0,0000	1,79	3,49
230480	GRANJEIRO	2	0,0000	1,79	0,31
230710	JARDIM	2	0,0000	1,79	1,05
230730	JUAZEIRO DO NORTE	2	0,0000	1,79	1,32
230830	MILAGRES	2	0,0000	1,79	2,11
230840	MISSÃO VELHA	2	0,0000	1,79	2,14
230920	NOVA OLINDA	2	0,0000	1,79	2,34
231110	PORTEIRAS	2	0,0000	1,79	1,42
231210	SANTANA DO CARIRI	2	0,0000	1,79	0,84
231400	VÁRZEA ALEGRE	2	0,0000	1,79	2,32
230230	BELA CRUZ	3	0,0000	2,67	2,19
230780	MARCO	3	0,0000	2,67	2,23
230890	MORRINHOS	3	0,0000	2,67	3,46
230125	ARARENDÁ	4	0,0000	2,22	1,85
230423	CROATÁ	4	0,0000	2,22	2,49
230580	IPU	4	0,0000	2,22	1,91
230590	IPUEIRAS	4	0,0000	2,22	1,67
230930	NOVA RUSSAS	4	0,0000	2,22	2,91

230365	CATUNDA	5	0,0000	1,65	1,30
230520	HIDROLÂNDIA	5	0,0000	1,65	0,56
231220	SANTA QUITÉRIA	5	0,0000	1,65	2,19
231395	VARJOTA	5	0,0000	1,65	2,48
230205	BARROQUINHA	6	0,0000	1,41	0,31
230260	CAMOCIM	6	0,0000	1,41	2,02
230390	CHAVAL	6	0,0000	1,41	0,79
230470	GRANJA	6	0,0000	1,41	2,52
230410	CRATEÚS	7	0,0111	1,19	1,14
230565	IPAPORANGA	7	0,0111	1,19	1,24

APÊNDICE 3 – Municípios pertencentes ordenados por *clusters* dos coeficientes de incidência por 100.000 habitantes da LV, Ceará, 2015-2018

CÓDIGO IBGE	NOME DO MUNICÍPIO	CLUSTER	p VALOR	RISCO DO CLUSTER	RISCO DO MUNICÍPIO
230050	ALCÂNTARAS	1	0,0000	2,34	1,23
230310	CARIRÉ	1	0,0000	2,34	1,82
230400	COREAÚ	1	0,0000	2,34	2,6
230435	FORQUILHA	1	0,0000	2,34	3,28
230450	FRECHEIRINHA	1	0,0000	2,34	4,68
230490	GROAÍRAS	1	0,0000	2,34	0,86
230790	MARTINÓPOLE	1	0,0000	2,34	2,08
230800	MASSAPÊ	1	0,0000	2,34	2,23
230820	MERUOCA	1	0,0000	2,34	0,59
230880	MORAÚJO	1	0,0000	2,34	1,86
230900	MUCAMBO	1	0,0000	2,34	4,00
231200	SANTANA DO ACARAÚ	1	0,0000	2,34	1,00
231280	SENADOR SÁ	1	0,0000	2,34	1,25
231290	SOBRAL	1	0,0000	2,34	2,63
231390	URUOCA	1	0,0000	2,34	1,86
230010	ABAIARA	2	0,0000	2,1	1,14
230190	BARBALHA	2	0,0000	2,1	2,73
230320	CARIRIAÇU	2	0,0000	2,1	1,51
230420	CRATO	2	0,0000	2,1	1,55
230430	FARIAS BRITO	2	0,0000	2,1	3,63
230480	GRANJEIRO	2	0,0000	2,1	0,00
230710	JARDIM	2	0,0000	2,1	1,44
230730	JUAZEIRO DO NORTE	2	0,0000	2,1	1,75
230830	MILAGRES	2	0,0000	2,1	1,55
230840	MISSÃO VELHA	2	0,0000	2,1	2,01
230920	NOVA OLINDA	2	0,0000	2,1	3,05
231110	PORTEIRAS	2	0,0000	2,1	1,71
231210	SANTANA DO CARIRI	2	0,0000	2,1	1,03
231400	VÁRZEA ALEGRE	2	0,0000	2,1	4,23
230230	BELA CRUZ	3	0,0000	2,14	2,63
230780	MARCO	3	0,0000	2,14	1,83
230130	ARARIPE	4	0,0000	1,83	1,89
231120	POTENGI	4	0,0000	1,83	1,02
230090	APUIARÉS	5	0,0000	1,41	1,58
230460	GENERAL SAMPAIO	5	0,0000	1,41	1,62

230610	IRAUÇUBA	5	0,0000	1,41	0,76
230630	ITAPAJÉ	5	0,0000	1,41	0,79
230640	ITAPIPOCA	5	0,0000	1,41	2,12
230837	MIRÁIMA	5	0,0000	1,41	2,13
231070	PENTECOSTE	5	0,0000	1,41	0,97
231260	SANO LUÍS DO CURU	5	0,0000	1,41	1,69
231335	TEJUÇUOCA	5	0,0000	1,41	1,15
231355	TURURU	5	0,0000	1,41	0,79
231375	UMIRIM	5	0,0000	1,41	1,89
231380	URUBURETAMA	5	0,0000	1,41	1,00
230423	CROATÁ	6	0,0000	1,71	2,12
230580	IPU	6	0,0000	1,71	1,38
230590	IPUEIRAS	6	0,0000	1,71	1,6

APÊNDICE 4 – Municípios pertencentes ordenados por *clusters* dos coeficientes de mortalidade (por 100.000 habitantes) da LV, Ceará, 2007-2010

CÓDIGO IBGE	NOME DO MUNICÍPIO	CLUSTER	p VALOR	RISCO DO CLUSTER	RISCO DO MUNICÍPIO
230720	JATI	1	0,0000	15,25	16,72
231060	PENAFORTE	1	0,0000	15,25	11,64
230075	AMONTADA	2	0,0000	7,82	0,00
230640	ITAPIPOCA	2	0,0000	7,82	0,00
230837	MIRAÍMA	2	0,0000	7,82	14,15
230890	MORRINHOS	2	0,0000	7,82	15,13
231170	RERIUTABA	3	0,0000	7,92	4,13
231395	VARJOTA	3	0,0000	7,92	11,26
230370	CAUCAIA	4	0,0000	3,34	3,26
230440	FORTALEZA	4	0,0000	3,34	1,70
230765	MARACANAÚ	4	0,0000	3,34	4,84
230040	AIUABA	5	0,0360	2,07	0,00
230150	ARNEIROZ	5	0,0360	2,07	0,00

APÊNDICE 5 – Municípios pertencentes ordenados por *clusters* dos coeficientes de mortalidade (por 100.000 habitantes) da LV, Ceará, 2011-2014

CÓDIGO IBGE	NOME DO MUNICÍPIO	CLUSTER	p VALOR	RISCO DO CLUSTER	RISCO DO MUNICÍPIO
230050	ALCÂNTARAS	1	0,0000	6,97	6,59
230310	CARIRÉ	1	0,0000	6,97	0,00
230435	FORQUILHA	1	0,0000	6,97	11,71
230490	GROAÍRAS	1	0,0000	6,97	8,84
230900	MUCAMBO	1	0,0000	6,97	11,98
230990	PACUJÁ	1	0,0000	6,97	0,00
231170	RERIUTABA	1	0,0000	6,97	4,90
231290	SOBRAL	1	0,0000	6,97	4,13
231395	VARJOTA	1	0,0000	6,97	2,48
230060	ALTANEIRA	2	0,0000	5,88	0,00
230430	FARIAS BRITO	2	0,0000	5,88	3,62
230920	NOVA OLINDA	2	0,0000	5,88	11,84
231400	VÁRZEA ALEGRE	2	0,0000	5,88	6,72
230125	ARARENDÁ	6	0,0000	6,08	5,28
230590	IPUEIRAS	6	0,0000	6,08	6,72
230930	NOVA RUSSAS	6	0,0000	6,08	5,28
230250	BREJO SANTO	8	0,0000	4,88	4,64
230710	JARDIM	8	0,0000	4,88	6,32
231110	PORTEIRAS	8	0,0000	4,88	3,11
231010	PALMÁCIA	9	0,0000	6,85	6,85
231040	PARAMOTI	14	0,0000	5,67	5,67
230800	MASSAPÉ	19	0,0000	4,51	4,51
230428	EUSÉBIO	20	0,0000	2,21	4,13
230495	GUAIÚBA	20	0,0000	2,21	3,62
230523	HORIZONTE	20	0,0000	2,21	1,60
230625	ITAITINGA	20	0,0000	2,21	0,00
230765	MARACANAÚ	20	0,0000	2,21	2,23
230970	PACATUBA	20	0,0000	2,21	1,35
230210	BATURITÉ	23	0,0000	4,00	4,00
230260	CAMOCIM	24	0,0000	4,00	4,00
231335	TEJUÇUOCA	25	0,0000	4,00	4,00
231320	TAMBORIL	26	0,0000	3,74	3,74
230423	CROATÁ	29	0,0003	3,23	3,23
230830	MILAGRES	30	0,0009	3,11	3,11
230425	CRUZ	32	0,0029	2,98	2,98
231200	SANT. ACARAÚ	33	0,0231	2,73	2,73
230540	ICÓ	36	0,7960	2,10	2,10
230840	MISSÃO VELHA	37	1,0000	1,73	1,73
231220	SANTA QUITÉRIA	38	1,0000	1,73	1,73
231240	S. G. AMARANTE	39	1,0000	1,73	1,73

APÊNDICE 6 – Municípios pertencentes ordenados por *clusters* dos coeficientes de mortalidade por 100.000 habitantes da LV, Ceará, 2015-2018

CÓDIGO IBGE	NOME DO MUNICÍPIO	CLUSTER	p VALOR	RISCO DO CLUSTER	RISCO DO MUNICÍPIO
230010	ABAIARA	1	0,0000	8,64	0,00
230250	BREJO SANTO	1	0,0000	8,64	7,27
230720	JATI	1	0,0000	8,64	16,72
230830	MILAGRES	1	0,0000	8,64	8,99
231110	PORTEIRAS	1	0,0000	8,64	4,83
230080	ANTONINA DO NORTE	2	0,0000	3,34	0,00
230160	ASSARÉ	2	0,0000	3,34	8,32
230330	CARIRÉ	2	0,0000	3,34	3,32
230430	FARIAS BRITO	2	0,0000	3,34	6,37
230740	JUCÁS	2	0,0000	3,34	0,00
231190	SABOIRO	2	0,0000	3,34	4,07
231325	TARRAFAS	2	0,0000	3,34	0,00
230420	CRATO	3	0,0000	3,67	2,82
230730	JUAZEIRO DO NORTE	3	0,0000	3,67	0,73
230030	ACOPIARA	4	0,0000	2,67	3,19
230550	IGUATU	4	0,0000	2,67	0,36
230950	ORÓS	4	0,0000	2,67	4,07
231135	QUIXELÔ	4	0,0000	2,67	2,82
230280	CANINDÉ	5	0,0226	2,15	1,58
230300	CARIDADE	5	0,0226	2,15	2,69

APÊNDICE 7 – Municípios pertencentes ordenados por *clusters* de letalidade da LV, Ceará, 2007-2010

CÓDIGO IBGE	NOME DO MUNICÍPIO	CLUSTER	p VALOR	RISCO DO CLUSTER	RISCO DO MUNICÍPIO
230720	JATI	1	0,0000	15,25	16,72
231060	PENAFORTE	1	0,0000	15,25	11,64
230075	AMONTADA	2	0,0000	7,82	0,00
230640	ITAPIPOCA	2	0,0000	7,82	0,00
230837	MIRAÍMA	2	0,0000	7,82	14,15
230890	MORRINHOS	2	0,0000	7,82	15,13
231170	RERIUTABA	3	0,0000	7,92	4,13
231395	VARJOTA	3	0,0000	7,92	11,26
230370	CAUCAIA	4	0,0000	3,34	3,26
230440	FORTALEZA	4	0,0000	3,34	1,70
230765	MARACANAÚ	4	0,0000	3,34	4,84
230040	AIUABA	5	0,0360	2,07	0,00
230150	ARNEIROZ	5	0,0360	2,07	0,00

APÊNDICE 8 – Municípios pertencentes ordenados por *clusters* de letalidade da LV, Ceará, 2011-2014

CÓDIGO IBGE	NOME DO MUNICÍPIO	CLUSTER	p VALOR	RISCO DO CLUSTER	RISCO DO MUNICÍPIO
230050	ALCÂNTARAS	1	0,0000	6,97	6,59
230310	CARIRÉ	1	0,0000	6,97	0,00
230435	FORQUILHA	1	0,0000	6,97	11,71
230490	GROAÍRAS	1	0,0000	6,97	8,84
230900	MUCAMBO	1	0,0000	6,97	11,98
230990	PACUJÁ	1	0,0000	6,97	0,00
231170	RERIUTABA	1	0,0000	6,97	4,90
231290	SOBRAL	1	0,0000	6,97	4,13
231395	VARJOTA	1	0,0000	6,97	2,48
230060	ALTANEIRA	2	0,0000	5,88	0,00
230430	FARIAS BRITO	2	0,0000	5,88	3,62
230920	NOVA OLINDA	2	0,0000	5,88	11,84
231400	VÁRZEA ALEGRE	2	0,0000	5,88	6,72
230125	ARARENDÁ	3	0,0000	6,08	5,28
230590	IPUEIRAS	3	0,0000	6,08	6,72
230930	NOVA RUSSAS	3	0,0000	6,08	5,28
230250	BREJO SANTO	4	0,0000	4,88	4,64
230710	JARDIM	4	0,0000	4,88	6,32
231110	PORTEIRAS	4	0,0000	4,88	3,11
230428	EUSÉBIO	5	0,0000	2,21	4,13
230495	GUAIÚBA	5	0,0000	2,21	3,62
230523	HORIZONTE	5	0,0000	2,21	1,60
230625	ITAITINGA	5	0,0000	2,21	0,00
230765	MARACANAÚ	5	0,0000	2,21	2,23
230970	PACATUBA	5	0,0000	2,21	1,35

APÊNDICE 9 – Municípios pertencentes ordenados por *clusters* de letalidade da LV, Ceará, 2011-2014

CÓDIGO IBGE	NOME DO MUNICÍPIO	CLUSTER	p VALOR	RISCO DO CLUSTER	RISCO DO MUNICÍPIO
230050	ALCÂNTARAS	1	0,0000	2,34	1,23
230310	CARIRÉ	1	0,0000	2,34	1,82
230400	COREAÚ	1	0,0000	2,34	2,60
230435	FORQUILHA	1	0,0000	2,34	3,28
230450	FRECHEIRINHA	1	0,0000	2,34	4,68
230490	GROÁIRAS	1	0,0000	2,34	0,86
230790	MARTINÓPOLE	1	0,0000	2,34	2,08
230800	MASSAPÊ	1	0,0000	2,34	2,23
230820	MERUOCA	1	0,0000	2,34	0,59
230880	MORAÚJO	1	0,0000	2,34	1,86
230900	MUCAMBO	1	0,0000	2,34	4,00
231200	SANTANA DO ACARAÚ	1	0,0000	2,34	1,00
231280	SENADOR SÁ	1	0,0000	2,34	1,25
231290	SOBRAL	1	0,0000	2,34	2,63
231390	URUOCA	1	0,0000	2,34	1,86
230010	ABAIARA	2	0,0000	2,10	1,14
230190	BARBALHA	2	0,0000	2,10	2,73
230320	CARIRIA	2	0,0000	2,10	1,51
230420	CRATO	2	0,0000	2,10	1,55
230430	FARIAS BRITO	2	0,0000	2,10	3,63
230480	GRANJEIRO	2	0,0000	2,10	0,00
230710	JARDIM	2	0,0000	2,10	1,44
230730	JUAZEIRO DO NORTE	2	0,0000	2,10	1,75
230830	MILAGRES	2	0,0000	2,10	1,55
230840	MISSÃO VELHA	2	0,0000	2,10	2,01
230920	NOVA OLINDA	2	0,0000	2,10	3,05
231110	PORTEIRAS	2	0,0000	2,10	1,71
231210	SANTANA DO CARIRI	2	0,0000	2,10	1,03
231400	VÂRZEA ALEGRE	2	0,0000	2,10	4,23
230230	BELA CRUZ	3	0,0000	2,14	2,63
230780	MARCO	3	0,0000	2,14	1,83
230890	MORRINHOS	3	0,0000	2,14	1,87
230130	ARARIPE	4	0,0000	1,83	1,89
231120	POTENGI	4	0,0000	1,83	1,02
230090	APUIARÉS	5	0,0000	1,41	1,58
230460	GENERAL SAMPAIO	5	0,0000	1,41	1,62
230610	IRAUÇUBA	5	0,0000	1,41	0,76

230630	ITAPAJÉ	5	0,0000	1,41	0,79
230640	ITAPIPOCA	5	0,0000	1,41	2,12
230837	MIRAÍMA	5	0,0000	1,41	2,13
231070	PENTECOSTE	5	0,0000	1,41	0,97
231260	SÃO LUÍS DO CURU	5	0,0000	1,41	1,69
231335	TEJU	5	0,0000	1,41	1,15
231355	TURURU	5	0,0000	1,41	0,79
231375	UMIRIM	5	0,0000	1,41	1,89
231380	URUBURETAMA	5	0,0000	1,41	1,00
230423	CROAT'	6	0,0000	1,71	2,12
230580	IPU	6	0,0000	1,71	1,38
230590	IPUEIRAS	6	0,0000	1,71	1,60

APÊNDICE 10 – Comprovante de aceitação da publicação de artigo

23/01/2020

Manuscriptos do ScholarOne

Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo

Carta de decisão (RIMTSP 2019 0075.R2)

A partir de: revimitsp@usp.br

Para: fcoroger@hotmail.com

CC:

Sujeito: Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo - Decisão sobre o manuscrito ID RIMTSP-2019-0075.R2

Corpo: 18 Dec 2019

Prezado professor Cavalcante:

É um prazer aceitar o seu manuscrito intitulado "LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, TEMPORATIVOS E ESPACIAIS NO NORDESTE DO BRASIL, 2003-2017" em sua forma atual para publicação na Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. Os comentários dos revisores que revisaram seu manuscrito estão incluídos no rodapé desta carta.

Obrigado pela sua excelente contribuição. Esperamos ansiosamente suas contribuições contínuas ao Jornal.

Genlilmente,

Thelma Suely Okay, MD
Editor-in-Chief

Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo

Entire ScoreSheet:
Avaliador: 1

Recomendação: Aceitar

Comentários:
Os autores aceitaram todas as minhas sugestões.

Perguntas adicionais:
O manuscrito contém informações novas e significativas para justificar a publicação?: Sim

O Resumo (Resumo) descreve de forma clara e precisa o conteúdo do artigo?: Sim

O problema é significativo e afirmado de forma concisa?: Sim

Os métodos são descritos de maneira abrangente?: Sim

As interpretações e conclusões são justificadas pelos resultados?: Sim

É feita referência adequada a outros trabalhos no campo?: Sim

O idioma é aceitável?: Sim

Avalie a prioridade de publicação deste artigo (1 é a prioridade mais alta, 10 é a prioridade mais baixa): 5

Indique quaisquer conflitos de interesse que você tenha em relação à revisão deste documento (indique "nenhum" se isso não for aplicável) : Nenhum.

Classificação:

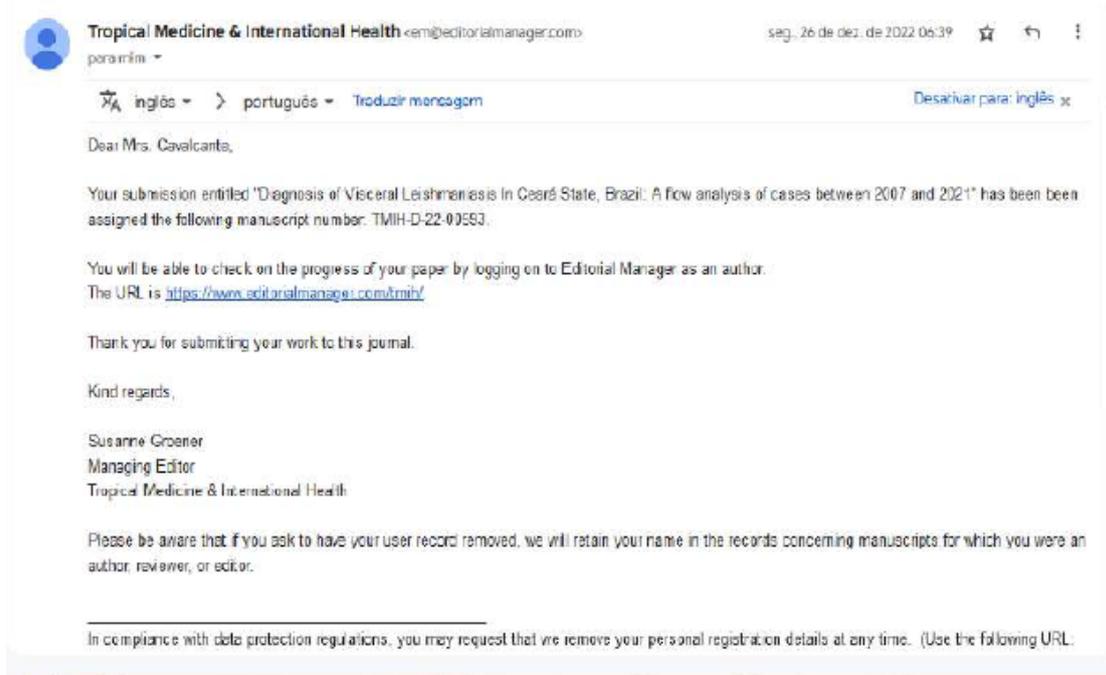
Interesse: 3.

Qualidade Média : 3.

Originalidade Média : 3. Média

Geral: 3. Média

APÊNDICE 11 – Comprovante de Submissão do Artigo "Diagnosis of Visceral Leishmaniasis In Ceará State, Brazil: A flow analysis of cases between 2007 and 2021"



APÊNDICE 12 – Certificado de Tradução do Artigo "Diagnosis of Visceral Leishmaniasis In Ceará State, Brazil: A flow analysis of cases between 2007 and 2021"



APÊNDICE 13 – Produção Científica (2019 – 2022)

Artigos Publicados

CAVALCANTE, K.K.S.; CAVALCANTE, F.R.A.; BOIGNY, R.N.; BORGES, K.M.O.; ALENCAR, C.H. Diagnosis of Visceral Leishmaniasis In Ceará State, Brazil: A flow analysis of cases between 2007 and 2021. **Tropical Medicine & International Health**, 2022.

Situação: Submetido em 26/12/2022.

CAVALCANTE, K.K.S.; ALMEIDA, C.P.; BOIGNY, R.N.; CAVALCANTE, F.R.A.; CORREIA, F.G.S.; FLORÊNCIO, C.M.G.D.; ALENCAR, C.H. 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**, v. 64, 2022.

Situação: Aceito em 04/07/2022.

CAVALCANTE, K.K.S.; BORGES, K.M.O.; CAVALCANTE, F.R.A.; CORREIA, F.G.S.; FLORÊNCIO, C.M.G.D.; ALENCAR, C.H. Epidemiological Aspects and High Magnitude of Human Visceral Leishmaniasis in Ceará, Northeast of Brazil, 2007-2021. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 55, 2022.

Situação: Aceito em 25/03/2022.

CAVALCANTE, K.K.S.; MORENO, J.D.O., NZUNDU, B.R., CAVALCANTE, F.R.A., FLORÊNCIO, C.M.G.D.; ALENCAR, C.H. Risk areas for Human Visceral Leishmaniosis 2007–2018: A temporal and spatial analysis in Ceará, Brazil. **Zoonoses and Public Health**, v. 68, n. 7, p. 794-802, 2021.

Situação: Aceito em 11/03/2021.

CAVALCANTE, F.R.A.; CAVALCANTE, K.K.S.; FLORÊNCIO, C.M.; MORENO, J.O.; CORREIA, F.G.S.; ALENCAR, C.H. Human visceral leishmaniasis: epidemiological, temporal and spacial aspects in Northeast Brazil, 2003-2017. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. São Paulo, v. 62, e12, 2020. DOI: [10.1590/S1678-9946202062012](https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062012).

Situação: Aceito em 18/12/2019.

SOUSA, C.R.S.; FEITOSA, M.C.R.; PINHEIRO, A.B.F.; CAVALCANTE, K.K.S. Aspectos epidemiológicos da hanseníase em um município nordestino do Brasil. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**. V. 32:9469, 2019. DOI:10.5020/18061230.2019.9469.

Situação: Aceito em 07/10/2019.

CAVALCANTE, K.K.S.; FLORÊNCIO, C.M.; MORENO, J.O.; CORREIA, F.G.S.; ALENCAR, C.H. Post-exposure human rabies prophylaxis: spatial patterns of inadequate procedures in Ceará - Brazil, 2007 to 2015. **Revista**

da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Vol.:52:e20190247: 2019.

DOI: 10.1590/0037-8682-0247-2019.

Situação: Aceito em 20/09/2019.

CAVALCANTE, K.K.S.; FLORÊNCIO, C.M.; ALENCAR, C.H. Atendimentos antirrâbicos pós-exposição: tendência temporal de sua prevalência no Ceará, de 2007 a 2015. **Cadernos Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, 27 (2): 182-194, 2019. DOI: 10.1590/1414-462X201900020289.

Situação: Aceito em 17/06/2019.

Participação e Trabalhos Apresentados em Eventos

CAVALCANTE, K.K.S.; FEITOZA, E.R.; MAGALHÃES, R.C.L.; D'ANGELO, S.M.; CAVALCANTE, F R A.; BOIGNY, R N; FEITOZA, A.R.; RODRIGUES,A.S.; ALENCAR, C.H. **Coinfecção Leishmaniose Visceral-HIV no estado do Ceará, Brasil: Aspectos Sociodemográficos, Clínicos e Laboratoriais**. In: 57º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia CHAGASLEISH, Belém/PA, 2022.

CAVALCANTE, K.K.S.; FEITOZA, E.R.; SENA, M.V.; CAVALCANTE, F R A.; BOIGNY, R N.; FLORÊNCIO, C .M.G.D; CORREIA, F.G.S.; ALENCAR, C.H. **Fatores Epidemiológicos e Clínicos Associados à Letalidade da Leishmaniose Visceral Humana no Ceará, Brasil, 2007 a 2018**. In: 57º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia CHAGASLEISH, Belém/PA, 2022.

CAVALCANTE, K.K.S.; FEITOZA, E.R.; SENA, M.V.; MAGALHÃES, R.C.L; CAVALCANTE, F R A.; BOIGNY, R N.; FLORÊNCIO, C .M.G.D; ALENCAR, C.H. **Melioidose: Cenário de uma Doença Infeciosa Emergente no estado do Ceará, Brasil, 2011 a 2021**. In: 57º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia CHAGASLEISH, Belém/PA, 2022.

CAVALCANTE, K.K.S.; FEITOZA, E.R.; SENA, M.V.; MAGALHÃES, R.C.L; D'ANGELO, S.M.; FEITOZA, A.R.; RODRIGUES,A.S.; ALENCAR, C.H. **Aspectos Epidemiológicos das Notificações de Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Ceará, 2007-2021**. In: 57º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia CHAGASLEISH, Belém/PA, 2022.

CAVALCANTE, K.K.S.; FEITOZA, E.R.; SENA, M.V.; MAGALHÃES, R.C.L; ARAÚJO-MELO, I.M.L; FEITOZA, A.R.; RODRIGUES,A.S.; ALENCAR, C.H. **Leptospirose no estado do Ceará, Brasil: Abordagem Descritiva e Temporal dos Aspectos Clínico-Epidemiológicos**. In: 57º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. XXVI Congresso da Sociedade

Brasileira de Parasitologia CHAGASLEISH, Belém/PA, 2022.

CAVALCANTE, K.K.S.; ALENCAR, C.H. **Características dos Atendimentos Antirrábicos Humanos Pós-exposição e seus Padrões Espaciais e Temporais no estado do Ceará, 2007 a 2015.** In: 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia CHAGASLEISH, Belo Horizonte/MG, 2019.

CAVALCANTE, K.K.S.; FLORÊNCIO, C.M.; CAVALCANTE, F.R.A.; DUARTE, N.F.H.; D'ANGELO, S.M.; ARAÚJO-MELO, I.M.L.; ALENCAR, C.H. **Coinfecção Leishmaniose Visceral-HIV: Aspectos Epidemiológicos e Clínico-laboratoriais no estado do Ceará, Brasil.** In: 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia CHAGASLEISH, Belo Horizonte/MG, 2019.

CAVALCANTE, K.K.S.; FLORÊNCIO, C.M.; MORENO, J.O.; BARROS, F.C.D.; D'ANGELO, S.M.; ARAÚJO-MELO, I.M.L.; ALENCAR, C.H. **Acidentes por Escorpiões no Estado do Ceará sob a Ótica da Epidemiologia.** In: 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia CHAGASLEISH, Belo Horizonte/MG, 2019.

ARAÚJO-MELO, I.M.L.; CAVALCANTE, K.K.S.; SOUZA, M.M.C.; D'ANGELO, S.M. **Atendimentos Antirrábicos Humanos: Perfil das Notificações no Ceará, 2007 a 2018.** In: 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia CHAGASLEISH, Belo Horizonte/MG, 2019.

Participação em Eventos, Bancas Examinadoras e Palestras/Aulas Ministradas

CAVALCANTE, F.R.A.; CAVALCANTE, K.K.S.; FLORÊNCIO, C.M.; ALENCAR, C.H. **Dinâmica Espacial da Incidência de Leishmaniose Visceral Humana no Estado do Ceará no Período de 2001 a 2018.** In: 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia CHAGASLEISH, Belo Horizonte/MG, 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PROFESSORA VISITANTE**, ministrando a aula intitulada "Interfaces da Vigilância Epidemiológica e Vigilância em Saúde Ambiental" na **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)**; Fortaleza/CE, Abril/ 2019.

Participação em Eventos, Bancas Examinadoras e Palestras/Aulas Ministradas

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PALESTRANTE**, da **IV Semana Pedagógica Discente da Faculdade de Veterinária da UECE – O Ensino da Saúde Única**, ministrando a Palestra “RAIVA: uma antropozoonose que merece vigilância”, Fortaleza/CE, dezembro/ 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **AVALIADORA** da **UNINASSAU**, integrante da banca examinadora do trabalho de conclusão de curso intitulado: “Cuidados de Enfermagem ao Idoso com Depressão”, Fortaleza/CE, dezembro/ 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **AVALIADORA** da **UNINASSAU**, integrante da banca examinadora do trabalho de conclusão de curso intitulado: “Cuidados de Enfermagem ao Idoso com Alzheimer”, Fortaleza/CE, dezembro/ 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **AVALIADORA** da **UNINASSAU**, integrante da banca examinadora do trabalho de conclusão de curso intitulado: “Fatores Relacionados à Não Aplicação do Protocolo de Cirurgia Segura pela Equipe de Enfermagem”, Fortaleza/CE, dezembro/ 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como Técnica Responsável pela Vigilância das Leishmanioses do estado do Ceará na **Oficina de Programação de Medicamentos Estratégicos para Tratamento das Leishmanioses e Toxoplasmose**, Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, Brasília/DF, novembro/ 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PALESTRANTE**, ministrando a aula intitulada “Contribuições da Epidemiologia na Vigilância em Saúde Ambiental” no Curso de Vigilância em Saúde Ambiental, da **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará**, Fortaleza/CE, novembro/ 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **AVALIADORA**, do **I Congresso Integrado Unichristus**, avaliando Resumo - Programa de Iniciação Científica/GEP - Unichristus e Resumo - Produto Técnico - Programa de Monitoria/GEP - Unichristus e Área(s) Temática(s) Medicina, Fortaleza/CE, outubro/ 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **AVALIADORA**, do **I CONGRESSO MARANHENSE DE MICROBIOLOGIA/ IV SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA DO CESC-UEMA**, Caxias/MA, junho/ 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PALESTRANTE**, ministrando a Palestra “RAIVA: uma antropozoonose que merece vigilância” no I

Participação em Eventos, Bancas Examinadoras e Palestras/Aulas Ministradas

CONGRESSO MARANHENSE DE MICROBIOLOGIA/ IV SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA DO CESC-UEMA “Discutindo a microbiologia no contexto da saúde pública”, Caxias/MA, junho/ 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PALESTRANTE** e **FACILITADORA**, ministrando o Minicurso “Epidemiologia e Controle da Raiva Silvestre” no **I CONGRESSO MARANHENSE DE MICROBIOLOGIA/ IV SEMINÁRIO DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA DO CESC-UEMA** “Discutindo a microbiologia no contexto da saúde pública”, Caxias/MA, junho/ 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PALESTRANTE**, ministrando a aula intitulada “Vigilância da Raiva Humana” no **Curso de Graduação em Enfermagem do Centro Universitário Ateneu (UNIATENEU)**, Fortaleza/CE, fevereiro/ 2019.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PROFESSORA VISITANTE**, ministrando a aula intitulada “Vigilância Epidemiológica” na **FADAM**; Fortaleza/CE, Fevereiro/ 2020.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PROFESSORA VISITANTE**, ministrando a aula intitulada “Bioestatística” no Curso de Residência em Saúde Coletiva da **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)**; Fortaleza/CE, Março/ 2020.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PROFESSORA VISITANTE**, ministrando a aula intitulada “Saúde Pública e Fundamentos do Sistema Único de Saúde” na **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)**; Fortaleza/CE, Maio/ 2020.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PROFESSORA VISITANTE**, preparando material pedagógico e ministrando aulas no “Curso de Noções Básicas de Vigilância em Saúde” na **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)**; Fortaleza/CE, Junho/ 2020.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PROFESSORA VISITANTE**, ministrando a aula intitulada “Vigilância em Saúde” na **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)**; Fortaleza/CE, Agosto/ 2020.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PROFESSORA VISITANTE**, ministrando a aula intitulada “Resposta às Emergências em Saúde Pública” na **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)**; Fortaleza/CE, Outubro/ 2020.

Participação em Eventos, Bancas Examinadoras e Palestras/Aulas Ministradas

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PALESTRANTE**, ministrando a aula intitulada “Passo 8 da Investigação de Surtos – Formulação de Hipóteses” na **Associação Brasileira de Epidemiologistas de Campo (ProEpi)**; Brasília, Novembro/ 2020.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PROFESSORA VISITANTE**, ministrando a aula intitulada “Ferramentas de Análises e Apresentação de Dados” na **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)**; Fortaleza/CE, Março/ 2021.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PALESTRANTE**, ministrando a aula intitulada “Vigilância da Leishmaniose Visceral” no Curso de Medicina Veterinária, do **Centro Universitário Inta (UNINTA)**; Sobral/CE, Agosto/ 2021.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **COMISSÃO ORGANIZADORA E CIENTÍFICA** do “**Congresso Epi 2021**”, Fortaleza/CE, Dezembro/ 2022.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PROFESSORA VISITANTE**, ministrando a aula intitulada “Epidemiologia e Indicadores de Saúde” na **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)**; Fortaleza/CE, Outubro/ 2021.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PROFESSORA VISITANTE**, ministrando a aula intitulada “Contribuições da Epidemiologia na Vigilância Entomológica” na **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)**; Fortaleza/CE, Março/ 2022.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PALESTRANTE**, ministrando a aula intitulada “Vigilância Epidemiológica: Um Desafio Apaixonante” na **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)**; Fortaleza/CE, Maio/ 2022.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **PROFESSORA VISITANTE**, preparando material pedagógico e ministrando aulas no “Curso de Vigilância e Controle das Doenças Antropozoonóticas” na **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)**; Fortaleza/CE, Agosto/ 2022.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **COMISSÃO ORGANIZADORA E CIENTÍFICA** do “**Encontro Estadual de Vigilância em Saúde**”, da **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP)** e **Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA)**; Fortaleza/CE, Dezembro/ 2022.

Participação em Tutorias

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **TUTORA** do Curso de Epidemiologia de Campo Aplicada aos Serviços de Saúde – EpiSUS Fundamental, da **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP) e Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA)**; Fortaleza/CE, Turmas em 2019 e 2020.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **TUTORA** do Curso de Epidemiologia de Campo Aplicada aos Serviços de Saúde – EpiSUS Fundamental, da **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP) e Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA)**; Região Norte/CE, Turmas em 2021 e 2022.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **TUTORA** do Curso de Epidemiologia de Campo Aplicada aos Serviços de Saúde – EpiSUS Fundamental, da **Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará (ESP) e Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA)**; Região Sertão Central/CE, Turma em 2022.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **TUTORA** do Curso de Epidemiologia de Campo Aplicada aos Serviços de Saúde – EpiSUS Fundamental, **da Fiocruz e Ministério da Saúde**; Brasil, Turmas em 2021 e 2022.

CAVALCANTE, K.K.S. Participação como **ESPECIALIZANDA** do Curso de Epidemiologia de Campo Aplicada aos Serviços de Saúde – EpiSUS Intermediário, **da Fiocruz e Ministério da Saúde**; Brasil, Turma em 2022.

Produção de Relatórios e Informes Técnicos

CAVALCANTE, K.K.S. Nota Técnica: Tratamento das Leishmanioses. Publicada em 19.01.2023. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/NT_leishmaniose_20230119.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Leishmaniose Visceral. Publicado em 20.12.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/Boletim_LTA_20062022.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Leishmaniose Visceral. Publicado em 23.11.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do

Informe Técnico. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/Boletim-Epidemiologico-Leishmaniose-Visceral-23-11-2022.pdf>

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana. Publicado em 22.02.2021. Participação como Elaboradora e Revisora do Informe Técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/Boletim_LTA_20062022.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana. Publicado em 20.06.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do Informe Técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/Boletim_LTA_20062022.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Leishmaniose Visceral. Publicado em 17.12.2021. Participação como Elaboradora e Revisora do Informe Técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/BOLETIM_LV_2021_FINAL_KKC.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Leishmaniose Visceral. Publicado em 19.12.2021. Participação como Elaboradora e Revisora do Informe Técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/boletim_leishmaniose_20_12_2019.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Leishmaniose Visceral. Publicado em 07.12.2020. Participação como Elaboradora e Revisora do Informe Técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/boletim_epidemiologico_leishmaniose_visceral_n1_07122020.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Plano de ação para intensificação da vigilância e controle da leishmaniose visceral no Estado do Ceará. Publicado em 2020. Participação como Elaboradora e Revisora do Plano de Ação. ISBN: 978-65-86649-00-0. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/plano_estadual_leishmaniose_v2.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Plano de resposta rápida para prevenção, controle e manutenção da eliminação do sarampo no Ceará. 2. ed. Publicado em 25.10.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do Plano de Ação. ISBN: 978-65-86649-22-2. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2022/02/Plano-de-Resposta-Rapida-Sarampo_18_10_2022_14H.pptx.pdf

Produção de Relatórios e Informes Técnicos

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Hanseníase. Publicado em 17.01.2023. Participação como Elaboradora e Revisora do Informe Técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/boletim_epidemiologico_hanseniose_20230117.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Leptospirose. Publicado em 25.02.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do Informe Técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/boletim_leptospirose_250222.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim das Doenças Tropicais Negligenciadas. Publicado em 09.04.2021. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/BOLETIM_D_OENCAS_NEGLIGENCIADAS_Revisado_Final_09042021.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico dos Atendimentos Antirrábicos Humanos Pós-Exposição. Publicado em 27.12.2021. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/BOLETIM_D_OENCAS_NEGLIGENCIADAS_Revisado_Final_09042021.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico dos Acidentes Ofídicos. Publicado em 27.12.2021. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/Boletim_Acidentes_Ofidicos_2021.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Doença de Chagas. Publicado em 12.01.2021. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/boletim_doenca_de_chagas_20211201.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico das Doenças Imunopreveníveis. Publicado em 12.04.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/boletim_doenças_imuno_12422.pdf

Produção de Relatórios e Informes Técnicos

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico das Doenças Diarreicas Agudas (DDA) e Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar (DTHA). Publicado em 26.12.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/BE_dda_dtha_26122022.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico do Registro de Câncer. Publicado em 20.09.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/Boletim_Epidemiologico_Registro_de_Cancer_20092022.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico de Mortalidade Prematura por Neoplasia Maligna da Mama. Publicado em 31.10.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/BOLETIM-EPIDEMIOLOGICO-MORTALIDADE-POR-CANCER-DE-MAMA_20102022_Revkkc.pptx-1-1.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Tuberculose. Publicado em 08.03.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/Boletim_Tuberculose_080322.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Sífilis. Publicado em 21.10.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/boletim_sifilis_21102022.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Sífilis. Publicado em 21.10.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/boletim_sifilis_21102022.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da Mortalidade Materna Associada à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por Covid-19. Publicado em 08.04.2021. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/Boletim_Epidemiologico_Mortalidade_Materna_08042021.pdf

Produção de Relatórios e Informes Técnicos

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico da HIV-Aids. Publicado em 01.12.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/Boletim_Epidemiologico_hiv aids_01122022.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Boletim Epidemiológico das Arboviroses Urbanas. Publicado em 31.10.2022. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/Boletim-Arboviroses-2022_-31-10-2022.pdf

CAVALCANTE, K.K.S. Nota Técnica: Orientações sobre o Novo Teste Rápido Imunocromatográfico para Leishmaniose Visceral. Publicada em 07.01.2020. Participação como Elaboradora e Revisora do informe técnico. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/NOTA-T%C3%89CNICA-NOVO-TR-LSH-Ab-ECO-Teste-LV_1_07_01_2020.pdf

8. ANEXOS

ANEXO 1 – Ficha de Notificação/ Investigação da Leishmaniose Visceral Humana (Frente)

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		LEISHMANIOSE VISCERAL		Nº			
CASO SUSPEITO: Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia. Todo indivíduo proveniente de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.									
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual					
	2	Agravado/doença		LEISHMANIOSE VISCERAL		Código (CID10)	3		
	4	UF	5	Município de Notificação		Código (IBGE)			
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7	Data dos Primeiros Sintomas			
Notificação Individual	8	Nome do Paciente				9		Data de Nascimento	
	10	(ou) Idade	1 - 1.ª a 4.ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1.º grau)	11	Sexo	M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12	Gestante	
	14	Escolaridade						13	Raça/Cor
	15	Número do Cartão SUS		16				Nome da mãe	
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência		Código (IRGF)	19	Distrito	
	20	Bairro		21		Logradouro (rua, avenida,...)		Código	
	22	Número	23		Complemento (apto, casa, ...)		24	Geo campo 1	
	25	Geo campo 2		26		Ponto de Referência		27	CEP
	28	(DDD) Telefone		29	Zona		1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	30	Pais (se residente fora do Brasil)
	Dados Complementares do Caso								
Antec. Epidem.	31	Data da Investigação		32				Ocupação	
	33								Manifestações Clínicas (sinais e sintomas)
Dados Clínicos	<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Emagrecimento <input type="checkbox"/> Aumento do Baço <input type="checkbox"/> Aumento do Fígado <input type="checkbox"/> Fraqueza <input type="checkbox"/> Tosse e/ou diarreia <input type="checkbox"/> Quadro infeccioso <input type="checkbox"/> Icterícia <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Palidez <input type="checkbox"/> Fenômenos hemorrágicos <input type="checkbox"/> Outros								
	34								Co - infecção HIV
Dados Labor. /Class. do caso	35			36		37			
	Diagnóstico Parasitológico			Diagnóstico Imunológico		Tipo de Entrada			
Tratamento	38		39		40				
	Data do Início do Tratamento		Droga Inicial Administrada		Peso				
			1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Fentamidina 4 - Anfotericina b lipossomal 5 - Outras 6 - Não Utilizada		41				
					Dose Prescrita em mg/kg/dia St. +5				
42								Nº Total de Ampolas Prescritas	
43								Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial	
								1 - Anfotericina b 2 - Anfotericina b lipossomal 3 - Outras 4 - Não se Aplica	

ANEXO 2 – Solicitação de isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

SOLICITAÇÃO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ – CEP/UFC/PROPEAQ**

Vimos, por meio deste documento, solicitar a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto de pesquisa intitulado: **“DINÂMICA DA TRANSMISSÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO CEARÁ: A RELAÇÃO ENTRE HOMEM, CÃO, VETOR E AMBIENTE”**, da pesquisadora principal KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE por ser fundamentada em dados secundários, sem identificação dos casos e sem adição de riscos aos participantes de pesquisas ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no projeto, acima citado, se comprometem individual e coletivamente a utilizar os dados provenientes dessa pesquisa apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Fortaleza, 16 de setembro de 2019.

Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante

Pesquisadora Principal

ANEXO 3 – Autorização institucional à realização de projeto de pesquisa

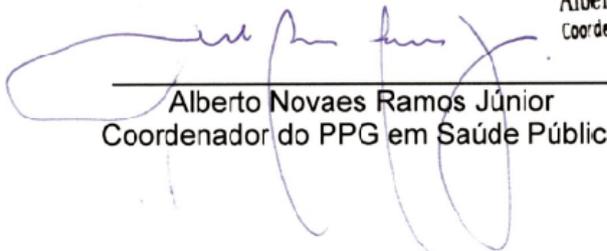


UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL À REALIZAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA

Declaro, para fins de comprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará-CEP/UFC/PROPESQ, que a Universidade Federal do Ceará dispõe de toda a infraestrutura necessária para realização da pesquisa intitulada **“DINÂMICA DA TRANSMISSÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO CEARÁ: A RELAÇÃO ENTRE HOMEM, CÃO, VETOR E AMBIENTE”** a ser realizada pela pesquisadora **KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE**.

Fortaleza, 16 de setembro de 2019.



Alberto Novaes Ramos Júnior
Coordenador do PPG em Saúde Pública

Alberto Novaes Ramos Júnior
Coordenador do PPG em Saúde Pública
PPGSP/FAMEDI/UFC

ANEXO 4 – Termo de compromisso para utilização de dados



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Os pesquisadores do projeto de pesquisa intitulado “**DINÂMICA DA TRANSMISSÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO CEARÁ: A RELAÇÃO ENTRE HOMEM, CÃO, VETOR E AMBIENTE**” comprometem-se a preservar a privacidade dos dados referentes aos casos confirmados e óbitos de Leishmaniose Visceral concordam e assumem a responsabilidade de que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. Comprometem-se, ainda, a fazer a divulgação das informações coletadas somente de forma anônima e que a coleta de dados da pesquisa somente será iniciada após aprovação do sistema CEP/CONEP.

Salientamos, outrossim, estarmos cientes dos preceitos éticos da pesquisa, pautados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Fortaleza, 16 de setembro de 2019.

Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante
Pesquisadora Principal

ANEXO 5 - Carta de anuência com autorização para coleta de dados



CARTA DE ANUÊNCIA

Eu, Alice Maria Correia Pequeno, Supervisora do Núcleo de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (NUCIT), da Coordenadoria da Gestão do Trabalho e da Educação em Saúde (CGTES), da Saúde do Estado do Ceará (SESA), autorizo a realização da pesquisa intitulada **“Dinâmica da Transmissão da Leishmaniose Visceral no Estado do Ceará: A relação entre homem, cão, vetor e ambiente”**, que tem como pesquisadora doutoranda Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante, sob a orientação do Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar da Universidade Federal do Ceará.

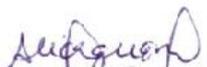
A pesquisa tem como objetivos geral analisar os fatores epidemiológicos e ecológicos associados à transmissão da LVH no estado do Ceará, no período de 2007 a 2018.

A coleta de dados será realizada na Coordenadoria de Vigilância em Saúde.

O período de coleta de dados será de outubro a novembro de 2019.

Os dados somente serão coletados após aprovação do projeto pela Sistema CEP/ CONEP.

Fortaleza, 22 de agosto de 2019.


Alice Maria Correia Pequeno
Supervisora do Núcleo de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - NUCIT
Coordenadoria da Gestão do Trabalho e da Educação em Saúde - CGTES
Secretaria da Saúde do Estado do Ceará - SESA

ANEXO 6 – Termo de autorização do responsável pelo setor onde foi realizada a pesquisa



TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELO SETOR ONDE SERÁ REALIZADA A PESQUISA

Eu, **DANIELE ROCHA QUEIROZ LEMOS**, coordenadora de Vigilância em Saúde (COVIG) tenho conhecimento do projeto de pesquisa intitulado "***Dinâmica da Transmissão da Leishmaniose Visceral no Estado do Ceará: A relação entre homem, cão, vetor e ambiente***", que tem como pesquisadora Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante, e sob orientação do Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar da Universidade Federal do Ceará (UFC).

A pesquisa tem como objetivo geral: Analisar os fatores epidemiológicos e ecológicos associados à transmissão da LVH no estado do Ceará, no período de 2007 a 2018. Específicos: Identificar os fatores socioeconômicos, demográficos, do reservatório canino, entomológicos e ambientais associados à incidência e à letalidade de LVH no estado do Ceará, no período de 2007 a 2018; identificar fatores associados aos agregados de municípios com maior incidência e letalidade LVH; analisar a correlação entre os casos confirmados de LVH e os fatores de risco associados à transmissão da doença no município de Fortaleza, caracterizando o ciclo ecoepidemiológico da dinâmica de transmissão local da doença.

A coleta de dados será mediante as fichas de notificação/investigação de LVH no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) disponíveis no Núcleo de Vigilância Epidemiológica, com exceção das variáveis: nome e endereço do paciente. Período 2007 a 2018. Núcleo de Vetores por meio dos dados da vigilância relacionados ao hospedeiro canino e ao vetor (flebotomíneos) serão provenientes das fichas de inquérito sorológico canino e de monitoramento entomológico. Período 2007 a 2018. O período de coleta será de outubro a novembro de 2019.

Fortaleza, 21 de agosto de 2019.


Daniele Rocha Queiroz Lemos
Coordenadora de Vigilância em Saúde

ANEXO 7 – Termo de autorização de fiel depositário



TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO

Eu, Daniele Rocha Queiroz Lemos, coordenadora da Vigilância em Saúde, fiel depositária da base de dados da instituição Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, situada em Fortaleza – Ceará, declaro que a pesquisadora Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante está autorizada a realizar nesta Instituição o projeto de pesquisa: “Dinâmica da transmissão da Leishmaniose Visceral no estado do Ceará: a relação entre homem, cão, vetor e ambiente”, cujo objetivo geral é avaliar os potenciais fatores de risco para a transmissão da Leishmaniose Visceral Humana (LVH), nos seus aspectos epidemiológicos e ecológicos, abordando a relação entre hospedeiro humano, reservatório canino, vetor e meio ambiente, no estado do Ceará, no período de 2007 a 2018. Adicionalmente, esse projeto consiste em analisar as fichas de notificação de LVH registradas no banco do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) estadual, no período de 2007 a 2018, com exceção das variáveis: nome e endereço do paciente e do Núcleo de Vetores dados de vigilância relacionados ao hospedeiro canino e ao vetor (flebotomíneos) serão provenientes das fichas de inquérito sorológico canino e de monitoramento entomológico. Período 2007 a 2018.

Ressalto que estou ciente de que serão garantidos os direitos, dentre outros assegurados pela resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde de Garantia da confidencialidade, do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo dos outros; emprego dos dados somente para fins previstos nesta pesquisa; retorno dos benefícios obtidos por meio deste estudo para as pessoas e a comunidade onde o mesmo foi realizado. Informo-lhe ainda, que a pesquisa somente será iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da Universidade Federal do Ceará, para garantir a todos os envolvidos os referenciais básicos da bioética, isto é, autonomia, não maleficência, benevolência e justiça.

Fortaleza, 21 de agosto de 2019.

(CARIMBO E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL)

Daniele Rocha Queiroz Lemos
Coordenadora de Vigilância em Saúde
COVIG/SESA

ANEXO 8 - Comprovante de envio do Projeto à Plataforma Brasil

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dinâmica da transmissão da Leishmaniose Visceral no estado do Ceará.

Pesquisador: KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE

Versão: 1

CAAE: 22/85819.6.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Saúde Comunitária

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 129214/2019

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Dinâmica da transmissão da Leishmaniose Visceral no estado do Ceará que tem como pesquisador responsável KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE, foi recebido para análise ética no CEP UFC - Universidade Federal do Ceará / PROPESQ-UFC em 01/10/2019 às 11:02.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430 275

UF: CE **Município:** FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO 9 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dinâmica da transmissão da Leishmaniose Visceral no estado do Ceará.

Pesquisador: KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22785819.6.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Saúde Comunitária

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.677.674

Apresentação do Projeto:

O presente estudo será organizado em quatro etapas de acordo com as especificidades do método, e serão descritas a seguir. Serão realizados estudo transversal descritivo (etapa 1) e estudo ecológico com abordagens espacial e temporal (etapas 2 e 3), além de um estudo de caso-coorte (etapa 4). As etapas 1, 2 e 3 serão por meio da coleta de dados secundários no período de 2007 a 2018, e a etapa 4 por meio da coleta de dados primários no ano de 2020.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar os fatores de risco para a transmissão da LVH, nos seus aspectos epidemiológicos e ecológicos no Ceará, de 2007 a 2018.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A maior parte do estudo será baseada em dados secundários do Sinan; entretanto, para minimizar os possíveis desconfortos ou constrangimentos (riscos) na etapa do inquérito epidemiológico, serão estabelecidos os devidos cuidados na elaboração do conteúdo e no modo de aplicação dos questionários aos participantes, obedecendo aos princípios da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade). Será apresentado um termo de consentimento livre e esclarecido aos participantes, sem identificação dos indivíduos.

Benefícios:

Estas informações fornecerão subsídios para a definição de áreas prioritárias, o planejamento, o

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.130-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comcp@ufc.br

Continuação do Parecer: 3.677.674

monitoramento e a alocação de recursos nas ações de vigilância e controle da LV no Ceará.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo importante e factível cuja hipótese é Considerando-se a importância e a necessidade de subsidiar as informações epidemiológicas e ações de vigilância e controle da LV, levanta-se a hipótese de que "os fatores socioeconômicos, demográficos, clínicos e ambientais estão relacionados entre si de uma forma diferenciada, a ponto de determinar a elevada incidência e manter agregados de municípios com maior risco para Leishmaniose Visceral no estado do Ceará".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_1435797.pdf	24/10/2019 08:09:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Doutorado Final CEP kkc out 19.pdf	24/10/2019 07:59:27	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito
Folha de Rosto	FolhadoRosto_Kollyn_CEP.pdf	23/09/2019 15:55:53	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_HSJ.pdf	18/09/2019 00:55:23	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_SESA.pdf	18/09/2019 00:51:21	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Autorizacao_SESA.pdf	18/09/2019 00:50:35	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermodeAssentimento.pdf	18/09/2019 00:37:51	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE.pdf	18/09/2019 00:37:17	KELLYN KESSIENE DE SOUSA	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3356-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 3.677.674

Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/09/2019 00:37:17	CAVALCANTE	Aceito
Outros	Termo_Compromisso_Utilizacao_Dados.pdf	18/09/2019 00:36:49	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito
Outros	Carta_Apreciacao.pdf	18/09/2019 00:35:30	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito
Orçamento	_ORCAMENTO.pdf	18/09/2019 00:33:45	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	18/09/2019 00:33:31	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_Projeto.pdf	18/09/2019 00:33:03	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Concordancia.pdf	18/09/2019 00:15:40	KELLYN KESSIENE DE SOUSA CAVALCANTE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 01 de Novembro de 2019

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (05)3366-0344

E-mail: comepe@ufc.br