

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Júlia Birnie Farias

**Análise espacial, temporal e espaço-temporal da taxa de incidência de Leishmaniose
Visceral, por Regiões Geográficas Imediatas do Brasil, de 2007 a 2020**

Rio de Janeiro

2023

Júlia Birnie Farias

**Análise espacial, temporal e espaço-temporal da taxa de incidência de Leishmaniose
Visceral, por Regiões Geográficas Imediatas do Brasil, de 2007 a 2020**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria de Fátima Rodrigues Pereira de Pina.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: Spatial, temporal and spatiotemporal analysis of the incidence rate of Visceral Leishmaniasis, by Immediate Geographic Regions of Brazil, from 2007 to 2020.

O presente trabalho foi realizado com apoio de Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) - Código de Financiamento 001.

F224a Farias, Júlia Birnie.
Análise espacial, temporal e espaço-temporal da taxa de incidência de Leishmaniose Visceral, por Regiões Geográficas Imediatas do Brasil, de 2007 a 2020 / Júlia Birnie Farias. -- 2023.
80 f. : mapas.

Orientadora: Maria de Fátima Rodrigues Pereira de Pina.
Dissertação (Mestrado Acadêmico em Epidemiologia em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.
Bibliografia: f. 75-79.

1. Leishmaniose Visceral. 2. Análise Espacial. 3. Análise Espaço-Temporal.
4. Epidemiologia. 5. Brasil. I. Título.

CDD 616.93640981

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Júlia Birnie Farias

**Análise espacial, temporal e espaço-temporal da taxa de incidência de Leishmaniose
Visceral, por Regiões Geográficas Imediatas do Brasil, de 2007 a 2020**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Aprovada em: 15 de fevereiro de 2023.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Renata de Saldanha da Gama Gracie Carrijo
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
em Saúde

Prof. Dr. Leonardo Soares Bastos
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Maria de Fátima Rodrigues Pereira de Pina (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2023

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por todas as graças alcançadas durante o período do mestrado.

À minha orientadora, Profa. Fátima Pina, por todo o conhecimento passado, pela confiança, generosidade e paciência.

Aos professores e funcionários da Escola Nacional de Saúde Pública, pela incansável dedicação, superando os desafios do ensino remoto.

À banca avaliadora, pelas contribuições na construção do trabalho.

À minha família e amigos próximos, por estarem comigo, serem apoiadores incondicionais das minhas escolhas e compreensíveis em minhas ausências.

Aos amigos feitos durante o mestrado, especialmente Christiano, Danillo, Denise, Lea, Thaynara e Selma.

À CAPES e FAPERJ, pelas bolsas de estudos.

Ó MAR SALGADO, quanto do teu sal.
São lágrimas de Portugal!
Por te cruzarmos, quantas mães choraram,
Quantos filhos em vão rezaram!
Quantas noivas ficaram por casar
Para que fosses nosso, ó mar!

VALEU A PENA? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena.
Quem quer passar além do Bojador
Tem que passar além da dor.
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu.
(PESSOA, 1934)

RESUMO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença infecciosa e sistêmica, considerada um grave problema de saúde pública. No Brasil, diversas epidemias urbanas foram observadas em diferentes cidades, sendo precedidas pela ocorrência da Leishmaniose Visceral Canina (LVC) e, associadas a determinantes sociais e ambientais. O estudo tem objetivado analisar a distribuição espacial, temporal e espaço-temporal da LV, nas Regiões Geográficas Imediatas, entre os anos de 2007 até 2020, com base em dados secundários das notificações dos casos da doença no SINAN. Análises considerando a variável tempo foram realizadas através de um modelo de regressão *Joinpoint*, para investigar tendência e um modelo proposto pelo *software* EPIPOI, para sazonalidade. Quanto ao espaço, foram feitas análises espaciais exploratórias onde foram apresentadas as taxas de incidência de LV, considerando-se o ponto de corte do Ministério da Saúde, e calculados os Índices Espaciais de Moran Globais e Locais, com as mesmas taxas. E, finalmente, para analisar espaço e tempo conjuntamente, empregou-se a estatística de varredura no espaço e no tempo de *Kulldorf* e *Nagarwalla*. As análises temporais apontaram tendência de diminuição da taxa de incidência no Brasil, nas regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste, manutenção das taxas no Nordeste e aumento no Sul, além disso, a proporção de coinfeção LV/HIV e a letalidade apresentaram tendência de aumento. As análises espaciais e espaço-temporais encontraram *cluster* espaciais e espaço-temporais nas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Norte e Sudeste, identificando-as como importantes áreas de transmissão da doença no Brasil. Portanto, reforçando que a LV não ocorre de forma aleatória no espaço e no tempo.

Palavras-chave: leishmaniose visceral; análise espacial; análise temporal; análise espaço-temporal; epidemiologia; Brasil.

ABSTRACT

Visceral Leishmaniasis (VL) is an infectious and systemic disease, considered a serious public health problem. In Brazil, several urban epidemics were observed in different cities, preceded by the occurrence of Canine Visceral Leishmaniasis (CVL) and associated with social and environmental determinants. The study aimed to analyze the spatial, temporal and spatio-temporal distribution of VL, in the Immediate Geographic Regions, between the years 2007 to 2020, based on secondary data from notifications of cases of the disease on SINAN. Analyzes considering the time variable were performed using a Joinpoint regression model, to investigate trends, and a model proposed by the EPIPOI software, for seasonality. As for space, exploratory analyzes were carried out in which VL incidence rates were adopted, considering the cutoff point of the Ministry of Health, and Global and Local Moran Spatial Indexes were calculated, with the same rates. And, finally, to analyze space and time together, Kulldorf and Nagarwalla's space and time scan statistics were used. Temporal analyzes showed a tendency for the incidence rate to decrease in Brazil, in the North, Midwest and Southeast regions, maintenance of rates in the Northeast and an increase in the South, in addition, the proportion of VL/HIV co-infection and lethality tending to increase. The spatial and spatiotemporal analyzes found spatial and spatiotemporal clusters in the Northeast, Midwest, North and Southeast regions, identifying them as important areas of disease transmission in Brazil. Therefore, reinforcing that VL does not occur randomly in space and time.

Keywords: visceral leishmaniasis; spatial analysis; temporal analysis; space-time analysis; epidemiology; Brazil.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Mapa das Regiões Geográficas Imediatas do Brasil (IBGE,2017).....	30
Quadro 1 –	Variáveis do estudo.....	32
Quadro 2 –	Síntese das Análises.....	37
Figura 2 –	Gráfico de tendência das Taxas de Incidência de LV.....	44
Figura 3 –	Análise de Sazonalidade da Taxa de Incidência de LV por 100.000 habitante, por Semana Epidemiológica, 2007-2020.....	45
Figura 4 –	Gráfico de tendência das Taxas de Incidência de LV, segundo sexo.....	48
Figura 5 –	Gráfico de tendência das Taxas de Incidência de LV, segundo coinfeção HIV.....	51
Figura 6 –	Gráfico de tendência das Taxas de Incidência de LV, segundo a letalidade.....	54
Figura 7 –	Taxas de Incidência de LV Padronizadas por idade e sexo, nas RGI, entre 2007 e 2020.....	57
Figura 8 –	Mapas LISA das taxas de Incidência de LV padronizadas por idade e sexo, nas RGI, entre os anos 2007 e 2020.....	60
Figura 9 –	Mapa contendo os clusters espaço-temporais, nas RGI, entre os anos 2007 e 2020.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Comparação das variáveis entre casos confirmados e descartados.....	41
Tabela 2 –	Resultados da Análise Temporal da Taxa de Incidência bruta de LV no Brasil e nas cinco regiões.....	43
Tabela 3 –	Análise exploratória dos dados segundo sexo.....	47
Tabela 4 –	Resultados da Análise Temporal da Taxa de Incidência de LV no Brasil, segundo sexo.....	48
Tabela 5 –	Análise exploratória dos dados segundo a coinfeção HIV.....	50
Tabela 6 –	Análise exploratória dos dados segundo a evolução do caso.....	53
Tabela 7 –	Resultados das análises de tendência temporal.....	55
Tabela 8 –	Valores do Índice Global de Moran da Taxa de Incidência de LV padronizada por idade e sexo.....	58
Tabela 9 –	Resultados da análise espaço-temporal.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC	<i>Avarage Anulal Percentage Change</i> (Variação Percentual Anual Média)
Aids	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
APC	<i>Anual Percentage Change</i> (Variação Percentual Anual)
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFMV	Conselho Federal de Medicina Veterinária
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DP	Desvio Padrão
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GAM	<i>Generalized Additive Model</i> (Modelo Aditivo Generalizado)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
Ipen	Instituto de Pathologia Experimental do Norte
LV	Leishmaniose Visceral
IIQ	Intervalo Inter-Quartil
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MS	Ministério da Saúde
NA	Não se Aplica
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
RGI	Região(ões) Geográfica(s) Imediata(s)
RR	Risco Relativo
SIG	Sistemas de Informações Geográficas
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	LEISHMANIOSE VISCERAL	16
2.2	AGENTE.....	17
2.3	LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA.....	17
2.4	LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA.....	18
2.5	VETOR.....	19
2.6	CICLO DE TRANSMISSÃO.....	19
2.7	DISTRIBUIÇÃO DA DOENÇA.....	20
2.8	ESTRATÉGIAS DE CONTROLE.....	21
2.9	ESTUDOS ECOLÓGICOS.....	21
3	JUSTIFICATIVA	24
4	PERGUNTA DE PESQUISA	26
5	OBJETIVOS	27
5.1	OBJETIVO GERAL.....	27
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
6	MATERIAIS E MÉTODOS	28
6.1	DESENHO DE ESTUDO E POPULAÇÃO.....	28
6.2	FONTE DOS DADOS.....	28
6.3	ÁREA DE ESTUDO.....	29
6.4	VARIÁVEIS E MEDIDAS.....	31
6.5	ANÁLISE EXPLORATÓRIA.....	33
6.6	ANÁLISE TEMPORAL.....	34
6.7	ANÁLISE ESPACIAL.....	35
6.8	ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL.....	36
7	ASPECTOS ÉTICOS	38
8	RESULTADOS	39
8.1	ANÁLISE EXPLORATÓRIA.....	39
8.2	ANÁLISE TEMPORAL	43
8.2.1	Análise Temporal de Tendência	43
8.2.2	Análise Temporal de Sazonalidade	45

8.2.3	Análise Temporal Segundo as Covariáveis.....	46
8.3	ANÁLISE ESPACIAL.....	56
8.4	ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL.....	61
9	DISCUSSÃO.....	63
10	CONCLUSÃO.....	74
	REFERÊNCIAS.....	75
	ANEXO A.....	80

APRESENTAÇÃO

Em 2013 ingressei no curso de Medicina Veterinária na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) em Santa Maria, Rio Grande do Sul. Durante a graduação realizei estágio de iniciação científica no Laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI), em projetos de pesquisas relacionados a doenças fúngicas que, em grande parte, são doenças potencialmente zoonóticas, portanto tendo relação direta com a Saúde Pública e a Epidemiologia. Concluí a graduação em 2018. Logo, em 2019 ingressei na Residência Integrada Multiprofissional em Saúde Coletiva na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), no município de Uruguaiana, Rio Grande do Sul. Durante a residência trabalhei em Estratégias Saúde da Família, no Laboratório Municipal e na Vigilância Ambiental em Saúde, onde foi oportunizado o contato com demandas referentes a diversas doenças zoonóticas e outros aspectos relacionados a saúde pública brasileira. Como Trabalho de Conclusão da Residência (TCR) elaborei um estudo ecológico intitulado “Análise espacial de Leishmaniose Visceral Canina (LVC) em Uruguaiana, Rio Grande do Sul, Brasil (2009-2019)”. Ao longo da residência surgiram muitas dúvidas e questões referentes a epidemiologia da Leishmaniose Visceral, principalmente na busca de alternativas para controle na população e implementação de políticas públicas voltadas para controle da doença no cão e, conseqüentemente, no homem. Essas experiências prévias estão incluídas no campo de estudos da Saúde Única, são base e fundamentam meu interesse no objeto de estudo da dissertação de mestrado.

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma importante doença tropical negligenciada, considerada um grave problema de saúde pública em expansão geográfica no Brasil e no mundo. São notificados, anualmente, 400.000 novos casos de LV e 50.000 mortes, no mundo (ABRANTES et al., 2018; BEZERRA et al., 2018), relatados majoritariamente no Brasil, Índia, Sudão do Sul, Sudão, Etiópia, Quênia e Somália (BRASIL, 2020). No Brasil concentram-se 96% das notificações da América Latina, sendo a maior parte no nordeste e centro-oeste brasileiro. Antigamente o nordeste concentrava o maior número de casos da doença humana, porém, a doença vem se distribuindo, já sendo relatada em 24 diferentes estados da nação (BRASIL, 2019; BRASIL, 2020) e epidemias urbanas têm sido observadas em diversas cidades (BEZERRA et al., 2018; HARHAY et al., 2011; TOLEDO et al., 2017)

A doença é causada pelo protozoário *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* que tem ciclo complexo envolvendo um inseto, o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, principal vetor da doença no Brasil, e o cão (*Canis familiaris*), que além de ser acometido pela doença, é o principal reservatório no domicílio e peridomicílio (BRASIL, 2019; LUZ et al., 2021). Também está relacionada a questões sociais, econômicas e de ocupação desordenada do território, sendo a pobreza e condições precárias de habitação, fatores de risco condicionantes para a doença, uma vez que o vetor é dependente de matéria orgânica para sua multiplicação, além de serem agravantes para outras questões de saúde (ABRANTES et al., 2018; FIGUEIREDO et al., 2017).

Em humanos, a apresentação clínica envolve febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia, hepatoesplenomegalia e anemia, dentre outras, e quando não tratada leva a óbito em 90% dos casos. Os principais grupos de risco são crianças e idosos (BRASIL, 2019), e indivíduos com comorbidades, principalmente coinfeção HIV/aids (SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017). Nos cães apresenta-se com febre irregular, apatia, emagrecimento, descamação furfurácea e úlceras na pele – em geral no focinho, orelhas e extremidades –, conjuntivite, paresia do trem posterior, fezes sanguinolentas e crescimento exagerado das unhas, e leva a óbito (BRASIL, 2019). O cão torna-se um reservatório eficaz, pois apresenta grande quantidade de formas amastigotas na pele, tornando-se uma fonte de infecção próxima ao ser humano, principalmente quando relacionado a ausência de medidas de proteção, como a coleira repelente. Sabe-se que o aumento do número de casos na população canina é fator preditivo do aumento da incidência humana, sendo considerado sentinela (BELO

et al., 2013; TEIXEIRA-NETO et al., 2014; WERNECK, 2014; BRASIL, 2020; NUNES et al., 2018).

Os estudos epidemiológicos ecológicos têm como objetivo descrever a distribuição de uma doença ou fenômeno em uma população, gerar hipóteses etiológicas e avaliar resultados de intervenções. As medidas geradas por esse tipo de estudo objetivam comparar eventos no espaço e no tempo, de acordo com o delineamento empregado. Possuem algumas limitações por utilizar medidas agregadas, o que pode dificultar a interpretação dos resultados. Entretanto, são de baixo custo, rápida execução e possibilitam incorporar importantes variáveis para a maior compreensão dos determinantes associados às doenças, como indicadores socioeconômicos e ambientais (MEDRONHO, R. A. et al, 2011).

Os Sistemas de Informações Geográficas (SIG) são utilizados em estudos ecológicos pois possibilitam a análise de dados e informações referentes à dinâmica espacial da doença e fatores de risco associados, auxiliando na compreensão do processo de transmissão resultante da organização socio-territorial, podendo inclusive apontar áreas a serem consideradas de maior relevância e magnitude (TOLEDO et al., 2017). Um estudo realizado em Teresina, Piauí, aponta a carência de estudos que avaliem a relação entre características de uso e cobertura do solo e a distribuição espacial da LV no contexto brasileiro, que pode ser devido à complexidade da técnica e a dificuldade de implementação em nível nacional. O estudo também reforça que a urgência na identificação de fatores ambientais associados à LV canina pela utilidade na delimitação preditiva de áreas sob maior risco para LV humana (FIGUEIREDO et al., 2017), uma vez que a infecção canina costuma preceder a ocorrência de casos humanos (BELO et al., 2013a; BRUHN et al., 2018; WERNECK, 2014).

Metodologias de análise temporal de eventos também são empregados nos estudos ecológicos, pois baseiam suas análises na distribuição dos eventos no tempo (MEDRONHO, R. A. et al, 2011). Para explicar as premissas desse tipo de estudo, pode-se fazer uma analogia entre análise temporal e teoria musical, onde compara-se a sequência de eventos que dão a tendência (crescente, decrescente ou estacionária) das séries temporais, com o conceito de melodia musical, que é a sequência de sons organizados de modo a fazer sentido musical. Também pode-se comparar a associação com algum evento encontrada nos resultados da análise temporal, com a harmonia musical, pois trata-se da combinação de sons e instrumentos com a melodia. As repetições dos eventos de forma organizada no tempo são chamadas de sazonalidade, e podem ser comparadas com o ritmo musical, e, finalmente, o conceito de ruído, que em estudos epidemiológicos é entendido como variação aleatória da medida, a qual se manifesta visualmente na forma de rugosidade nas linhas dos gráficos de séries temporais e

propicia perturbações na percepção de tendências, associações e variação sazonal ou cíclica, e na música é visto como um som que perturba a percepção dos outros sons (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

A análise espacial descritiva possui dificuldade de incorporar na sua metodologia a variável tempo, pois se limitam a um plano bidimensional-unitemporal, sendo necessária a construção de vários mapas para retratar uma variação multitemporal. Uma alternativa à essa limitação, é a utilização da técnica de varredura espaço-temporal, do software SatScan, que tem o objetivo de encontrar *clusters* espaço-temporais, bem como sua significância estatística (KULLDORF, 1997).

Por ser uma doença de importância nacional, é fundamental que estudos epidemiológicos sejam realizados para melhor compreensão da dinâmica da enfermidade. O Brasil possui características climáticas e geográficas distintas nas diferentes regiões, portanto, estudos que tenham como parte de sua metodologia, a compreensão da dinâmica espacial e temporal das doenças são fundamentais para embasar políticas públicas de controle e mitigação das doenças, e particularmente dessa zoonose que possui dependência do ambiente no seu ciclo e manutenção.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura para esse trabalho foi realizada em duas bibliotecas virtuais, a BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e o Pubmed, utilizando-se a seguinte chave de busca: (Leish*) AND (spatial) AND (temporal) AND ((Brasil) OR (Brazil)). Na BVS foram encontrados 103 artigos e no Pubmed 52, totalizando 155 artigos. Após leitura dos títulos e resumos, foram excluídos os artigos repetidos e os que não estavam diretamente relacionados com o tema do trabalho, restando 46 artigos. Para leitura na íntegra, foram selecionados os 15 primeiros artigos da busca bibliográfica, por ordem cronológica e com disponibilidade de livre acesso, para leitura na íntegra. Além dos artigos, foram incluídas a leitura dos capítulos referentes ao desenho de estudo ecológico dos livros Epidemiologia (MEDRONHO, R. A. et al, 2011) e Epidemiologia Moderna (ROTHMAN, K. J. et al, 2011), os artigos referentes às análises (espaciais, temporais e espaço-temporais) empregadas no trabalho, os manuais do ministério da saúde que possuem protocolos ou orientações acerca da Leishmaniose Visceral, o Guia de bolsa da Leishmaniose Visceral do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), e artigos encontrados nas referências dos 15 textos empregados.

2.1 LEISHMANIOSE VISCERAL

A Leishmaniose Visceral (LV) é classificada como zoonose e também considerada uma doença tropical negligenciada, que nas últimas duas décadas está em reemergência, sendo um grave problema de saúde pública (ALMEIDA et al., 2020a; BEZERRA et al., 2018; BRAZ et al., 2021; RIBEIRO et al., 2021). A doença está em expansão geográfica e apresenta padrões não aleatórios de dispersão no Brasil (DE AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLI-NETO, 2019). Além disso, está fortemente relacionada com questões sociais e econômicas, tendo maior ocorrência em locais relacionados com pobreza e precárias condições de habitação. A complexidade da dinâmica da doença está diretamente relacionada com o ciclo de transmissão da mesma, que é dependente de um vetor e um hospedeiro não humano para manutenção e multiplicação no ambiente, e também de características ambientais favoráveis (ABRANTES et al., 2018; BRASIL, 2020b; FIGUEIREDO et al., 2017).

2.2 AGENTE

Faz parte do grupo de doenças causadas pelo protozoário do gênero *Leishmania*, que foi identificado pela primeira vez por Migone, em 1913 no Paraguai, em um indivíduo que havia trabalhado na construção de uma via-férrea que ligava São Paulo a Corumbá, no Mato Grosso do Sul, que apresentava um quadro febril, nomeando o parasita como *Leishmania migonei*. No Brasil, o primeiro a identificar o agente foi Penna, que diagnosticou 41 casos da de LV em fragmentos de fígados provenientes de crianças do Nordeste e Norte, enquanto investigava Febre Amarela (RANCAN et al., 2020). Com base nos achados de Penna e com o objetivo de investigar a real ocorrência da LV no Brasil, em 1936 foi fundado o Instituto de Pathologia Experimental do Norte (Ipen) em Belém no Pará, que serviu como base para a pesquisa de Evandro Chagas e colaboradores. Com as informações coletadas, publicaram um relatório com resultados das primeiras pesquisas sobre a doença, onde foram pontuadas questões sobre a epidemiologia, patogenia, forma de transmissão e apresentação clínica da doença, e o parasita causador da doença foi nomeado como *Leishmania chagasi* (SILVEIRA et al., 2016).

Após revisão taxonômica do gênero, a terminologia atual utilizada para referir-se ao agente causador da LV, portanto, é o protozoário do gênero *Leishmania*, sendo a denominação subespecífica *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi*. Esse protozoário pode acometer mamíferos domésticos e silvestres, considerados potenciais reservatórios da doença (BRASIL, 2020b, 2019; SILVEIRA et al., 2016).

2.3 LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

A Leishmaniose Visceral trata-se de uma importante enfermidade parasitária em cães (*Canis familiaris*) devido às características clínicas, transmissibilidade e potencial zoonótico, sendo o cão é o principal reservatório da doença no domicílio e no peridomicílio (BRASIL, 2020b; DONATO et al., 2013; NETO et al., 2010).

O período de incubação da doença nos cães varia entre 3 meses a vários anos, com média de 3 a 7 meses, e a enzootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos, sendo a infecção canina prevalente em maior frequência do que a infecção em humanos (BELO et al., 2013b; BRASIL, 2019; BRAZ et al., 2021; LOPES et al., 2010). Devido à elevada intensidade parasitária de formas amastigotas na pele, os cães favorecem a infecção dos vetores, tornando-se altamente eficientes na manutenção do parasito nos focos endêmicos, sendo os principais reservatórios da doença no ambiente urbano (BRASIL, 2020b; FREITAS et al., 2012; LUZ et

al., 2021; NETO et al., 2010).

Devido a existência de poucas opções terapêuticas, tanto para o humano quanto para o cão, o tratamento em cães não pode ser realizado com as mesmas moléculas utilizadas no tratamento humano, para evitar o surgimento de cepas resistentes e resistência cruzada. O único medicamento disponível e com uso permitido legalmente pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) para o tratamento nos cães, é o que possui como princípio ativo a Miltefosina, porém não é uma alternativa para uso como medida de saúde pública, sendo exclusivamente de escolha individual dos proprietários dos animais acometidos pela doença (BRASIL, 2020b).

2.4 LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA

Em humanos, a doença se apresenta clinicamente de maneira sistêmica, e quando não tratada leva a óbito em 90% dos casos. A forma clássica se caracteriza por uma síndrome hepatoesplênica febril, porém outras formas clínicas são encontradas em áreas de transmissão autóctone intensa, onde são observados outros sintomas, além dos clássicos, como perda de peso, diarreia, astenia, adinamia, anemia, dentre outros. Além disso, em estudos de inquéritos populacionais, relata-se a forma assintomática que se caracteriza por detecção de anticorpos ou reação positiva ao antígeno, apesar de ausência de sinais clínicos e sintomas (BRASIL, 2020b).

A doença tem o período de incubação variando de 10 dias a 24 meses, com média de 2 a 6 meses. Também é comum que os pacientes sejam diagnosticados em fase avançada da doença devido à demora do paciente em buscar o diagnóstico e à baixa capacidade de detecção dos casos pelos profissionais da atenção básica a saúde. Os principais grupos de risco são crianças e idosos (BRASIL, 2019), e indivíduos com coinfeção HIV/aids (ou outros estados de imunossupressão) (ALMEIDA et al., 2020a; BRASIL, 2020b; CHAVES et al., 2022; COTA et al., 2021; SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017). É considerada uma doença grave, que possui tratamento longo, difícil, oneroso, e com complicações, pois além de existirem poucas opções de tratamento, as drogas utilizadas possuem alta toxicidade (BRASIL, 2019).

2.5 VETOR

A transmissão da LV, ocorre através da picada dos vetores, os flebotomíneos das espécies *Lutzomyia longipalpis* e *Lu. cruzi* (principais espécies encontradas no Brasil, conhecidos como mosquito palha), infectados pela *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi*, enquanto houver o parasitismo na pele ou no sangue periférico do hospedeiro (BRASIL, 2019; FERREIRA et al., 2021).

Esses insetos são pequenos (1 a 3 mm), de coloração clara (cor de palha) e com o corpo revestido de pelos. Possuem atividade crepuscular e noturna, e voam em pequenos saltos, pousando com asas entreabertas. As fêmeas são hematófagas obrigatórias, possuindo como fonte de alimento diversas espécies de vertebrados, e realizam a postura dos seus ovos no solo em substrato úmidos e com alto teor de matéria orgânica, produto de materiais em decomposição como restos de podas ou dejetos de animais, que garantem a alimentação e o desenvolvimento das larvas (BRASIL, 2014).

A distribuição da *Lu. longipalpis* é ampla e parece estar em expansão, principalmente por ser encontrada nas cinco regiões geográficas do país (LANA et al., 2018), uma vez que se adapta com facilidade ao ambiente peridomiciliar e a variadas temperaturas, sendo encontrada no interior dos domicílios e nos abrigos dos animais domésticos (BRASIL, 2019; FERREIRA et al., 2021).

2.6 CICLO DE TRANSMISSÃO

Inicialmente, a *Leishmania* (agente) se encontra na forma amastigota, dentro dos macrófagos, presentes na pele do cão, ou em outros reservatórios. O vetor se infecta com a *Leishmania* durante o repasto sanguíneo e no trato digestivo do flebotomíneo ocorre a diferenciação das fases do agente, em processos sucessivos, passando da forma amastigota para a fase promastigota metacíclica. As fêmeas infectadas do vetor liberam as formas promastigotas metacíclicas, juntamente com a saliva, quando realizam novo repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado. Na epiderme do hospedeiro inicia-se novo ciclo, onde as formas promastigotas metacíclicas são fagocitadas e diferenciam-se em amastigotas dentro dos macrófagos, ocorrendo então a disseminação hematogênica para outros tecidos do sistema mononuclear fagocitário do hospedeiro, em processo contínuo. Portanto, entende-se o porquê de a transmissão não ocorrer por contato direto entre o cão e o ser humano (BRASIL, 2014).

2.7 DISTRIBUIÇÃO DA DOENÇA

Atualmente, a doença encontra-se distribuída mundialmente, sendo endêmica em 75 países, porém, 90% dos casos da doença são reportados em sete países: Brasil, Índia, Sudão do Sul, Sudão, Etiópia, Quênia e Somália (BRASIL, 2020b; LUZ et al., 2021). Entre 2014 e 2018 o Brasil notificou 96% dos casos ocorridos nas Américas e 14% dos casos ocorridos no mundo (BRASIL, 2020a).

A LV, até a década de 90, era considerada uma endemia rural, porém nos últimos anos vem se disseminando no ambiente urbano, principalmente associada a localidades onde existe pobreza e precárias condições de habitação (CHAVES et al., 2022; RIBEIRO et al., 2021). No Brasil, epidemias urbanas foram observadas em diversas cidades (BEZERRA et al., 2018; HARHAY et al., 2011; TOLEDO et al., 2017) e a doença já foi notificada em 24 Unidades Federativas (BRASIL, 2020a), destacando-se os surtos ocorridos nos seguintes municípios: Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Santarém (PA), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luís (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA) e as epidemias ocorridas nos municípios de Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS) e Palmas (TO), demonstrando a periurbanização e a urbanização da LV no Brasil (BRASIL, 2020b, 2019; COTA et al., 2021; RIBEIRO et al., 2021).

Em 2018 a incidência de LV no Brasil era de 5,05 casos por 100.000 habitantes, considerando-se a população sob risco de transmissão (municípios com transmissão ativa da doença) no denominador. Porém, em estados como o Tocantins, esse valor chega a 19,47 casos por 100.000 habitantes, em Roraima 17,76 casos por 100.000 habitantes e no Maranhão 11,11 casos por 100.000 habitantes. Além disso, a letalidade da doença é a maior entre os países prioritários da Organização Mundial da Saúde, sendo a letalidade brasileira próxima a 9%, e, em alguns estados, esse valor é maior ainda, como 15,3% em Sergipe e no Rio de Janeiro, e 11% em Minas Gerais, apesar de já existirem programas de controle da doença no país (BRASIL, 2020b).

2.8 ESTRATÉGIAS DE CONTROLE

As estratégias de controle vigentes para LV estão fundamentadas no diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, redução da população de flebotomíneos, eutanásia de casos caninos confirmados (teste sorológico reagente e/ou exame parasitológico positivo) e enfermos na área de foco (definido em um raio de 200 metros dos casos humanos e caninos), além de atividades de educação em saúde (BRASIL, 2014, 2014; BRAZ et al., 2021; LUZ et al., 2021).

A LV faz parte do grupo do grupo de doenças de notificação obrigatória no SINAN. O tratamento é ofertado pelo SUS, pressupondo a notificação, portanto, é provável que grande parte da ocorrência da doença nos humanos, esteja presente entre as notificações (ALMEIDA et al., 2020b; BRASIL, 2011, 2019). Porém, apesar da relevância do ciclo da doença nos animais, a notificação dos casos não feita na rotina da clínica veterinária, sendo somente obrigatório a notificação do primeiro caso ocorrido no município (BRASIL, 2020a).

Para tentar reduzir a morbimortalidade da doença, foi aprovado em 2017 o Plano de Ação de Leishmanioses nas Américas 2017-2022, da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), vinculada à Organização Mundial de Saúde (OMS). Dentre as metas, está a redução da taxa de letalidade em 50% por meio do fortalecimento do diagnóstico, tratamento, reabilitação, prevenção, vigilância e controle da infecção até o ano de 2022. Para o Brasil, é um grande desafio, pois o segundo país com maior letalidade é o Sudão do Sul, no qual a taxa de letalidade é de 3,3% (BRASIL, 2020b; CHAVES et al., 2022)

2.9 ESTUDOS ECOLÓGICOS

Os estudos ecológicos utilizam na sua metodologia populações como unidade de análise para investigar associações. Essas populações são analisadas dentro de um período de tempo e em unidades geográficas. Trata-se de um tipo de estudo exploratório utilizado para gerar hipóteses etiológicas acerca de um problema ou questão de saúde, e é considerada uma análise inicial (MEDRONHO, R. A. et al, 2011). Alguns autores apontam que seria um tipo de estudo incompleto, pois não aponta com clareza quem são os expostos e não expostos entre os que possuem o desfecho ou não possuem o desfecho (ROTHMAN, K. J. et al, 2011). No caso, o estudo trabalha com as probabilidades marginais da tabela de contingência. Apesar disso, possui grande valia por conseguir trabalhar um número grande de dados, por poder basear sua análise em dados secundários e por ter baixo custo de execução (ROTHMAN, K. J. et al, 2011;

MEDRONHO, R. A. et al, 2011).

A coleta de dados da distribuição geográfica de eventos de saúde faz parte das atividades das sociedades organizadas, e isso era realizado em documentos e mapas em papel, o que limitava a combinação de informações. A exemplo, o epidemiologista inglês, John Snow, durante uma epidemia de cólera que ocorreu em Londres em 1854, fez o uso de mapas para buscar associações entre desfechos de saúde, pela primeira vez na história, mapeando os óbitos por cólera e o suprimento de água através de diferentes bombas públicas de abastecimento, na tentativa de buscar associação entre o consumo de água e os óbitos pela doença (MEDRONHO, R. A. et al, 2011). Porém, as primeiras tentativas de automatizar o processamento de dados espaciais ocorreram na Inglaterra e nos Estados Unidos, na década de 50, na tentativa de reduzir custos na elaboração de mapas. E, somente a partir dos anos 80 os SIG iniciaram um período de aumento da tecnologia, popularização e barateamento das estações de trabalho, que dura até os dias atuais. Com o aumento e incorporação de funções de análise espacial e espaço-temporal ao longo dos anos, o uso de mapas em saúde pública vem ampliando seu alcance e aumentando a tecnologia, onde técnicas cada vez mais sofisticadas para realização das análises vem sendo incorporadas, dada a natureza espacial dos eventos de saúde. (CÂMARA; DAVIS, 2001; DE OLIVEIRA et al., 2020).

Porém, a explicação da ocorrência de eventos deve levar em consideração a variável tempo, que pode ser estudada isoladamente em análises temporais, ou em conjunto com o espaço, em um plano multidimensional através de técnicas de varredura espaço-temporal, que busca detectar clusters espaço-temporais (KULLDORF, 1997). O objetivo de conhecer o comportamento de uma doença no tempo é determinar os períodos de maior risco para a sua ocorrência, tendo em vista a prevenção e detecção precoce dessas doenças, através de modelos capazes de prever ou predizer sua ocorrência futura. Como resultado, além de possíveis variações aleatórias, podem apresentar tendência secular ou histórica, variações cíclicas não-sazonais, variações sazonais e variações irregulares (MEDRONHO, R. A. et al, 2011).

As séries temporais podem ser estudadas sob três aspectos, que são os seus componentes: tendência, sazonalidade e anomalias. A tendência avalia se a ocorrência de uma doença está aumentando, diminuindo ou em manutenção ao longo do tempo. A sazonalidade verifica como e quando ocorrem epidemias. E, as anomalias são avaliadas com base nas tendências e variações sazonais, apontando excesso de morbi-mortalidade em relação com os valores esperados (ALONSO; MCCORMICK, 2012) .

Com o uso do SIG, pode-se trabalhar com grandes bancos de dados, como o SINAN e as bases de dados do IBGE, e com relacionamento entre diferentes fontes de dados. Essas

metodologias contribuem para a vigilância e a avaliação de programas de controle de doenças como a Leishmaniose Visceral, pois identificam no tempo e no espaço geográfico os momentos e locais de ocorrência de eventos, verificando se existe algum padrão discernível ou se a ocorrência de eventos se dá de forma aleatória (ALMEIDA et al., 2020a; BRAZ et al., 2021; CÂMARA; DAVIS, 2001; DE AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLOTI-NETO, 2019; LUZ et al., 2021)

3 JUSTIFICATIVA

A LV possui, no seu processo de adoecimento, uma complexa interação entre características individuais, como sexo, idade e coinfeção com HIV, com fatores relacionados ao ciclo da doença no reservatório e no vetor, e com a capacidade que esses últimos têm de se manter e multiplicar no ambiente. As características clínicas individuais já descritas como preditoras de desfechos desfavoráveis são: idade menor que cinco anos e maior do que 50 anos, febre prolongada (mais de 60 dias), presença de infecção bacteriana associada, coinfeção com HIV e outros estados de imunossupressão (transplantados, uso de drogas imunossupressoras) e sangramento. Por essa razão, são variáveis presentes e disponíveis nas bases de dados, permitindo análises mais robustas.

Adicionalmente, é uma doença grave, com alta taxa de letalidade quando não tratada, que possui importância e disseminação nacional, apesar dos esforços para mitigação e controle da doença que vem sendo empregados, através de programas de vigilância e controle. Quando considerado o contexto mundial, instituições como a OMS, propõem metas de eliminação da doença através de estratégias de controle, principalmente relacionados a redução da letalidade. Isso demonstra que a LV, apesar de ser um problema de saúde antigo, o seu controle ainda é um desafio para as autoridades sanitárias. E, por ser uma doença tropical negligenciada, ainda demanda investigações científicas relacionadas ao seu ciclo de adoecimento.

Para verificar se existem diferenças nas taxas da doença, a dinâmica espacial, temporal e espaço-temporal, grupos de pesquisa se propõem a investigar a doença em diferentes unidades espaciais e temporais, e grande parte da literatura se ocupa em estudar o padrão da doença em escalas locais (municípios e estados). Tendo em vista que a doença está em expansão, tanto no Brasil, quanto no mundo, é importante tentar entender o padrão da doença em nível nacional, tendo em vista que o Brasil é um país continental. Ademais, o uso de unidades temporais e espaciais diferenciadas é uma maneira interessante de analisar a heterogeneidade dentro das homogeneidades.

O estudo da LV utilizando como unidade espacial as RGI é uma alternativa às outras unidades espaciais (municípios e estados) por considerar fluxos materiais e imateriais que atravessam o espaço e não focar somente na continuidade espacial. É uma unidade espacial que se caracteriza por agrupar municípios que possuem interação entre si relacionados ao acesso a serviços de saúde e características demográficas semelhantes. Além disso, agregando os casos nessas unidades tem-se uma redução na flutuação aleatória dos dados (problema dos pequenos números), pois apesar de ser uma doença de importância e disseminação nacional, ainda é

considerada uma doença com baixa incidência.

Considerando que o Brasil é um país com diferenças sociais, culturais e econômicas, e a relevância para saúde pública da doença, o estudo pretende contribuir na compreensão da dinâmica espacial, temporal e espaço-temporal dos casos de LV notificados no SINAN, por Regiões Geográficas Imediatas no Brasil, entre 2007 e 2020, na tentativa de elencar locais de maior risco para a doença.

4 PERGUNTA DE PESQUISA

Quais são os padrões espaciais, temporais e espaço-temporais dos casos notificados de Leishmaniose Visceral (LV), nas Regiões Geográficas Imediatas do Brasil, entre 2007 e 2020?

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

O estudo tem o objetivo de identificar quais são os padrões temporais, espaciais e espaço-temporais da incidência da LV, nas Regiões Geográficas Imediatas do Brasil, entre 2007 e 2020.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a tendência temporal e sazonalidade da taxa de incidência de LV, no Brasil e nas cinco regiões, entre 2007 e 2020, e a tendência temporal segundo as covariáveis “Sexo”, “Coinfecção HIV” e “Evolução”;
2. Descrever a distribuição espacial das taxas de incidência de LV, e identificar *clusters* espaciais, nas Regiões Geográficas Imediatas do Brasil, entre 2007 e 2020;
3. Descrever a distribuição da taxa de incidência de LV, e identificar *clusters* espaço-temporais, nas Regiões Geográficas Imediatas do Brasil, entre 2007 e 2020.

6 MATERIAIS E METODOS

6.1 DESENHO DE ESTUDO E POPULAÇÃO

Um estudo ecológico analítico foi realizado com o objetivo de identificar quais são os padrões espaciais, temporais e espaço-temporais da taxa de incidência de LV no Brasil, entre os anos de 2007 e 2020, utilizando como unidades temporais as semanas epidemiológicas e os anos, e como unidades espaciais as Regiões Geográficas Imediatas, as regiões e o país, para as análises. O estudo foi realizado através dos delineamentos de múltiplos grupos, de tendência temporal e misto, e utilizou dados secundários, sem identificação dos indivíduos. No estudo foram incluídos todos os casos notificados e confirmados de LV, entre 2007 e 2020, no Brasil, e suas respectivas variáveis socioeconômicas.

6.2 FONTE DOS DADOS

O estudo foi realizado com base nos dados individuais da ficha de notificação de LV, do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), que captura informações das Doenças de Notificação Compulsória do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), coletados do Tabwin. O *download* dos dados foi feito em julho de 2022, no site (<https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>).

As informações sobre a população residente por município foram obtidas das estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), para cada ano de estudo, inicialmente por municípios e posteriormente agrupadas dentro das RGIs e nas Regiões. Os dados estão presentes no site do DATASUS, disponíveis para download em (<https://datasus.saude.gov.br/populacao-residente>). .

O download da subdivisão em Regiões Geográficas Imediatas de 2017 foi realizado no site do IBGE, e está disponível em: (<https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/divisao-regional/15778-diviso-es-regionais-do-brasil.html>). A subdivisão nas cinco regiões políticas foi feita através da união de polígonos, com base nas informações presentes no site do IBGE, disponível em (<https://www.ibge.gov.br/geociencias/cartas-e-mapas/mapas-regionais/10861-mapas-regionais.html?edicao=18242&t=sobre>).

Os dados utilizados na pesquisa são de domínio público e encontram-se disponíveis para *download* nas bases de dados do Ministério da Saúde e do IBGE.

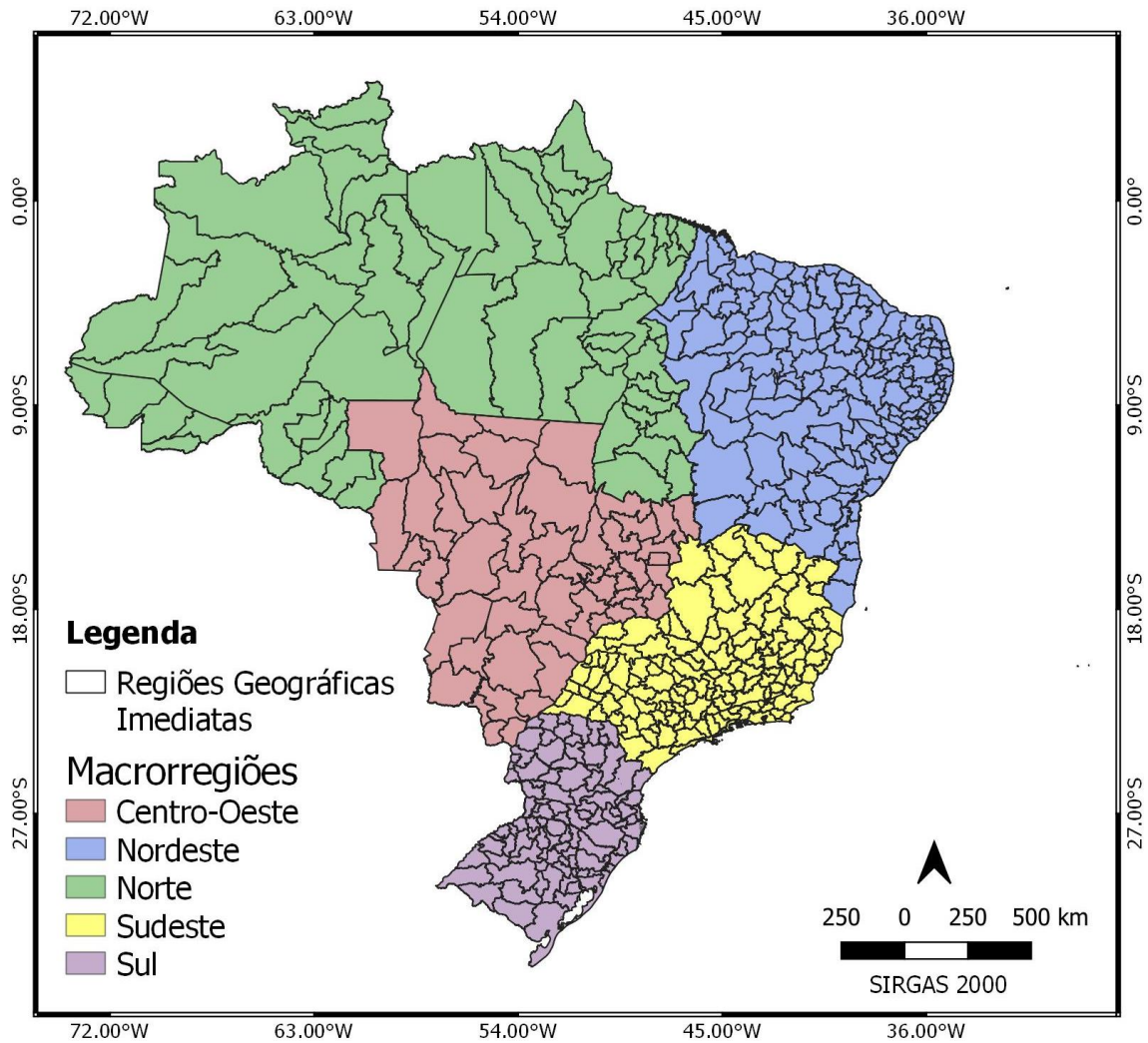
6.3 ÁREA DE ESTUDO

O Brasil é um país que possui dimensões continentais, diversidade de clima, solo, vegetação, relevo, ocupação do solo, características culturais distintas nas diferentes regiões do país, entre outros. É dividido em 26 estados e um Distrito Federal e possui aproximadamente 215 milhões de habitantes em 2023 (IBGE, 2023). Além da divisão em estados e Distrito Federal, o IBGE propôs algumas outras subdivisões do país. De maneira macro, subdivide-o em cinco grandes regiões, de acordo com a proximidade espacial e características socioeconômicas. São elas: Sul, Sudeste, Centro-oeste, Nordeste e Norte. De maneira micro, além da divisão em municípios, o IBGE propõe outras duas subdivisões em Regiões Geográficas Intermediárias e Regiões Geográficas Imediatas (RGI).

O objetivo dessas subdivisões foi apresentar um novo modelo de divisão que atualizasse o quadro regional anterior em Mesorregiões e Microrregiões Geográficas, da década de 1980. Foi feito considerando o intenso processo de transformações do território brasileiro devido as mudanças econômicas, demográficas, políticas e ambientais vivenciadas nas últimas décadas no país, tendo como ponto de partida os conceitos de território-rede e território-zona, que ajudam a mostrar a pluralidade das formas de interpretação do espaço e sua relação com os sujeitos sociais (IBGE, 2017).

Portanto, as RGI (Figura 1) atualizam as microrregiões incorporando as mudanças ocorridas no Brasil ao longo das últimas três décadas. Têm como referência a rede urbana, baseada na identificação de cidades-polo e dos municípios a elas vinculados para suprir necessidades imediatas das populações (compras de bens de consumo duráveis e não duráveis, emprego, serviços de saúde, educação e prestação de serviços públicos, etc.). Limitam-se a uma estrutura composta pela agregação de, no mínimo, 5 municípios e, no máximo, 25 municípios, além de ter uma população mínima aproximada de 50 mil habitantes. No total, o Brasil subdivide-se em 510 Regiões Geográficas Imediatas (IBGE, 2017).

Figura 1. Mapa das Regiões Geográficas Imediatas do Brasil (IBGE, 2017).



Fonte: Autoria própria, 2022.

6.4 VARIÁVEIS E MEDIDAS

As seguintes variáveis foram extraídas das notificações do SINAN, entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2020, considerando-se a data dos primeiros sintomas: “Data dos primeiros sintomas”, “Semana Epidemiológica dos primeiros sintomas”, “Data de Notificação”, “Município de residência”, “Região/UF de residência”, “Data de Nascimento”, “Sexo”, “Raça/Cor”, “Escolaridade”, “Co-infecção HIV”, “Tipo de Entrada”, “Evolução” e “Classificação final”.

Com base na diferença entre a “Data dos primeiros sintomas” e a “Data de Nascimento”, foram construídas as variáveis “Idade” e “Faixa Etária”. E, através do cálculo da diferença em dias entre a “Data de notificação” e a “Data dos primeiros sintomas”, foi construída uma variável nomeada “Janela de Oportunidade”. Para essa, foram considerados o valor bruto e um valor truncado, considerando um ponto de corte de duas vezes o Desvio Padrão (DP) para o cálculo, com o objetivo de retirar os *outliers*.

A partir do “Município de Residência”, foi atribuída a respectiva RGI de residência a cada registro. A partir da variável “Data dos primeiros sintomas”, foi construída a variável “Ano dos primeiros sintomas”. O quadro 1 mostra a síntese das variáveis que foram utilizadas em cada análise.

As variáveis socioeconômicas possuem um campo de preenchimento nomeado “Ignorado”, além de dados faltantes (*missing*) que serão estudados como categorias, para avaliar o preenchimento das variáveis. O critério para avaliação de preenchimento utilizado foi o de completitude, que pode ser entendida como “o grau em que os registros de um sistema de informação possuem valores não nulos”, sendo considerados incompletos os campos com informações ignoradas ou em branco (CORREIA; PADILHA; VASCONCELOS, 2014). Será utilizado o escore sugerido pelo SINAN (SINAN, 2006 apud CORREIA; PADILHA; VASCONCELOS, 2014), que classifica o grau de completitude em “Excelente” (acima de 90%), “Regular” (70 a 89%) e “Ruim” (abaixo de 70%). A completitude foi avaliada na tabela de análise exploratória que contém todos os dados dos casos confirmados e descartados de LV, porém, foram avaliados os dados somente referentes aos casos confirmados.

Quadro 1. Variáveis do estudo

Classificação	Variável	Descrição	Análise
Dependente	Taxa de Incidência de LV por 100.000 habitantes	Calculada nas Regiões Geográficas Imediatas, nas Regiões e no Brasil	Análise Espacial, Análise Temporal, Análise Espaço – Temporal
Independente	Ano dos Primeiros Sintomas	2007 a 2020	Análise Espacial, Análise Temporal, Análise Espaço – Temporal
	Semana Epidemiológica dos primeiros sintomas	Semanas Epidemiológicas: 1ª semana 2007 até 53ª semana de Dezembro de 2020	Análise Temporal
	Região de Residência	“Norte”, “Nordeste”, “Sudeste”, “Centro-Oeste” e “Sul”	Análise Temporal, Análise Espaço – Temporal
	Regiões Geográficas Imediatas	Municípios brasileiros agregados nas 510 RGI	Análise Espacial, Análise Espaço – Temporal
Covariáveis	Sexo*	“Masculino” e “Feminino”	Caracterização Epidemiológica Descritiva e Análise de tendência temporal
	Idade	Contínua (anos)	
	Faixa Etária	Até 4 anos”, “5-9 anos”, “10-19 anos”, “20-29 anos”, “30-39 anos”, “40-49 anos”, “50-59 anos”, “Mais de 60 anos”	
	Raça/Cor	“Branca”, “Preta”, “Amarela”, “Parda”, “Indígena”	
	Escolaridade	“Analfabeto”, “Ensino fundamental”, “Ensino médio”, “Ensino superior”	
	Coinfecção HIV*	“Sim” e “Não”	

	Tipo de Entrada	“Caso novo”, “Recidiva”, “Transferência”
	Evolução*	“Cura”, “Abandono”, “Óbito por LV”, “Óbito por outra causa”, “Transferência”
	Classificação Final*	“Confirmado” e “Descartado”
	Janela de Oportunidade	Contínua (dias)

* também foram consideradas como variáveis dependentes para construção das tabelas da análise exploratória

Fonte: Autoria própria, 2022.

A primeira medida calculada foi a taxa bruta de incidência de LV, por ano de estudo, por Região Geográfica Imediata, por Região e para o país, estimada através da divisão do número de casos em cada uma das unidades geográficas pela população residente na respectiva unidade geográfica, e multiplicado por 100.000. Calculou-se também para as mesmas unidades geográficas, a taxa padronizada por idade e sexo, pelo método direto, usando a população residente no Brasil em 2010, como população padrão.

Os pontos de corte da estratificação de risco de transmissão do Guia de Vigilância em Saúde de 2019 foram utilizados para classificação das regiões em “transmissão esporádica” (até 2,4 casos/100.000 habitantes), “transmissão moderada” (entre 2,4 e 4,4 casos/100.000 habitantes) e “transmissão intensa” (mais de 4,4 casos/100.000 habitantes) (BRASIL, 2019).

6.5 ANÁLISE EXPLORATÓRIA

A análise exploratória foi realizada no *software* R (Versão 4.2.1) (R CORE TEAM, 2021) com a biblioteca *tableone* (YOSHIDA; BARTEL, 2021). Para a construção de tabelas bivariadas foram consideradas quatro variáveis dependentes (“Classificação final”, “Sexo”, “Coinfecção HIV” e “Evolução”) e as demais covariáveis foram consideradas como independentes. A primeira tabela foi classificada de acordo com a confirmação ou não da doença, a segunda, de acordo com o sexo, a terceira, de acordo com a coinfecção HIV, e a quarta, de acordo com a evolução (recategorizada em “Óbito por LV” e “Outros desfechos”), sendo todas variáveis dicotômicas. As demais variáveis do quadro 1 foram consideradas variáveis de exposição. Foram calculadas a média, mediana, DP e intervalo inter-quartil (IIQ),

para as variáveis numéricas, e a frequência absoluta e relativa nas variáveis categóricas. Para variáveis numéricas foi feito o Teste T, para comparar as médias e o Teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparar medianas e, para variáveis categóricas, o Teste Qui-quadrado de Pearson. Foi considerado o nível de significância de 5%.

6.6 ANÁLISE TEMPORAL

A tendência temporal foi avaliada através da evolução das taxas de incidência nos anos de estudo, no Brasil e nas cinco Regiões. A metodologia empregada para análise de tendência temporal foi o Modelo de Regressão *Joinpoint* (KIM et al., 2000) do *software Joint Point Regression* (Versão 4.9.1.0) (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2022), que avalia a evolução temporal por pontos de modificação de tendências através da variação percentual anual (APC, *anual percent change*), da média de variação percentual anual (AAPC, *average annual percent chance*) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Considerou-se como variável dependente a transformação logarítmica da Taxa de Incidência de LV, nos anos, no Brasil e nas cinco Regiões, e como variável independente, os 14 anos de estudo (2007 até 2020). Também se realizou a análise de tendência temporal da taxa de incidência bruta de LV no Brasil, nos 14 anos de estudo, segundo das covariáveis: “Sexo”, “Coinfecção HIV” e “Evolução”.

O componente de sazonalidade da análise temporal foi medido através da evolução das taxas brutas de incidência ao longo das semanas epidemiológicas de estudo. A taxa de incidência foi utilizada como variável dependente e as semanas epidemiológicas foram as variáveis independentes. Para essa análise foi utilizado o *software* EPIPOI (Versão 1.0 64 bit) (ALONSO; MCCORMICK, 2012).

6.7 ANÁLISE ESPACIAL

A partir das taxas de incidência de LV padronizadas por idade e sexo foram construídos mapas coropléticos, que são uma forma usual de apresentação de dados agregados por área, apresentando a distribuição espacial do fenômeno estudado (CÂMARA et al., 2004), contendo a estratificação de risco do Ministério da Saúde para a transmissão de LV. A unidade de análise espacial foram as 510 Regiões Geográficas Imediatas a unidade de tempo foram os anos de estudo. Essa unidade espacial de análise foi escolhida para evitar o problema dos pequenos números que poderia ocorrer se a análise fosse feita por município, dado que é uma doença com baixa incidência e alguns municípios têm populações muito pequenas.

Para verificar a existência de autocorrelação espacial, utilizou-se o Índice Global de Moran Univariado (I-Moran) das taxas de incidência de LV padronizadas por idade e sexo, nas Regiões Geográficas Imediatas, por ano de estudo. Essa técnica é utilizada para avaliar a dependência espacial do fenômeno na área de estudo na sua totalidade, pois fornece, a partir de um conjunto de dados, um valor único como medida de associação espacial. Valores positivos (entre 0 e +1) indicam a existência de correlação direta, valores negativos (entre 0 e -1) correlação inversa, e valores próximos a zero, indicam ausência de correlação. Juntamente com os valores do I-Moran, faz-se um teste de hipóteses de pseudo-significância, onde são geradas diferentes permutações dos valores para cada região, cuja hipótese nula é de independência espacial, ou seja, aleatoriedade dos dados (CÂMARA et al., 2004).

Dada a existência de autocorrelação espacial no Índice de Moran Global, foi calculado o Índice de Moran Local Univariado (LISA), para as taxas de incidência de LV padronizadas por idade e sexo, com o objetivo de identificar dependência espacial local. Essa análise foi realizada considerando-se que poderiam existir áreas onde a dependência espacial seria ainda mais pronunciada, devido ao tamanho da área de estudo. A partir desse índice foram construídos os mapas LISA, que apontam a relação entre a taxa de incidência de LV padronizadas por idade e sexo de cada unidade espacial e a taxa de incidência padronizadas por idade e sexo média das áreas vizinhas. Os *clusters* espaciais são classificados em: Alto-Alto (taxas altas no polígono e taxas médias altas nos vizinhos), Baixo-Baixo (taxas baixas no polígono e taxas médias baixas nos vizinhos), Baixo-Alto (taxas baixas no polígono e taxas médias altas nos vizinhos) e Alto-Baixo (taxas altas no polígono e taxas médias baixas nos vizinhos). A significância estatística é medida de forma similar à do I-Moran (CÂMARA et al., 2004).

Essas técnicas foram utilizadas como parte da análise espacial exploratória. As análises de autocorrelação espacial foram feitas utilizando o Geoda (Versão 1.20.0.22) (ANSELIN;

SYABRI; KHO, 2006), e a construção dos mapas temáticos foi realizada no Qgis (Versão 3.10.7) (QGIS.ORG, 2020).

6.8 ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL

Para identificar *clusters* espaço-temporais de alto risco para transmissão e para estimar o risco relativo (RR) de ocorrência de LV de cada cluster em relação aos seus vizinhos, com a hipótese de que as regiões geográficas imediatas com maiores taxas de incidência de LV formariam *clusters* no espaço e no tempo, violando a hipótese nula de não aglomeração, foi utilizado o software SatScan (Versão 10.0.2 64 bit), através da estatística de varredura no espaço e no tempo proposto por *Kulldorf e Nagarwalla (1995)*, onde foi estimado o RR de cada *cluster* em relação ao restante do território.

A estatística de varredura espaço-temporal é definida por uma janela cilíndrica com uma base geográfica circular flexível, tanto na localização quanto no tamanho, criando círculos geográficos distintos com diferentes conjuntos de localidades de dados de vizinhança dentro deles. A altura, corresponde ao tempo e reflete o período de tempo de potenciais aglomerados. Essa janela cilíndrica move-se no espaço e no tempo, contemplando as duas dimensões, resultando em um número infinito de cilindros sobrepostos, de diferentes tamanhos e formas, cobrindo em conjunto toda a região do estudo, onde cada cilindro reflete um possível aglomerado (KULLDORFF, 2021).

Essa análise foi realizada com o modelo discreto de Poisson, sob a hipótese nula, de que o número esperado de casos em cada área é proporcional ao tamanho de sua população (KULLDORFF, 2021). Para o modelo foram utilizados os casos de LV ocorridos em cada RGI. Utilizou-se como população as estimativas populacionais do IBGE para cada ano de estudo, agregadas nas RGI, e a unidade temporal de análise foram os anos do estudo, considerando no máximo 50% da população sob risco e 90% do período de estudo.

O quadro 2 apresenta a síntese de como as variáveis foram utilizadas dentro de cada uma das metodologias empregadas.

Quadro 2. Síntese das análises

Análise	Variável Dependente	Unidade Temporal	Unidade Espacial	Visualização dos resultados
Exploratória Descritiva	Uso das covariáveis (“Classificação final”, “Sexo”, “Coinfecção HIV” e “Evolução”)	Todos os anos de estudo	Brasil	- Tabelas - Análise de Completitude
Descritiva Espacial	Taxa de Incidência Padronizada	Ano	Regiões Geográficas Imediatas	- Mapa Coroplético - Classificação dos parâmetros do Ministério da Saúde - Índice de Moran
Tendência Temporal e Sazonalidade	Taxa de Incidência Bruta e proporção das variáveis explicativas	Semana Epidemiológica e Ano	Brasil e Cinco Regiões	- Gráficos e tabelas
	Taxa de Incidência Bruta e proporção das variáveis explicativas	Ano	Brasil	- Uso das Variáveis explicativas (Sexo, Coinfecção HIV, Evolução)
Espaço-Temporal	Taxa de Incidência Bruta	Ano	Regiões Geográficas Imediatas – Brasil	- Mapas e Tabelas

Fonte: Autoria própria, 2022.

7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo usou dados secundários proveniente de banco de dados de domínio público, sem identificação dos indivíduos e agregados por Regiões Geográficas Imediatas, portanto é dispensado de submissão ao CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), conforme Resolução nº 510 de 07 de abril de 2016. Apesar disso, foi solicitado ao CEP/ENSP um parecer de dispensa de Apreciação Ética, sendo o nº 15/2022 (Anexo A).

8 RESULTADOS

8.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA

No total, foram analisados os dados de 129.173 investigações de Leishmaniose Visceral, das quais 50.084 foram classificados como casos confirmados da doença, de acordo com critérios clínicos-epidemiológicos e laboratoriais.

A tabela 1 apresenta as estatísticas sumárias das variáveis socioeconômicas dos dados utilizados neste estudo. Com relação à completitude, as variáveis “Sexo”, “Faixa Etária”, “Raça/Cor”, “Tipo de Entrada” e “Regiões”, tiveram mais de 90,0% de preenchimento, portanto, consideradas com preenchimento excelente. O cálculo da Janela de Oportunidade^a, teve 98,3% de preenchimento, apresentando 815 *missings* (dado não apresentado na tabela), portanto, também considerado excelente. As variáveis “Escolaridade”, “Coinfecção HIV” e “Evolução”, tiveram preenchimento entre 70,0 e 89,0%, portanto regulares. Nenhuma variável teve preenchimento considerado ruim. A variável “Idade” foi avaliada juntamente com a variável “Faixa etária” pois utilizaram os mesmos dados, portanto, o preenchimento também foi considerado excelente.

De acordo com os dados observados os casos da doença ocorreram mais em indivíduos do sexo masculino, com $n=32.206$ (64,3%). A variável idade, quando analisada como variável contínua, apresenta média de 23,1 ($\pm 22,2$) anos e mediana 16,9 anos, porém, quando categorizada em faixas etárias, predominam notificações entre zero e quatro anos (33,6%).

A frequência de casos foi maior entre os pardos, com $n=34.314$ (68,5%). Quanto à escolaridade, em 39,1% dos casos a classificação não se aplicava, possivelmente devido ao fato de que a maior parte dos casos ocorrer em crianças entre zero e nove anos, portanto, anterior à idade escolar, porém, ao se considerar o restante das opções de preenchimento, 27,8% dos casos ocorreram em indivíduos alfabetizados com até o ensino fundamental completo.

A coinfecção com o HIV ocorreu em 8,1% dos casos confirmados.

Em relação ao tipo de entrada, a maior parte (90,4%) foram casos novos. E quanto a evolução, 70,3% foram curados, porém 6,8% foram a óbito por LV. A variável transferência está presente tanto na “Evolução”, quanto no “Tipo de entrada”. Segundo o que está disposto no dicionário de variáveis, essa variável é preenchida como transferência no tipo de entrada, quando o paciente é transferido de uma unidade à outra, e na evolução, quando o caso é encerrado como transferência. Observa-se que no tipo de entrada, 751 (1,5%) pacientes foram contabilizados, e na evolução 3.155 (6,3%).

No cálculo da Janela de Oportunidade, foi observado entre os confirmados uma média de 46,3 dias entre a data de notificação e a data do primeiro sintoma e mediana de 22 dias, enquanto que entre os descartados a média foi 32,4 dias e a mediana 12 dias. Quanto ao cálculo da Janela de Oportunidade truncada (considerando como ponto de corte duas vezes o DP) pode-se observar uma média 33,9 dias entre a data de notificação e a data do primeiro sintoma e mediana de 21 dias entre os confirmados, enquanto nos descartados essa diferença foi de 22,6 dias e mediana de 11 dias. Para o restante das análises foi utilizada somente a variável Janela de Oportunidade truncada^b, pois pode-se observar, com a retirada de *outliers*, uma melhor adequação da variável.

A Região Nordeste apresentou o maior número de casos confirmados durante o período de estudo, totalizando mais de 50,0% dos casos notificados. A região com menor número de notificações foi o Sul, com 0,3% dos casos.

Todas as variáveis apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os casos confirmados e descartados.

Tabela 1. Comparação das variáveis entre casos confirmados e descartados.

Variáveis	Níveis	Confirmado	Descartado	p-valor
Sexo (%)	Feminino	17.875 (35,7)	28.891 (41,7)	<0,001
	Masculino	32.206 (64,3)	40.352 (58,3)	
	Ignorado	3 (0,0)	4 (0,0)	
Idade (Média (DP))		23,1 (22,2)	28,1 (24,0)	<0,001 ^c
Idade (Mediana, IIQ 25–75%)		16,9 (2,8-39,6)	23,9 (4,9-46,8)	<0,001 ^d
Faixa etária (%)	0-4	16.852 (33,6)	17.102 (24,7)	<0,001
	5-9	4.549 (9,1)	6.721 (9,7)	
	10-19	4.688 (9,4)	7.718 (11,1)	
	20-29	5.308 (10,6)	6.816 (9,8)	
	30-39	5.672 (11,3)	7.723 (11,2)	
	40-49	4.982 (9,9)	7.310 (10,6)	
	50-59	3.416 (6,8)	6.344 (9,2)	
	>=60	3.745 (7,5)	8.527 (12,3)	
	<i>Missing</i>	872 (1,7)	986 (1,4)	
Raça/Cor (%)	Branca	7.128 (14,2)	12.637 (18,2)	<0,001
	Preta	4.084 (8,2)	3.740 (5,4)	
	Amarela	372 (0,7)	556 (0,8)	
	Parda	34.314 (68,5)	45.597 (65,8)	
	Indígena	501 (1,0)	727 (1,0)	
	Ignorado	2.527 (5,0)	4.450 (6,4)	
	<i>Missing</i>	1.158 (2,3)	1.540 (2,2)	
Escolaridade (%)	Analfabeto	1.437 (2,9)	1.746 (2,5)	<0,001
	Ensino Fundamental	13.926 (27,8)	19.062 (27,5)	
	Ensino Médio	3.864 (7,7)	7.708 (11,1)	
	Ensino Superior	510 (1,0)	1.730 (2,5)	
	Não se aplica	19.590 (39,1)	20.772 (30,0)	
	<i>Missing</i>	10.757 (21,5)	18.229 (26,3)	
Coinfecção HIV (%)	Sim	4.063 (8,1)	4.094 (5,9)	<0,001
	Não	33.715 (67,3)	41.640 (60,1)	
	Ignorado	11.542 (23,0)	23.411 (33,8)	
	<i>Missing</i>	764 (1,5)	102 (0,1)	
Tipo de entrada (%)	Caso Novo	45.270 (90,4)	58.474 (84,4)	<0,001
	Recidiva	2.404 (4,8)	593 (0,9)	
	Transferência	751 (1,5)	394 (0,6)	
	Ignorado	895 (1,8)	9.684 (14,0)	
	<i>Missing</i>	764 (1,5)	102 (0,1)	
Evolução (%)	Cura	35.197 (70,3)	37.158 (53,7)	<0,001
	Abandono	365 (0,7)	219 (0,3)	
	Óbito por LV	3.417 (6,8)	0 (0,0)	
	Óbito por outras causas	1.111 (2,2)	2.550 (3,7)	
	Transferência	3.155 (6,3)	1.092 (1,6)	
	<i>Missing</i>	6.839 (13,7)	28.228 (40,8)	

Janela de Oportunidade ^a (Média(DP))		46,3 (96,1)	32,4 (92,2)	<0.001 ^c
Janela de Oportunidade ^a (Mediana, IIQ 25–75%)		22,0 (10,0-51,0)	12 (5,0-30,0)	<0.001 ^d
Janela de Oportunidade truncada ^b (Média(DP))		33,9 (36,6)	22,6 (30,7)	<0.001 ^c
Janela de Oportunidade truncada ^b (Mediana, IIQ 25–75%)		21,0 (9,0-43,0)	11,0 (5,0-29,0)	<0.001 ^d
Regiões (%)	Norte	9.447 (18,9)	31.182 (45,0)	<0,001
	Nordeste	26.758 (53,4)	14.750 (21,3)	
	Sudeste	9.697 (19,4)	16.705 (24,1)	
	Sul	130 (0,3)	646 (0,9)	
	Centro-Oeste	4.022 (8,0)	5.907 (8,5)	
	<i>Missing</i>	30 (0,1)	57 (0,1)	

Legenda:

^a Diferença entre data de notificação e data do primeiro sintoma

^b Diferença entre data de notificação e data do primeiro sintoma, com porte de corte (duas vezes o DP)

^c Teste T

^d Teste de Mann-Whitney

Fonte: A autoria própria, 2023.

8.2 ANÁLISE TEMPORAL

8.2.1 Análise Temporal de Tendência

Foram analisados os dados da distribuição da LV no tempo através de modelos de regressão *joinpoint*. Primeiramente, a taxa de incidência bruta de LV por 100.000 habitantes foi analisada no Brasil e nas cinco regiões, considerando como unidade temporal os anos de estudo.

Observa-se que existe uma tendência de diminuição da taxa de incidência bruta de LV no Brasil (AAPC = -5,7), nas regiões Norte, Sudeste e Centro-Oeste durante os anos de estudo. A região Nordeste apresentou AAPC e APC não significativos, não sendo possível afirmar existência de tendência, podendo indicar manutenção das taxas, e a região Sul que apresentou tendência de aumento na taxa de incidência de LV (AAPC = 11,4). A taxa de incidência no Brasil era de 1,96 casos por 100.000 habitantes em 2007 e diminuiu para 0,91 casos por 100.000 habitantes em 2020 (tabela 2).

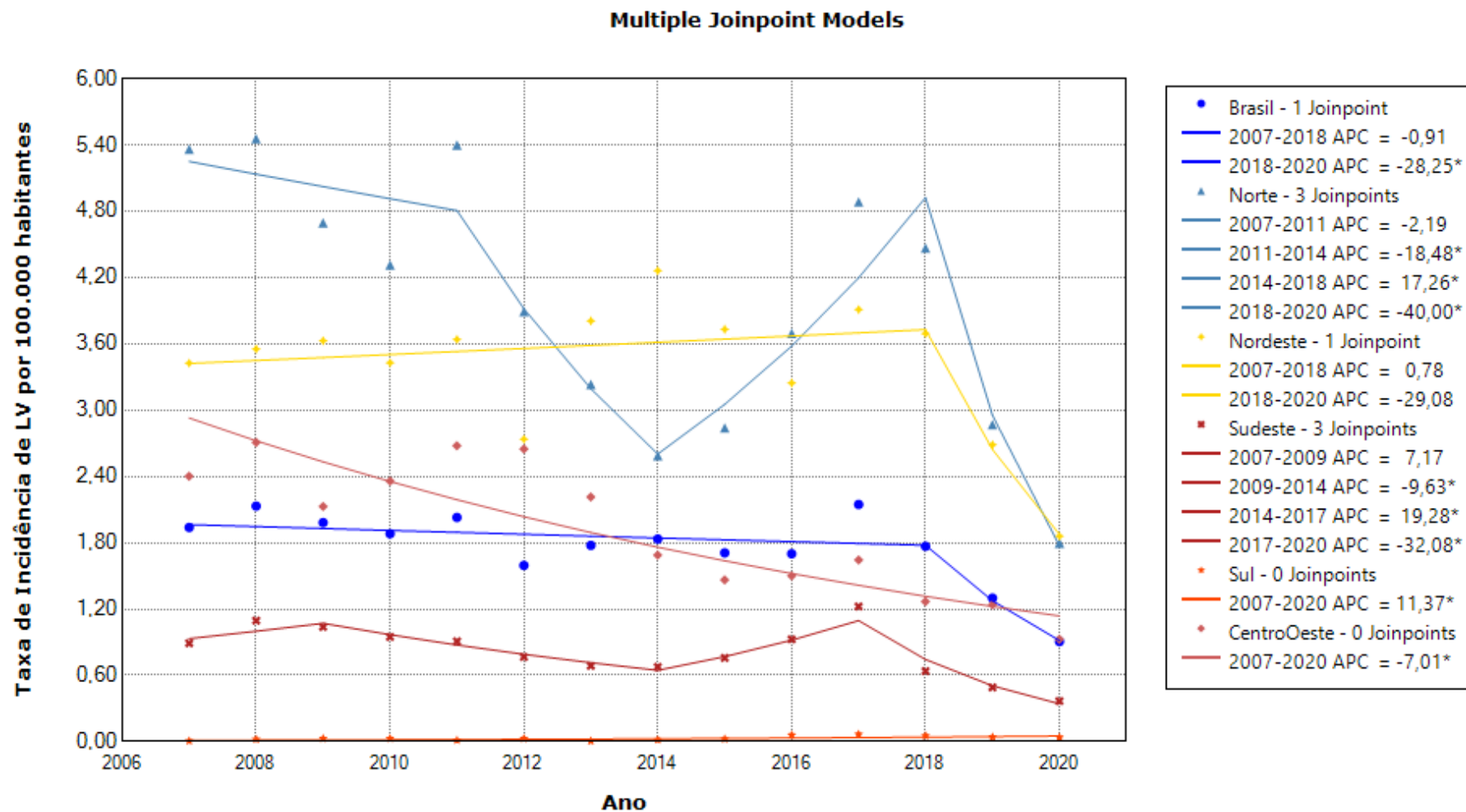
Tabela 2. Resultados da Análise Temporal da Taxa de Incidência bruta de LV no Brasil e nas cinco regiões.

Região de Residência	Taxa de Incidência Modelada (100.000 hab.)		AAPC	IC 95%
	Inicial – 2007	Final – 2020		
Brasil	1,96	0,91	-5,7	-9,7 a -1,15
Norte	5,25	1,77	-8,0	-11,5 a -4,4
Nordeste	3,42	1,87	-4,5	-9,5 a 0,7
Sudeste	0,93	0,34	-7,4	-10,0 a -4,7
Sul	0,01	0,05	11,4	2,5 a 21,0
Centro-Oeste	2,93	1,14	-7,0	-9,1 a -4,9

Fonte: Autoria própria, 2023.

Quanto à APC (figura 2 e tabela 7), pode-se perceber que existe uma tendência expressiva de redução da taxa de incidência a partir do ano de 2018 no Brasil e nas regiões Norte e Sudeste (este último iniciando em 2017). A região Norte apresenta uma tendência de redução da taxa de incidência nos dados entre 2011 e 2014 (APC: -18,48), porém, logo em seguida, entre os anos de 2014 e 2018 (APC: 17,26), apresenta tendência de aumento na taxa, retornando aos valores anteriores da taxa de incidência. Os modelos apresentados foram escolhidos de acordo com a significância estatística.

Figura 2. Gráfico de tendência das Taxas de Incidência de LV.

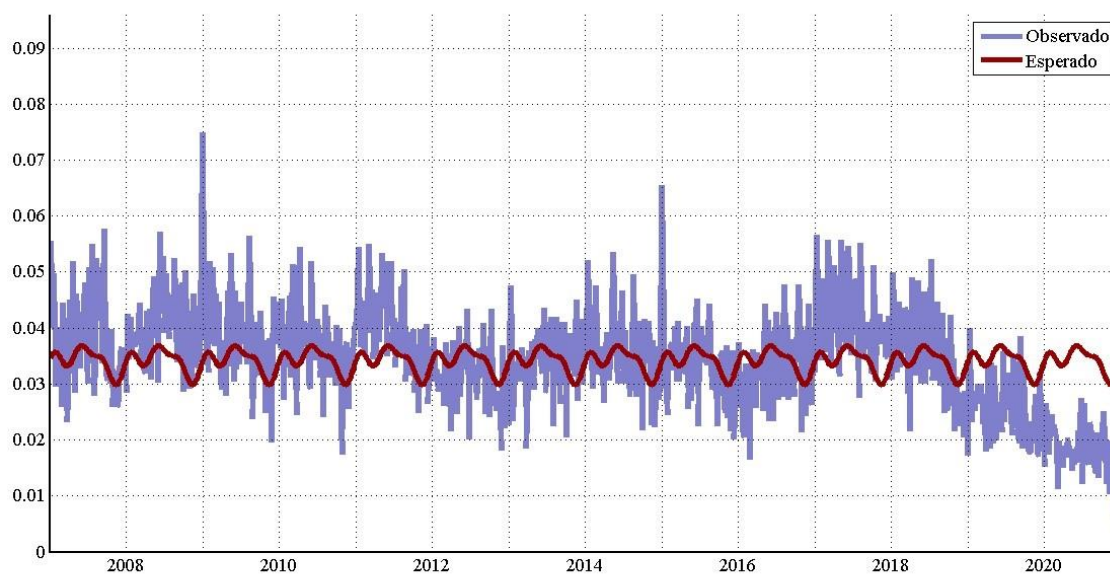


Fonte: Autoria própria, 2023.

8.2.2 Análise Temporal de Sazonalidade

A análise temporal de sazonalidade detectou um decréscimo na taxa de incidência nos períodos (semanas epidemiológicas) correspondentes aos meses de outubro e novembro, indicando que a doença possui menor ocorrência nesse período. Tal período de diminuição corresponde ao final da primavera, no hemisfério Sul (Figura 4). Observou-se também que a sazonalidade nas diferentes regiões foi semelhante ao padrão do Brasil (resultados não apresentados).

Figura 3. Análise de Sazonalidade da Taxa de Incidência de LV por 100.000 habitante, por Semana Epidemiológica, 2007-2020.



Fonte: A autoria própria, 2023.

8.2.3 Análise Temporal Segundo as Covariáveis

Inicialmente serão apresentados os resultados de uma análise exploratória segundo as covariáveis selecionadas para realizar a análise temporal.

O primeiro resultado apresentado será em relação à covariável sexo. A tabela 3 mostra os resultados bivariados de acordo com o sexo dos indivíduos confirmados (n=50.084) para LV em duas categorias (“Masculino” e “Feminino”), a categoria “Ignorado” foi transformada em NA (Não se Aplica) e por ter poucos indivíduos (n=3) foi desconsiderada na análise. Houve uma maior incidência de casos no sexo masculino (64,3%).

Nas faixas etárias observa-se que no sexo feminino a ocorrência foi maior em crianças de zero a nove anos, sendo a frequência acumulada das duas categorias 58,1% dos casos entre as mulheres. No sexo masculino, destaca-se a ocorrência da doença entre os adultos, pois ao fazer a frequência acumulada dos adultos, considerando-se as categorias entre 20 e 59 anos, encontram-se 46,6% dos casos. Essa diferença de valores entre sexos também pode ser observada nas médias, pois a média de idade no sexo masculino é de 26,5 (\pm 22,1) anos, ao passo que no sexo feminino é de 16,9 (\pm 21,0) anos, e as medianas são 24,8 e 5,7 anos, respectivamente.

A maior frequência se deu entre os pardos, em ambos sexos. Quanto à escolaridade, observa-se no sexo feminino que a maior parte dos casos (53,6%) está na categoria “não se aplica”, enquanto que no sexo masculino 31,5% possuem até o Ensino Fundamental Completo.

O tipo de entrada foi bastante semelhante, sendo que o sexo masculino apresentou valor proporcional um pouco maior de recidiva sendo 5,2%, enquanto as mulheres apresentaram 4,2%. Quanto à evolução dos casos, em ambos sexos, mais de 90,0% dos casos evoluíram para cura, porém os óbitos por LV e óbitos por outras causas foram maiores entre os homens, 7,1% e 2,5%, respectivamente.

Houve diferença entre sexos entre o dia do primeiro sintoma e a data de notificação, entre os homens foram em média de 35,6 dias e entre as mulheres foram 30,9 dias e a mediana foi de 22,0 dias entre os homens e 19,0 dias entre as mulheres. E, a região Nordeste concentrou maior número de casos tanto do sexo feminino (51,7%), quanto do sexo masculino (54,4%). Todas as variáveis comparando os sexos feminino e masculino apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 3. Análise exploratória dos dados segundo sexo.

Variáveis	Níveis	Feminino	Masculino	p-valor
n		17.875	32.206	
Idade (Média (DP))		16,9 (21,0)	26,5 (22,1)	<0,001 ^b
Idade (Mediana, IIQ 25–75%)		5,7 (1,9-28,1)	24,8 (4,2-43,0)	<0,001 ^c
Faixa Etária (%)	0-4	8.288 (46,4)	8.562 (26,6)	<0,001
	5-9	2.097 (11,7)	2.452 (7,6)	
	10-19	1.735 (9,7)	2.953 (9,2)	
	20-29	1.268 (7,1)	4.040 (12,5)	
	30-39	1.206 (6,7)	4.465 (13,9)	
	40-49	1.132 (6,3)	3.850 (12,0)	
	50-59	773 (4,3)	2.643 (8,2)	
	>=60	1.047 (5,9)	2.698 (8,4)	
	<i>Missing</i>	329 (1,8)	543 (1,7)	
Raça/Cor (%)	Branca	2.763 (15,5)	4.364 (13,6)	<0,001
	Preta	1.322 (7,4)	2.761 (8,6)	
	Amarela	129 (0,7)	243 (0,8)	
	Parda	12.085 (67,6)	22.228 (69,0)	
	Indígena	203 (1,1)	298 (0,9)	
	Ignorado	943 (5,3)	1.584 (4,9)	
	<i>Missing</i>	430 (2,4)	728 (2,3)	
Escolaridade (%)	Analfabeto	358 (2,0)	1.079 (3,4)	<0,001
	Ensino Fundamental	3.795 (21,2)	10.130 (31,5)	
	Ensino Médio	1.072 (6,0)	2.792 (8,7)	
	Ensino Superior	161 (0,9)	349 (1,1)	
	Não se aplica	9.574 (53,6)	10.014 (31,1)	
	<i>Missing</i>	2.915 (16,3)	7.842 (24,3)	
	Tipo de Entrada (%)	Caso Novo	16.236 (90,8)	
Recidiva		743 (4,2)	1.661 (5,2)	
Transferência		270 (1,5)	481 (1,5)	
Ignorado		347 (1,9)	548 (1,7)	
<i>Missing</i>		279 (1,6)	485 (1,5)	
Evolução (%)	Cura	12.712 (71,1)	22.483 (69,8)	<0,001
	Abandono	104 (0,6)	261 (0,8)	
	Óbito por LV	1.131 (6,3)	2.286 (7,1)	
	Óbito por outras causas	310 (1,7)	801 (2,5)	
	Transferência	1.249 (7,0)	1.906 (5,9)	
	<i>Missing</i>	2.369 (13,3)	4.469 (13,9)	
Janela de Oportunidade truncada ^a (Média(DP))		30,9 (33,9)	35,6 (37,9)	<0,001 ^b
Janela de Oportunidade truncada ^a (Mediana, IIQ 25–75%)		19,0 (9,0-36,0)	22,00 (10,0-48,0)	<0,001 ^c
Regiões (%)	Norte	3.727 (20,9)	5.720 (17,8)	<0,001
	Nordeste	9.233 (51,7)	17.523 (54,4)	

Sudeste	3.479 (19,5)	6.218 (19,3)
Sul	36 (0,2)	94 (0,3)
Centro-Oeste	1.387 (7,8)	2.634 (8,2)
Missing	13 (0,1)	17 (0,1)

Legenda:

^a Diferença entre data de notificação e data do primeiro sintoma, com porte de corte (duas vezes o DP)

^b Teste T

^c Teste de Mann-Whitney

Fonte: Autoria própria, 2023.

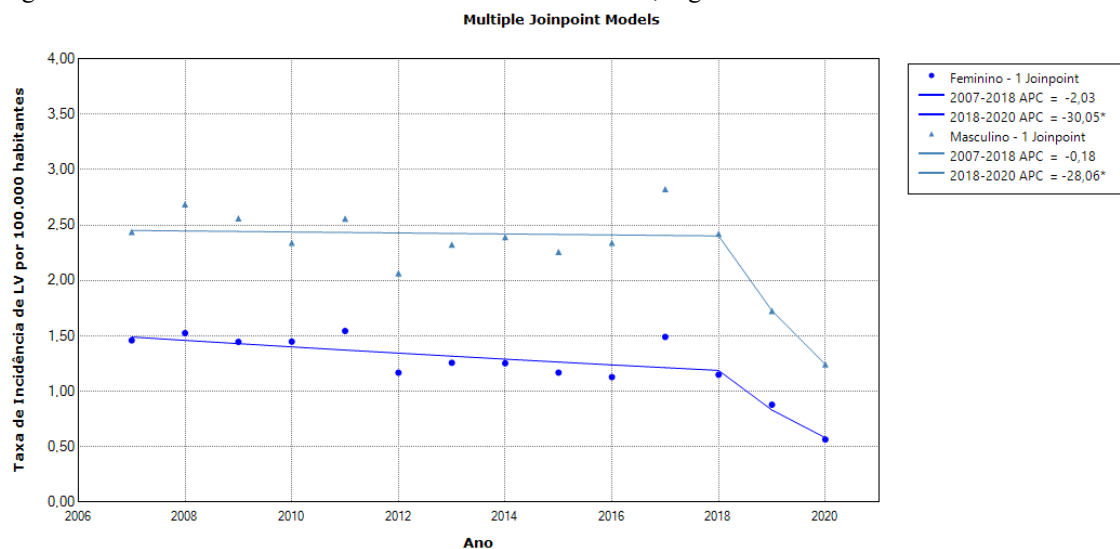
Em relação à análise temporal, observa-se que a taxa de incidência inicial (2007) e final (2020) do sexo feminino são menores do que no sexo masculino. Observa-se que existe uma tendência de redução das taxas de incidência de LV em ambos os sexos. Porém não se pode afirmar que a redução é diferente entre os sexos pois o IC da AAPC são contingentes. Em relação à APC, ambos os sexos apresentam o mesmo padrão de abrupta diminuição da tendência entre os anos de 2018 e 2020 (Tabelas 4 e 7, e Figura 4).

Tabela 4. Resultados da Análise Temporal da Taxa de Incidência de LV no Brasil, segundo sexo.

Sexo	Taxa de Incidência Modelada (100.000 hab.)		AAPC	IC 95%
	Inicial – 2007	Final – 2020		
Feminino	1,49	0,58	-7,0	-11,3 a -2,5
Masculino	2,45	1,24	-5,1	-8,9 a -1,1

Fonte: Autoria própria, 2023.

Figura 4. Gráfico de tendência das Taxas de Incidência de LV, segundo sexo.



Fonte: Autoria própria, 2023.

O segundo resultado a ser apresentado da análise temporal em relação às covariáveis, é em relação aos resultados bivariados de acordo com a presença ou não de coinfeção HIV dos indivíduos confirmados para Leishmaniose Visceral, em duas categorias (“Sim” e “Não”), a categoria “Ignorado” (n=11.542) foi transformada em NA (Tabela 5). No total, foram 4.063 casos de coinfeção LV/HIV.

A maior parte, 78,1% das coinfeções ocorreram entre os homens. Quanto à faixa etária, a maior ocorrência foi entre adultos, considerando-se a frequência acumulada, observa-se que 86,9% ocorreram entre os 20 e os 59 anos. Essa diferença também é observada na média das idades, pois os indivíduos com coinfeção apresentaram média de 37,8 (\pm 13,7) anos e os indivíduos sem coinfeção apresentaram média de 22,0 (\pm 22,3) anos, a mediana foi de 38,3 e 13,6 anos, respectivamente.

Em relação à raça/cor, o maior número de coinfeções foi entre os pardos (68,6%). Na variável escolaridade observa-se que entre os indivíduos com coinfeção a maior frequência é de indivíduos que possuem até o ensino fundamental completo (39,7%), diferentemente dos indivíduos sem coinfeção que em maior parte (41,8%) estão na categoria “não se aplica” devido à idade, por serem crianças e ainda não estarem na idade escolar.

No tipo de entrada, as recidivas entre os coinfectados é de 20,1%, enquanto nos sem coinfeção é 3,8%, e na evolução os óbitos por LV ocorrem em 9,0% dos indivíduos com coinfeção, enquanto que nos sem coinfeção foi de 6,5%.

Observou-se também que existe diferença nos dias entre a data do primeiro sintoma e a data de notificação, sendo que em coinfectados HIV em média 39,5 dias e em não coinfectados 33,6 dias, sendo a mediana 29,0 e 21,0 dias, respectivamente.

A região Nordeste apresenta as maiores proporções de casos com coinfeção (52,5%) e sem coinfeção (54,0%). A região Norte apresenta maior proporção entre os indivíduos sem coinfeção (18,0%), quando comparado com indivíduos com coinfeção (8%). Em contrapartida, as regiões Sudeste e Centro-Oeste apresentaram maior proporção entre os pacientes com coinfeção LV/HIV, sendo 24,5% e 14,6%, enquanto entre os sem coinfeção LV/HIV foi de 19,7% e 7,8%, respectivamente.

Todas as variáveis utilizadas para comparar os pacientes com coinfeção LV/HIV e sem coinfeção, apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 5. Análise exploratória dos dados segundo a coinfeção HIV.

Variáveis	Níveis	Coinfeção HIV		p-valor
		Sim	Não	
n		4.063	33.715	
Sexo (%)	Feminino	890 (21,9)	12.307 (36,5)	<0,001
	Masculino	3.172 (78,1)	21.407 (63,5)	
	Ignorado	1 (0,0)	1 (0,0)	
Idade (Média (DP))		37,8 (13,7)	22,0 (22,3)	<0,001 ^b
Idade (Mediana, IIQ 25 – 75%)		38,3 (30,3-46,5)	13,6 (2,5-38,0)	<0,001 ^c
Faixa Etária (%)	0-4	150 (3,7)	12.152 (36,0)	<0,001
	5-9	64 (1,6)	3.209 (9,5)	
	10-19	98 (2,4)	3.339 (9,9)	
	20-29	657 (16,2)	3.486 (10,3)	
	30-39	1.282 (31,6)	3.283 (9,7)	
	40-49	1.116 (27,5)	2.864 (8,5)	
	50-59	470 (11,6)	2.187 (6,5)	
	>=60	192 (4,7)	2.634 (7,8)	
	<i>Missing</i>	34 (0,8)	561 (1,7)	
Raça/Cor (%)	Branca	615 (15,1)	4.950 (14,7)	<0,001
	Preta	361 (8,9)	2.597 (7,7)	
	Amarela	15 (0,4)	266 (0,8)	
	Parda	2.788 (68,6)	23.434 (69,5)	
	Indígena	9 (0,2)	385 (1,1)	
	Ignorado	217 (5,3)	1.351 (4,0)	
	<i>Missing</i>	58 (1,4)	732 (2,2)	
Escolaridade (%)	Analfabeto	142 (3,5)	953 (2,8)	<0,001
	Ensino Fundamental	1.615 (39,7)	9.371 (27,8)	
	Ensino Médio	537 (13,2)	2.650 (7,9)	
	Ensino Superior	100 (2,5)	310 (0,9)	
	Não se aplica	187 (4,6)	14.086 (41,8)	
	<i>Missing</i>	1.482 (36,5)	6.345 (18,8)	
Tipo de Entrada (%)	Caso Novo	3.159 (77,8)	31.563 (93,6)	<0,001
	Recidiva	815 (20,1)	1.290 (3,8)	
	Transferência	45 (1,1)	474 (1,4)	
	Ignorado	44 (1,1)	388 (1,2)	
Evolução (%)	Cura	2.665 (65,6)	24.475 (72,6)	<0,001
	Abandono	66 (1,6)	223 (0,7)	
	Óbito por LV	367 (9,0)	2.206 (6,5)	
	Óbito por outras causas	330 (8,1)	536 (1,6)	
	Transferência	180 (4,4)	2.045 (6,1)	
	<i>Missing</i>	455 (11,2)	4.230 (12,5)	
Janela de Oportunidade truncada ^a (Média(DP))		39,5 (39,7)	33,65 (36,2)	<0,001 ^b
Janela de Oportunidade truncada ^a (Mediana, IIQ 25 – 75%)		29 (10,0-60,0)	21 (10,0-42,0)	<0,001 ^c

Regiões (%)	Norte	326 (8,0)	6.084 (18,0)	<0,001
	Nordeste	2.132 (52,5)	18.210 (54,0)	
	Sudeste	995 (24,5)	6.655 (19,7)	
	Sul	13 (0,3)	104 (0,3)	
	Centro-Oeste	595 (14,6)	2.644 (7,8)	
	Missing	2 (0,0)	18 (0,1)	

Legenda:

^a Diferença entre data de notificação e data do primeiro sintoma, com porte de corte (duas vezes o DP)

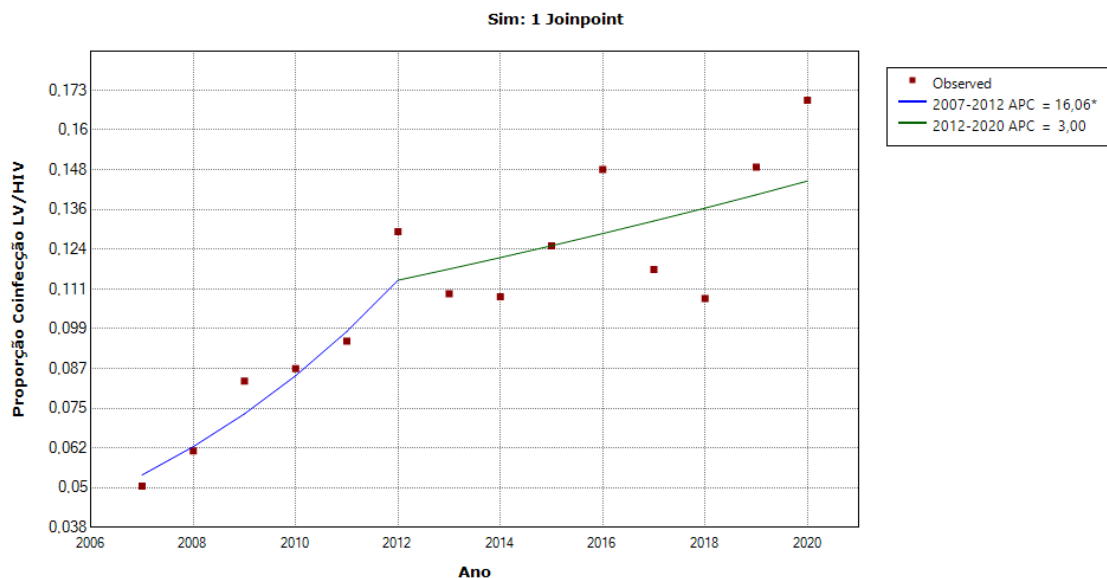
^b Teste T

^c Teste de Mann-Whitney

Fonte: Autoria própria, 2023.

Com relação à análise temporal considerando a coinfeção HIV como covariável, observou-se no modelo uma proporção inicial de 5% dos casos em 2007, passando para 14% em 2020, a AAPC foi de 7,8 (IC 95% 3,9 – 11,9). Observa-se que entre 2007 e 2012 houve uma tendência aumento significativa na proporção com a APC de 16,06 (IC 95% 6,3 – 26,7) das coinfeções LV/HIV. Entre 2012 e 2020 o APC foi 3,0 (IC 95% -1,3 – 7,5), portanto não significativa (Figura 5 e tabela 7).

Figura 5. Gráfico de tendência das Taxas de Incidência de LV, segundo coinfeção HIV.



Fonte: Autoria própria, 2023.

E, finalmente, estão apresentados os resultados da análise temporal segundo a covariável evolução (Tabela 6), que será apresentada como resultados de letalidade. Essa variável foi recategorizada, separando em “Óbito por LV” e em “Outros”, onde foram agrupadas as outras evoluções (Cura, Abandono, Óbito por outras causas e Transferência). No período de estudo ocorreram 3.417 óbitos (66,9% no sexo masculino) por LV no Brasil, sendo 7,9% das evoluções.

A média de idade dos pacientes que vieram a óbito por LV foi de 37,7 anos ($\pm 26,3$) e a mediana foi de 40,2 anos, enquanto que a média de idade entre as outras evoluções foi 22,1 ($\pm 21,5$) e a mediana foi 15,2 anos. Por faixas etárias, observa-se que 22,1% dos óbitos ocorreram entre crianças de zero a quatro anos e 22,6% ocorreram entre pessoas maiores de 60 anos, porém, considerando-se a frequência acumulada, 47,6% dos óbitos ocorreram na faixa etária entre 20 e 59 anos, portanto, entre os adultos em fase de atividade laboral.

Em relação à raça/cor, 64,0% dos óbitos ocorreram entre os pardos e em relação a escolaridade, a maior parte ocorreu entre pessoas com até ensino fundamental completo (30,2%), apesar de haver uma grande quantidade de dados entre a categoria “Não se aplica” (23,7%) e também entre os *missing* (32,1%).

O tipo de entrada, apesar de ter diferença estatística significativa, apresenta valores semelhantes na proporção de casos novos entre óbitos e outras evoluções. A recidiva foi maior nas outras evoluções (4,9%), quando comparada com os óbitos (3,9%).

Sobre a diferença entre a data do primeiro sintoma e a data da notificação, observou-se que nos óbitos por LV esse período foi mais longo, sendo, em média de 36,8 ($\pm 39,9$) dias e mediana 22 dias, enquanto nas outras evoluções foi em média 32,9 ($\pm 35,9$) e mediana 20 dias.

Na região Nordeste ocorreram 52,1% dos óbitos do Brasil, sendo o maior valor proporcional de óbitos no período de estudo, e a região Sul apresentou os menores valores (0,4%). Em relação às outras regiões, observa-se que a região Norte apresenta maior proporção de outras evoluções (20,0%), comparando-se com óbitos por LV (13,3%), e, que a região Sudeste apresenta maior proporção de óbitos por LV (25,2%), quando comparado às outras evoluções (20,4%).

Todas as variáveis apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando foram comparados os pacientes que evoluíram para óbito por LV e outras evoluções.

Tabela 6. Análise exploratória dos dados segundo a evolução do caso.

Variáveis	Níveis	Evolução		p-valor
		Outra	Óbito por LV	
n		39.828	3.417	
Sexo (%)	Feminino	14.375 (36,1)	1.131 (33,1)	0,002
	Masculino	25.451 (63,9)	2.286 (66,9)	
	Ignorado	2 (0,0)	0 (0,0)	
Idade (Média (DP))		22,1 (21,5)	37,7 (26,3)	<0,001 ^b
Idade (Mediana, IIQ 25 – 75%)		15,2 (2,7-38,1)	40,2 (11,7-58,4)	<0,001 ^c
Faixa Etária (%)	0-4	13.779 (34,6)	755 (22,1)	<0,001
	5-9	3.804 (9,6)	68 (2,0)	
	10-19	3.856 (9,7)	148 (4,3)	
	20-29	4.231 (10,6)	302 (8,8)	
	30-39	4.519 (11,3)	395 (11,6)	
	40-49	3.850 (9,7)	475 (13,9)	
	50-59	2.548 (6,4)	454 (13,3)	
	>=60	2.549 (6,4)	772 (22,6)	
	Missing	692 (1,7)	48 (1,4)	
Raça (%)	Branca	5.852 (14,7)	515 (15,1)	<0,001
	Preta	3.260 (8,2)	329 (9,6)	
	Amarela	310 (0,8)	25 (0,7)	
	Parda	27.137 (68,1)	2.188 (64,0)	
	Indígena	388 (1,0)	42 (1,2)	
	Ignorado	1.994 (5,0)	242 (7,1)	
	Missing	887 (2,2)	76 (2,2)	
Escolaridade (%)	Analfabeto	999 (2,5)	223 (6,5)	<0,001
	Ensino Fundamental	10.803 (27,1)	1.032 (30,2)	
	Ensino Médio	3.075 (7,7)	230 (6,7)	
	Ensino Superior	424 (1,1)	27 (0,8)	
	Não se aplica	16.055 (40,3)	809 (23,7)	
	Missing	8.472 (21,3)	1.096 (32,1)	
	Tipo de Entrada (%)	Caso Novo	36.254 (91,0)	
Recidiva		1.948 (4,9)	133 (3,9)	
Transferência		597 (1,5)	57 (1,7)	
Ignorado		602 (1,5)	56 (1,6)	
Missing		427 (1,1)	57 (1,7)	
Janela de Oportunidade truncada ^a Média(DP))		32,9 (35,9)	36,8 (39,9)	<0,001 ^b
Janela de Oportunidade truncada ^a (Mediana, IIQ 25 – 75%)		20 (9,0-41,0)	22 (9,0-53,0)	<0,001 ^c
Regiões (%)	Norte	7.948 (20,0)	453 (13,3)	<0,001
	Nordeste	20.267 (50,9)	1.781 (52,1)	
	Sudeste	8.125 (20,4)	862 (25,2)	
	Sul	98 (0,2)	13 (0,4)	

Centro-Oeste	3.368 (8,5)	304 (8,9)
Missing	22 (0,1)	4 (0,1)

Legenda:

^a Diferença entre data de notificação e data do primeiro sintoma, com porte de corte (duas vezes o DP)

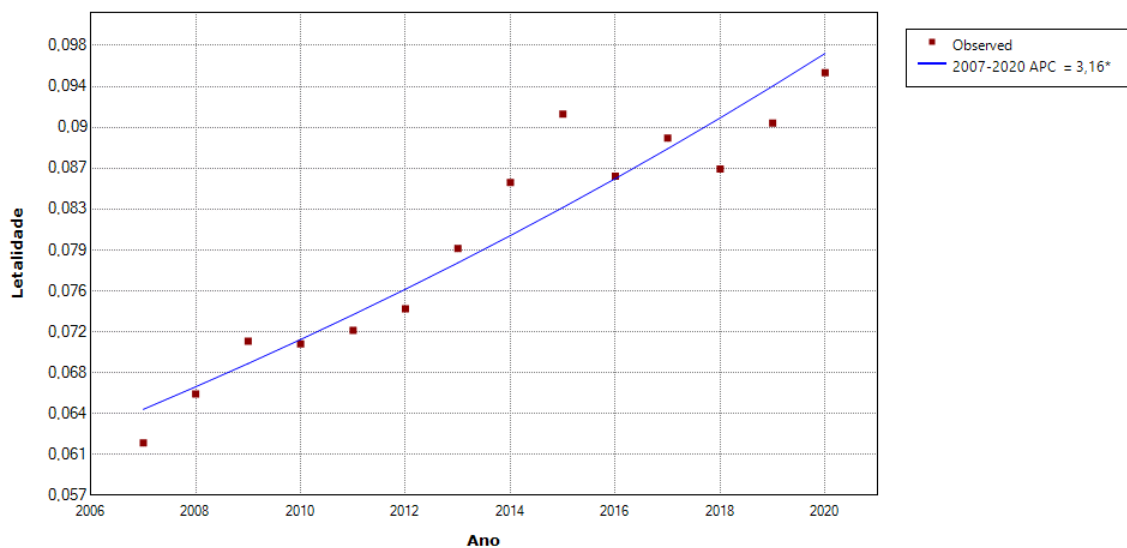
^b Teste T

^c Teste de Mann-Whitney

Fonte: A autoria própria, 2023.

Quanto à análise temporal utilizando-se a letalidade como covariável, observou-se uma tendência de aumento dessa variável nos anos de estudo. Apresentando APC e AAPC de 3,2 (IC95% =2,5 – 3,8) (Figura 6 e tabela 7).

Figura 6. Gráfico de tendência das Taxas de Incidência de LV, segundo a letalidade.



Fonte: A autoria própria, 2023.

Tabela 7. Resultados das análises de tendência temporal.

	Tendência 1		Tendência 2		Tendência 3		Tendência 4		AAPC % (IC 95%)
	APC % (IC 95%)	Anos	APC % (IC 95%)	Anos	APC % (IC 95%)	Anos	APC % (IC 95%)	Anos	
Modelo 1: ^a									
Brasil	-0,9 (-2,9 a 1,2)	2007 a 2018	-28,2 (-47,3 a -2,4)*	2018 a 2020	-	-	-	-	-5,7 (-9,7 a -1,15)*
Norte	-2,2 (-7,9 a 3,9)	2007 a 2011	-18,5 (-32,6 a -1,4)*	2011 a 2014	17,3 (6,6 a 29,0)*	2014 a 2018	-40,0 (-50,4 a -27,4)*	2018 a 2020	-8,0 (-11,5 a -4,4)*
Nordeste	0,8 (-1,7 a 3,3)	2007 a 2018	-29,1 (-51,2 a 3,0)	2018 a 2020	-	-	-	-	-4,5 (-9,5 a 0,7)
Sudeste	7,2 (-7,1 a 23,7)	2007 a 2009	-9,6 (-13,6 a -5,4)*	2009 a 2014	19,3 (3,4 a 37,7)*	2014 a 2017	-32,1 (-36,8 a -27,0)*	2017 a 2020	-7,4 (-10,0 a -4,7)*
Sul	11,4 (2,5 a 21,0)*	2007 a 2020	-	-	-	-	-	-	11,4 (2,5 a 21,0)*
Centro-Oeste	-7,0 (-9,1 a -4,9)*	2007 a 2020	-	-	-	-	-	-	-7,0 (-9,1 a -4,9)*
Modelo 2: ^b									
Feminino	-2,0 (-4,2 a 0,2)	2007 a 2018	-30,1 (-49,8 a -2,4)*	2018 a 2020	-	-	-	-	-7,0 (-11,3 a -2,5)*
Masculino	-0,2 (-2,1 a 1,8)	2007 a 2018	-28,1 (-46,2 a -3,8)*	2018 a 2020	-	-	-	-	-5,1 (-8,9 a -1,1)*
Modelo 3: ^c									
Coinfecção HIV	16,1 (6,3 a 26,7)*	2007 a 2012	3,0 (-1,3 a 7,5)	2012 a 2020	-	-	-	-	7,8 (3,9 a 11,9)*
Modelo 4: ^d									
Óbito por LV	3,2 (2,5 a 3,8)*	2007 a 2020	-	-	-	-	-	-	3,2 (2,5 a 3,8)*

Legenda:

APC: *Annual Percentage Change*

AAPC: *Average Annual Percentage Change*

IC: Intervalo de Confiança

Modelo 1: ^a Análise de tendência temporal da taxa de incidência de LV no Brasil e das cinco regiões.

Modelo 2: ^b Análise de tendência temporal da taxa de incidência de LV por sexo, no Brasil.

Modelo 3: ^c Análise de tendência temporal da proporção de coinfeção LV/HIV, no Brasil.

Modelo 4: ^d Análise de tendência temporal da proporção de óbitos por LV, no Brasil.

*Estatisticamente significativo considerando-se 5% de significância.

Fonte: Autoria própria, 2023.

8.3 ANÁLISE ESPACIAL

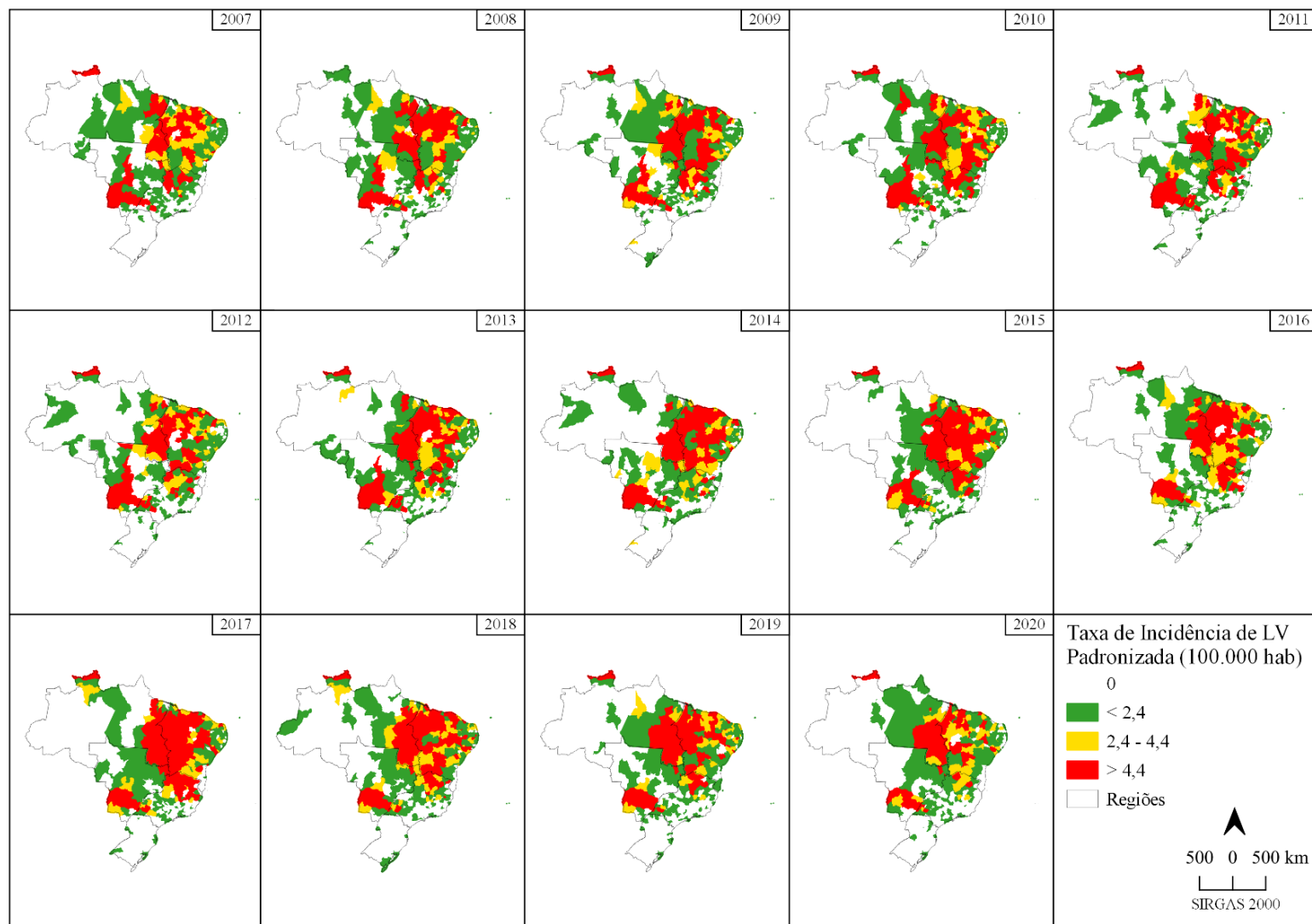
Com base nas taxas de incidência de LV padronizadas por idade e sexo, agrupadas nas RGI e por ano de estudo, foram construídos os mapas temáticos com a classificação do Ministério da Saúde (Figura 7). Nesses mapas observa-se que, apesar de estar disseminada em grande parte do Brasil, ainda existem áreas onde não foram relatados casos da doença, principalmente nas regiões Sul e Norte.

O ano de 2017 foi o que apresentou maior número de RGI com taxas de incidência maiores que 4,4 casos a cada 100.000 habitantes, sendo considerado uma classificação de transmissão intensa pelo Ministério da Saúde, totalizando 115 RGI dentro dessa classificação. O ano de 2020 foi que apresentou menor número, sendo que 56 RGI foram classificadas como transmissão intensa.

As maiores taxas de incidência de LV estão concentradas nas RGI situadas nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, e partes do Norte e Sudeste que são vizinhas dessas regiões mais acometidas. A região Sul apresenta ocorrência da doença em todos os anos de estudo, porém, a incidência se mantém na maior parte das vezes baixa, sendo considerada transmissão esporádica (até 2,4 casos por 100.000 habitantes).

O Nordeste é a região que concentra o maior número de RGI com altas taxas de incidência durante todos os anos de estudos, com exceção do ano de 2020, onde a região Norte apresentou maior número de RGI com altas taxas, sendo que essas altas taxas da região norte estão concentradas em uma área de vizinhança com o Nordeste, onde anteriormente estavam se mantendo elevadas.

Figura 7. Taxas de Incidência de LV padronizadas por idade e sexo, nas RGI, entre 2007 e 2020.



Fonte: Autoria própria, 2023.

O Índice Global de Moran aponta a existência de autocorrelação espacial das taxas padronizadas de incidência de LV nas RGI dentro do território brasileiro, ou seja, as taxas não ocorrem aleatoriamente no espaço, existe uma dependência espacial. Além disso, observa-se que o I-Moran aumenta ao longo dos anos, passando de uma dependência espacial moderada a alta, mantendo-se alta a partir de 2018 (Tabela 8).

Tabela 8. Valores do Índice Global de Moran da Taxa de Incidência de LV padronizada por idade e sexo.

Ano	Índice Global de Moran	Pseudo p-valor
2007	0,352	0,001
2008	0,395	0,001
2009	0,494	0,001
2010	0,477	0,001
2011	0,485	0,001
2012	0,470	0,001
2013	0,524	0,001
2014	0,481	0,001
2015	0,508	0,001
2016	0,473	0,001
2017	0,494	0,001
2018	0,504	0,001
2019	0,538	0,001
2020	0,526	0,001

Fonte: Autoria própria, 2023.

O Índice Local de Moran aponta, através dos mapas LISA, *clusters* espaciais onde as taxas são consideradas altas dentro das RGI e seu respectivos vizinhos também apresentam áreas com altas taxas de incidência. Esses resultados também apontam áreas onde as taxas de incidência foram consideradas baixas e seu respectivos vizinhos também apresentaram taxas baixas. Os resultados estão apresentados por ano de estudo (Figura 8).

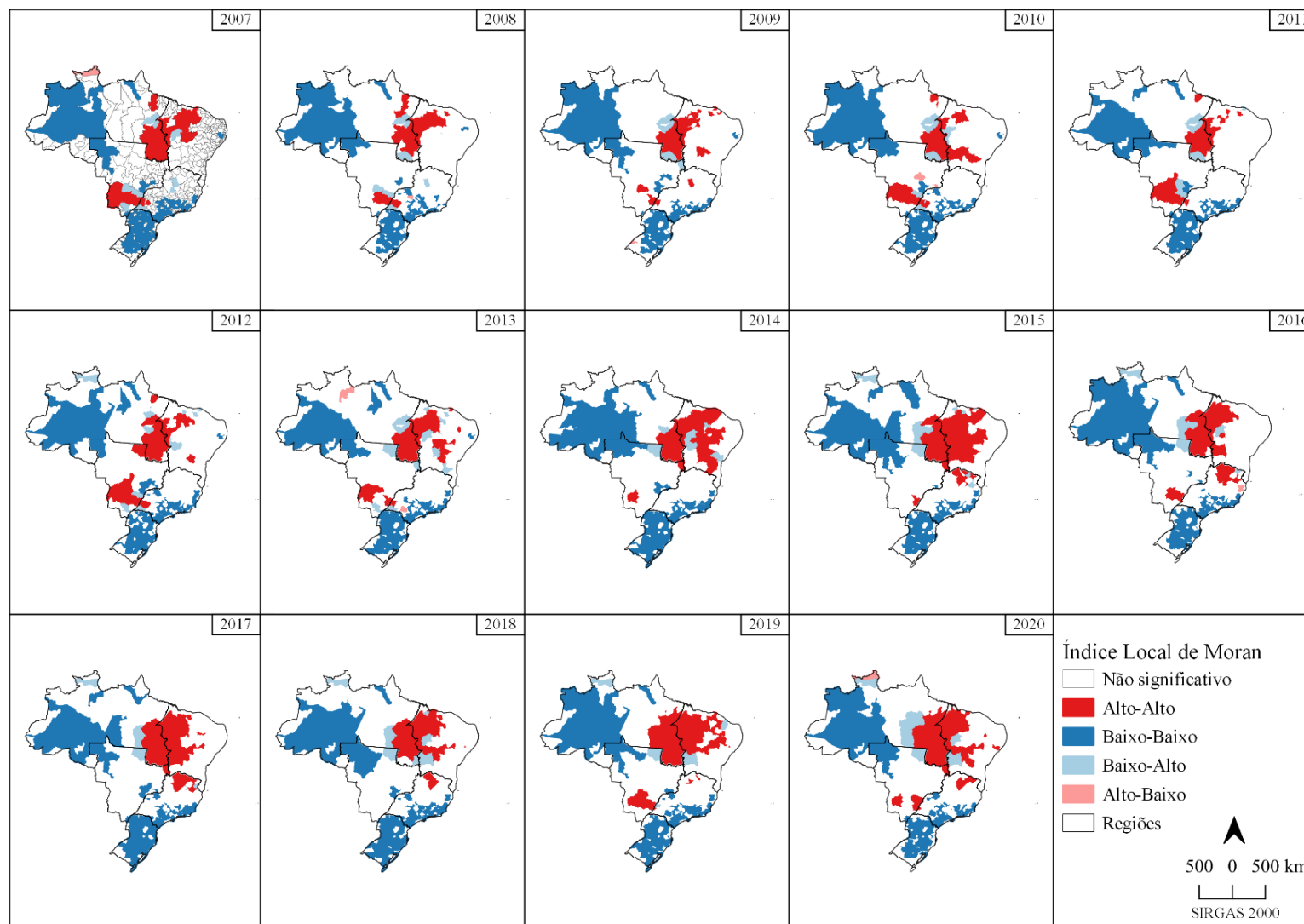
Pode-se observar que, novamente, existe a ocorrência persistente de regiões com altas taxas de incidência nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte, sendo classificados como Alto-

Alto, portanto possuindo altas taxas com vizinhos com altas taxas de LV. A partir de 2015 a região sudeste também passa a apresentar um cluster Alto-Alto, que persiste até 2020.

A região Sul, a porção mais ao sul da região sudeste e a região de fronteira com a Venezuela, Colômbia, Peru e Bolívia da região Norte se destacam apresentando áreas consideradas baixo-baixo, ou seja, RGIs com baixas taxas de incidência e seus vizinhos também com baixas taxas de incidência, portanto sendo classificados como Baixo-Baixo.

Todos os resultados apresentados no mapa coroplético com as classificações foram significativos.

Figura 8. Mapas LISA das taxas de Incidência de LV padronizadas por idade e sexo, nas RGI, entre os anos 2007 e 2020.



Fonte: Autoria própria, 2023.

8.4 ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL

Na análise espaço-temporal foram observados cinco *clusters* espaço-temporais significativos. O parâmetro temporal dessa análise foi que o *cluster* não poderia ultrapassar 90% do tempo de estudo e 50% da população de estudo. Esse parâmetro temporal foi escolhido, pois nas análises espaciais exploratórias, foi observada persistência de altas taxas nas mesmas localidades durante todo o período de estudo.

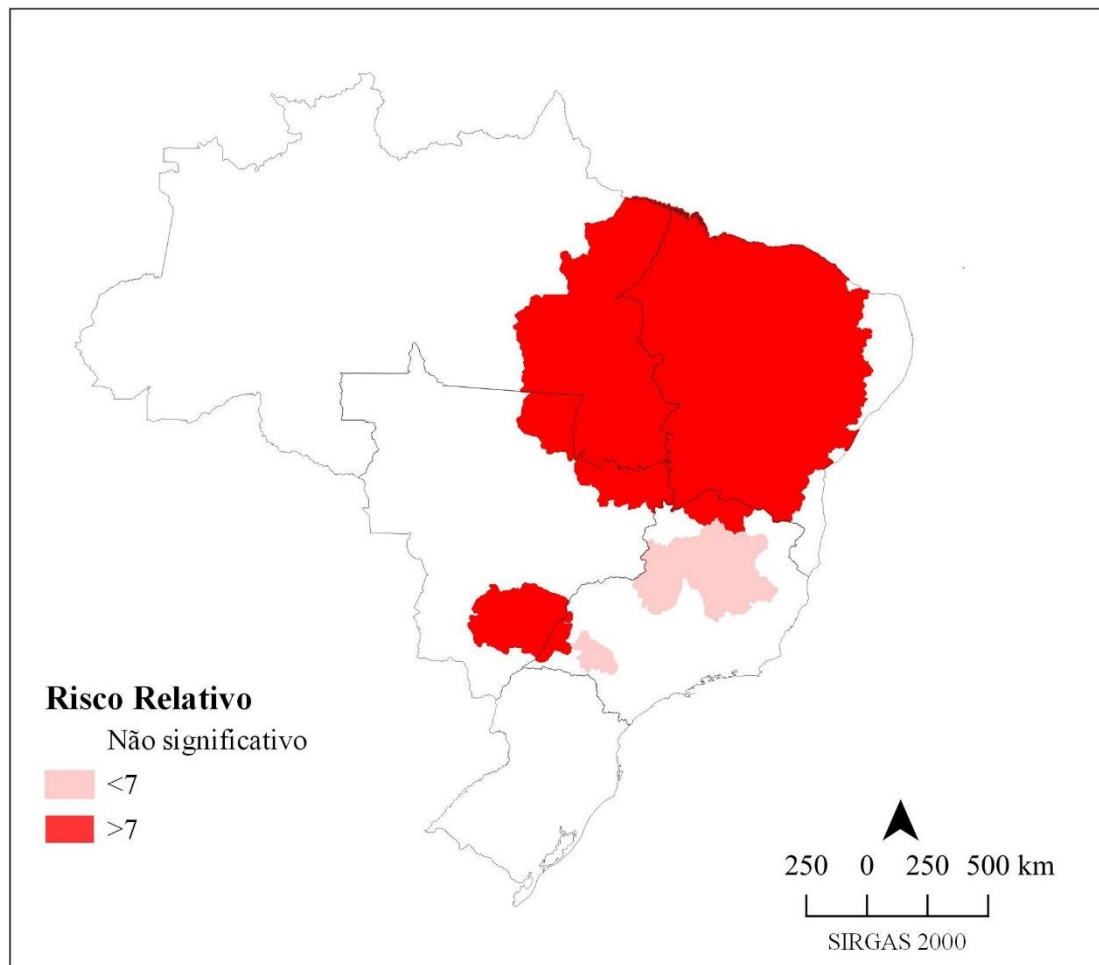
O *cluster* 1 está localizado na porção do mapa situada entre a região Nordeste e Norte e tem período de 2007 até 2018, envolvendo 138 RGIs. Durante esse período o RR dessa área foi de 7,3 quando comparado com o restante do território. A região Centro-Oeste também apresentou um importante aglomerado (*cluster* 2), o qual apresentou RR 7,1, comparando ao restante do país. Na região Sudeste foram detectados três *clusters* espaço-temporais, todos eles iniciados em 2007 e terminados em 2018, 2017 e 2011, (*clusters* 3, 4 e 5, respectivamente). Porém, o RR, apesar de alto em relação ao restante do território, foi menor que o RR dos outros *clusters* do Nordeste/Norte e Centro-Oeste (Tabela 9 e figura 9).

Tabela 9. Resultados da análise espaço-temporal.

Cluster	Período	Nº de RGI	Raio	Observado	Esperado	O/E	RR	População sob risco	LLR	p-valor
1	2007 - 2018	138	848.76	29901	8533.82	3.50	7.30	40505681.69	23015.59	<0.001
2	2007 - 2017	8	185.20	2502	368.38	6.79	7.10	1923368.09	2706.41	<0.001
3	2007 - 2018	13	202.03	4295	1783.87	2.41	2.54	8468633.07	1329.84	<0.001
4	2007 - 2017	4	87.68	720	277.70	2.59	2.62	1443861.76	245.64	<0.001
5	2007 - 2011	4	119.33	266	74.58	3.57	3.58	861754.30	147.19	<0.001

Fonte: Autoria própria, 2023.

Figura 9. Mapa contendo os clusters espaço-temporais, nas RGI, entre os anos 2007 e 2020.



Fonte: Autoria própria, 2023.

9 DISCUSSÃO

O trabalho possui quatro grandes blocos de análises que se complementam. Trata-se de um estudo ecológico exploratório e analítico, que possibilitou gerar discussões a partir dos resultados ecológicos encontrados. Foram realizadas análises exploratórias descritivas que indicaram grupos de populações com maior frequência das covariáveis, análises temporais, espaciais e espaço-temporais, que quando discutidas conjuntamente trazem reflexões sobre o panorama da LV no Brasil, considerando as diferentes unidades temporais e espaciais de análise. Importante ressaltar que a interpretação dos testes de hipóteses do estudo foi realizada com cautela, dado que testes de hipóteses realizados em grandes amostras tendem a rejeitar a hipótese nula.

Inicialmente, nas análises exploratórias descritivas gerais os principais achados foram: preenchimento regular a excelente das variáveis, considerando que nenhuma teve preenchimento inferior a 70% (SINAN, 2006 apud CORREIA; PADILHA; VASCONCELOS, 2014), os grupos com maior ocorrência da doença foram crianças de zero a quatro anos (33,6%), pessoas com raça/cor parda (68,5%), indivíduos com alfabetizados com até ensino fundamental completo (27,8%), e moradores da região Nordeste (53,4%), as variáveis “Tipo de entrada” e “Evolução” apresentam uma categoria em comum de preenchimento (“Transferência”) que apresentou diferenças, e a variável Janela de Oportunidade^b mostrou diferenças entre os casos confirmados e descartados em relação ao tempo entre o início dos sintomas e a data de notificação.

A maior ocorrência em crianças de zero a quatro anos de idade é semelhante a resultados encontrados em estudos do Brasil e de outros países, como Espanha, França e Portugal, Itália e Palestina (AHMAD, 2020; MOIRANO et al., 2021). Sabe-se que crianças possuem maior propensão em desenvolver a doença clínica, apesar de serem menos propensas a serem infectadas, e que a possibilidade de diagnóstico positivo de infecção assintomática em testes sorológicos é menor, quando comparada aos adultos (BELO et al., 2013a).

A apresentação clínica clássica se dá em consequência da disseminação do parasita nos macrófagos para órgãos linfoides, como o baço e linfonodos, evadindo do sistema imune do hospedeiro. O maior risco de desenvolver a infecção sintomática de LV em crianças menores de 10 anos é devido a uma resposta imune inata imatura, falta de exposição ao patógeno e consequente imunidade adquirida, e taxas mais altas de desnutrição em comparação com adultos (BELO et al., 2013a; SCARPINI et al., 2022). Ademais, crianças menores de 5 anos apresentaram menor tempo de sobrevida apesar de serem diagnosticadas mais precocemente

(MAIA-ELKHOURY et al., 2019). E a essa faixa etária também está relacionada com indicadores negativos de carga de doenças, dado que os anos de vida perdidos (*YLL*, years of life lost) para LV, nessa faixa etária aumentaram entre os anos de 2000 e 2016, principalmente entre os menores de um ano, passando de aproximadamente 333,7 YLL por 100.000 habitantes por faixa etária, em 2000 para 419,5 YLL por 100.000 habitantes por faixa etária, em 2016 (BEZERRA et al., 2018).

Outra possibilidade de explicação para a maior ocorrência na faixa etária seria a maior detecção dos casos, pois crianças são acompanhadas nas Unidades Básicas de Saúde do SUS para imunizações e orientações de promoção de saúde e prevenção de doenças. O Ministério da Saúde recomenda sete consultas no primeiro ano de vida, duas no segundo ano e, a partir dos três anos, consultas anuais (BRASIL, 2012). Com isso, seria possível fazer captação de possíveis casos de LV.

Em relação à maior ocorrência da doença em pessoas com raça/cor parda e alfabetizadas até ensino fundamental completo, pode indicar variáveis *proxy* de variáveis socioeconômicas que não foram possíveis de serem incorporadas nesse estudo por não estarem presentes no banco de dados. Apesar de não encontrar diferenças entre a raça/cor em nível nacional, na região Nordeste foi observada maior ocorrência de LV em pessoas não-brancas, já foi descrito que ter maior grau de escolaridade está relacionado com menor risco de letalidade por LV no Nordeste e no Brasil (COTA et al., 2021; RIBEIRO et al., 2021).

A LV é uma doença reconhecida por reforçar iniquidades em saúde, portanto é relevante o uso de variáveis que tentem quantificar essas diferenças. Iniquidade em saúde é entendida como uma desigualdade considerada injusta ou decorrente de alguma forma de injustiça. E desigualdade em saúde, como diferenças percebíveis e mensuráveis relacionadas às diferenças no acesso aos serviços de prevenção, cura ou reabilitação da saúde (BARRETO, 2017).

Estudos que considerem variáveis em nível individual, como a renda, ou indicadores populacionais ecológicos, como o Índice de Desenvolvimento Humano, o Índice de Vulnerabilidade Social e o Índice de Gini, contribuem para a compreensão da dinâmica da doença (RIBEIRO et al., 2021; TOLEDO et al., 2017). Dado que existem evidências de estreita relação entre LV e más condições de vida falta de infraestrutura urbana básica serviços de infraestrutura e baixos níveis de educação, pois indicadores de condições econômicas ruins estão associadas à maior abundância de vetores, à falta de práticas responsáveis de posse de animais de estimação e à localização das casas em áreas periféricas das cidades onde a densidade da vegetação é favorável para a presença de vetores e, talvez, de reservatórios silvestres (BELO et al., 2013a). O presente estudo possui a limitação de não incorporar esses tipos de variáveis nas

análises.

Variáveis que quantifiquem o acesso ao serviço de saúde devem ser incorporadas aos estudos epidemiológicos, pois são fatores que geram iniquidades em saúde. No presente estudo, observou-se, comparando proporções, que as variáveis Tipo de entrada e Evolução, quando marcadas como transferência, podem indicar que os pacientes não estão buscando novamente o serviço de saúde para continuidade no tratamento, ou que estão sendo inseridos novamente no sistema como caso novo ou algum outro tipo de entrada, ou até mesmo como *missing*.

Outra variável relacionada com o acesso é a Janela de Oportunidade, que mostrou uma diferença de 10 dias a mais, na mediana, entre pacientes confirmados e descartados para a doença. Essa variável pode estar relacionada com desfechos desfavoráveis. Porém, ainda necessita melhor preenchimento nos bancos de dados para fornecer estimativas mais próximas a realidade, que permitam inferir que o tempo compreendido entre início dos sintomas e notificação realmente estão relacionados com o prognóstico do paciente (MAIA-ELKHOURY et al., 2019), ou até mesmo se estão relacionadas a questão de acesso aos serviços de saúde.

Desde a análise exploratória descritiva, aponta-se que a região Nordeste apresentou maior parte dos casos de LV do Brasil, no período de estudo, sendo que 53,4% dos casos ocorreram nessa região e que a região Sul apresenta os menores valores, considerando-se todo o período de estudo. A urbanização da LV teve início em cidades do Nordeste, na década de 1.980 (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990; WERNECK, 2016), e, a partir disso, foram observados quatro novos padrões de comportamento da doença: transmissão em grandes cidades em áreas totalmente urbanizadas, rápida disseminação no Nordeste e em diversas cidades do Norte, Centro-Oeste e Sudeste, mudança na proporção entre casos em localidades rurais e urbanas e epidemias urbanas ocorrendo a cada dez anos em grande escala (HARHAY et al., 2011).

Na distribuição temporal da doença, observou-se que a taxa bruta de incidência apresentou tendência de redução no Brasil e nas regiões Norte, Sudeste e Centro-Oeste, e essa redução se acentua a partir de 2018 para o Brasil e região Norte, e a partir de 2017 para a região Centro-Oeste. A região Nordeste não apresentou resultados significativos para a tendência, indicando possível estabilidade da taxa, enquanto a região Sul apresentou tendência de aumento na taxa de incidência. Essas quedas abruptas observadas nas APC de todas as regiões (com exceção das regiões Sul e Centro-Oeste) entre os anos de 2018 e 2020, visualizados nas análises de tendência temporal apesar de poderem indicar uma queda real da taxa de incidência devido à alguma intervenção, também podem indicar inconsistência no banco de dados. A inflexão brusca da tendência, no ano de 2018 na região Norte, pode ser resultante de alguma

inconsistência no registro dos dados, já que a queda abrupta da APC entre 2011 e 2014, seguida de uma subida semelhante entre os anos 2014 e 2018 não parece um comportamento natural da doença.

Quanto à análise de sazonalidade, foi observado um padrão de diminuição da taxa de incidência nas semanas epidemiológicas correspondentes aos meses do final da primavera, em especial entre outubro e novembro, porém essa variação não é acentuada. Isso pode ser decorrência da análise ter sido feita a nível nacional, podendo ter mascarado sazonalidades mais acentuadas, em meses distintos, por regiões. Ademais, deve-se considerar que a doença possui período de incubação longo (variando de 10 dias a 24 meses), o que também influencia diretamente na dinâmica de transmissão da doença, pois pode haver um grande período entre a data de infecção e a data do início dos sintomas. Na Itália foi observada associação entre a incidência de LV e a temperatura, principalmente com relação ao verão, e também associação inversa com precipitações, principalmente durante a primavera (MOIRANO et al., 2021). Isso indica que a doença possivelmente possui comportamento sazonal, que o presente estudo não foi capaz de identificar.

Apesar das tendências de redução nas taxas de incidência de LV, o Brasil ainda está entre os sete países (Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão e Sudão do Sul) onde estão concentrados 90% das notificações de LV do mundo (BRASIL, 2020a; SCARPINI et al., 2022). Importante destacar que a LV é segunda doença com maior mortalidade e a sétima em perda de anos de vida ajustados por incapacidade, entre as doenças tropicais, no entanto, a indústria farmacêutica faz poucos investimentos em pesquisas relacionadas a vacinas e descoberta de novas moléculas com potencial para cura desta doença, sendo portanto considerada uma doença negligenciada (ABRANTES et al., 2018; BEZERRA et al., 2018; SCARPINI et al., 2022)

No contexto do indicador construído pelo Ministério da Saúde para indicar áreas de transmissão, ressalta-se a importância de analisar a LV num nível desagregado espacialmente para identificar áreas de maior risco, dado que a LV é um doença focal e a epidemiologia local pode interferir amplamente nas análises de fatores associados a LV. Quando se analisam os mesmos dados de incidência de LV agregados pelas 5 regiões do país, verifica-se que todas possuem taxa de incidência inferior a 2,2 casos a cada 100.000 habitantes, portanto todas as regiões seriam consideradas áreas de transmissão esporádica. Quando os dados são analisados agregados pelas Unidades da Federação (UF), a taxa de incidência de LV também tende a ficar diluída (BEZERRA et al., 2018; DE AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLI, 2019). O fato deste estudo analisar os dados de LV desagregados por áreas homogêneas as RGI, permitiu que fossem identificadas desigualdades espaciais relevantes. Em contrapartida, possui

a limitação de não ser a mesma unidade espacial utilizada na organização financeira de locação e realocação de recursos por parte do Ministério da Saúde, que geralmente são repassados por municípios ou microrregiões de saúde.

Em relação ao sexo, ambos apresentaram tendência de redução, não sendo possível afirmar que existe diferença nessa redução entre os sexos. Apesar disso, pode-se observar maiores taxas de LV entre os homens comprando com as mulheres, em todo o período de estudo. Sabe-se que o sexo masculino está positivamente associado com a taxa de incidência de LV, podendo ser em decorrência de fatores hormonais (associados a testosterona) e imunológicos. Também é cogitada a possibilidade de ser por maior exposição ao vetor, uma vez que homens possuem o costume de não usar camisa em regiões mais quentes do Brasil, o que leva a maior exposição da superfície corporal. Além disso, estão envolvidos em tarefas domésticas ou de lazer ao ar livre durante o período crepuscular, que é o pico de atividade do vetor (BELO et al., 2013a; RIBEIRO et al., 2021).

Homens e mulheres diferem na faixa etária onde a LV é mais incidente, sendo que mulheres são mais acometidas durante a infância e homens durante a fase adulta. O maior acometimento de mulheres durante a infância já foi descrito, previamente, em relação à letalidade e em relação a taxa de incidência, porém ainda não existe uma justificativa para essa diferença, podendo ser fatores relacionados com a genética e fatores sociais desconhecidos (COTA et al., 2021; MOIRANO et al., 2021). Também apresentaram diferenças na escolaridade, onde a maioria das mulheres foram classificadas como “Não se aplica” devido à idade, e homens como até “Ensino Fundamental Completo”.

A tendência temporal da proporção de Coinfecção LV/HIV encontrada no estudo indica que existe um aumento desse indicador no país, porém com tendência de manutenção da proporção desde 2012. O aumento do número de pessoas coinfectadas e na proporção da coinfecção LV/HIV vem sendo observada desde 2001, e os dados do presente estudo confirmam as previsões da Organização Mundial de Saúde de manutenção nesse aumento (SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017).

No entanto, o Brasil ainda possui valores muito menores em relação a coinfecção LV/HIV quando comparado a países da África, que observam aumento nos casos de LV conjuntamente ao aumento de pessoas imunossuprimidas pelo HIV (SCARPINI et al., 2022), a exemplo da região de fronteira entre a Etiópia e o Sudão do Sul, que chega a relatar entre 20 e 40% de prevalência da coinfecção, em períodos de surto (DIRO et al., 2014).

A maior ocorrência de coinfecção LV/HIV se dá entre homens, adultos, na faixa etária entre 20 e 59 anos, pardos, com escolaridade até “Ensino Fundamental Completo”. Essa

concentração de casos nessa faixa etária de adultos e entre homens também foi encontrada no estudo considerando dados a partir de 2001 (SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017). O Nordeste concentra maior proporção de notificações, porém o Sudeste e Centro-Oeste também apresentam altas proporções. O estudo que considerou dados entre 2001 e 2011 já apontava para essa tendência de aumento na proporção de coinfeção na região Sudeste e Centro-Oeste, portanto apontando a persistência do problema e reforçando a inadequação das medidas de contingência adotadas (SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017).

Na população com coinfeção LV/HIV as recidivas são muito mais frequentes comparando-se com pacientes sem a coinfeção e possuem valores alarmantes que podem estar relacionados à letalidade. Entre os anos de 2001 e 2010 as recidivas eram de 6,3% entre os tipos de entrada dos pacientes coinfectados, e, nos dados do presente estudo, que são de 2007 a 2020 esses valores são em torno de 20%, apresentando um aumento substancial em relação ao estudo do período anterior (SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017).

A letalidade também é mais alta na população com coinfeção LV/HIV, no entanto, no período compreendido entre 2001 e 2011 a letalidade era em torno de 25% (SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017), portanto três vezes maior que os resultados encontrados no presente estudo (em torno de 9%).

E, a diferença entre a data de primeiros sintomas e a data de notificação é maior entre os pacientes com coinfeção. Em contraposição, em uma coorte de pacientes com LV, essa diferença de tempo foi maior entre os pacientes sem coinfeção, podendo ser devido ao fato de que os pacientes com coinfeção estarem em acompanhamento em centros de referências para HIV/aids com infectologistas, que poderiam oferecer tratamento oportuno e bom gerenciamento do caso, por estarem cientes da possibilidade da coinfeção (MAIA-ELKHOURY et al., 2019).

A união desses resultados justifica e reforça necessidade da priorização dessa população para que sejam implementadas estratégias de acesso ao diagnóstico precoce e a um tratamento mais eficaz e menos tóxico, que contribua na redução da letalidade (SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017). Ademais, comparado com adultos imunocompetentes, os indivíduos imunossuprimidos, juntamente com crianças menores de 10 anos, e pacientes com baixa escolaridade possuem mais propensão a manifestar a doença clínica e são grupos mais vulneráveis às complicações progressivas da doença, pela resposta imune inadequada, e por problemas de acesso aos serviços de saúde (BELO et al., 2013a; COTA et al., 2021; SCARPINI et al., 2022).

Uma das metas traçadas pelo Plano de Ação de Leishmanioses para as Américas 2017-

2022 para controle da LV é a redução da letalidade em 50%, que trata-se de uma meta mais factível de ser cumprida do que a redução substancial da incidência (WERNECK, 2016), porém, se os números continuarem como estão, essa meta não será atingida pois, a letalidade apresenta tendência de aumento, mesmo com a redução da taxa de incidência. Isso pode indicar que os atendimentos aos pacientes não estão sendo adequados, por indisponibilidade de testes e/ou profissionais suficientes. Um estudo em que a tendência da mortalidade foi estimada através de um GAM, foi observada uma tendência linear e crescente da letalidade entre 2007 e 2017, no Brasil, apesar das tentativas de aprimoramento do diagnóstico, através de testes sorológicos mais rápidos, e também da melhoria da abordagem terapêutica, com a Anfotericina B lipossomal (COTA et al., 2021).

No Brasil, o efeito bruto da idade na letalidade mostrou um risco de morte em pacientes com mais de 20 anos três vezes maior que o risco de morte em pacientes com menos de 20 anos (COTA et al., 2021). Apesar dos óbitos ocorrerem distribuídos em todas as faixas etárias, nos indivíduos com mais de 60 anos os resultados parecem ser mais alarmantes, porém essa questão demanda análises mais aprofundadas que estão fora do escopo deste trabalho. Em um estudo italiano observou-se dois grupos etárias com maiores taxas de incidência, crianças de até quatro anos e idosos entre 65 e 74 anos (MOIRANO et al., 2021).

Apesar de haver diferença estatística no tempo entre os primeiros sintomas e data de notificação, comparando os pacientes que evoluíram para óbito por LV com outras evoluções, a diferença não foi tão expressiva, não aparentando ter plausibilidade biológica inferir que a diferença de dois dias na mediana seria capaz de mudar a evolução da doença. Porém, em outro estudo, considerando a mesma variável, categorizada em “até 200 dias” e “mais de 200 dias” entre o primeiro sintoma e a data de notificação, apresentou associação positiva e aproximadamente linear com letalidade de LV, sendo que os casos de LV notificados após 200 dias do início dos sintomas apresentaram chance de óbito 1,63 vezes maior do que os notificados antes de 200 dias. (COTA et al., 2021).

As outras variáveis comportaram-se de maneira semelhante ao já descrito anteriormente, maior ocorrência dos óbitos se deu em pardos, com escolaridade até “Ensino Fundamental Completo”. Uma limitação do presente estudo foi não ter utilizado alguma metodologia de modelagem estatística mais específica para construção do indicador de letalidade, o que poderia apontar de forma mais precisa os grupos mais acometidos.

Diferentemente da taxa de incidência, que possui um padrão não aleatório no seu comportamento (DE AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLI-NETO, 2019), a distribuição espacial da letalidade no Brasil é heterogênea, sendo maior nas regiões Norte e Sul, nas UFs

onde a taxa de incidência de LV é menor, e isso pode ser explicado pela falta de familiaridade com a doença pelos profissionais de saúde, resultando em atraso no tratamento médico adequado (COTA et al., 2021). Apesar disso, observou-se um aumento no YLL, indicador de carga de doença, no Tocantins, Pará e Roraima (Região Norte), Piauí e Ceará (Região Nordeste), e no Mato Grosso do Sul (Região Centro-Oeste) (BEZERRA et al., 2018).

Em geral, a LV apresenta tendência temporal de redução das taxas de incidência, apesar das exceções encontradas no Sul (aumento) e Nordeste (manutenção), e dos aumentos indicados nas proporções de Coinfecção LV/HIV e na Letalidade. A redução das taxas de incidência está relacionada as medidas adotadas pelo Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV) do MS, que mantém ações de controle voltadas ao vetor, ao reservatório e ações de redução da letalidade para a população humana. Porém, apesar de esforços e recursos empregados, a literatura, em geral aponta que essas ações ainda são insuficientes por diferentes fatores (WERNECK, 2016).

Considerando-se as análises espaciais descritivas, foram encontrados resultados de dependência espacial das taxas com aumento progressivo dos valores no Brasil, segundo o índice de Moran Global, agregados espaciais de “transmissão intensa”, segundo o ponto de corte da incidência do indicador do MS, nas regiões Nordeste, Norte, Centro-Oeste e Sudeste, e agregados de regiões com *clusters* alto-alto, segundo o Índice de Moral Local. As regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste já são áreas conhecidas por apresentar alto risco para LV. Na região Norte, o estado de Tocantins e Roraima também apresentam altas taxas (BRASIL, 2020a; DE AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLOTI-NETO, 2019).

A região Nordeste apresentou estabilidade na tendência temporal da taxa de incidência e manutenção dos *clusters* espaciais ao longo do período de estudo. A LV persiste como problema de saúde com forte associação à vulnerabilidade social nessa região. Apesar de ter se mantido estável em período anterior, entre os anos 2000 e 2017, apresentou aumento na proporção de municípios com casos notificados resultando em expansão territorial (RIBEIRO et al., 2021).

Desde 2001 os estados do Maranhão, Ceará, Bahia e Piauí se mantêm como áreas de alto risco para a doença. Apesar disso, vem ocorrendo em ciclos endêmicos e epidêmicos, em períodos alternados de muitos ou poucos municípios com altas taxas no Nordeste, e em grandes cidades brasileiras (DE AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLOTI-NETO, 2019; RIBEIRO et al., 2021). Esse comportamento da doença ainda carece de uma explicação definitiva, porém, a explicação para esse padrão cíclico pode estar relacionado com imunidade coletiva e flutuações na densidade populacional do vetor (LIMA et al., 2012).

As regiões de fronteira do Brasil com Argentina, Paraguai, Venezuela e Guiana possuem importância na manutenção das taxas na região Norte e Centro-Oeste (BRASIL, 2020a). Além disso, áreas de intensa ação antrópica, urbanização rápida e grande influxo de migração de pessoas estão relacionados com a LV (CARDIM et al., 2016; RIBEIRO et al., 2021). Na região Sudeste, a rodovia Marechal Rondon desempenha um papel importante no ciclo de inserção e manutenção da doença no ambiente em municípios do estado de São Paulo e Mato Grosso do Sul (CARDIM et al., 2016). E, após dois anos da primeira notificação em Campo Grande, a doença já havia se espalhado em quase todos os bairros da cidade, demonstrando que o local tinha condições necessárias para estabelecimento do agente (DE OLIVEIRA et al., 2020). Os agregados espaciais encontrados no Norte, Centro-Oeste e Sudeste apesar da análise temporal indicar uma redução na taxa de incidência nessas regiões, apontam para áreas que ainda não diminuiram suficientemente a incidência a ponto de reduzir a presença de aglomerados espaciais.

Uma questão a ser levantada é o aumento na tendência das taxas de incidência de LV da região Sul, que atualmente é apontada pelo Índice Local de Moran como *cluster* baixo-baixo. Existe uma forte associação entre a temperatura e a distribuição dos vetores da LV, pois temperatura regula muitos parâmetros biológicos dos flebotomíneos, (taxa de picada, período de incubação extrínseca do parasita) (HARTEMINK et al., 2011). A região sul do Brasil possui clima distinto do restante do Brasil, tendo médias de temperaturas menores, e quatro estações bem definidas, portanto, limitando a dispersão e manutenção do inseto no ambiente mais frio. Na Europa os casos de LV e LVC, historicamente, são relatados na região mediterrânea, também caracterizadas por verões quentes e invernos amenos, sendo que 80% dos casos europeus foram em países como a com Albânia, Geórgia, Grécia, Itália e Espanha (MOIRANO et al., 2021).

As mudanças climáticas, principalmente o aumento da temperatura média do Brasil, pode acelerar a expansão geográfica da LV para o sul, direcionando-se às regiões mais populosas do país (DE AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLI-NETO, 2019). Semelhante situação ocorreu na expansão da doença para as áreas inicialmente indenes, consideradas desfavoráveis a ecologia do vetor, de países endêmicos como a Itália, Grécia e Espanha, e em países não endêmicos como a Romênia (SCARPINI et al., 2022). Considera-se que esse fenômeno de expansão da possa estar associado com a expansão do alcance das populações de vetores em resposta às mudanças climáticas, tanto que em alguns países da Europa central, como Alemanha e Bélgica relataram presença de flebotomíneos (MOIRANO et al., 2021). Em contrapartida, mudanças climáticas que incluem a diminuição da umidade e aumento da temperatura criando condições menos favoráveis para vetores transmissores de LV, podem levar

a diminuição da incidência da doença em regiões antes consideradas endêmicas (AHMAD, 2020).

No ano de 2020 é possível observar nas análises espaciais exploratórias que a região Nordeste apresenta uma aparente redução nas taxas de incidência nas RGI. Isso poderia indicar que estão sendo adotadas medidas eficazes de controle e mitigação da LV nessa região ou atraso na entrada dos dados nos sistemas de notificação. Porém, o mesmo não é observado nos vizinhos situados na região Norte, o que aponta para desigualdade nas medidas de controle ou diferença na capacidade de detecção de novos casos de LV. Quanto a isso, deve-se levar em consideração a ocorrência da pandemia de COVID-19, onde medidas de controle rotineiras das doenças tropicais negligenciadas, dentre elas a LV, foram suspensas temporariamente por recomendação da OMS. O que em como prováveis consequências o aumento da morbimortalidade dessas doenças, atraso no alcance de metas de saúde pré-estabelecidas e diminuição na coleta e análise de dados epidemiológicos, ao longo dos anos subsequentes da pandemia (PAUL; SINGH, 2022; WHO, 2020).

Por fim, as regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste já foram apontadas como áreas de maior risco para LV por outro estudo que utilizou a análise espaço-temporal de Mann-Kendall. Além de apresentarem mudança na taxa de incidência ao longo do tempo, no período compreendido entre 2001 e 2017, mostram tendências positivas e negativas, reforçando que a dinâmica espaço-temporal da LV possui um claro padrão não aleatório de dispersão em regiões específicas do país (DE AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLOTI-NETO, 2019).

Na análise espaço-temporal pelo método de *Kulldorf* e *Nagarwalla* (1995), apresentados nesse trabalho, foram encontrados *clusters* no Nordeste, Norte, Centro-Oeste e Sudeste. Os *clusters* estão relacionados com cidades localizadas em RGIs que possuem históricos de surtos importantes e bem descritos que revelam a periurbanização e a urbanização da LV, destacando-se os surtos ocorridos em Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Santarém (PA), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luís (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA) e as epidemias ocorridas nos municípios de Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS) e Palmas (TO) (BRASIL, 2019), demonstrando a importância que essas cidades ainda possuem na dinâmica espaço-temporal da LV.

Além disso, os surtos de LV estão relacionados a municípios com mais de 100.000 habitante, a exemplo: Aracaju (Sergipe), Araguaína (Tocantins), Bauru (São Paulo), Belo Horizonte (Minas Gerais), Campo Grande (Mato Grosso do Sul), Fortaleza (Ceará), Montes Claros (Minas Gerais), São Luís (Maranhão) e Teresina (Piauí) (WERNECK, 2016) . Isso pode ser devido a maior captação e diagnóstico da doença por causa do maior acesso a tecnologias e

testes laboratoriais, mas também devido as grandes desigualdades socioeconômicas às quais as essas populações estão sujeitas.

Considerando-se somente a região Nordeste, outro estudo relatou um *cluster*, abrangendo Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco e Bahia, semelhante ao encontrado no presente estudo. Porém no período entre 2000 e 2008 e apresentando risco relativo menor. (RIBEIRO et al., 2021). Isso pode indicar que o *cluster* permaneceu nessa região e aumentou seu risco relativo no período subsequente, sendo mais um indício da insuficiência das medidas de controle da doença.

A região Nordeste, historicamente, apresenta maior incidência da doença, em comparação com outras regiões, porém, o estudo aponta que a região Centro-Oeste e a região Norte na localidade próxima ao Nordeste, também são áreas com importância para a transmissão da LV no Brasil.

O ponto de corte do indicador proposto pelo MS para classificar as áreas em “Transmissão Esporádica”, “Transmissão Moderada” e “Transmissão Intensa”(BRASIL, 2019), parece estar dando conta de descrever o nível de circulação da doença, pois os locais onde a transmissão foi considerada intensa coincidem com os *clusters* espaciais e espaço-temporais encontrados no estudo. Ademais, os *clusters* espaço-temporais estão de acordo com o que foi observado nas análises espaciais exploratórias, indicando que são áreas importantes de aglomerados espaciais, dado que a doença não está distribuída aleatoriamente no espaço, e apresenta padrões espaciais determinados e correlacionados, sendo, o espaço e tempo, variáveis importantes a serem incluídas em estudos sobre a LV.

Uma limitação do estudo é que a população considerada no denominador das taxas foi a de todas as RGIs, e não somente a população sob risco de adoecimento, ou seja, de RGIs onde a doença foi notificada em algum momento, o que pode ter diluído os valores das taxas de incidência, pois existem municípios que não possuem transmissão da doença. Ademais, deve-se considerar que foram utilizadas projeções populacionais baseadas no censo de 2010, o que pode ter influenciado nas medidas.

10 CONCLUSÃO

O presente estudo constatou que a LV apresentou tendência de diminuição da taxa de incidência bruta no Brasil, nas regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste, manutenção das taxas brutas no Nordeste e aumento no Sul. Além disso, observou-se que as taxas diminuem no período correspondente a outubro e novembro. Em contrapartida, a letalidade e a proporção de coinfeção HIV apresentaram tendência de aumento.

As análises espaciais e espaço-temporais apontaram para áreas com importantes aglomerados no espaço e tempo, reforçando que a LV não ocorre de forma aleatória. A região Nordeste manteve *clusters* espaciais e espaço-temporais, e as regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste também foram identificadas como importantes áreas de transmissão da doença no Brasil.

Portanto, as variáveis espaço e tempo seguem sendo importantes na dinâmica da transmissão da LV no Brasil.

REFERÊNCIAS

- ABRANTES, T. R. et al. 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 Saude Publica**, v. 34, n. 1, p. 1–12, 2018.
- AHMAD, A. Epidemiology and spatiotemporal analysis of visceral leishmaniasis in Palestine from 1990 to 2017. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 90, p. 206–212, 2020.
- ALMEIDA, Â. S. et al. Spatial and spatiotemporal dynamics of visceral leishmaniasis in an endemic north-eastern region of Brazil. **Geospatial Health**, v. 15, n. 2, p. 285–292, 2020a.
- ALMEIDA, C. P. et al. Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em Fortaleza, Ceará, 2007-2017. **Epidemiologia e serviços de saude: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 29, n. 5, p. e2019422, 2020b.
- ALONSO, W. J.; MCCORMICK, B. J. J. EPIPOI: A user-friendly analytical tool for the extraction and visualization of temporal parameters from epidemiological time series. **BMC Public Health**, v. 12, n. 1, p. 1, 2012.
- ANSELIN, L.; SYABRI, I.; KHO, Y. GeoDa: An introduction to spatial data analysis. **Geographical Analysis**, v. 38, n. 1, p. 5–22, 2006.
- ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, 2015.
- BARRETO, M. L. Health inequalities: A global perspective. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 22, n. 7, p. 2097–2108, 2017.
- BELO, V. S. et al. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 4, 2013a.
- BELO, V. S. et al. A systematic review and meta-analysis of the factors associated with *Leishmania infantum* infection in dogs in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 195, n. 1–2, p. 1–13, 2013b.
- BEZERRA, J. M. T. et al. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: Findings from Global Burden of Disease Study 2016. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 9, p. 1–19, 2018.
- BRASIL. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 1ª ed. Brasília, 2011.
- BRASIL. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 1ª ed. Brasília, 2014.

BRASIL. **Guia de Bolso Leishmaniose Visceral**. Conselho Federal de Medicina Veterinária. Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária. 1ª ed. Brasília, 2020.

BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. 3ª ed. Brasília, 2019.

BRASIL. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento. **Caderno de Atenção básica**. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. 1ª ed. Brasília, 2012.

BRAZ, B. M. D. A. et al. Demographic and spatial study of visceral leishmaniasis in the state of Alagoas, Brazil, during 2007-2018. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, n. January, p. 1–8, 2021.

BRUHN, F. R. P. et al. Spatial and temporal relationships between human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2013. **Parasites and Vectors**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2018.

CÂMARA, G. et al. Análise Espacial de áreas. **Análise Espacial de Dados Geográficos**. EMBRAPA. Brasília, 2004.

CÂMARA, G.; DAVIS, C. Introdução. **Introdução à Ciência da Geoinformação**. INPE. São José dos Campos, 2001.

CARDIM, M. F. M. et al. Visceral leishmaniasis in the state of Sao Paulo, Brazil: Spatial and space-time analysis. **Revista de Saude Publica**, v. 50, p. 1–11, 2016.

CHAVES, A. F. DE C. P. et al. Leishmaniose visceral no Piauí, 2007-2019: análise ecológica de séries temporais e distribuição espacial de indicadores epidemiológicos e operacionais. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. versão 1, p. 28, 2022.

CORREIA, L. O. DOS S.; PADILHA, B. M.; VASCONCELOS, S. M. L. Métodos para avaliar a completude dos dados dos sistemas de informação em saúde do Brasil: uma revisão sistemática. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 19, n. 11, p. 4467–4478, 2014.

COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F.; ARAÚJO, M. V. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Revista de Saúde Pública**, v. 24, n. 5, p. 361–372, 1990.

COTA, G. et al. Inequalities of visceral leishmaniasis case-fatality in Brazil: A multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 15, n. 7, p. e0009567–e0009567, 2021.

DE AZEVEDO, T. S.; LORENZ, C.; CHIARAVALLI-NETO, F. Risk mapping of visceral leishmaniasis in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, n. May, p. 0–3, 2019.

DE OLIVEIRA, E. F. et al. Spatio-temporal modeling of visceral leishmaniasis in Midwest Brazil: An ecological study of 18-years data (2001-2018). **PLoS ONE**, v. 15, n. 10 October, p. 1–20, 2020.

- DIRO, E. et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in East Africa. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 6, 2014.
- DONATO, L. E. et al. 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**, v. 11, n. 2, p. 18–23, 2013.
- FERREIRA, J. R. S. et al. Spatio-temporal analysis of the visceral leishmaniasis in the state of Alagoas, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 84, p. 1–7, 2021.
- FIGUEIREDO, A. B. F. et al. Land use, land cover, and prevalence of canine visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil: an approach using orbital remote sensing. **Cadernos de saúde publica**, v. 33, n. 10, p. e00093516, 2017.
- FREITAS, J. C. C. DE et al. Clinical and laboratory alterations in dogs naturally infected by *Leishmania chagasi*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 1, p. 24–29, 2012.
- HARHAY, M. O. et al. Urban parasitology: Visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in Parasitology**, v. 27, n. 9, p. 403–409, 2011.
- HARTEMINK, N. et al. Integrated mapping of establishment risk for emerging Vector-Borne Infections: A case study of canine leishmaniasis in Southwest France. **PLoS ONE**, v. 6, n. 8, 2011.
- IBGE. **Divisão regional do Brasil em regiões geográficas imediatas e regiões geográficas intermediárias**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Coordenação de Geografia. Rio de Janeiro, 2017.
- IBGE. **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao//index.html>. Acesso em: 3 fev. 2023.
- KIM, H. 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 para versão 10.0**. Versão do Manual Traduzido para o Português. 2022.
- KULLDORFF, M.; NAGARWALLA, N. Spatial disease clusters: Detection and inference. **Statistics in Medicine**, v. 14, n. 8, p. 799–810, 30 abr. 1995.
- LANA, R. S. et al. Ecoepidemiological aspects of visceral leishmaniasis in an endemic area in the Steel Valley in Brazil: An ecological approach with spatial analysis. **PLoS ONE**, v. 13, n. 10, p. 1–20, 2018.
- LIMA, I. D. et al. *Leishmania infantum chagasi* in Northeastern Brazil: Asymptomatic infection at the urban perimeter. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 1, p. 99–107, 2012.

LOPES, E. G. P. et al. Distribuição temporal e espacial da leishmaniose visceral em humanos e cães em Belo Horizonte-MG, 1993 a 2007. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, n. 5, p. 1062–1071, 2010.

LUZ, J. G. G. et al. Human visceral leishmaniasis in Central-Western Brazil: Spatial patterns and its correlation with socioeconomic aspects, environmental indices and canine infection. **Acta Tropica**, v. 221, n. May, 2021.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S. et al. Premature deaths by visceral leishmaniasis in Brazil investigated through a cohort study: A challenging opportunity? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 12, p. 1–18, 2019.

MEDRONHO, R. A. et al. **Epidemiologia**. 2^a ed. São Paulo, 2011.

MOIRANO, G. et al. Spatio-temporal pattern and climatic determinants of Visceral Leishmaniasis in Italy. **ISEE Conference Abstracts**, v. 2021, n. 1, 2021.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Joinpoint Regression Program. **Statistical Methodology and Applications Branch**. 2022.

NETO, R. G. T. et al. Relationship of Leishmania-specific IgG levels and IgG avidity with parasite density and clinical signs in canine leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v. 169, n. 3–4, p. 248–257, 2010.

NUNES, D. et al. Leishmaniose visceral em humanos e relação com medidas de controle vetorial e canino. **Revista de Saúde Pública**. p. 1–11, 2018.

PAUL, A.; SINGH, S. Visceral leishmaniasis in the COVID-19 pandemic era. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, p. 1–5, 2022.

PESSOA, F. Mar Português. **Mensagem**, 1934. Disponível em: <http://arquivopessoa.net/textos/2405>.

QGIS.ORG. **QGIS Geographic Information System**, 2020. Disponível em: <http://www.qgis.org>

R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. Vienna, Austria R Foundation for Statistical Computing, , 2021. Disponível em: <https://www.r-project.org/>

RANCAN, E. A. et al. Spatio-temporal distribution of human American visceral leishmaniasis in the Western region of Sao Paulo State, from 2004 to 2018. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 62, n. 1, p. 1–10, 2020.

RIBEIRO, C. J. N. et al. Space-time risk cluster of visceral leishmaniasis in brazilian endemic region with high social vulnerability: An ecological time series study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 1, p. 1–20, 2021.

ROTHMAN, K. J. et al. **Epidemiologia Moderna**. 3^a ed. Porto Alegre, 2011.

- SCARPINI, S. et al. Visceral Leishmaniasis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment Regimens in Different Geographical Areas with a Focus on Pediatrics. **Microorganisms**, v. 10, n. 10, p. 1887, 2022.
- SILVEIRA, F. T. et al. Revendo a trajetória da leishmaniose visceral americana na Amazônia, Brasil: de Evandro Chagas aos dias atuais. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. esp, p. 15–22, 2016.
- SOUSA-GOMES, M. L. DE; ROMERO, G. A. S.; WERNECK, G. L. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 9, p. 1–13, 2017.
- TEIXEIRA-NETO, R. G. et al. Canine visceral leishmaniasis in an urban setting of Southeastern Brazil: An ecological study involving spatial analysis. **Parasites and Vectors**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2014.
- TOLEDO, C. R. S. DE et al. Vulnerability to the transmission of human visceral leishmaniasis in a Brazilian urban area. **Revista de saúde pública**, v. 51, p. 49, 2017.
- WERNECK, G. L. Visceral leishmaniasis in Brazil: Rationale and concerns related to reservoir control. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 5, p. 851–856, 2014.
- WERNECK, G. L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? **Caderno De Saúde Pública**, v. 32, n. 6, p. 1–2, 2016.
- WHO. Neglected tropical diseases: impact of COVID-19 and WHO's response. **Relevé épidémiologique hebdomadaire**, v. 95, n. 39, p. 461–468, 2020.
- YOSHIDA, K.; BARTEL, A. **tableone**: Create “Table 1” to Describe Baseline Characteristics with or without Propensity Score Weights, 2021. Disponível em: <https://cran.r-project.org/package=tableone>

ANEXO A



Rio de Janeiro, 05 de setembro de 2022

Parecer de Dispensa de Apreciação Ética Nº 15/2022

Título do Projeto: “Análise espacial, temporal e espaço-temporal da incidência de Leishmaniose Visceral, por Regiões Geográficas Imediatas do Brasil, de 2007 a 2020”.

Pesquisador/a Responsável: Júlia Bimie Farias

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Rodrigues Pereira de Pina

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – ENSP/Fiocruz

Tipo do projeto: Mestranda - Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública

Data de qualificação: 21/07/2022

Data de recebimento no CEP-ENSP: 22/08/2022

Data de apreciação: 05/09/2022

O projeto acima descrito, conforme versão encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, em 22/08/2022, será desenvolvido exclusivamente com dados/informações de bases secundárias de domínio público, dispensado de apreciação ética pelo Sistema CEP-CONEP, conforme disposto no Art1º, parágrafo único, item III da Resolução CNS/MS nº 510/2016. Importante ressaltar que, caso haja necessidade de acesso a indivíduos ou a bases de dados ou documentos de acesso restrito no decorrer do desenvolvimento da pesquisa, será imprescindível a submissão do projeto ao CEP por meio da Plataforma Brasil, para apreciação ética, antes de efetuar as modificações.

Jennifer Braathen Salgueiro

Atenciosamente,
Jennifer Braathen Salgueiro
Coordenadora do CEP/ENSP