



**Universidade Federal de Sergipe
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária**

Wandklebson Silva da Paz

**Mortalidade por Esquistossomose Mansoní no Brasil:
Modelagem de Risco Espaço-Temporal e Associação com
Indicadores Socioeconômicos**

**São Cristóvão – SE
2021**

Wandklebson Silva da Paz

**Mortalidade por Esquistossomose Mansoní no Brasil: Modelagem
de Risco Espaço-Temporal e Associação com Indicadores
Socioeconômicos**

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária da Universidade Federal de Sergipe, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Biologia Parasitária.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Bezerra Santos

**São Cristóvão – SE
2021**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

P348m Paz, Wandklebson Silva da
Mortalidade por esquistossomose mansoni no Brasil :
modelagem de risco espaço-temporal e associação com
indicadores socioeconômicos / Wandklebson Siva da Paz ;
orientador Márcio Bezerra Santos. – São Cristóvão, SE, 2021.
190 f. : il.

Dissertação (mestrado em Biologia Parasitária) – Universidade
Federal de Sergipe, 2021.

1. Schistosoma mansoni. 2. Esquistossomose – Brasil. 3.
Mortalidade. 4. Análise espacial (Estatística). 5. Epidemiologia. I.
Santos, Márcio Bezerra, orient. II. Título.

CDU 576.8:616.995.122(81)

FICHA DE APROVAÇÃO

Mortalidade por Esquistossomose Mansonii no Brasil: Modelagem de Risco Espaço-Temporal e Associação com Indicadores Socioeconômicos

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária da Universidade Federal de Sergipe, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Biologia Parasitária.

Aprovada em: 22 de fevereiro de 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Márcio Bezerra Santos
Presidente (PROBP/UFS)

Prof. Dr. Carlos Dornels Freire de Souza
Membro externo (Departamento de Medicina/UFAL)

Dra. Roseli La Corte dos Santos
Membro interno (PROBP/UFS)

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha mãe, Rosineide Marcelino, aos meus irmãos, Emilly Silva da Paz e Kauanderson Silva da Paz, e em especial a Welleson Renan, meu companheiro que sempre me incentivou e apoiou em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Finalizo mais uma etapa da minha vida com a sensação de dever cumprido e com o sentimento de gratidão. Esses dois anos compuseram um período de intensidade com uma mistura de sentimentos e tive a oportunidade de evoluir pessoalmente e profissionalmente. Esse crescimento eu devo às pessoas que caminharam ao meu lado por toda essa jornada.

Agradeço primeiramente e imensamente a minha mãe Rosineide, por sua força e amor dados em minha formação e por estar sempre acreditando e torcendo por mim e aos meus irmãos Emilly e Kauanderson por todo o incentivo que precisei.

Minha gratidão a meu companheiro, Welleson Renan, que acompanhou minha jornada como mestrando e sempre esteve ao meu lado, abdicando vários dias da sua rotina nesses dois anos para me auxiliar sempre que precisei, inclusive, graças a ele, que eu pude me matricular no mestrado. Não foram poucas as vezes que ouviu meus desabafos, sentiu minhas angústias e ansiedades. Seu apoio foi fundamental!

Aos meus colegas de turma que contribuíram para que minha estadia em São Cristóvão/Aracaju não fosse tão solitária. Desejo sucesso a todos, e agradeço, em especial, a Erica dos Santos Reis, Rosália Elen e a José Hugo pela parceria.

Sou imensamente grato a Allan Dantas por todos os ensinamentos e por ter me ajudado a desenvolver habilidades essenciais em minha formação. Em todos os momentos de dúvidas você estava me guiando sempre com paciência e disposição.

E para finalizar quero agradecer imensuravelmente ao meu orientador, Prof. Dr. Márcio Bezerra Santos pela oportunidade a mim concedida de ser seu orientando, por sua dedicação e paciência (precisou bastante), por todos os ensinamentos, por conseguir me inspirar a querer ser um profissional melhor e por ser esse excelente profissional que sempre acredita e apoia os seus alunos.

A todos amigos e familiares que torceram por mim e contribuíram de alguma forma para que hoje eu seja Mestre e que não puderam ser mencionados.

EPÍGRAFE

A perfeição é uma ilusão! Apesar de parecer algo clichê, essa é a realidade. É comum o homem buscar e se esforçar para alcançá-la como se fosse algo concreto. Mas... Qual é o sentido na “perfeição”? Nenhum! Não há sentido algum. Eu tenho aversão a perfeição! Afinal, a perfeição se implica em não ter mais nada acima disso. Não haveria espaço para a criação. Significa que não poderíamos usar a inteligência ou talento. Consegue entender? Para cientistas, como nós, a perfeição nos tornaria obsoletos. Muitas coisas magníficas têm vindo, e continuarão a vir à existência... Ainda assim, nenhum deles será perfeito. É um paradoxo que nós, cientistas, precisamos encarar. E mesmo com essas “barreiras”, precisamos ter prazer em exercer nosso trabalho.

Frase atribuída ao personagem

Mayuri Kurotsuchi (Bleach/Tite Kubo)

RESUMO

PAZ, Wandklebson Silva. **Mortalidade por Esquistossomose Mansonii no Brasil: Modelagem de Risco Espaço-Temporal e Associação com Indicadores Socioeconômicos.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária. Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 190 p. 2021.¹

A esquistossomose é uma doença parasitária de evolução crônica, causada por parasitos do gênero *Schistosoma* e classificada entre as Doenças Tropicais Negligenciadas. Ela ainda representa um grave problema de saúde pública, com significativas taxas de mortalidade e impacto socioeconômico no mundo, afetando cerca de 240 milhões de pessoas em 78 países da África, Ásia e América Latina. No Brasil, a esquistossomose mansonii é endêmica em 19 estados, com estimativa de mais de 1,5 milhões de infectados. Destarte, este estudo objetivou avaliar os aspectos epidemiológicos e os padrões espaço-temporais associados à mortalidade por esquistossomose mansonii no Brasil, entre 1999 e 2018. Foi realizado estudo ecológico, de série temporal e análise espacial com dados de mortalidade obtidos do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM/DATASUS/MS). Foram analisados todos os óbitos ocorridos no Brasil entre os anos de 1999 a 2018, nos quais a esquistossomose foi mencionada como causa básica ou associada de morte. Foram calculados os coeficientes de mortalidade específicos para analisar as tendências temporais por meio de regressão linear segmentada. Foram investigados os fatores associados ao óbito pela esquistossomose, comparando-os com os óbitos gerais. Além disso, foram descritas as causas de morte que se associaram com a esquistossomose. Para análise espacial, foram utilizadas as análises de autocorrelação espacial por meio do Índice de Moran global e Moran local, e a estatística de varredura espaço-temporal retrospectiva. Por fim, foi feita análise de correlação entre a mortalidade relacionada à esquistossomose e fatores socioeconômicos. Entre 1999 e 2018, ocorreram 14.419 óbitos relacionados à esquistossomose no Brasil, com coeficiente médio de mortalidade de 0,38/100.000 habitantes. Durante o período de estudo, a mortalidade apresentou tendência decrescente em nível nacional, porém com padrões diferenciados entre as regiões. Observou-se redução da mortalidade em todas as regiões através das causas básicas e múltiplas e padrão de estabilidade por meio das causas associadas. As principais causas associadas à esquistossomose como causa básica foram principalmente as complicações hepáticas, como doenças gerais do aparelho digestivo (13,51%), doenças gerais do fígado (11,28%), choque (8,90%), varizes esofagianas (8,10%) e fibrose e cirroses hepáticas (7,85%). A análise espacial identificou *clusters* de alto risco para mortalidade relacionada à esquistossomose envolvendo estados da região Nordeste e Sudeste do Brasil. A análise de correlação mostrou que a mortalidade relacionada à esquistossomose possuiu associação significativa com 47/48 indicadores socioeconômicos. Com isso, apesar da redução da mortalidade, a esquistossomose ainda é uma causa negligenciada de morte no Brasil, com diferenças regionais consideráveis. As propostas e ações para o combate à doença devem focar no aumento da cobertura e em medidas de controle intensificadas e direcionadas a cada região, para evitar a ocorrência de formas graves de esquistossomose e mortes associadas.

Palavras-chave: *Schistosoma mansonii*, Mortalidade, Epidemiologia, Indicadores socioeconômicos, Distribuição espacial, Série temporal.

¹Orientador: Dr. Márcio Bezerra Santos – Universidade Federal de Sergipe

ABSTRACT

PAZ, Wandklebson Silva. **Schistosomiasis-related mortality in Brazil: Spatiotemporal Risk Modeling and Association with Socioeconomic Indicators**. Thesis. Master's Degree of Biology Parasitic. Federal University of Sergipe, São Cristóvão, 190 p. 2021.²

Schistosomiasis is a chronic-parasitic disease, caused by worms of the genus *Schistosoma* and classified into the Neglected Tropical Diseases. It still represents a serious public health problem, with significant mortality rates and socioeconomic impact worldwide, affecting nearly 240 million people in 78 countries in Africa, Asia, and Latin America. In Brazil, schistosomiasis *mansoni* is endemic in 19 states, with an estimated over 1.5 million infected people. Considering this, our study aimed to assess the epidemiological aspects and spatiotemporal patterns associated with schistosomiasis-related mortality in Brazil, between 1999 and 2018. We conducted an ecological, time series and spatial analysis study using mortality data obtained from the Brazilian Ministry of Health's Mortality Information System (SIM/DATASUS/MSB). First, we analyzed all deaths that occurred in Brazil between 1999 and 2018, in which schistosomiasis was mentioned as a basic or associated cause of death. Next, we calculated the specific mortality coefficients to analyze time trends using segmented linear regression. We also investigated the factors associated to death from schistosomiasis, comparing them with general deaths. Additionally, the causes of death that have often been associated with schistosomiasis have been described. For spatial analysis, we used the spatial autocorrelation analyzes using the global Moran Index and local Moran, and retrospective spatiotemporal scanning statistics. Finally, we carried out herein a correlation analysis between schistosomiasis-related mortality and socioeconomic factors. We observed herein that 14,419 deaths related to schistosomiasis were recorded in Brazil between 1999 and 2018, with an average coefficient of mortality for the entire period of 0.38 per 100,000 inhabitants. During the time series, mortality showed a decreasing trend at the national level, however with different patterns among regions. Importantly, there was a reduction in mortality in all regions through basic and multiple causes and a pattern of stability through associated causes. Additionally, the major mortality causes associated with schistosomiasis as a basic cause were mainly liver complications, such as general diseases of the digestive system (13.51%), general liver diseases (11.28%), shock (8.90%), esophageal varices (8.10%) and fibrosis and liver cirrhosis (7.85%). Spatial analysis identified high-risk clusters for schistosomiasis-related mortality involving states in the Northeast and Southeast regions of Brazil. The correlation analysis showed that mortality related to schistosomiasis had a significant association with 47/48 socioeconomic indicators. As a result, despite the reduction in mortality from schistosomiasis in Brazil, the disease is still a neglected cause of death, with considerable regional differences. Proposals and actions to combat the disease should focus on increasing coverage and intensified control measures targeted at each region, to avoid the occurrence of severe forms of schistosomiasis and associated deaths.

Keywords: *Schistosoma mansoni*, Mortality, Epidemiology, socioeconomic indicators, Spatial distribution, Time series.

²Advisor: Ph.D. Márcio Bezerra Santos – Federal University of Sergipe

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1 Aspectos gerais da esquistossomose mansoni.....	4
2.2 Contexto epidemiológico da esquistossomose	6
<i>2.2.1 Epidemiologia da esquistossomose no mundo</i>	<i>6</i>
<i>2.2.2 Epidemiologia da esquistossomose no Brasil</i>	<i>7</i>
2.3 Vigilância epidemiológica na esquistossomose.....	10
2.4 Mortalidade causada pela esquistossomose no Brasil.....	11
2.5 Utilização de dados de mortalidade em estudos epidemiológicos	12
<i>2.5.1 Sistema de Informação sobre Mortalidade e Declaração de óbito.....</i>	<i>12</i>
<i>2.5.2 Causa básica, causas associadas e causas múltiplas de morte</i>	<i>13</i>
2.6 Análise de dados espaciais em saúde pública.....	15
3 OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo Geral	20
3.2 Específicos	20
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
4.1 Tipo e período de estudo	22
4.2 Área e População do estudo	22
4.3 Fonte de dados	23
4.4 Variáveis e Indicadores.....	23
4.5 Processamento e análise dos dados	25
<i>4.5.1 Etapa 1 – Caracterização epidemiológica dos óbitos por esquistossomose.....</i>	<i>26</i>
<i>4.5.2 Etapa 2 – Descrição das causas básicas e associadas de morte</i>	<i>28</i>
<i>4.5.3 Etapa 3 – Avaliação dos padrões temporais da mortalidade por esquistossomose no Brasil</i>	<i>29</i>

4.5.4 Etapa 4 – Análise espacial e espaço-temporal da mortalidade por esquistossomose	29
4.5.5 Etapa 5 – Análise de correlação entre determinantes sociais de saúde e a taxa de mortalidade por esquistossomose.....	31
4.6 Aspectos éticos	32
ARTIGO 01	34
ARTIGO 02	56
ARTIGO 03	82
7 CONCLUSÃO.....	102
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	104
REFERÊNCIAS	106
APÊNDICES	117
ANEXOS	118

LISTA DE ABREVIATURAS

AAPC	Variação Anual Percentual Média (do inglês <i>Average Annual Percentage Change</i>)
APC	Variação Anual Percentual (do inglês <i>Annual Percentage Change</i>)
DO	Declaração de Óbito
DTN	Doença Tropical Negligenciada
I	Índice Global de Moran
IC95%	Intervalo de Confiança a 95%
LISA	Índice Local de Associação Espacial (do inglês <i>Local Indicators of Spatial Association</i>)
LLR	Razão Logarítmica de Verossimilhança (do inglês <i>Log Likelihood Ratio</i>)
NRB	Northeast Region of Brazil
NTD	Neglected Tropical Diseases
OMS	Organização Mundial da Saúde
R²	Coeficiente de determinação
Rho	Coeficiente de correlação de Spearman
RR	Risco relativo
SIG	Sistema de Informação Geográficas
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação
SM	Schistosomiasis mansoni

INTRODUÇÃO



1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária grave e de evolução crônica, prevalente nas regiões tropicais e subtropicais da África, Ásia e América Latina. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), ela afeta cerca de 240 milhões de pessoas no mundo, e mais de 700 milhões vivem em áreas endêmicas com risco de infecção. Há ainda registro de transmissão em 78 países, principalmente naqueles com maior desigualdade social e deficiência nos serviços sanitários, o que classifica a doença com um grave problema de saúde pública em várias partes do mundo (WHO, 2017, 2018).

Dentre as espécies causadoras dessa doença, o *Schistosoma mansoni* é a que ocorre nas Américas e, dessarte, a doença é denominada de Esquistossomose mansoni. Essa espécie tem sido particularmente pesquisada devido a sua importância na saúde pública e sua extensa distribuição geográfica, principalmente no Brasil (WHO, 2017; BRASIL, 2019).

No Brasil, o *S. mansoni* acompanhou a dinâmica de desenvolvimento do país e da distribuição geográfica dos hospedeiros intermediários (caramujos do gênero *Biomphalaria*). Ademais, os estados que apresentam as mais altas taxas de prevalência se encontram na área litorânea do país, principalmente nas regiões Nordeste e Sudeste. Essa distribuição espacial da doença ocorre em razão, sobretudo, das extensas coleções hídricas e deficiências na infraestrutura sanitária dos municípios (NOYA et al., 2015).

Além disso, o Brasil é o país mais afetado pela esquistossomose nas Américas, com 42,9 milhões de pessoas expostas ao risco de infecção e aproximadamente 1,5 milhões de indivíduos infectados. No total, a transmissão da doença é observada em 19 dos 27 estados brasileiros, sendo que na região Nordeste se concentram cerca de 72% do total de casos (BRASIL, 2014; MARTINS-MELO et al., 2014; SANTOS et al., 2017).

Apesar deste cenário epidemiológico, os indicadores de gravidade da esquistossomose sofreram redução considerável nas últimas décadas no Brasil. Essa redução pode ser reflexo das ações de controle da doença após a implementação do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE). No entanto, a doença ainda é endêmica em muitos estados e há estudos que observaram taxa de óbito maior que 5% em menores de 30 anos em alguns municípios, indicando deficiências nas ações de controle da doença no país (BRASIL, 2014). Além do mais, alguns estudos estão reportando aumento na taxa de mortalidade em faixas etárias acima de 60 anos, o que é indicativo de cronicidade da doença e associação com comorbidades (MARTINS-MELO et al., 2014; SIMÕES; SENA; MEIRA, 2020).

Neste contexto, informações referentes à mortalidade constituem elementos requeridos para o monitoramento da dinâmica de doenças. No entanto, a mortalidade normalmente é apresentada por meio de causa única, às vezes limitada, devido à perda considerável de informações contidas nas declarações de óbitos (DO). Com isso, é importante o enfoque em causas múltiplas de morte, na qual se considera todas as causas, sejam elas básicas ou associadas, demonstrando assim, caráter multidimensional e compreensão holística da história natural da doença (ISHITANI; FRANÇA, 2001; SANTO, 2007; ISHITANI et al., 2017; DRUMOND; MACHADO; SALLES, 2019).

Não obstante, a busca por estratégias que contribuam para os sistemas de saúde na análise de risco epidemiológico da mortalidade por esquistossomose e outras doenças negligenciadas, faz-se necessária. Destarte, a abordagem espacial é um dos métodos mais eficientes, haja vista que permite o monitoramento da evolução e impactos destas doenças no espaço, permitindo a detecção de aglomerados de risco e possibilitando, assim, a otimização de políticas públicas que auxiliem no controle da esquistossomose (KULLDORFF, 2001; BARBOSA et al., 2017; MELO; ROSSONI; TEODORO, 2017).

Considerando a gravidade da esquistossomose no Brasil e por ela ainda ser considerada uma doença tropical negligenciada, este trabalho se justifica pela necessidade de realizar um estudo de base populacional nacional com a compreensão da mortalidade pela doença no país mais endêmico da América Latina. Além disso, são escassos trabalhos sistematizados que investigam a dinâmica da mortalidade relacionada à doença. Adicionalmente, um estudo com emprego de metodologias que utilizem as causas associadas e múltiplas de morte, associada com as técnicas de geoprocessamento, permitirá incorporar informações relevantes relacionadas à distribuição espacial da mortalidade pela doença no país e traçar de forma mais fidedigna o perfil dos óbitos relacionados à esquistossomose na população.

Diante do exposto, foram levantados os seguintes questionamentos: a) quais os padrões temporais, espaciais e espaço-temporais da mortalidade por esquistossomose no Brasil?; b) quais as causas múltiplas de morte relacionadas à esquistossomose e a relação delas à história natural da doença?; c) existe associação entre a mortalidade por esquistossomose e os determinantes sociais em saúde dos municípios? Para tanto, este estudo objetivou avaliar os aspectos epidemiológicos e os padrões espaço-temporais associados à mortalidade por esquistossomose mansoni no Brasil, entre 1999 e 2018.

REVISÃO DE LITERATURA



2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos gerais da esquistossomose mansoni

Nas américas, a esquistossomose mansoni é uma doença parasitária causada por trematódeos digenéticos da espécie *S. mansoni*. A doença é conhecida popularmente por “barriga d’água”, “xistose”, “doença de Pirajá da Silva” ou “mal do caramujo”. No ciclo biológico desta espécie, o homem é o principal hospedeiro definitivo e, como hospedeiro intermediário, os caramujos do gênero *Biomphalaria*. No Brasil, as três espécies de caramujos naturalmente infectados pelo *S. mansoni* são: *Biomphalaria glabrata*, *Biomphalaria straminea* e *Biomphalaria tenagophila*. Em função das excelentes condições ambientais, como a diversidade de coleções hídricas favoráveis, estes caramujos estão amplamente disseminados pelas regiões do país (KATZ, 2018). A magnitude da prevalência e a severidade das formas clínicas da doença, caracterizam-na como um importante problema de saúde pública no Brasil (WHO, 2017; BRASIL, 2019).

A esquistossomose constitui um grupo de enfermidades que acometem populações vulneráveis, especialmente aquelas sem saneamento adequado e que vivem em contato direto com vetores e reservatórios de diversos agentes infecciosos e parasitários. É uma doença que está incluída entre as Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN). O termo “negligenciada” reflete a falta de interesse das grandes indústrias farmacêuticas e do poder público para o desenvolvimento de novos fármacos, vacinas e tecnologias voltados para o diagnóstico, tratamento, prevenção e controle dessas doenças. Atualmente, a esquistossomose mansônica é considerada a segunda doença parasitária com maior prevalência e a terceira com maiores impactos socioeconômicos e de importância em saúde pública (HOTEZ et al., 2006; MARTINS-MELO et al., 2016; WHO, 2017).

Inicialmente, a esquistossomose era considerada uma doença predominantemente rural. Contudo, devido ao processo de urbanização desordenado, extenso êxodo rural e migração de pessoas infectadas para áreas com precárias condições socioambientais, foi ocasionada a formação de conglomerados urbanos periféricos sem nenhum planejamento. Nestas áreas, o saneamento básico, aliado a baixos níveis de escolaridade e econômicos da população, possibilita o aparecimento de condições ambientais favoráveis ao estabelecimento de doenças infecciosas e parasitárias, dentre as quais, a esquistossomose. Em função disso, a doença é ligada à pobreza e às regiões em subdesenvolvimento (COLLEY et al., 2014; BRASIL, 2019).

A infecção pelo parasito ocorre quando o ser humano entra em contato com águas infestadas pelas formas larvais do *S. mansoni*, denominadas de cercarias, que são infectantes a hospedeiros vertebrados. Geralmente, a ocorrência de casos da doença está ligada às atividades laborais, de lazer e/ou quaisquer práticas que envolvam o contato com águas contaminadas, sobretudo aquelas em que há despejo de esgoto doméstico (COLLEY et al., 2014).

É importante destacar também que a transmissão desse helminto ocorre através de um complexo ciclo biológico, com diversas formas evolutivas. Inicialmente há liberação dos ovos do *S. mansoni* pelas fezes do hospedeiro humano infectado. Em contato com a água, os ovos eclodem e liberam uma larva ciliada denominada de miracídio. Os miracídios infectam caramujos do gênero *Biomphalaria* e se transformam em esporocistos I e II e dão continuidade ao ciclo. Dos caramujos são liberadas as larvas cercárias (estágio larval infectante ao hospedeiro homem) que infestam as águas e posteriormente, penetram através da pele ou mucosa dos hospedeiros definitivos, que estejam em contato com a água. Uma vez dentro do organismo humano, elas se tornam esquistossômulos que migram através da circulação, ou via transtissular, para vasos do sistema porta-hepático. Nestes vasos, eles se tornam vermes adultos, podem se acasalar e produzir ovos. Parte desses ovos caem no lúmen intestinal e dão continuidade ao ciclo. Alguns ovos ficam presos na parede intestinal e são posteriormente carregados pela circulação porta-hepática para o ramos intra-hepáticos. Uma vez no fígado, esses ovos ativam o sistema imune, causam reação granulomatosa e isso culmina com as manifestações clínicas da forma crônica da doença (OLIVEIRA et al., 2017).

As manifestações clínicas correspondem ao estágio de desenvolvimento do parasito no hospedeiro. A maioria das pessoas infectadas pode permanecer assintomática, dependendo da intensidade da infecção. Clinicamente, a esquistossomose pode ser classificada em fase inicial e fase tardia. A primeira se caracteriza pelas alterações dermatológicas devido à penetração das cercárias na pele, além de manifestações gerais com comprometimento em outros tecidos e órgãos, como linfadenopatia, febre, cefaleia, anorexia, dor abdominal e, com menor frequência, o paciente pode referir diarreia, náuseas, vômitos e tosse seca (BRASIL, 2019).

Na fase tardia, manifestam-se as formas crônicas podendo surgir os sinais de progressão da doença para diversos órgãos. As manifestações clínicas variam de acordo com a localização e carga parasitária, da capacidade de resposta imunológica do indivíduo ou do tratamento atribuído. Apresentam-se nas seguintes formas: intestinal, na qual o paciente pode apresentar diarreia, fezes mucossanguinolentas, tenesmo e dores abdominais com alterações da digestão; hepatointestinal, que se caracteriza pela presença de diarreias e epigastralgia, podendo ocorrer áreas de fibrose decorrentes de granulomatose periportal; hepática, podendo ocorrer fibrose

hepática, e hepatomegalia devido às reações imunológicas e formação de granulomas devido ao ovo do *S. mansoni*; e por fim, a forma hepatoesplênica, em que ocorre a presença de hipertensão portal, levando à esplenomegalia e ao aparecimento de varizes no esôfago. Existem, ainda, as formas ectópicas, verificadas em estágios avançados da doença, como a vasculopulmonar, caracterizada por hipertensão pulmonar e glomerulopatia; e uma das formas mais grave dessa doença, a neuroesquistossomose (ou mielorradiculopatia esquistossomótica), caracterizada pela presença de ovos e de granulomas no sistema nervoso central (BRASIL, 2019).

Como estratégia para o controle de sua transmissão, são requeridos diversas ações profiláticas e meios de tratamento, dentre as quais, o controle de moluscos, tratamento de infectados (geralmente com praziquantel), educação em saúde das populações expostas e políticas públicas eficientes para que sejam fornecidos e/ou ampliados o abastecimento de água potável e esgotamento sanitário adequado (WHO, 2018).

2.2 Contexto epidemiológico da esquistossomose

2.2.1 Epidemiologia da esquistossomose no mundo

A esquistossomose é uma doença endêmica em áreas tropicais e subtropicais. Ela afeta cerca de 240 milhões de pessoas no mundo e são mais de 700 milhões que vivem em áreas endêmicas e com risco de contaminação. Sua transmissão tem sido registrada em 78 países da África (onde ocorre 85% dos casos), Ásia e América Latina, dos quais 52 relatam alta taxa de transmissão. Estimativas da OMS mostram que pelo menos 219,9 milhões de pessoas requereram tratamento preventivo para esquistossomose em 2016, dentre os quais apenas 89 milhões foram tratadas. Em 2017, 98,7 milhões de pessoas receberam tratamento preventivo, nos 52 países de alto risco (WHO, 2017, 2018).

Além disso, a OMS estima que ocorram mais de 200.000 mortes por ano, devido às complicações clínicas da esquistossomose, podendo ser esse quantitativo ainda subestimado. Desse modo, é possível observar que a doença ainda representa um grande problema de saúde pública em várias partes do mundo, especialmente no continente Africano, onde se concentra a maioria das pessoas que necessitam de quimioterapia para esquistossomose (WHO, 2017).

Nas regiões tropicais e subtropicais do mundo são encontradas seis espécies de *Schistosoma*, entretanto, apenas três possuem importância epidemiológica: *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum* e *S. mansoni*. A espécie *S. haematobium* é responsável

pela esquistossomose urogenital na África e regiões do Egito e no Oriente Médio. A espécie *S. japonicum* causa esquistossomose asiática em diversos países do continente asiático. A espécie *S. mansoni* é a responsável pela esquistossomose mansônica na América do Sul, na Região do Caribe, na América do Norte e no Continente Africano, e é também a única espécie encontrada no Brasil. As outras espécies de *Schistosoma*, apresentam transmissão associada a focos limitados e, assim, com menor importância epidemiológica. A distribuição global da esquistossomose, de acordo com as espécies de *Schistosoma sp.*, está representada na **Figura 1** (GRYSEELS et al., 2006; WEERAKOON et al., 2015; WHO, 2016, 2017).

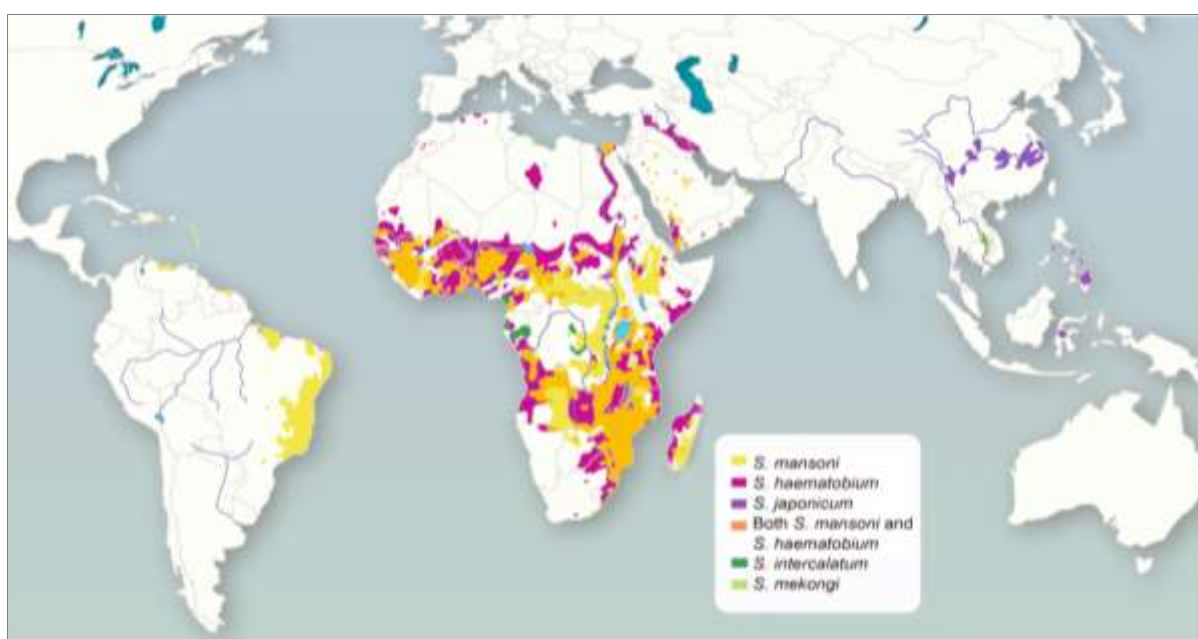


Figura 1 – Distribuição global da esquistossomose, de acordo com as espécies de *Schistosoma*.
Fonte: Weerakoon et al., (2015)

2.2.2 Epidemiologia da esquistossomose no Brasil

A introdução e disseminação da esquistossomose no Brasil esteve sempre acompanhada da dinâmica de desenvolvimento do país. A doença foi introduzida no país através do tráfico de pessoas escravizadas vindas da África e provavelmente por imigrantes asiáticos. Contudo, apenas a espécie *S. mansoni* foi capaz de se estabelecer no país devido, primariamente, à existência de hospedeiros intermediários compatíveis (espécies do gênero *Biomphalaria*.). Os primeiros casos de esquistossomose registrados no Brasil datam do ano de 1908 e foram feitos por Pirajá da Silva, no estado da Bahia (BRASIL, 2014; MORGAN et al., 2005; NOYA et al., 2015).

A epidemiologia da esquistossomose mansônica no Brasil está intimamente associada à distribuição espacial de seus hospedeiros intermediários, existindo criadouros de *Biomphalaria* em 24 dos 26 estados brasileiros. Eles são amplamente distribuídos pelas regiões litorâneas e podem ser encontrados de forma focal nas regiões Norte e Centro-Oeste do país, motivo pelo qual há baixa prevalência da esquistossomose nessas áreas. Por se tratar de uma doença de veiculação hídrica obrigatória, para que ocorra o fechamento do ciclo biológico de *S. mansoni* e o estabelecimento da transmissão da parasitose em uma determinada área, três condições são necessariamente requeridas: a) existência de pessoas parasitadas; b) existência de coleções hídricas contaminadas por fezes e colonizadas por caramujos do gênero *Biomphalaria*; c) contato humano com esses corpos hídricos. Com isso, ressalta-se a importância de melhoria nas condições sanitárias para controle da doença. (BRASIL, 2014; CARVALHO et al., 2018).

O Brasil é o país das Américas mais afetado pela esquistossomose, com 42,9 milhões de pessoas expostas ao risco de infecção e aproximadamente 1,5 milhões de indivíduos infectados. As principais áreas endêmicas no Brasil estão localizadas na região Nordeste, compreendendo os estados da Bahia, Sergipe, Alagoas, Pernambuco, Paraíba e Rio Grande do Norte (região litorânea), e na região Sudeste, nos estados de Minas Gerais e Espírito Santo. Nos estados do Pará, Rio de Janeiro, São Paulo, Santa Catarina, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e no Distrito Federal a transmissão da esquistossomose é focal e de baixa intensidade (**Figura 2**). No total, a transmissão da doença é observada em 19 dos 27 estados brasileiros (BRASIL, 2014; MARTINS-MELO et al., 2014; SANTOS et al., 2017).

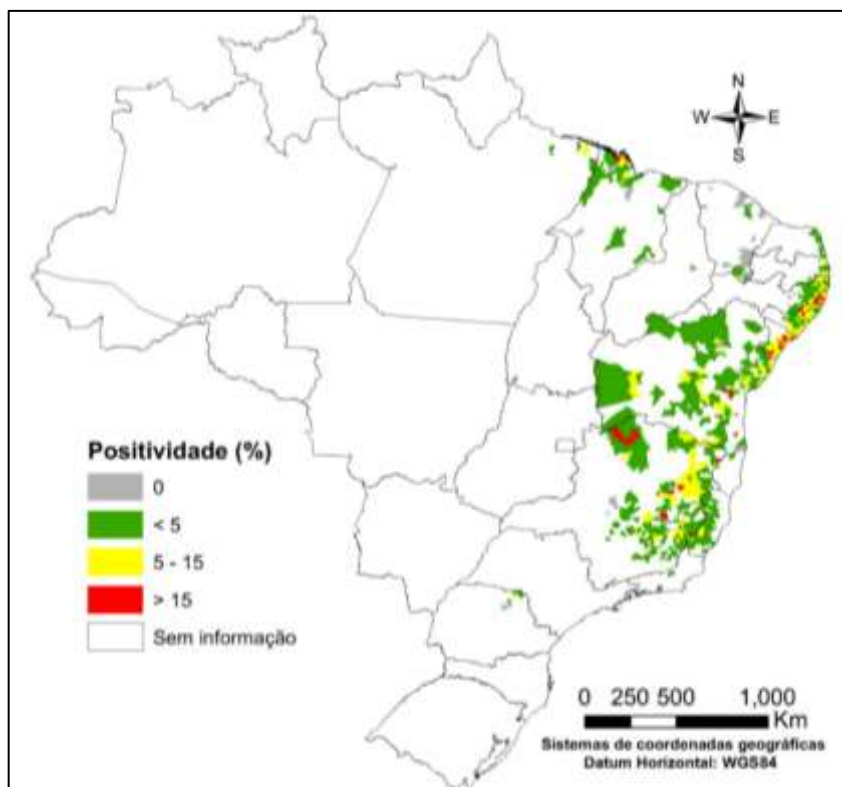


Figura 2 – Distribuição da esquistossomose no Brasil, de acordo com o percentual de positividade, estabelecido pelo Ministério da Saúde do Brasil, no período de 2010 a 2015.

Fonte: Brasil, 2014

De acordo com o Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelmintoses, as regiões Sudeste e Nordeste do Brasil apresentaram as taxas de positividade mais elevadas: 2,35% e 1,27%, respectivamente. Os estados que exibiram as maiores proporções de casos positivos foram: Sergipe (8,19%), Minas Gerais (3,86%), Alagoas (2,31%), Bahia (2,19%) e Pernambuco (2,14%) (KATZ, 2018). Com isso, dentro da vasta área de transmissão da doença no país, as Regiões Nordeste e Sudeste merecem destaque, mormente a região Nordeste, pois a doença ocorre em todos os seus estados, sendo que seis deles são classificados como endêmicos e três em que há transmissão focal doença (BRASIL, 2014; 2019; CARVALHO et al., 2018).

Entre os anos de 1995 e 2017, a região Nordeste concentrou 71,87% do total de casos de esquistossomose do Brasil. A porcentagem de positividade foi de 6,67%, estando acima da média nacional para o mesmo período (6,09%). Esses números demonstram a dificuldade de eliminação da doença na região, bem como no país. Embora tenha havido redução do número de casos e da prevalência da doença desde o início das notificações nas áreas endêmicas, através do Sistema de Informações sobre o Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE), o

cenário ainda é preocupante e exige mais esforços para o controle da transmissão (BRASIL, 2019; DATASUS, 2020a)

Para outras regiões do Brasil, entre os anos de 2010 e 2015, a positividade encontrada na população de 7 a 17 anos foi de 0,01% na região Norte, de 0,02% no Centro-Oeste e sem registro de casos no Sul. Nas áreas endêmicas para esquistossomose, a proporção de positivos foi de 0,27% e 3,28% nos municípios com mais e menos de 500.000 habitantes, respectivamente. Nas áreas não endêmicas com mais de 500.000 habitantes, a positividade para *S. mansoni* foi de 0,05% e, nos municípios com menos de 500.000 habitantes, de 0,13% (KATZ, 2018).

2.3 Vigilância epidemiológica na esquistossomose

Desde a publicação do primeiro trabalho sobre esquistossomose em 1908, realizado pelo médico baiano Pirajá da Silva, dois eventos históricos importantes marcaram o controle da esquistossomose no Brasil. O primeiro foi a realização do primeiro inquérito coproscópico, no período de 1947 a 1952, coordenado pelos sanitaristas Pellon e Teixeira, da Divisão de Organização Sanitária (DOS) do Ministério da Educação e Saúde, que permitiu o mapeamento da esquistossomose no país e evidenciou-se a existência da doença em 612 das 877 localidades pesquisadas na região Nordeste e no Estado de Minas Gerais. Isso possibilitou conhecer a ocorrência e distribuição da doença em nível nacional. Neste inquérito, foram examinados escolares na faixa etária de 7 a 14 anos, dando-se preferência às localidades com população acima de 1.500 habitantes (BRASIL, 2014; PELLON; TEIXEIRA, 1950).

O segundo foi a criação, em 1975, na Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM), do Programa Especial de Controle da Esquistossomose (PECE). Pela primeira vez, a esquistossomose fora tratada com prioridade correspondente a sua importância médico-social. O PECE foi substituído, posteriormente - na década de 1980, pelo Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) (BRASIL, 2014).

No ano de 1999 houve a descentralização do PCE e, assim, os municípios assumiram a responsabilidade pelas atividades de vigilância epidemiológica, controle dos hospedeiros intermediários, diagnósticos dos casos e tratamento de doentes. Hodiernamente, a Organização Mundial da Saúde sugere diversas estratégias como medidas de controle da esquistossomose, definidas como abordagem integrada, a exemplo: quimioterapia em massa; controle de caramujos, com o uso de moluscidas químicos e naturais; tratamento de esgoto adequado; abastecimento adequado de água potável e extensa educação em saúde e mobilização da

população para que se conscientize sobre o programa de controle (KING, 2009; BRASIL, 2014, 2019).

Com isso, a alta morbidade e mortalidade associada à esquistossomose, assim como sua ampla distribuição mundial, classifica-a como a segunda maior doença parasitária em termos de impacto para saúde pública, atrás apenas da malária. Destarte, a gravidade da esquistossomose requer a necessidade de medidas de controle que envolvam a cooperação dos diferentes setores do poder público, instituições de pesquisa e da sociedade para eliminação da doença (GOMES et al., 2016).

2.4 Mortalidade causada pela esquistossomose no Brasil

Considera-se que, no Brasil, de forma geral, os indicadores de gravidade da esquistossomose sofreram uma considerável redução nas últimas décadas. Considera-se ainda que esse declínio é resultado das ações de controle implementadas pelo PECE/PCE. No Brasil, a idade média de ocorrência do óbito por esquistossomose aumentou 32% no período de 1977 a 1998. Entretanto, observou-se em anos recentes a esse estudo uma proporção maior que 5% de óbitos em menores de 30 anos, nos Estados da Bahia e Alagoas (AMARAL et al., 2006). É importante ressaltar que a ocorrência de óbitos nas faixas etárias mais jovens indica problemas nas ações de controle da doença em áreas endêmicas (BRASIL, 2014).

No período de 1980 a 2003, foi constatado redução do coeficiente de mortalidade por esquistossomose no Brasil, foram registrados 14.463 óbitos e média de 602,6 mortes por ano e redução de 62,9% do coeficiente de mortalidade pela doença, no período total estudado (0,70/100.000 em 1980 para 0,26/100.000 em 2003) (FERREIRA; SILVA, 2007). Apesar dessa redução, foi demonstrado uma pequena variação na taxa de mortalidade e alta taxa de mortalidade em faixas etárias com mais de 60 anos, entre os anos de 2000 a 2011. Houve também tendência de estabilidade nos indicadores de mortalidade em algumas áreas. Esse resultado pode ser devido à interação entre alterações demográficas e maior acesso a serviços de saúde e saneamento, além do impacto das medidas de controle da esquistossomose experimentadas pelo PECE/PCE (MARTINS-MELO et al., 2014; SIMÕES; SENA; MEIRA, 2020).

2.5 Utilização de dados de mortalidade em estudos epidemiológicos

As informações referentes a óbitos por esquistossomose constituem elementos importantes para o monitoramento de sua tendência temporal e, conseqüentemente, do impacto de intervenções e políticas públicas voltadas para a sua redução. Ademais, a mortalidade por esquistossomose é considerada um grave problema de saúde pública, haja vista que se trata de uma doença prevenível e tratável, cuja infecção está intimamente relacionada às condições precárias de saneamento ambiental (SILVA et al., 2017; SIMÕES; SENA; MEIRA, 2020; SOUSA et al., 2020).

As estatísticas de mortalidade são de grande relevância em Saúde Pública, por constituírem importantes indicadores das condições de saúde da população, permitindo a identificação de grupos de maior risco, orientando o planejamento e a implantação de programas de saúde e representando uma das principais fontes de informação para diversos tipos de estudos (ISHITANI; FRANÇA, 2001; SANTO, 2007; MARTINS-MELO et al., 2014; DRUMOND; MACHADO; SALLES, 2019).

2.5.1 Sistema de Informação sobre Mortalidade e Declaração de óbito

No Brasil, os dados sobre mortalidade são obtidos através das informações contidas no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Neste sistema estão contidas as informações referentes as causas básicas de óbitos e dados sociodemográficos associados, presentes nas Declarações de Óbitos (DO) de modo informatizado. São informações de fácil manuseio e disponíveis na base de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) para acesso público (ALBUQUERQUE et al., 2017).

Esse sistema de notificação foi criado em 1976 pelo Ministério da Saúde. Nele, são utilizadas as informações sobre a mortalidade para a construção dos mais diversos indicadores de saúde, os quais servem para o pacto de metas e planejamentos em saúde pública. As informações do SIM são disponibilizadas em nível municipal, estadual e nacional e os dados referentes às causas de óbitos alimentados pelas próprias secretarias de saúde, através de códigos das doenças contidos na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados - 10ª revisão (CID-10). Esses códigos correspondem a cada causa de óbito presente nas declarações de óbitos (WHO, 2010; JORGE; LAURENTI; GOTLIEB, 2010; LAURENTI; JORGE; GOTLIEB, 2013).

As estatísticas de mortalidade no Brasil têm origem nas Declarações de Óbito (DO) (**Anexo A**) que são preenchidas obrigatoriamente por médicos ou a partir de relatos de testemunhas para registro em cartório de registro civil (BRASIL, 2001). A DO é um documento padronizado do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM/MS), para coleta das informações sobre mortalidade que servem de base para o cálculo de estatísticas vitais e epidemiológicas. Problemas no preenchimento da DO sinalizam mau funcionamento do SIM, uma vez que um dos principais problemas está relacionado ao seu preenchimento inadequado e a erros no reconhecimento das causas básicas do óbito (BRASIL, 2009; OLIVEIRA et al., 2009).

Nessas declarações, além de constarem a identificação e algumas características sociodemográficas do indivíduo que faleceu, são apresentados também espaços a serem preenchidos pelo médico, através de um modelo internacional de atestado médico de causa de morte (denominada condições e causas de morte) que dispõem em duas partes, parte I e parte II, e que devem ser declaradas respeitando a sequência de eventos que ocasionaram a morte (BRASIL, 2009). A parte I destina-se às doenças relacionadas com a cadeia de acontecimentos patológicos que levaram diretamente à morte e apresenta quatro linhas (a, b, c, d). Na linha “a” do atestado de óbito deve ser inscrita a “doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte”, sendo essa a causa básica, enquanto nas linhas b, c e d “as causas antecedentes” aquelas que iniciaram o processo mórbido, sendo essas as causas associadas. Além disso, o conjunto das duas causas é chamada de causas múltiplas. Na parte II do atestado, devem ser relacionadas “outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima” (aquela descrita na Parte I) (BRASIL, 2001, 2009; OLIVEIRA et al., 2009).

Recomenda-se que as causas de morte a serem declaradas na DO sejam todas as doenças, afecções mórbridas ou lesões que, ou produziram a morte ou contribuíram para ela e as circunstâncias do acidente ou violência que produziram quaisquer das lesões, obedecendo à revisão da CID-10. A causa de morte tem sido usada pelos epidemiologistas para a geração de hipóteses sobre a etiologia das doenças, para o seguimento ao longo do tempo de mudanças nos padrões de doenças e para a descrição da prevalência de doenças em grupos populacionais e áreas geográficas (SANTO, 2007; WHO, 2010).

2.5.2 Causa básica, causas associadas e causas múltiplas de morte

Tradicionalmente, a mortalidade é apresentada por meio de uma única causa, denominada causa básica de morte, definida como: 1) a doença ou lesão que iniciou a sucessão

de eventos mórbidos que levou diretamente à morte; 2) circunstâncias do acidente ou violência que produziu a lesão fatal (ISHITANI; FRANÇA, 2001; SANTO, 2007; ISHITANI et al., 2017).

Os dados de mortalidade apresentados, e da causa básica de morte, são considerados de fácil compreensão e utilizados frequentemente na Saúde Pública, atribuindo a razão de óbito a apenas uma doença, lesão ou violência. Este enfoque baseado em uma causa única tem sido rotineiramente utilizado, pois permite a comparação entre diferentes locais, pela sua importância na análise das tendências de mortalidade, análise espacial e por seu uso tradicional na orientação de medidas de prevenção da morte (ISHITANI et al., 2017; ISHITANI; FRANÇA, 2001).

Mesmo que seja de grande importância, a utilização do conceito de causa básica nos estudos de mortalidade, este enfoque apresenta algumas limitações. Primeiro, devido à perda considerável de informações contidas nas DO, ignorando assim, outras causas ou diagnósticos mencionados na declaração de óbito. Além disso, com o aumento da expectativa de vida e importância das doenças crônico-degenerativas como causas de óbito, um maior número de diagnósticos tem sido informado nas declarações de óbito (ISHITANI; FRANÇA, 2001; OLIVEIRA et al., 2009).

Considerando as limitações das estatísticas de mortalidade que levam em conta somente a causa básica, bem como para evitar a perda de informações relativas às afecções relacionadas, com cada causa básica de morte, tem-se a utilização do enfoque de causas múltiplas de morte. As causas múltiplas têm caráter multidimensional, pois não apenas a causa básica é considerada, mas todas as afecções associadas, o que envolve uma interpretação complexa da história natural da doença (SANTO, 2007; JORGE; LAURENTI; GOTLIEB, 2010; DRUMOND; MACHADO; SALLES, 2019).

A importância de se obter tabulações segundo causas múltiplas, e não somente pela causa básica de morte, reside no fato de que raramente uma morte é devida a uma só doença. O estudo das causas múltiplas pode realizar-se por meio da apresentação de todas as menções das causas básicas e associadas de morte e por meio de associações de causas. Ao ocorrer uma morte, o evento será, então, relacionado a diversos diagnósticos, tornando-se difícil a seleção de apenas uma causa para descrever um processo tão complexo (OLIVEIRA et al., 2009).

A análise da mortalidade sob o enfoque das causas múltiplas de morte permite a identificação de doenças presentes no momento da morte e que podem ter participado no processo que evoluiu para o óbito. As estatísticas de mortalidade por causas múltiplas podem fornecer informações sobre todo o processo letal que culminou com a morte, oferecendo novos

elementos e perspectivas para a sua prevenção, existindo ainda a possibilidade de descobrir novas associações de doenças e conhecer informações sobre a natureza das lesões em casos de morte por causas externas (acidentes e violências) (ISHITANI et al., 2017; DRUMOND; MACHADO; SALLES, 2019).

O estudo das causas múltiplas de morte pode representar um avanço na análise das estatísticas de mortalidade. No entanto, não substitui o enfoque da causa básica de morte que, apesar de limitado, possui objetivos e benefícios bem estabelecidos. Além disso, a utilização da metodologia das causas múltiplas de morte pode ser um importante instrumento complementar na avaliação e planejamento das ações de saúde.

2.6 Análise de dados espaciais em saúde pública

Os estudos da ocorrência de doenças a partir de sua localização espacial são bastante difundidos na saúde pública. Eles possibilitam a localização de casos segundo a distribuição em determinada área ou território, através da elaboração de mapas que destaquem áreas geográficas com alta ou baixa prevalência, incidência, ou taxas de mortalidade de uma doença específica e a variabilidade dessas taxas no âmbito espacial. Os mapas podem ser utilizados para exibir pontos quentes ou aglomerados espaciais que indicam espaços de maior risco e que possam surgir devido a efeitos ambientais, demográficos ou culturais (BANERJEE, 2016).

A análise espacial tem sido um dos principais meios para armazenar e comunicar dados através dos mapas. Seus atributos podem ser facilmente descritos, e a visualização de áreas quentes ou frias são padrão que rapidamente são discernidos em mapas mais estruturados. Além disso, pode permitir a apresentação da distribuição espacial e o cenário de risco para ocorrência de doenças, podendo até mesmo prever o surgimento ou desaparecimento de determinado agravo ou doença em uma região. Todos esses fatores podem permitir melhor compreensão da dinâmica da esquistossomose mansoni (BRASIL, 2006; GOMES et al., 2014; PHILLIPS et al., 2017).

Para compreender a relação do ambiente com a doença, faz-se necessária a utilização de mapas físicos e topográficos, em formato digital, da região a ser estudada para análise espacial dos fatores de riscos ambientais, biológicos, comportamentais e socioeconômicos, além das coordenadas precisas de posicionamento a partir do Sistema de Posicionamento Global (GPS) (BRASIL, 2006).

O Sistema de Informação Geográfica (SIG) são sistemas computacionais usados para o entendimento de fatos e fenômenos que ocorrem no espaço geográfico. A sua capacidade de

reunir uma grande quantidade de dados convencionais de expressão espacial, estruturando-os e integrando-os adequadamente, torna-os ferramentas importantes para a manipulação das informações geográficas. O ambiente do SIG proporciona uma visão mais abrangente da situação no espaço, no entanto, a avaliação do pesquisador é imprescindível, pois não há mecanismo automático para a interpretação dos resultados construídos. (BRASIL, 2006; PHILLIPS et al., 2017).

Dados de análise espacial têm sido bastante aplicados em estudos sobre a esquistossomose mansoni, a fim de produzir inferências que associem a infecção com as condições ambientais e comportamentais. Muitos deles foram realizados nos estados de Sergipe e Pernambuco (CARDIM et al., 2011; BARBOSA et al., 2012; WOODHALL et al., 2013; GOMES et al., 2014; MARTINS-MELO et al., 2015; ROLLEMBERG et al., 2015; SANTOS et al., 2016; SANOS et al., 2017). Os pesquisadores geralmente buscam uma melhor compreensão dos padrões regionais das doenças.

Estudos com a distribuição espacial podem apoiar programas de saúde pública para controlar, prevenir e monitorar infecções. O SIG, em conjunto com a análise espacial, é um campo em rápido crescimento e são reconhecidos como importantes ferramentas para compreender a transmissão da doença, visto que o acesso à internet e ao software de mapeamento é mais acessível aos pesquisadores e os mapas podem ser facilmente construídos (WOODHALL et al., 2013; PHILLIPS et al., 2017; SANTOS et al., 2017).

Ressalta-se ainda que, mesmo sem grandes recursos financeiros adicionais, os mapas podem ser construídos e fornecem aos programas de controle da esquistossomose mansoni um método eficiente em termos de custo. Desse modo, o emprego da análise espacial se consolida no campo da saúde pública, pois possibilita identificar e delimitar áreas de risco e grupos prioritários para ações de intervenções de controle, além de minimizar os danos às populações mais expostas aos riscos. Com isso, induz a diminuição da morbidade e mortalidade humana por esquistossomose mansoni (CARDIM et al., 2011; WOODHALL et al., 2013; ASSARÉ et al., 2015).

Utilizar dados ambientais, climáticos e geográficos com a intenção de identificar locais com maior probabilidade de transmissão de infecções, pode ajudar os programas a concentrar seus esforços de controle em populações que vivem em áreas de maior risco de infecção (WOODHALL et al., 2013). Identificar a distribuição geográfica de agentes infecciosos é um importante passo (quicá o primeiro) para auxiliar no processo de tomada de decisão com o propósito de projetar programas preventivos e de controle efetivos.

De maneira geral, os métodos de análise espacial na saúde pública vêm sendo usados principalmente em estudos ecológicos, na detecção de aglomerados espaciais ou espaço-temporais, na avaliação e monitoramento ambiental e aplicado ao planejamento e avaliação de uso de serviços de saúde. No que se refere à difusão espacial e temporal das doenças, as informações, sendo localizáveis, fornecem elementos para se construir a cadeia explicativa dos problemas do território e aumentam o poder de se orientar ações intersetoriais específicas, criando subsídios para a tomada de decisões (HINO; SANTOS; VILLA, 2005).

Um dos métodos de estatística espacial que vem sendo bastante utilizado, é a estatística Scan que foi inicialmente desenvolvida para uso em estudos epidemiológicos humanos, mas que também foi utilizada em aplicações ecológicas, bem como em outras áreas de pesquisa para verificar sua eficácia (KULLDORFF; NAGARWALLA, 1995; KULLDORFF, 1997; PATIL et al., 2001).

Uma vantagem da estatística Scan é que ao utilizá-la, evita-se o viés de pré-seleção na busca de conglomerados, sem especificar a sua dimensão ou localização, além de permitir analisar dados espaciais em vários períodos dentro de um recorte temporal maior. Uma desvantagem é que o método utiliza janelas de varredura circular, como resultado, os conglomerados que o método identificará, necessariamente, terão que ter a forma circular, caso contrário o método vai subestimar ou superestimar o conglomerado (DUCZMAL; KULLDORFF; HUANG, 2006).

Desde 1995, quando Kulldorff e Nagarwalla apresentaram a metodologia original utilizando-se o modelo Bernoulli, a estatística Scan evoluiu com a proposição de novos modelos de probabilidade. Atualmente, é possível detectar conglomerados através de um desses modelos de probabilidade: Bernoulli, Poisson, ordinal, permutação espaço-temporal, exponencial e normal. A escolha do modelo depende da distribuição da variável de interesse em estudo (KULLDORFF et al., 2005; MARTINS-MELO et al., 2015).

As análises puramente temporais e espaço-temporal podem ser executadas de duas formas: 1) Análise retrospectiva (KULLDORFF et al., 1998), visa detectar em um espaço e período fixados tanto os conglomerados ativos, aqueles que permanecem até a data final do período em estudo, quanto os conglomerados históricos, aqueles que deixaram de existir antes do final do período em estudo; 2) A análise prospectiva (KULLDORFF, 2001) que detecta somente os conglomerados ativos, ou seja, sua varredura visa somente detectar conglomerados que não cessaram de ocorrer até a data final do período estudado.

Nesta dissertação, optou-se por apresentar a estatística de varredura espaço-temporal retrospectiva através de um dos modelos indicados para contagens, o de Poisson. Com isso, as

informações através da elaboração desses mapas sobre mortalidade relacionadas à esquistossomose ao longo do tempo e do espaço podem contribuir para a formulação de políticas públicas que envolvam a saúde da população brasileira.

2.7 Determinantes Sociais da Saúde

Os determinantes sociais de saúde (DSS) expressam, de forma geral, as condições em que um indivíduo vive, trabalha e se relaciona com sua situação de saúde, ou seja, são os fatores sociais, econômicos, culturais, psicológicos e comportamentais que afetam a qualidade de saúde de uma população (BUSS; FILHO, 2007). O Brasil apresentou melhorias relacionadas às questões socioeconômicas, no entanto ainda existem problemas com a pobreza, igualdade de gênero e equidade de acesso à saúde. O direito a saúde no país é constitucional, dever do estado e para todos os cidadãos (RASELLA *et al.*, 2016).

Países em desenvolvimento precisam lidar com as consequências econômicas que afetam de diversas maneiras a vida das pessoas, a falta de investimento em educação, saneamento e saúde corrobora a instalação de diversas doenças, principalmente as DTNs (LENK *et al.*, 2018) que contribuem com o estigma social; deficientes físicos, desfigurações, discriminação, comprometimento cognitivo, entre outros fatores, perpetuam o ciclo da pobreza impedindo o indivíduo de levar uma vida produtiva (AMAL; MAWSON, 2017). Desse modo, é importante investigar os fatores que funcionam como DSS e sua relação com as doenças infecciosas.

OBJETIVOS



3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar os aspectos epidemiológicos e os padrões espaço-temporais associados à mortalidade por esquistossomose mansoni no Brasil, entre 1999 e 2018.

3.2 Específicos

- Caracterizar o perfil epidemiológico da mortalidade por esquistossomose no Brasil, no período de 1999 a 2018;
- Analisar as causas básicas e associadas de morte por esquistossomose no Brasil;
- Avaliar os padrões temporais dos óbitos por esquistossomose no Brasil;
- Identificar aglomerados espaciais e espaço-temporais de alto risco relacionados à mortalidade por esquistossomose nos municípios do Brasil;
- Analisar a correlação entre determinantes sociais de saúde e as taxas de mortalidade por esquistossomose no Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS



4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo e período de estudo

Foi desenvolvido um estudo epidemiológico e do tipo ecológico, de séries temporais (1999 a 2018), utilizando ferramentas de análise espacial, cujas unidades de análise consistiam em todos os 5.570 municípios do Brasil e que incluíam todas as mortes por esquistossomose que ocorreram no país.

A escolha desse período levou em consideração que, a partir de 1999, passou a ser utilizada uma nova versão do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), para qual foi desenhada uma nova Declaração de Óbito (DO) (BRASIL, 2001). Alterou-se o modelo internacional de atestado médico, acrescentando uma linha na parte I (linha “d”) por recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Esta alteração permitiu a declaração de maior número de diagnósticos, possibilitando o preenchimento mais completo da DO e melhorando a informação que pode ser obtida dos campos relativos às causas de morte (ISHITANI; FRANÇA, 2001).

4.2 Área e População do estudo

O Brasil possui uma população de aproximadamente 210 milhões de habitantes segundo a estimativa intercensitária do IBGE em 2019. É dividido político e administrativamente em 27 unidades federativas (UF) (26 estados e um Distrito Federal) e 5.570 municípios. Para fins políticos e operacionais, as unidades da federação são agrupadas em cinco regiões (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste) com distintas características geográficas, econômicas e culturais (IBGE, 2019).

Neste estudo, foram incluídos todos os óbitos ocorridos no Brasil, no período de 1999 a 2018, nos quais a esquistossomose foi mencionada em qualquer linha ou parte do modelo internacional de atestado médico de causa de morte (atestado médico da causa de morte), independentemente de ser qualificada como causa básica, associada (não básica) ou múltipla de morte (ambas as causas).

4.3 Fonte de dados

Os dados referentes aos óbitos por local de residência foram obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde. O documento padrão do SIM é a DO, que consiste em um documento padronizado preenchido por profissionais médicos em todo o Brasil. Ela contém informações demográficas e clínicas referentes às causas múltiplas de morte (**Anexo A**). (BRASIL, 2009). Os dados do SIM são de domínio público e podem ser obtidos a partir do site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

Os dados populacionais para o período de 1999 a 2018 foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base em dados oriundos do censo da população nacional em 2000 e 2010 e estimativas oficiais para os anos intercensitários (1999; 2001 a 2009; 2011 a 2018) (IBGE, 2020). As informações referentes aos indicadores socioeconômicos foram extraídas do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), utilizando o censo demográfico brasileiro de 2010. E a malha cartográfica digital, em formato *shapefile*, foi obtida no Sistema de Projeção Geográfica latitude/longitude (Sistema de Referência Geodésico, SIRGAS 2000).

4.4 Variáveis e Indicadores

4.4.1 Coeficientes de mortalidade

- (a) Número absoluto de mortes por esquistossomose registradas nos 5.570 municípios;
- (b) Taxas brutas de mortalidade por esquistossomose. As taxas foram calculadas dividindo o número de mortes por esquistossomose pela população exposta e o resultado foi multiplicado por 100.000 habitantes em cada cidade, estado e região, e para cada ano do recorte temporal deste estudo. Essas taxas também foram calculadas de acordo com o gênero, a faixa etária e se o indivíduo era natural da capital ou do interior.
- (c) Idade média no momento da morte para cada ano desse estudo.
- (d) Razão entre o número de municípios que apresentaram óbitos e o número de municípios totais, para cada ano.

Todas as taxas foram calculadas de acordo com as causas básicas e associadas.

4.4.2 Determinantes sociais de saúde

Tabela 1 – Determinantes sociais de saúde de vulnerabilidade sociais incluídos na análise de dados (n= 20).

Determinantes Sociais da Saúde
Índice de Vulnerabilidade Social (IVS)
Dimensões do Índice de Vulnerabilidade Social
IVS - Infraestrutura Urbana
IVS - Capital Humano
IVS - Renda e Trabalho
Subdimensões do IVS - Infraestrutura Urbana
% de pessoas com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados
% da população que vive em domicílios urbanos sem o serviço de coleta de lixo
% de pessoas que vivem com renda per capita inferior a meio salário mínimo
Subdimensões do IVS - Capital Humano
Mortalidade até 1 ano de idade
% de crianças de 0 a 5 anos que não frequentam a escola
% de pessoas de 6 a 14 anos que não frequentam a escola
% de mulheres de 10 a 17 anos que tiveram filhos
% de mães chefes de família, sem fundamental completo com filho menor de 15 anos
% de crianças que vivem em domicílios em que nenhum dos moradores tem o ensino fundamental completo
% de pessoas de 15 a 24 anos que não estudam, não trabalham e possuem renda domiciliar per capita igual ou inferior a meio salário mínimo
Taxa de analfabetismo da população com 15 anos ou mais
Subdimensões do IVS - Renda e Trabalho
% de pessoas de 18 anos ou mais sem fundamental completo e em ocupação informal
% de pessoas em domicílios com renda per capita inferior a meio salário mínimo
Proporção de pessoas com renda domiciliar per capita igual ou inferior a meio salário mínimo
Taxa de atividade das pessoas de 10 a 14 anos de idade
Taxa de desocupação da população de 18 anos ou mais de idade

Tabela 4 – Determinantes sociais de saúde de desenvolvimento humano e outros indicadores incluídos na análise de dados (n= 19).

Determinantes Sociais da Saúde
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM)
Dimensões do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IDHM - Longevidade
IDHM - Educação
IDHM – Renda
Subdimensões do IDHM - Longevidade
Esperança de vida ao nascer
Subdimensões do IDHM - Educação
% de 11 a 13 anos nos anos finais do fundamental ou com fundamental completo
% de 15 a 17 anos com fundamental completo
% de 18 a 20 anos com médio completo
% de 18 anos ou mais com fundamental completo
% de 5 a 6 anos na escola
Subíndice de escolaridade
Subíndice de frequência escolar
Subdimensões do IDHM - Renda
Renda per capita
Outros indicadores socioeconômicos
Coefficiente de GINI
Produto Interno Bruto
Esgotamento sanitário adequado
Urbanização de vias públicas
Taxa de escolaridade
Hospitalizações por diarreia

4.5 Processamento e análise dos dados

O processo de coleta e análise dos dados foi organizado a partir dos objetivos específicos desse trabalho, de modo em que cada um fosse considerado uma etapa. Os mesmos estão organizados em ordem de processamento e cada etapa foi descrita pormenorizadamente.

4.5.1 Etapa 1 – Caracterização epidemiológica dos óbitos por esquistossomose

Foram selecionados todos os óbitos registrados no Brasil no período de 1999 a 2018, que tiveram a esquistossomose como causa básica ou associada de morte nas declarações de óbitos. A esquistossomose, como causa de morte, corresponde às subcategorias incluídas na categoria B65 [Esquistossomose (Bilharziose) (Schistosomíase)], incluídas na Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (**Tabela 1**) (CID-10) (WHO, 2019). A partir disso, foi feita a distribuição dos óbitos por esquistossomose por causa básica e associada através da apresentação clínica da doença na CID-10.

Tabela 2 – Códigos selecionados nas declarações de óbitos da CID-10.

B65 - Esquistossomose (Bilharziose) (Schistosomíase)
B65.0 - Esquistossomose devida ao <i>Schistosoma haematobium</i> (esquistossomose urinária)
B65.1 - Esquistossomose devida ao <i>Schistosoma mansoni</i> (esquistossomose intestinal)
B65.2 - Esquistossomose devida ao <i>Schistosoma japonicum</i>
B65.3 - Dermatite por cercarias
B65.8 - Outras esquistossomoses
B65.9 - Esquistossomose não especificada

A partir da seleção dos óbitos por esquistossomose como causa básica e associada, realizou-se a caracterização do perfil dessa população dentre variáveis disponíveis nas declarações de óbitos, fazendo um comparativo descritivo entre as duas causas de morte (**Tabela 2**).

Tabela 3 – Descrição das variáveis utilizadas no estudo obtidas a partir das informações disponíveis na declaração, Brasil, 1999-2018.

Variáveis	Categorias
Gênero	Masculino/Feminino
Faixa etária	0 a 9 anos 10 a 19 anos 20 a 39 anos 40 a 59 anos ≥ 60 anos
Idade ao morrer (anos)	Média Desvio padrão (DP) Mediana ≤ 30/ > 30 anos
Escolaridade	Nenhuma < 8 anos de escolaridade ≥ 8 anos de escolaridade
Etnia/Cor	Branco Preto Amarelo Parda Indígena
Região de residência	Norte Nordeste Sudeste Sul Centro - Oeste
Unidades da Federação	AL, PE e SE Demais estados
Residência em capital do estado	Capital/Não capital

Fonte: SIM/MS/DATASUS

Uma vez realizada a caracterização do perfil da população, foi realizada a identificação dos fatores associados à mortalidade relacionada à esquistossomose, dentre as variáveis disponíveis na declaração de óbito. Na análise dos dados, inicialmente, descreveu-se a distribuição dos óbitos como causa básica, através de todas as variáveis da **Tabela 2** e excluindo todos os dados ausentes e/ou ignorados. Em seguida, com essas variáveis, foi realizada a análise bivariada dos fatores associados à mortalidade relacionada à esquistossomose, comparando-as entre si para aquelas que já são apresentadas de forma binária. No entanto, para as variáveis que apresentaram mais de duas categorias, cada uma foi comparada com a de menor quantidade de óbitos. Foram calculadas as razões de chance (*Odds ratio* – *OR*) e os intervalos de confiança de 95% para todas as variáveis estudadas, utilizando o teste qui-quadrado de igualdade para estimar as diferenças entre as categorias.

Foram utilizadas planilhas do Microsoft Excel 2019 para organização e armazenamento dos dados, além da elaboração de figuras e tabelas. As análises estatísticas foram realizadas por meio do GraphPad Prism 8.0. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando valores de p -valor $<0,05$ foram obtidos.

4.5.2 Etapa 2 – Descrição das causas básicas e associadas de morte

A partir da seleção dos óbitos, realizou-se descrição das causas associadas, mencionadas nas declarações de óbitos em que a esquistossomose se apresentou como causa básica, bem como as causas básicas nos óbitos em que a esquistossomose foi mencionada como causa associada. A descrição foi realizada por doença ou agravos codificados em categorias ou agrupamentos identificados segundo as disposições da CID-10.

Na descrição das causas associadas, foram excluídas as menções que tinham como codificação a esquistossomose, já que há uma repetição nas causas associadas para quase todas as causas básicas de morte nas DO, dessa forma, evita duplicidade de dados com a retirada. As duplicações foram eliminadas por meio da identificação e contagem dessas causas no banco de dados sobre mortalidade. Após isso, foram apresentadas listas de apresentação especiais para evidenciar as causas de morte integrantes mencionadas com maior frequência e relacionar as mesmas com a história natural da esquistossomose.

Além disso, foi realizada a consolidação dos dados e a padronização dos campos referentes às causas de morte, pois o número de causas associadas depende da abrangência do estado fisiológico do paciente que culminou ao óbito, se mais abrangente, maiores serão as causas associadas. Dessa forma, o comum seria ter no máximo 5 causas associadas, (uma causa por linha) porém, existe muitos casos em que em uma classe/linha há mais de uma causa associada, o que se deve à necessidade de eliminar-se da contagem devido a duplicação/multiplicação de causas. Assim, apenas a primeira causa citada foi incluída de determinada classe se duas ou mais causas que pertenciam a essa classe estivessem informadas na mesma declaração de óbito (OLIVEIRA et al., 2009).

Com a finalidade de reconstituir o processo mórbido que conduziu ao óbito relacionado à esquistossomose, todas as causas informadas no atestado médico foram computadas, mesmo as mal definidas e aquelas caracterizadas pela OMS como “modos de morrer”, dentre as quais a “parada cardiorrespiratória” e a “falência múltipla dos órgãos” (SANTO, 2009; DRUMOND; MACHADO; SALLES, 2019). Os dados foram armazenados e analisados Microsoft Excel 2019 e os resultados organizados em tabelas.

4.5.3 Etapa 3 – Avaliação dos padrões temporais da mortalidade por esquistossomose no Brasil

Para a análise de tendência temporal, foram utilizados os seguintes indicadores de mortalidade específico por esquistossomose por causa básica, associada e múltipla: taxa de mortalidade bruta por Brasil, local de residência (regiões brasileiras e residência na capital e fora da capital), grupos etários e sexo por ano; média idade ao morrer para cada ano e proporção de municípios que apresentaram óbitos.

Para tanto, utilizou-se modelos de regressão *joinpoint* (regressão linear segmentada) através do Programa de Regressão Joinpoint versão 4.7.0.0. Este método permite verificar mudanças na tendência do indicador ao longo do tempo por meio do ajuste de dados de uma série a partir do menor número de possíveis *joinpoints* (zero indica uma reta sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de mais *joinpoints* é estatisticamente significativa. Desta forma, séries temporais podem apresentar tendência crescente, decrescente ou estável e até tendências diferentes em trechos sequenciais (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

O teste de permutação de Monte Carlo foi utilizado para escolher o melhor segmento de cada modelo aplicando 9999 permutações e considerado o melhor modelo aquele que apresentou maior coeficiente de determinação de resíduos (R^2). Em seguida, foi calculada a variação percentual anual (APC – *annual percent change*) e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) 95% para cada segmento, a fim de descrever e quantificar a tendência, além de avaliar se é estatisticamente significativa.

A variação percentual anual média (AAPC – *average annual percent change*) para o período completo foi calculada para simplificar a comparação das tendências para os indicadores com mais de uma inclinação significativa no período. Sua estimativa é obtida pela média geométrica ponderada da APC, com os pesos iguais ao comprimento de cada intervalo de tempo do segmento. As tendências foram estatisticamente significativas quando APC e AAPC apresentarem valor de p -valor $<0,05$ e seu IC95% incluir o valor zero.

4.5.4 Etapa 4 – Análise espacial e espaço-temporal da mortalidade por esquistossomose

Para a análise espacial e espaço-temporal, foram construídos mapas do Brasil representando a mortalidade causada pela esquistossomose de acordo com as três causas de mortes desse trabalho e em três períodos segmentados, para melhor visualização do panorama da mortalidade dessa doença no país: P1 (1999 a 2004), P2 (2005 a 2011) e P3 (2012 a 2018).

Para isso, foi utilizado inicialmente o Estimador Bayesiano Empírico Global para minimizar a instabilidade causada pela flutuação aleatória dos casos, suavizando as taxas padronizadas, aplicando médias ponderadas e criando uma terceira taxa corrigida. A taxa bayesiana empírica demonstra a correção da taxa multiplicativa igual a 100.000, levando em consideração a população em risco no período intermediário em cada um dos 3 períodos categorizados para a análise espacial (P1, P2 e P3) e o número total de casos. Para estimar a variabilidade espacial na análise dos dados, foi construída uma matriz de proximidade; para os municípios vizinhos e foi atribuído o valor 1, e para aqueles sem geometria de borda adjacente foi atribuído o valor 0 (BRASIL, 2006).

Com a taxa bayesiana criada, foi verificada a ocorrência de autocorrelação espacial através do Índice de Moran Global (I), a fim de investigar a existência de padrões da mortalidade por esquistossomose e identificar aglomerados de alto e baixo risco. Essa análise estima a correlação de uma variável consigo mesma no espaço variando de -1 a +1 em que valores próximos a zero indicam aleatoriedade espacial; valores positivos, autocorrelação espacial positiva; e valores negativos, autocorrelação negativa. Resultados com autocorrelação positiva com $p < 0,05$ sugerem a existência de estruturas espaciais locais com maiores riscos de morte por esquistossomose.

Uma vez identificada a autocorrelação, foi avaliada a ocorrência de autocorrelação local pelo cálculo do Índice de Moran Local (*Local Indicators of Spatial Association – LISA*) univariado, o qual determina a existência de padrões de dependência espacial e de risco: Q1 (valores positivos, médias positivas) e Q2 (valores negativos, médias negativas), indicando pontos de associação espacial positiva ou similares aos seus vizinhos, ou seja, representam municípios com altos e baixos coeficientes de mortalidade circundados por unidades também com altos e baixos coeficientes, respectivamente; Q3 (valores positivos, médias negativas) e Q4 (valores negativos, médias positivas), indicando pontos de associação espacial negativa, isto é, municípios com baixos e altos coeficientes de mortalidade circundados por municípios com altos e baixos coeficientes, respectivamente. As duas primeiras categorias representam áreas de concordância e as duas últimas áreas de transição (ANSELIN, 1995). As análises estatísticas e elaboração dos mapas foram feitas através dos softwares TerraView versão 4.2.2 e QGIS versão 3.12 com nível de significância de p -valor $< 0,05$.

A análise espaço-temporal, foi utilizada para identificar e avaliar *clusters* espaço-temporais de alto risco dos óbitos por esquistossomose no Brasil. Esta análise serve para verificar a existência de proximidade espacial e temporal simultânea entre a ocorrência de

óbitos, cujos números registrados por município de residência e estimativa da população para o período do estudo serviram de base para os cálculos.

A identificação dos aglomerados espaço-temporais ocorreu por meio da estatística de varredura, através do método de Kulldorf de análise retrospectiva e aplicado o modelo de distribuição de probabilidade de Poisson. Foram considerados os seguintes parâmetros: tempo de agregação de 1 ano, não sobreposição geográfica ou temporal dos *clusters*, aglomerados circulares, tamanho máximo do aglomerado espacial de 50% da população em risco, e tamanho máximo do aglomerado temporal de 50% do período de estudado.

O aglomerado mais provável (primário) e os aglomerados secundários foram detectados por meio do teste da razão logarítmica de verossimilhança (LLR) e representados sob a forma de mapa e tabela. Foram calculados os riscos relativos (RR) de mortes por esquistossomose para cada aglomerado em relação aos seus vizinhos. Foram considerados significativos os resultados que apresentaram nível de significância de p -valor $<0,05$ utilizando 999 simulações de Monte Carlo (KULLDORFF, 1997). As análises foram feitas através do software SatScan v. 9.6 e os mapas foram construídos usando o software QGIS versão 3.12.

4.5.5 Etapa 5 – Análise de correlação entre determinantes sociais de saúde e a taxa de mortalidade por esquistossomose

Foram selecionados 48 indicadores sociais de desenvolvimento humano e vulnerabilidade social (indicadores sintéticos) e foram agrupados de acordo com as dimensões e subdimensões de cada tema do indicador, além de um grupo separados de indicadores sociais relacionados ao grupo dos dois indicadores sintéticos (**Tabela 3**). Eles foram obtidos no Atlas de Vulnerabilidade Social do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e no Instituto Brasileira de Geografia e Estatística (IBGE), tendo como base o Censo Demográfico Brasileiro de 2010 (IPEA, 2015; IBGE, 2019).

Inicialmente foi feito teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov que determina se as amostras aleatórias são paramétricas e/ou não paramétricas. Após a determinação de uma distribuição não paramétrica das variáveis, utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman (Rho). Essa análise de correlação fornece um número que resume o grau de relacionamento linear entre duas variáveis, medida que o valor de Rho se aproxima de 1 ou de -1 a correlação entre as variáveis se torna forte, positivamente ou negativamente. Quando R tender ao “zero” a correlação passa a ser fraca (ZHANG et al., 2016).

Com isso, foi calculada a taxa bruta média de mortalidade do período completo de cada município e utilizada como variável dependente, sendo feita a correlação com cada indicador disponível (variáveis independentes). Para melhor apresentação dos resultados, as taxas de brutas média de mortalidade foram feitas através da causa múltipla de morte. As diferenças estatísticas entre os grupos foram determinadas pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Todas as análises foram realizadas usando o GraphPad Prism 8.0. Os resultados foram considerados estatisticamente diferentes quando valores de p -valor $<0,05$ foram obtidos.

4.6 Aspectos éticos

As informações sobre os óbitos relacionados à esquistossomose foram obtidas dos bancos de dados informatizados do SIM, disponibilizados para amplo acesso no site do DATASUS. Por se tratar de estudo com utilização de dados secundários com informações de domínio público e não apresentam variáveis relacionadas à identificação dos indivíduos, não foi necessário submeter o projeto deste trabalho para apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa.

ARTIGO 01

Spatiotemporal clusters of schistosomiasis mortality and association with social determinants of health in the Northeast region of Brazil (1980–2017)

Acta Tropica: 212 (105668), 1–10, 2020

<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105668>

O artigo foi submetido em 29 de junho de 2020 e publicado na revista **Acta Tropica** em 13 de agosto de 2020.



ARTIGO 01

Spatiotemporal clusters of schistosomiasis mortality and association with social determinants of health in the Northeast region of Brazil (1980–2017)

Wandklebson Silva da Paz^{a,b,*}, Dharliton Soares Gomes^b, Rosália Elen S. Ramos^b, Tatyane Martins Cirilo^b, Israel Gomes A. Santos^c, Caíque Jordan N. Ribeiro^d, Karina Conceição Gomes M. de Araújo^{b,e}, Amélia Maria Ribeiro de Jesus^{a,f}, Allan Dantas dos Santos^g, Márcio Bezerra-Santos^{a,b,e}

^a Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Departamento de Patologia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária, Universidade Federal de Sergipe (PROBP/UFS), São Cristóvão, Sergipe, Brasil

^c Departamento de Biologia, Universidade Estadual de Alagoas, Santana do Ipanema, Alagoas, Brasil

^d Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Sergipe (IFS), São Cristóvão, Sergipe, Brasil

^e Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brasil

^f Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

^g Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Sergipe (PPGEN/UFS), São Cristóvão, Brasil

*Corresponding author at: CEP: 49060108

E-mail address: wandklebson.paz@gmail.com (W.S.d. Paz).

Abstract

The Northeast region of Brazil includes the states with the highest prevalence for schistosomiasis mansoni (SM). This study aimed to evaluate the spatiotemporal patterns of SM mortality and to analyze this association with social determinants in health. We conducted an ecological time series study (1980-2017), using spatial analysis tools. Time trend analysis was performed by joinpoint regression. Maps representing mortality rates for SM were constructed and Moran Index was calculated to analyze spatial autocorrelation. A total of 13,720 deaths from SM were reported in this period. The states of Pernambuco (PE) (50.62%) and Alagoas (AL) (22.09%) had the highest mortality percentages. The mortality rate decreased from 1.28 to 0.63 along the time. Although most states showed a stable trend, Sergipe (SE) and Bahia (BA) showed increasing trends in the latest years. Additionally, the spatial analysis showed the concentration of municipalities that presented high risk in the coastal region of the states of PE, AL, SE, and BA. Lastly, mortality rates were correlated with social and educational indicators and hospitalizations for diarrhea. Altogether, these results demonstrate that some states showed stable or increasing trends of SM mortality in the last period of the studied time interval.

Keywords: Mortality rate; Schistosoma mansoni; Social determinants in health; Spatial analysis.

1. Introduction

Schistosomiasis is a parasitic disease that still constitutes a serious health problem in Brazil and around many countries in Africa, Asia, and Latin America (WHO, 2017). According to the World Health Organization (WHO), schistosomiasis is endemic in 78 countries and considered one of the most prevalent neglected tropical diseases (NTD) in the world, with 240 million cases and 700 million people living in areas at risk of infection by *Schistosoma*. The WHO recently reported that 272.7 million children of preschool age, 596 million children of school age and 688 million women of reproductive age require preventive treatment for schistosomiasis (WHO, 2017). The number of years of life lost estimated by the Disability-Adjusted Life Year indicator (DALYs) is more than 1.7 million (Hotez et al., 2012; King, 2010).

In Brazil, schistosomiasis mansoni (SM), caused by species *Schistosoma mansoni*, are directly associated with biological, demographic, socioeconomic and cultural factors (Gazzinelli et al., 2012). The highest prevalence of this parasitic disease is found in populations with economic and social vulnerability, due to the precarious conditions of housing and environmental infrastructure, lack of basic hygiene and sanitation, and low education level (Bethony et al., 2006; Rollemberg et al., 2011).

Likewise, there was the implementation of the Special Schistosomiasis Control Program (PECE) in Brazil, in 1975. Through mass chemotherapy in areas of high endemicity, molluscicide and sanitation, there was a reduction in the number of patients presenting with the hepatosplenic form of SM and the mortality rates. However, the PECE was replaced by the Schistosomiasis Control Program (PCE), in the 1980s. There was decentralization of disease surveillance and control actions and the responsibility for implementation of the program must be shared between states and municipalities. Conversely, there was a reduction in the number of treated individuals, with only those infected receiving treatment in areas with up to 25% positivity in the 7 to 14-year-old age group. In addition, data from surveys conducted by the PCE showed that the *S. mansoni* infection decreased from 23.3% in 1977 to 4.5% in 2012 (Brasil, 2014; Katz, 2018).

Despite improvements in the epidemiological scenario of SM in Brazil, the country is still the most affected in the Americas. Transmission of *S. mansoni* is observed in almost all Brazilian states, however 72% of cases occur in the Northeast region of Brazil (NRB). Nevertheless, the states of Sergipe, Alagoas and Pernambuco have the highest rates of positivity and mortality for *S. mansoni* (MartinsMelo et al., 2016; Santos et al., 2016, 2017).

Otherwise, the use of spatial analysis tools as an instrument to predict the occurrence of schistosomiasis started in the pioneer studies carried out in the Philippines and the Caribbean (Bailey and Gatrell, 1995). Since then, several studies with a spatial approach have been carried out, mainly in Africa and Brazil, contributing to the understanding of the geographical distribution and identification of risk areas for schistosomiasis in the world. (Lai et al., 2015; Martins-Melo et al., 2016). In Brazil, most studies with a spatial approach and assessment of risk factors for schistosomiasis were carried out in the states of the Northeast (Araújo et al., 2007; Leal Neto et al., 2012; Rollemberg et al., 2015; Santos et al., 2016, 2017) and Southeast regions (Phillips et al., 2017; Silva et al., 2017; Souza et al., 2017), mainly because they are the most endemic areas of the disease in the country.

Furthermore, the NRB presents socioeconomic and health disparities and SM is a focal disease with areas of high prevalence (Rollemberg et al., 2015). Additionally, because the disease is historically neglected, it is still considered a serious public health problem and there are few systematic studies that investigate the dynamics of mortality related to schistosomiasis. Therefore, this study aimed to analyze the temporal, spatial and spatiotemporal patterns of mortality of schistosomiasis and its association with social determinants in health (SDH) in the NRB, from 1980 to 2017. This knowledge may contribute to strategic health planning, investments and improvements in disease surveillance, diagnosis, and control programs.

2. Materials and Methods

2.1. Study type

An ecological time series study (from 1980 to 2017) was designed, using spatial analysis tools, whose analysis units consisted of 1,794 municipalities in the NRB and which included all deaths from SM that occurred in this region.

2.2. Study area

NRB has a territorial extension of 1,554,257 km², equivalent to 18.2% of the entire Brazilian territory. The estimated population are 57,071,654 inhabitants, which represents about 28% of the people residing in Brazil. The population density is 34.1 inhabitants/km² and the population growth has been 1.3% per year (IBGE, 2019). This region is divided into nine

states or federative units: Alagoas (AL), Bahia (BA), Ceará (CE), Maranhão (MA), Paraíba (PB), Piauí (PI), Pernambuco (PE), Rio Grande do Norte (RN) and Sergipe (SE) (**Fig. 1**).

In addition, the NRB has climatic and socioeconomic characteristics that vary according to the territorial range and presents important socioeconomic disparities, being an endemic region for several NTD, such as leishmaniasis, leprosy, tuberculosis and schistosomiasis (Hotez and Fujiwara, 2014; IPEA, 2015).

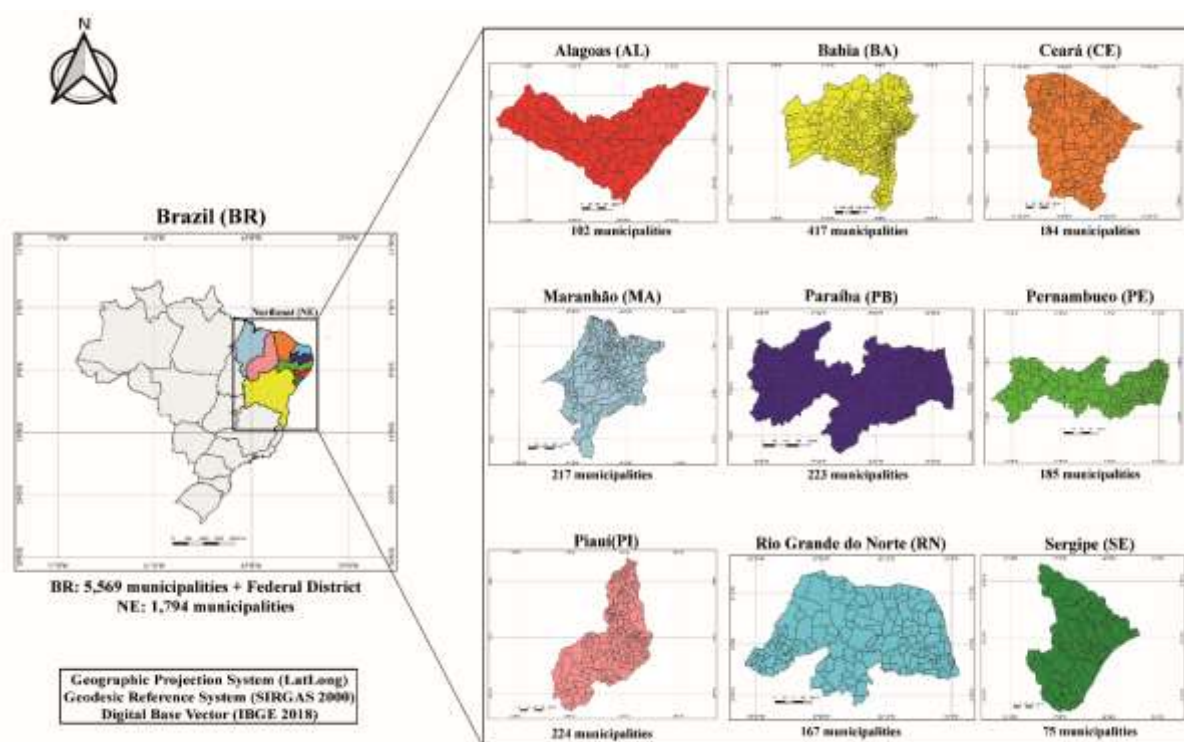


Fig. 1. Maps representing the study area and the states: A) Northeast Region of Brazil; B) Alagoas; C) Bahia; D) Ceará; E) Maranhão; F) Paraíba; G) Pernambuco; H) Piauí; I) Rio Grande do Norte; J) Sergipe.

2.3. Data Source

The mortality data and the sociodemographic variables of cases are in the public domain and were obtained from the Mortality Information System (MIS) - Department of Informatics of the Unified System of Brazil (DATASUS), a platform supplied by the Brazilian Ministry of Health. Death caused per SM corresponds to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 9th and 10th Revision (ICD-9) (1980-1995) and ICD-10 (1996-2017). The population quantity and socioeconomic indicators were extracted from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and the Institute of Applied Economic Research (IPEA), using data from the demographic censuses of 1991, 2000 and 2010 and the

inter-census estimation. The digital cartographic mesh, in shapefile format, was obtained in the Geographic Projection System latitude/longitude (Geodetic Reference System - SIRGAS 2000).

2.4. Variables and measures

The primary variable of the study was the mortality rate due to SM (per 100,000 inhabitants) at the municipal level, presented by the following sociodemographic variables gender, age, ethnicity, level of education and place of death that were used to characterize deaths by SM and presented in absolute and relative frequencies per state. In addition, epidemiological indicators were considered in the analysis of temporal trends. The SDH used in the correlation analysis consisted of socioeconomic indicators such as social vulnerability index (SVI), municipal human development index (HDI-M), gross domestic product (GDP), adequate sanitation, urbanization of public roads, hospitalizations for diarrhea, schooling rate for 6 to 14 years old and Gini coefficient. This last indicator represents difference between the income of the poorest and the richest group, where the value represents the situation of equality and the value 1 corresponds to complete inequality.

2.5. Time trend analysis

To analyze the time trend of mortality due to SM in the NRB we performed the segmented log-linear regression model. Crude mortality rates for the general population, state and standardized by gender and age group were calculated for temporal trends analysis. With this, the joinpoint regression model was used with the Joinpoint Regression 4.7.0.0 software. This method allows to verify changes in the trend of a given variable over time by adjusting data for a time series from the smallest number of possible joinpoints (zero, indicates a line without inflection points) and tests whether the inclusion of more joinpoints is statistically significant. Therefore, time series may show an increasing, decreasing, or stable trend. The annual percentage changes (APC) for each period and the average annual percentage changes (AAPC) for the entire period were also calculated for the presence of more than one inflection point, with 95% confidence intervals (CI95%), in which mortality was considered as a response variable and years as a regressive variable (Antunes and Cardoso, 2015). The temporal trends were considered statistically significant if the p-value <0.05 and CI95% did not include the zero value.

2.6. Correlation analysis

Posteriorly, correlation analysis was carried out between the mortality rate due to SM and the SDH for each NRB municipality. For this, the Kolmogorov-Smirnov normality test was used and the Spearman correlation coefficient (Rho) was calculated. All analyzes were performed using GraphPad Prism 8.0 and data was considered statistically significant if p -value <0.05 was obtained.

For optimization and reliability of the analysis, three-time frames were established and the averages of their respective crude mortality rates were calculated, P1 - 1980 to 1992 (13 years); P2 - 1993 to 2005 (13 years) and P3 - 2006 to 2017 (12 years), in order to perform the correlation with data from the three available censuses (1991, 2000 and 2010). Only for the indicators Gross Domestic Product (GDP) (2017) and hospitalizations due to diarrhea (2016) that the correlation was performed according to the crude mortality rate of the respective year.

2.7 Spatial and Spatiotemporal Analysis

Maps from the NRB representing mortality rates due to SM were constructed according to the three periods described above (P1, P2 and P3). Then, we smoothed rates by applying the Local Empirical Bayesian method in order to correct random fluctuations and provide greater stability for mortality rates, especially in small municipalities. The results were represented on stratified maps according to the following parameters of mortality rate: low ($<1/100,000$ inhabitants); moderate (1 to 1.9); high (2.0 to 4.9); intense (>5). We also calculated the Global Moran Index (GMI) to verify the existence of spatial autocorrelation, in order to investigate the existence of spatial patterns of mortality from SM. This analysis estimates the correlation of a variable with itself in space ranging from -1 to +1.

Once autocorrelation was identified, the occurrence of local autocorrelation was assessed by calculating the Local Moran Index (Local Indicators of the Space Association - LISA), whose objective is to identify high and low risk clusters, as well as situation areas: Q1 (high/high) and Q2 (low/low), which levels of municipalities with similar values between their neighbors and Q3 (high/low) and Q4 (low/high) for municipalities with different values between neighbors and without spatial association. The maps were constructed using the TerraView v.5.4.3 software and only the results statistically (p -value <0.05) were represented visually.

For scanning statistics (SatScan), the Kulldorf method of retrospective analysis was used and the Poisson distribution model was applied to detect and evaluate space-time clusters of deaths by SM. The following parameters were considered: aggregation time of 1 year, no overlapping of clusters, circular clusters, maximum size of the spatial cluster of 50% of the population at risk and maximum size of the temporal cluster of 50% of the study period. The clusters were detected with the likelihood ratio test (LLR). The results were considered significant when p -value <0.05 was obtained and using 999 Monte Carlo simulations. Maps and tables with the description of primary and secondary clusters were prepared.

3. Results

Table 1 shows the absolute values and the percentage frequencies of SM mortality in each state of NRB, between 1980 to 2017. We included herein the descriptive frequencies according to the sociodemographic characteristics of the patients. A total of 13,779 deaths for SM occurred in NRB in the analyzed period. We excluded 59 cases because they did not have a municipal allocation. The states with the highest relative frequency of deaths were PE ($n = 6,945$; 50.62%), AL (3,031; 22.09%), BA (1,797; 13.1%) and SE (742; 5.41%). They correspond to 91.2% of all SM deaths in the region. The predominant sociodemographic characteristics among deaths for SM were male gender (54.76%), brown race (48.84%), people over 60 years old (49.24%), people with less than 8 years of study or without education (44.14%) and the main place of death was the hospital (83.39%).

Table 1. Sociodemographic characteristics of schistosomiasis deaths in the Northeast region of Brazil, 1980 to 2017.

Variables n (%)	MA 388 (2.83)	PI 18 (0.13)	CE 164 (1.2)	RN 172 (1.25)	PB 463 (3.37)	PE 6,945 (50.62)	AL 3,031 (22.09)	SE 742 (5.41)	BA 1,797 (13.1)	NRB 13,720 (100)
Gender										
Male	306 (78.87)	16 (88.89)	87 (53.05)	106 (61.63)	221 (47.73)	3,486 (50.19)	1,768 (58.33)	425 (57.28)	1,099 (61.16)	7,514 (54.76)
Female	82 (21.13)	2 (11.11)	77 (46.95)	66 (38.37)	239 (51.62)	3,459 (49.81)	1,262 (41.64)	316 (42.59)	698 (38.84)	6,201 (45.2)
Missing data	0	0	0	0	3 (0.65)	0	1 (0.03)	1 (0.13)	0	5 (0.04)
Race/Color										
White	34 (25)	3 (30)	28 (25.69)	34 (37.78)	62 (23.67)	999 (27.33)	297 (18.74)	40 (12.12)	208 (18.64)	1,705 (23.38)
Black	7 (5.15)	3 (30)	4 (3.67)	6 (6.67)	17 (6.49)	230 (6.29)	64 (4.04)	41 (12.43)	119 (10.66)	491 (6.73)
Yellow	1 (0.74)	0	0	0	0	9 (0.25)	2 (0.13)	1 (0.3)	3 (0.27)	16 (0.22)
Brown	86 (63.23)	4 (40)	55 (50.46)	35 (38.89)	128 (48.85)	1,858 (50.83)	673 (42.46)	176 (53.33)	547 (49.01)	3,562 (48.84)
Indigenous	0	0	0	1 (1.11)	1 (0.38)	8 (0.22)	3 (0.19)	1 (0.3)	4 (0.36)	18 (0.25)
Missing data	8 (5.88)	0	22 (20.18)	14 (15.55)	54 (20.61)	551 (15.08)	546 (34.44)	71 (21.52)	235 (21.06)	1,501 (20.58)
Age Group										
0 - 9	5 (1.29)	0	2 (1.22)	1 (0.58)	6 (1.3)	20 (0.29)	9 (0.3)	3 (0.4)	39 (2.17)	85 (0.62)
10 - 19	6 (1.55)	0	11 (6.71)	1 (0.58)	8 (1.73)	105 (1.51)	72 (2.37)	15 (2.02)	38 (2.11)	256 (1.87)
20 - 39	63 (16.24)	3 (16.67)	27 (16.46)	27 (15.7)	56 (12.1)	843 (12.14)	474 (15.64)	80 (10.78)	300 (16.7)	1,873 (13.65)
40 - 59	147 (37.88)	7 (38.89)	46 (28.05)	54 (31.4)	137 (29.58)	2,336 (33.63)	1,078 (35.57)	234 (31.54)	609 (33.89)	4,648 (33.88)
≥ 60	167 (43.04)	8 (44.44)	78 (47.56)	89 (51.74)	256 (55.29)	3,608 (51.95)	1,376 (45.4)	372 (50.14)	802 (44.63)	6,756 (49.24)
Missing data	0	0	0	0	0	33 (0.48)	22 (0.72)	38 (5.12)	9 (0.5)	102 (0.74)
Education Level										
None	149 (38.4)	6 (33.33)	36 (21.95)	49 (28.49)	167 (36.07)	1,464 (21.08)	620 (20.45)	164 (22.1)	425 (23.65)	3,080 (22.45)
< 8 years	170 (43.81)	4 (22.22)	45 (27.44)	54 (31.4)	93 (20.08)	1,425 (20.52)	483 (15.94)	175 (23.59)	527 (29.33)	2,976 (21.69)
≥ 8 years	15 (3.87)	1 (5.56)	16 (9.76)	14 (8.14)	13 (2.81)	267 (3.84)	60 (1.98)	34 (4.58)	106 (5.9)	526 (3.83)
Missing data	54 (13.92)	7 (38.89)	67 (40.85)	55 (31.97)	190 (41.04)	3,789 (54.56)	1,868 (61.63)	369 (49.73)	739 (41.12)	7,138 (52.03)
Place of Death										
Hospital	279 (71.91)	4 (22.22)	117 (71.34)	142 (82.56)	385 (83.15)	6,046 (87.06)	2,483 (81.92)	597 (80.46)	1,388 (77.24)	11,441 (83.39)
Another health facility	51 (13.14)	0	1 (0.61)	12 (6.98)	0	29 (0.42)	12 (0.4)	2 (0.27)	16 (0.89)	123 (0.9)
Residence	55 (14.18)	12 (66.67)	37 (22.56)	15 (8.72)	66 (14.26)	798 (11.49)	495 (16.33)	125 (16.85)	321 (17.86)	1,924 (14.02)
Public roads	0	2 (11.11)	1 (0.61)	3 (1.74)	0	23 (0.33)	23 (0.76)	7 (0.94)	25 (1.39)	84 (0.61)
Others	3 (0.77)	0	0	0	3 (0.65)	40 (0.57)	11 (0.36)	2 (0.27)	12 (0.67)	71 (0.52)
Missing data	0	0	8 (4.88)	0	9 (1.94)	9 (0.13)	7 (0.23)	9 (1.21)	35 (1.95)	77 (0.56)

*NRB - Northeast Region of Brazil; AL - Alagoas; BA - Bahia; CE - Ceará; MA - Maranhão; PB - Paraíba; PI - Piauí; PE - Pernambuco; RN - Rio Grande do Norte; SE - Sergipe.

Table 2 represents the trend of mortality from SM in NRB, by state and according to gender and age group. The analysis of temporal trends was performed by segmented linear regression. The crude mortality rate in the general population decreased from 1.28 (deaths per 100,000 inhabitants) in 1980 to 0.63 in 2017, with an annual percentage change (APC) of -2.0 (CI95%: -2.3 to -1.7; p -value <0.001).

Afterwards, we analyze temporal trends in mortality rates due to SM, by state in the total period of the study. Herein, we observed that only the states of MA (AAPC = -5.2; CI95% = -6.4 to -4.0), PI (-3.1 *; -4.5 to -1.6) and RN (-2.8*; -3.9 to -1.7) showed a decreasing trend, while the other states showed stable trends. On the other hand, when analyzing the time segments, three states showed an increasing trend. AL showed an increasing trend from 1995-2002 (APC= 15.8; CI95%: 4.8 to 28.0), with a subsequent decrease and stabilization of mortality. The states with the most worrying trends are SE (1997-2017; APC = 4.6; CI95%: 1.1 to 8.2) and BA (2001-2017; APC = 2.4; CI95%: 0.1 to 4.7), which presented in the last years of the study growing trends in mortality for SM.

When assessing temporal trends considering the sociodemographic variables, decreasing trends were observed for both genders. We also identified decreasing trends when analyzing the age groups of 10-19 years, 20-39 years, and 40-59 years old. However, the trends were stable in groups aged under 10 years old (AAPC: -6.4; CI95%: -12.9 to 0.5) and those over 60 years (AAPC: -0.8; CI95%: -3.7 to 2.1).

Table 2. Temporal trends in schistosomiasis mansoni mortality rates by state, gender, and age group in the Northeast region of Brazil, 1980-2017.

Indicators/ Variables	Period	Segmented period			Entire period	
		Mortality rates**	APC (CI95%)	Trend	AAPC (CI95%)	Trend
NRB	1980 - 2017	1.28 – 0.63	-2.0* (-2.3 to -1.7)	Decreasing	-	-
MA	1980 - 2017	0.35 – 0.07	-5.2* (-6.4 to -4.0)	Decreasing	-	-
PI	1980 - 2017	0.00 – 0.00	-3.1* (-4.5 to -1.6)	Decreasing	-	-
CE	1980 - 2017	0.09 – 0.08	-0.4 (-1.9 to 1.2)	Stable	-	-
RN	1980 - 2017	0.00 – 0.11	-2.8* (-3.9 to -1.7)	Decreasing	-	-
PB	1980 - 2017	1.01 – 0.30	-1.1 (-2.3 to 0.1)	Stable	-	-
PE	1980 - 2002	3.30 – 1.74	-3.1* (-3.9 to -2.2)	Decreasing	-2.3 (-5.0 to 0.6)	Stable
	2002 - 2005	1.74 – 2.28	9.2 (-23.2 to 55.2)	Stable		
	2005 - 2017	2.28 – 1.83	-3.4* (-5.5 to -1.4)	Decreasing		
	AL	1980 - 1995	7.16 – 2.31	-7.7* (-10.2 to -5.3)	Decreasing	-3.6 (-9.8 to 3.0)
1995 - 2002		2.31 – 6.68	15.8* (4.8 to 28.0)	Increasing		
2002 - 2005		6.68 – 1.79	-35.8 (-71.0 to 42.1)	Decreasing		
2005 - 2017		1.79 - 2.13	1.3 (-3.2 to 5.9)	Stable		
SE	1980 - 1994	2.37 – 1.90	2.5 (-1.5 to 6.5)	Stable	-1.0 (-10.8 to 9.8)	Stable
	1994 - 1997	1.90 – 0.42	-41.5 (-84.1 to 114.8)	Stable		
	1997 - 2017	0.42 - 0.96	4.6* (1.1 to 8.2)	Increasing		
BA	1980 - 2001	0.26 – 0.33	-1.2 (-2.9 to 0.4)	Stable	0.3 (-1.0 to 1.6)	Stable
	2001 - 2017	0.33 – 0.43	2.4* (0.1 to 4.7)	Increasing		
Gender						
Male	1980 - 1994	1.58 - 0.85	-4.0* (-5.4 to -2.6)	Decreasing	-2.7* (-3.4 to -2.1)	Decreasing
	1994 - 2017	0.85 - 0.63	-2.0* (-2.7 to -1.2)	Decreasing		
Female	1980 - 1998	1.58 - 0.58	-2.8* (-3.7 to -1.9)	Decreasing	-1.5* (-2.0 to -0.9)	Decreasing
	1998 - 2017	0.58 - 0.63	-0.2 (-1.0 to 0.7)	Stable		
Age Group						
0-9	1980 - 1983	0.03 - 0.14	37.1 (-42.3 to 225.9)	Stable	-6.4 (-12.9 to 0.5)	Stable
	1983 - 2017	0.14 – 0.00	-9.5* (-11.9 to -7.1)	Decreasing		
10-19	1980 - 1984	0.36 – 0.11	-20.3* (-31.8 to -6.8)	Decreasing	-8.5* (-10.4 to -6.6)	Decreasing
	1984 - 2017	0.11 - 0.01	-7.0* (-8.4 to -5.6)	Decreasing		
20-39	1980 - 1993	1.41 – 0.36	-9.6* (-11.5 to -7.6)	Decreasing	-7.3* (-8.4 to -6.2)	Decreasing
	1993 - 2017	0.36 – 0.10	-6.0* (-7.4 to -4.7)	Decreasing		
40-59	1980 - 2006	4.00 - 1.43	-4.6* (-5.1 to -4.1)	Decreasing	-5.4* (-6.1 to -4.6)	Decreasing
	2006 - 2017	1.43 - 0.60	-7.1* (-9.4 to -4.8)	Decreasing		
≥ 60	1980 - 1995	4.71 - 5.78	0.0 (-1.3 to 1.4)	Stable	-0.8 (-3.7 to 2.1)	Stable
	1995 - 1998	5.78 - 3.88	-12.2 (-35.9 to 20.5)	Stable		
	1998 - 2002	3.88 - 5.61	9.9 (-5.2 to 27.5)	Stable		
	2002 - 2017	5.61 - 4.30	-2.0* (-3.1 to -1.0)	Decreasing		

*p-value <0.05; **Per 100,000 inhabitants

APC - Annual Percentage Changes; AAPC - Average Annual Percentage Changes; NRB - Northeast Region of Brazil; AL - Alagoas; BA - Bahia; CE - Ceará; MA - Maranhão; PB - Paraíba; PI - Piauí; PE - Pernambuco; RN - Rio Grande do Norte; SE - Sergipe.

Subsequently, the Rho was used to verify the association between the mortality rate due to SM and SDH in each municipality from the NRB (**Table 3**). Most of the indicators analyzed

showed a statistically significant correlation and those with a positive correlation (+Rho) were HDI-M (1991 and 2000); SVI (2000); GDP (2010 and 2017); adequate sanitation (2010) and urbanization of public roads (2010). However, those that negatively correlated (-Rho) were Gini coefficient (2010); schooling rate of 6 to 14 years old (2010) and hospitalizations for diarrhea (2016).

Table 3. Association between the schistosomiasis mortality rate and socioeconomic indicators in the Northeast region of Brazil, between the years 1980 to 2017.

Variables	Period	Rho	CI95%	p-value
Municipal Human Development Index	1991	0,1969	0,1507; 0,2423	<0,0001*
	2000	0,1612	0,1144; 0,2074	<0,0001*
	2010	0,0324	-0,0152; 0,0799	0,1696
Gini Coefficient	1991	0,0485	-0,0034; 0,1002	0,0596
	2000	0,0405	-0,0071; 0,0881	0,0866
	2010	-0,0496	-0,0970; -0,0019	0,0357*
Social Vulnerability Index	2000	0,0518	0,0040; 0,0993	0,0285*
	2010	0,0268	-0,0208; 0,0744	0,2553
Gross domestic product	2010	0,3566	0,3143; 0,3975	<0,0001*
	2017	0,3118	0,2681; 0,3541	<0,0001*
Adequate sanitary sewage	2010	0,1752	0,3310; 0,4131	<0,0001*
Urbanization of public roads	2010	0,3728	0,3329; 0,4148	<0,0001*
Schooling rate	2010	-0,1546	-0,2007; -0,1077	<0,0001*
Hospitalizations for diarrhea	2016	-0,1656	-0,2122; -0,1183	<0,0001*

*Rho-Spearman correlation coefficient; CI-Confidence Interval.

The distribution of crude and smoothed mortality rates due to SM is shown on the maps in **Figures 2A-B** and stratified according to the areas with the highest concentration of deaths. Considering the distribution of crude rates, it is clear that these rates are concentrated almost entirely in the states of PE and AL, and an increase of risk areas is noted in P3 in the states of BA and PB. The number of municipalities classified as an intense mortality rate ($\geq 5/100,000$ inhabitants) by SM decreased in the three-time intervals of this study (P1 = 74, P2 = 34 and P3 = 33; **Figure 2A**). However, applying the Bayesian method there was no significant difference in values between these three periods (**Figure 2B**).

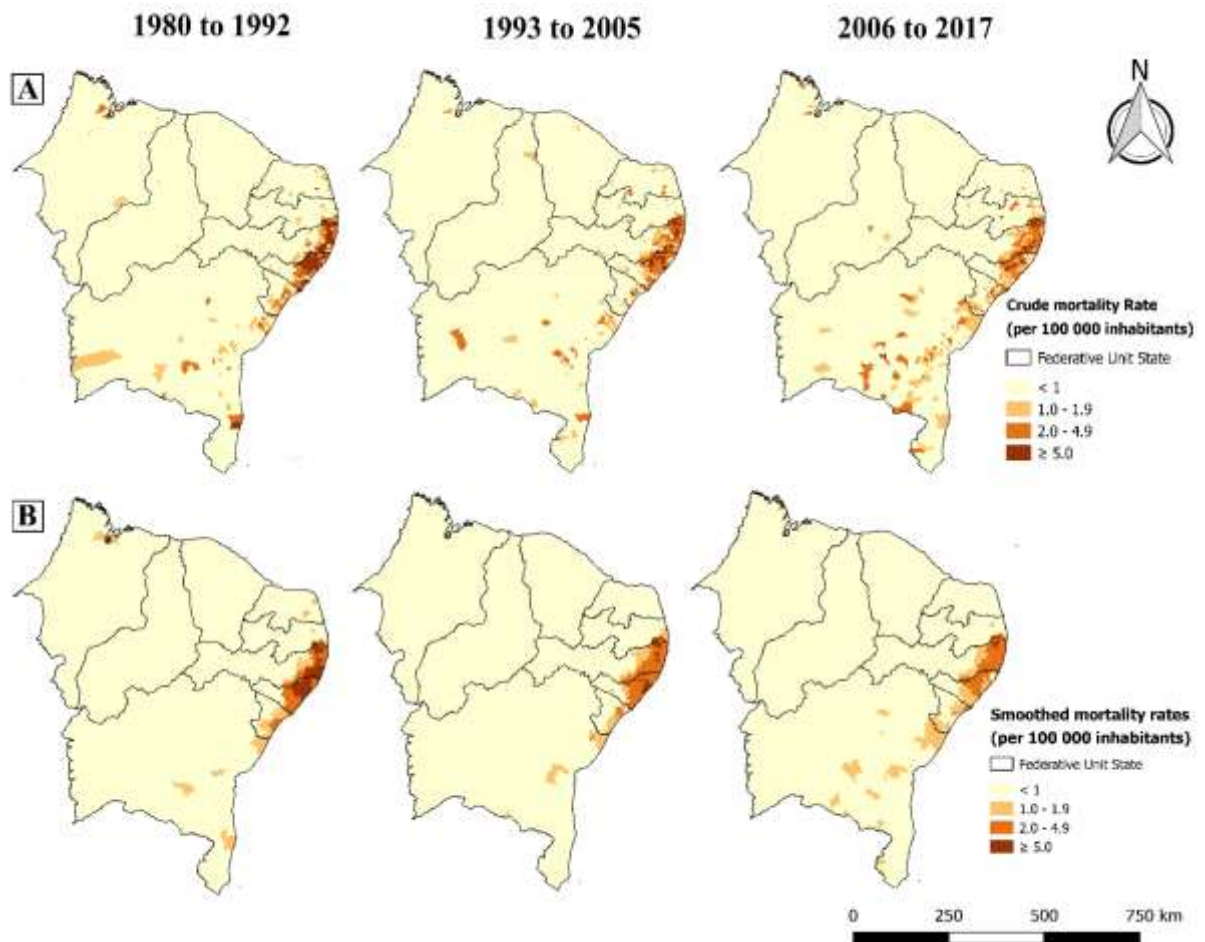


Figure 2. Spatial distribution of schistosomiasis mortality in the Northeast of Brazil, in three different periods. (A) Crude mortality rate from schistosomiasis. (B) Mild rate of schistosomiasis.

Next, the spatial autocorrelation analysis was obtained by calculating the univariate GMI for the three periods ($P1 = 0.7619$; $p\text{-value} = 0.003$; $P2 = 0.62$; $p\text{-value} = 0.001$; $P3 = 0.6$; $p\text{-value} = 0.001$). These data revealed the existence of dependence on mortality from SM in municipalities with similar patterns. Additionally, in the **Figures 3A-B** it is possible to notice a concentration of municipalities that presented high risk in the coastal region of the states of PE, AL, SE and BA, following a gradual increase in this cluster between the time intervals ($P1 - 134$; $P2 - 152$; $P3 - 164$). On the other hand, it is possible to notice a decrease in low-risk clusters.

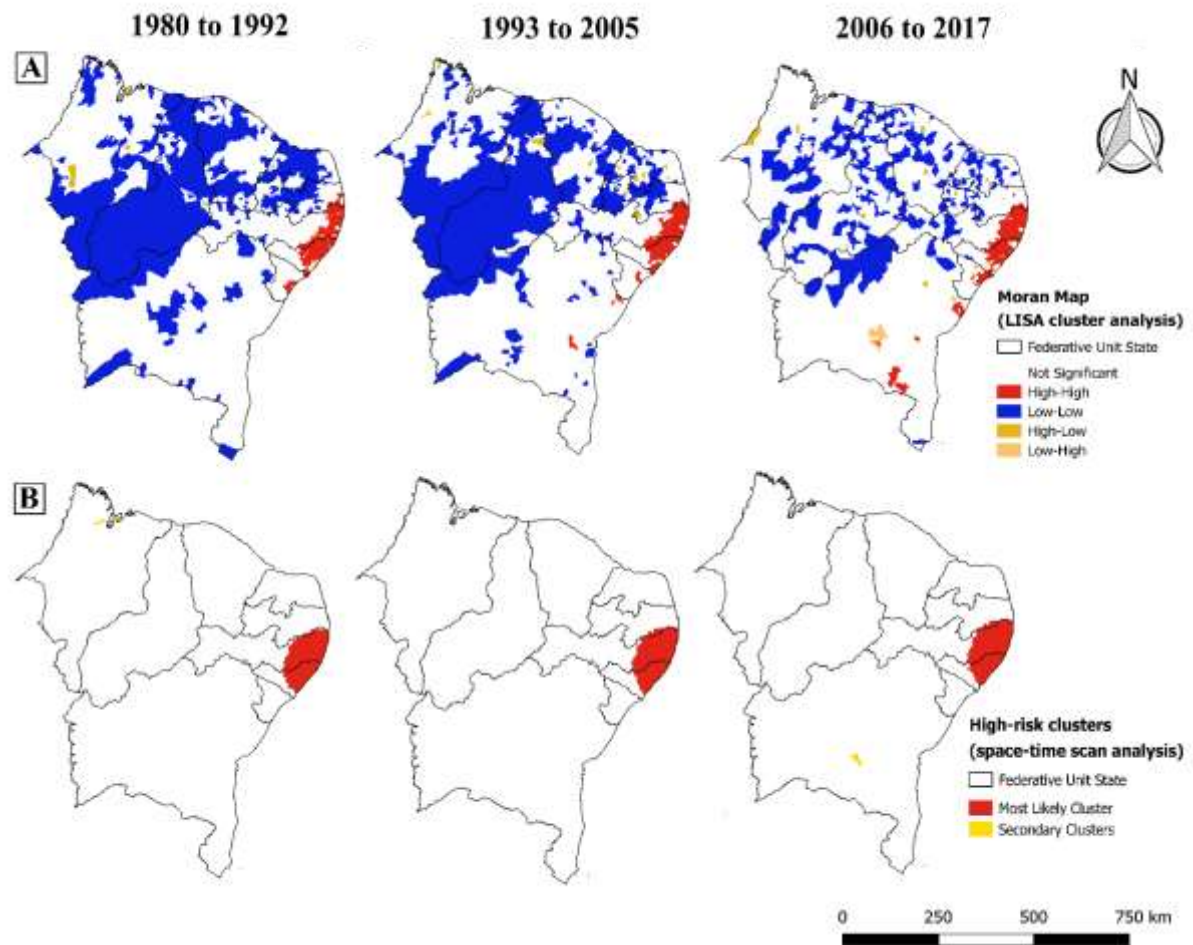


Figure 3. Spatial and spatiotemporal distribution of mortality from SM in the NRB, in three different periods. (A) Univariate LISA analysis. (B) Spatiotemporal scanning analysis.

Lastly, the spatiotemporal analysis was performed using the spatiotemporal scanning statistics. Two space-time clusters were identified in P1 (1980-1992), one in P2 (1993-2005) and two clusters in P3 (2006-2017). They were statistically significant for SM mortality in the general population, such as shown in **Table 4** and **Figure 2B**.

Importantly, P1 included the highest number of deaths ($n = 1,898$) in the main cluster between the years 1980 and 1985, in the states of AL, PE and PB. The annual crude mortality rate was 4.7/100,000 ($RR = 6.91$; $p\text{-value} < 0.001$). The other periods presented a smaller number of deaths in the main clusters. It was 1,793 deaths between the years 2000 and 2006 ($P2 = 3/100,000$; $RR = 6.23$; $p\text{-value} < 0.001$); and 1,167 deaths between 2007 and 2011, for municipalities in the same states ($P3 = 2.6/100,000$; $RR = 5.72$; $p\text{-value} < 0.001$). This observed agglomeration pattern corroborates the findings of the analysis of the univariate LISA and the distribution pattern of crude and smoothed rates.

Table 4. Spatiotemporal clusters of the annual schistosomiasis mortality rate per 100,000 inhabitants in the Northeast Region of Brazil.

Variables	Period 1 (1980 to 1992)		Period 2 (1993 to 2005)	Period 3 (2006 to 2017)	
Cluster	1	2	1	1	2
Time period	1980-1985	1981-1986	2000-2006	2007-2011	2010-2014
Number of municipalities	176	1	180	181	2
States	AL/PE/PB	MA	AL/PE/PB	AL/PE/PB	BA
Number of cases	1,898	75	1,793	1,167	9
Expected number of new cases	396.61	31.32	422.05	276.88	0.50
Annual mortality rate	4.7	2.4	3.0	2.6	10.9
RR	6.91	2.41	6.23	5.72	17.98
LLR	1,729.43	21.99	1,468.63	917.76	17.49
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.004

RR–Relative risk for the cluster compared with the rest of the region; LLR–Likelihood ratio.

4. Discussion

To date, this is the first study that describes a temporal, spatial and spatiotemporal panorama of mortality from SM in the NRB over a period of 38 years (1980-2017), and the association with SDH, of the entire period provided by MIS-DATASUS of Brazil. We demonstrate herein that despite efforts in recent years to control and eliminate SM, the disease remains a serious public health problem, especially in NRB, where the largest endemic areas are concentrated. Furthermore, the decline in mortality in the region follows the national pattern that occurred in the last decades, being the direct and positive result due to the control measures implemented in the country with the PECE and PCE, started in the 70's (Brasil, 2014; Katz, 2018; WHO, 2017).

Since the 1950s, with the first major coproscopic survey in Brazil, the prevalence of SM has been decreasing every year. However, the occurrence of new cases remains high (Santos et al., 2016). In addition, some studies have showed reduction in the number of severe cases of the disease and hospitalizations (mostly elderly patients), hence less worse clinical outcomes and death, which corroborates the results of our study (Katz, 2018; Martins-Melo et al., 2016; Pellon and Teixeira, 1950; Santos et al., 2017).

Interestingly, mortality indicators for SM showed decreasing trends in the region. On the other hand, there were significant differences between the analyzed states. The states of SE and BA showed an increasing temporal trend in mortality rates, especially in the last years of the time series and corroborate findings from prior studies (Martins-Melo et al., 2014; Barbosa et al., 2016; Albuquerque et al., 2017). Additionally, the highest mortality rates were observed in the states of PE, AL, SE, and BA. Conversely, three of these states also had the lowest percentages of people treated for the disease: AL (80.4%), PE (77.4%), and SE (77.3%) (DATASUS, 2020). Taken together, these data reflect a worrying and insidious epidemiological scenario of SM in the NRB.

Our data highlighted that men had the highest mortality rates from SM in the NRB. On the other hand, the decreasing trend in deaths was lesser among women. Likewise, there are studies that have identified an increase in the mortality rate due to SM in women (Ferreira and Tabosa, 2007; Barbosa et al., 2016). Some authors speculate that the higher life expectancy among women, associated with changes in lifestyle and greater exposure to the parasite, may explain the increase in mortality from schistosomiasis in this gender (Alves et al., 2009; Vanzella et al., 2018).

Similarly, the stable trend in older-age groups can also be explained by the chronic nature of the schistosomiasis. Infected patients evolve to more severe clinical forms in the long term and, therefore, they tend to manifest them at older ages. In addition, the occurrence of more frequent chronic comorbidities in the elderly, such as diabetes, gastrointestinal disorders, and cardiovascular diseases, possibly increase the risk of mortality from SM (Martins-Melo et al., 2014; Barbosa et al., 2016).

Collectively, these findings attest to the persistence of the parasite's transmission chain, poor access to primary care services, and late diagnosis of the infection (often in severe forms of the disease). They also indicate failure to provide health care to patients and reveals the need to prioritize surveillance measures related to the investigation of factors associated with SM mortality, especially in those locations that remain as endemic areas (Hotez; Fujiwara, 2014; Martins et al., 2016).

Since 1999, municipalities are responsible for the PCE, economically supported by the States government, and this might have affected the effectiveness of the program in poor states. Studies carried out in some endemic areas of Brazil, evaluated the implementation of SM control actions, and highlighted problems in the management of control programs (such as PCE) as deficiencies in the epidemiological and environmental surveillance of diseases, weaknesses

in laboratory support and absence of actions health promotion (Amaral et al., 2006; Costa et al., 2017; Silva et al., 2017).

Furthermore, although there are public policies directed at the Brazilian national territory (Brasil, 2012), some actions are carried out, specifically in some states. The state of Pernambuco is an example of this, as it added the Sanar program (Brazil, 2013), being the first state to develop a specific public policy for the local control of several neglected diseases, such as schistosomiasis. As a result, according to official state reports, in 2012 there was a significant reduction in the positivity of the disease, especially in priority regions (Brasil, 2015). Hereupon, these findings emphasize the need to analyze the epidemiological situation by region and state particularly and, therefore, direct actions for control of the disease.

Social inequities may be related to the greater impact caused by SM in different regions. Although Brazil is one of the 10 largest economies in the world, the country has serious social inequities that contribute primarily to the transmission of various infectious diseases (Marmot, 2016). Considering this, many studies have investigated how and why social inequities affect the health of populations. In this sense, the association between NTD and socioeconomic factors has been strongly established in the literature (Mackey et al., 2014; Houweling et al., 2016; Marmot and Bell, 2016). Similarly, in a systematic review, conducted by Houweling et al. (2016) it was shown that in Uganda, the chance of *Schistosoma* infection was 54.5 times higher among the poorest households. The authors also evaluated a study among school children in Côte d'Ivoire, and prevalence rates of 39% were observed among those with high school, and 57% in those with no education degree.

Interestingly, we observed herein a positive correlation between mortality from SM and HDI-M and GDP, and a negative correlation with the Gini index and the educational level of the study population. Additionally, the spatial analysis maps showed that the high-risk clusters for SM deaths are located mainly in municipalities along the coastal strip of NRB and, therefore, it may be the rationale for those unexpected findings. Although coastal cities are more developed and have the highest GDP, there is more precariousness of life in urban centers, with the formation of pockets of poverty in the peripheries and slums. They are located in regions with large water collections that favor the transmission and maintenance of the disease (Araújo, 2014). These areas follow the geographical distribution of *Biomphalaria glabrata*, the main intermediate host for *S. mansoni*. The distribution of this snail is frequently associated with the presence of SM (Carvalho et al., 2008; Martins-Melo et al., 2016). Since SM has a highly focal spatial distribution and its transmission depends on social and environmental factors, the construction of spatial analysis maps is required. In addition, they allow the identification of

areas of greatest risk and direct the objectives set for control in different regions and ecological zones (Fenwick and Jourdan, 2016).

Nevertheless, there were also clusters of SM deaths in some locations far from the coast strip. This also portrays the persistence of *S. mansoni* transmission circle in more remote areas. Those cities have socioeconomic and sanitation deficiencies and mainly delay in the accurate disease diagnosis, which contribute to the occurrence of clinical complications of SM (Santos et al., 2017; Ponce-Terashima et al., 2014; Rollemberg et al., 2015, 2011; Saucha et al., 2015).

Likewise, our data demonstrate the usefulness and importance of temporal and spatiotemporal trend analyzes for disease surveillance and control. In addition, they allow the visualization of disease behavior over time, the identification of high-risk priority areas of transmission and understanding the association between disease dynamics and social factors that occur in endemic areas. However, as an ecological study using secondary data, it has some limitations especially due to underreporting or misdiagnosis. Moreover, deaths due to complications from schistosomiasis may not be recorded correctly, especially if we consider that only the underlying cause of death has been verified. Additionally, in relation to the information system used, the data related to the patients' race were incomplete and only ICD-10 (1996-2017) was shown.

5. Conclusion

Altogether, the results reported herein demonstrate that, despite the decrease in mortality from SM in NRB, most states showed stable trends. On the other hand, the states of Sergipe and Bahia had increasing trends in the last years of the survey. The negative correlation observed between the mortality rate due to SM and the schooling rate corroborates the association between SM and SDH. Lastly, the spatial analysis maps allowed to identify clusters of high-risk mortality from SM, mainly in municipalities in the coastal strip of the NRB. This epidemiological scenario reinforces that the disease is still a serious and persistent health problem in this region of Brazil. Likewise, the goal of eliminating the schistosomiasis, established by the WHO and the Brazilian Ministry of Health, seems far from being achieved. Additionally, due to climatic conditions, and mainly to social and economic inequalities, the control of schistosomiasis and other NTD will only be possible through investments in effective intersectoral public policies that operate in education, health and that focus on reducing social inequities and improving the living conditions of the population.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CRediT authorship contribution statement

Wandklebson Silva da Paz: Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Software, Writing - review & editing, Project administration, Writing - original draft. **Dharliton Soares Gomes:** Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Software, Writing - review & editing, Project administration, Writing - original draft. **Rosália Elen S. Ramos:** Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Software, Writing - review & editing. **Tatyane Martins Cirilo:** Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Software, Writing - review & editing. **Israel Gomes A. Santos:** . **Caíque Jordan N. Ribeiro:** Data curation, Software. **Karina Conceição Gomes M. de Araújo:** Data curation, Software. **Amélia Maria Ribeiro de Jesus:** Validation, Writing - review & editing. **Allan Dantas dos Santos:** Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Software, Writing - review & editing, Project administration, Writing - original draft. **Márcio Bezerra-Santos:** Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Software, Writing - review & editing, Supervision, Validation.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- Albuquerque, M.A.C., Dias, D.M., Vieira, L.T., Lima, C.A., da Silva, A.M., 2017. Mortality Trends for Neglected Tropical Diseases in the State of Sergipe, Brazil, 1980–2013. *Infect. Dis. Poverty* 6, 20. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0232-8>
- Alves, R.M. de A., Thomaz, R.P., Almeida, E.A. de, Wanderley, J. da S., Guariento, M.E., 2009. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 42, 622–628. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000600002>
- Amaral, R.S., Tauil, P.L., Lima, D.D., Engels, D., 2006. An analysis of the impact of the

- Schistosomiasis Control Programme in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 101, 79–85. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762006000900012>
- Anselin, L., 1995. Local Indicators of Spatial Association—LISA. *Geogr. Anal.* 27, 93–115. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>
- Antunes, J.L.F., Cardoso, M.R.A., 2015. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol. e Serviços Saúde* 24, 565–576. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300024>
- Araújo, K.C.G.M., Resendes, A.P.C., Souza-Santos, R., Silveira Júnior, J.C., Barbosa, C.S., 2007. Análise espacial dos focos de *Biomphalaria glabrata* e de casos humanos de esquistossomose mansônica em Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil, no ano 2000. *Cad. Saude Publica* 23, 409–417. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000200017>
- Araújo, T.B., 2014. Nordeste: desenvolvimento recente e perspectivas, in: Guimarães, P.F., Aguiar, R.A., Lastres, H.M.M., Silva, M.M. (Eds.), *Um Olhar Territorial Para o Desenvolvimento: Nordeste*. BNDES, Rio de Janeiro, pp. 540–560.
- Bailey, T.C., Gatrell, A.C., 1995. *Interactive spatial data analysis*. Harlow: Longman Scientific & Technical.
- Barbosa, C.S., Souza Gomes, E.C., Campos, J.V., Oliveira, F.J.M., Silva Mesquita, M.C., Oliveira, E.C.A., Domingues, A.L.C., 2016. Morbidity of mansoni schistosomiasis in Pernambuco—Brazil: Analysis on the temporal evolution of deaths, hospital admissions and severe clinical forms (1999–2014). *Acta Trop.* 164, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.06.024>
- Bethony, J., Brooker, S., Albonico, M., Geiger, S.M., Loukas, A., Diemert, D., Hotez, P.J., 2006. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 367, 1521–1532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68653-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68653-4)
- Brasil, Ministério da Saúde (MS), 2012. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015. 1st ed. 104p.
- Brasil, Ministério da Saúde (MS), 2014. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância da Esquistossomose Mansoní: Diretrizes técnicas. 4th ed. 146p.
- Brasil, Ministério da Saúde (MS), 2013. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Plano SANAR 2011-2014. 2nd ed. 44p.
- Brasil, Ministério da Saúde (MS), 2015. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Plano Integrado de Ações para o Enfrentamento às Doenças Negligenciadas: Programa SANAR. 2nd ed. 48p.
- Carvalho, A.T., Martins-Filho, A.O., Oliveira, R.C., 2008. A resposta imune na forma crônica da Esquistossomose mansoni, in: Carvalho, O.S., Coelho, P.M.Z., Lenzi, H.L. (Eds.), *Schistosoma Mansoní e Esquistossomose: Uma Visão Multidisciplinar*. Fiocruz, Rio de Janeiro, pp. 670–716.
- Costa, C.S., Rocha, A.M., Silva, Jesus, G.S., Freitas, R.P., Albuquerque, A.C.S., 2017. Programa de Controle da Esquistossomose: avaliação da implantação em três municípios da Zona da Mata de Pernambuco, Brasil. *Saúde em Debate* 41, 229–241. <https://doi.org/10.1590/0103-11042017s17>
- DATASUS, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil, 2020. PCE: Programa de Controle da Esquistossomose. Available in: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinan/pce/cnv/pcebr.def>.
- Fenwick, A., Jourdan, P., 2016. Schistosomiasis elimination by 2020 or 2030? *Int. J. Parasitol.* 46, 385–388. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2016.01.004>
- Ferreira, I.L.M., Tabosa, T.S.P., 2007. Mortalidade por esquistossomose no Brasil: 1980-2003. *Rev. Patol. Trop.* 36, 67–74. <https://doi.org/10.5216/rpt.v36i1.1817>

- Gazzinelli, A., Correa-Oliveira, R., Yang, G.-J., Boatin, B.A., Kloos, H., 2012. A Research Agenda for Helminth Diseases of Humans: Social Ecology, Environmental Determinants, and Health Systems. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1603. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001603>
- Hotez, P.J., Asojo, O.A., Adesina, A.M., 2012. Nigeria: "Ground Zero" for the High Prevalence Neglected Tropical Diseases. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1600. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001600>
- Hotez, P.J., Fujiwara, R.T., 2014. Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card. *Microbes Infect.* 16, 601–606. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.07.006>
- Houweling, T.A.J., Karim-Kos, H.E., Kulik, M.C., Stolk, W.A., Haagsma, J.A., Lenk, E.J., Richardus, J.H., de Vlas, S.J., 2016. Socioeconomic Inequalities in Neglected Tropical Diseases: A Systematic Review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 10, e0004546. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004546>
- IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil. Available in: <http://www.ibge.gov.br/home>.
- IPEA, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Brasília: Atlas da vulnerabilidade social nos municípios brasileiros. 1thed. 2015. Available in: <http://ivs.ipea.gov.br/index.php/pt>
- Katz, N., 2018. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelminthoses. Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, CPqRR.
- King, C.H., 2010. Parasites and poverty: The case of schistosomiasis. *Acta Trop.* 113, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.11.012>
- Kulldorff, M., 1997. Theory and Methods A spatial scan statistic. *Commun. Stat.* 26, 1481–1496. <https://doi.org/10.1080/03610929708831995>
- Lai, Y.-S., Biedermann, P., Ekpo, U.F., Garba, A., Mathieu, E., Midzi, N., Mwinzi, P., N'Goran, E.K., Raso, G., Assaré, R.K., Sacko, M., Schur, N., Talla, I., Tchuenté, L.-A.T., Touré, S., Winkler, M.S., Utzinger, J., Vounatsou, P., 2015. Spatial distribution of schistosomiasis and treatment needs in sub-Saharan Africa: a systematic review and geostatistical analysis. *Lancet Infect. Dis.* 15, 927–940. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00066-3)
- Leal Neto, O.B., Galvão, T.Y.C., Esteves, F.A.M., Gomes, A.M.A.S., Gomes, E.C. de S., Araújo, K.C.G.M. de, Barbosa, C.S., 2012. Análise espacial dos casos humanos de esquistossomose em uma comunidade horticultora da Zona da Mata de Pernambuco, Brasil. *Rev. Bras. Epidemiol.* 15, 771–780. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400009>
- Mackey, T.K., Liang, B.A., Cuomo, R., Hafen, R., Brouwer, K.C., Lee, D.E., 2014. Emerging and reemerging neglected tropical diseases: A review of key characteristics, Risk factors, And the policy and innovation environment. *Clin Microbiol Rev* 27, 949–979. <https://doi.org/10.1128/CMR.00045-14>
- Marmot, M., 2016. Brazil: Rapid progress and the challenge of inequality. *Int J Equity Heal.* 15, 1–2.
- Marmot, M., Bell, R., 2016. Social inequalities in health: A proper concern of epidemiology. *Ann Epidemiol.* 26, 238–240.
- Martins-Melo, F.R., Pinheiro, M.C.C., Ramos, A.N., Alencar, C.H., Bezerra, F.S. de M., Heukelbach, J., 2014. Trends in schistosomiasis-related mortality in Brazil, 2000–2011. *Int. J. Parasitol.* 44, 1055–1062. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.07.009>
- Martins-Melo, F.R., Ramos, A.N., Alencar, C.H., Heukelbach, J., 2016. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011. *Bull. World Health Organ.* 94, 103–110. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.152363>
- Pellon, A.B., Teixeira, I., 1950. Distribuição Geográfica da esquistossomose mansônica no Brasil.

- Phillips, D.A., Ferreira, J.A., Ansah, D., Teixeira, H.S., Kitron, U., Filippis, T. de, Alcântara, M.H. de, Fairley, J.K., 2017. A tale of two neglected tropical infections: using GIS to assess the spatial and temporal overlap of schistosomiasis and leprosy in a region of Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 112, 275–280. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160395>
- Ponce-Terashima, R., Koskey, A.M., Reis, M.G., McLellan, S.L., Blanton, R.E., 2014. Sources and Distribution of Surface Water Fecal Contamination and Prevalence of Schistosomiasis in a Brazilian Village. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 8, e3186. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003186>
- Quinino, L.R.M., Costa, J.M.B.S., Aguiar, L.R., Wanderley, T.N.G., Barbosa, C.S., 2009. Avaliação das atividades de rotina do Programa de Controle da Esquistossomose em municípios da Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, entre 2003 e 2005. *Epidemiol. e Serviços Saúde* 18, 335–343. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742009000400003>
- Rollemborg, C.V.V., Santos, C.M.B., Silva, M.M.B.L., Souza, A.M.B., Silva, Â.M. da, Almeida, J.A.P. de, Almeida, R.P. de, Jesus, A.R. de, 2011. Aspectos epidemiológicos e distribuição geográfica da esquistossomose e geo-helminthos, no Estado de Sergipe, de acordo com os dados do Programa de Controle da Esquistossomose. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44, 91–96. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000100020>
- Rollemborg, C.V.V., Silva, M.M.B.L., Rollemborg, K.C., Amorim, F.R., Lessa, N.M.N., Santos, M.D.S., Souza, A.M.B., Melo, E. V., Almeida, R.P., Silva, Â.M., Werneck, G.L., Santos, M.A., Almeida, J.A.P., Jesus, A.R., 2015. Predicting frequency distribution and influence of sociodemographic and behavioral risk factors of *Schistosoma mansoni* infection and analysis of co-infection with intestinal parasites. *Geospat. Health* 10, 13–19. <https://doi.org/10.4081/gh.2015.303>
- Santos, A.D., Santos, M.B., Santos, P.G.R., Barreto, A.S., Conceição Gomes Machado de Araújo, K., 2016. Spatial analysis for the identification of risk áreas for schistosomiasis mansoni in the State of Sergipe, Brazil, 2005-2014. *Rev. Patol. Trop.* 45, 608–615. <https://doi.org/10.5216/rpt.v45i1.39978>
- Santos, M.B., Santos, A.D. dos, Silva, P.P. da, Barreto, A.S., Santos, E.O. dos, França, A.V.C., Barbosa, C.S., Araújo, K.C.G.M. de, 2017. Spatial analysis of viral hepatitis and schistosomiasis coinfection in an endemic area in Northeastern Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 50, 383–387. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0411-2016>
- Saucha, C.V.V., Silva, J.A.M. da, Amorim, L.B., 2015. Condições de saneamento básico em áreas hiperendêmicas para esquistossomose no estado de Pernambuco em 2012. *Epidemiol. e Serviços Saúde* 24, 497–506. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300015>
- Silva, A.C.L., Diniz, M.C.P., Fonseca, E. da S., Enk, M.J., Rodrigues, N.B., 2017. Avaliação do impacto das ações do Programa de Controle da Esquistossomose no controle das geohelminthoses em São João Evangelista, Minas Gerais, Brasil, entre 1997 e 2013. *Rev. Pan-Amazônica Saúde* 8, 37–44. <https://doi.org/10.5123/S2176-62232017000200005>
- Souza, R.L.M., Gargioni, C., Siqueira, R. V., Silva, R.M., Pinto, P.L.S., Kanamura, H.Y., 2017. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose em área do sudoeste de Minas Gerais, Brasil. *Rev Inst Adolfo Lutz* 76, e1730.
- Vanzella, E., Nascimento, J.A., Santos, S.R., 2018. O envelhecimento, a transição epidemiológica da população brasileira e o impacto nas hospitalizações. *Rev. Eletrônica Estácio Saúde* 7, 65–73.
- World Health Organization (WHO), 2017. Crossing the Billion. Lymphatic Filariasis, Onchocerciasis, Schistosomiasis, Soil-Transmitted Helminthiasis and Trachoma, 55 p. Available in: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255498>.

ARTIGO 02

**Population-based, spatiotemporal
modeling of social risk factors and
mortality from schistosomiasis in Brazil
between 1999 and 2018**

Acta Tropica: In Press, Journal Pre-proof
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105897>

O artigo foi submetido em 26 de janeiro de 2021 e publicado na revista **Acta Tropica** em 16 de março de 2021.



ARTIGO 02

Population-based, spatiotemporal modeling of social risk factors and mortality from schistosomiasis in Brazil between 1999 and 2018

Wandklebson Silva da Paz^{1*}; Malcolm S. Duthie²; Amélia Ribeiro de Jesus^{3,4,5}; Karina Conceição G. M. de Araújo^{1,5,6}; Allan Dantas dos Santos^{7,8}; Márcio Bezerra-Santos^{1,4,5,6}.

1. Parasitic Biology Graduate Program, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil.
2. HDT Bio, Seattle, Washington, USA.
3. Department of Medicine, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.
4. Immunology and Molecular Biology Laboratory, University Hospital, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brazil.
5. Health Sciences Graduate Program, Aracaju, Sergipe, Brazil.
6. Department of Morphology, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.
7. Department of Nursing, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brazil.
8. Nursing Graduate Program, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.

Abstract

Schistosomiasis remains a significant public health concern in Brazil. To identify areas at, and social determinants of health (SDH) associated with, high-risk for schistosomiasis-related mortality from Brazil, we conducted a spatial and spatiotemporal modeling assessing all deaths confirmed in Brazil between 1999 and 2018. We used the segmented log-linear regression model to assess temporal trends, and the local empirical Bayesian estimator, the Global and Local Moran Index for spatial analysis. A total of 12,251 schistosomiasis-related deaths were reported in this period. Within the Mortality Information System (SIM) of the Brazilian Ministry of Health, the states of Alagoas (AL), Pernambuco (PE) and Sergipe (SE) recording the highest mortality rates: 2.21, 1.92 and 0.80 deaths/100,000 inhabitants, respectively. Analyses revealed an increase in the mean age of schistosomiasis-related deaths over the time assessed (APC = 0.9; p -value<0.05). Spatial analysis identified a concentration of municipalities presenting high risk of schistosomiasis-related mortality along the coastline of PE and AL. Similarly, we identified the formation of high space-time clusters in municipalities in the states of PE, AL, SE, Bahia, and Minas Gerais. Finally, mortality rates showed a significant correlation with 96.96% of SDH indices. The data reveal additional important changes in schistosomiasis-related deaths in Brazil between 1999 and 2018, such as a slow reduction among males (unlike females that displayed no change). Regardless, our analyses indicates that schistosomiasis continues to have the greatest detrimental impact in poor regions of Brazil and suggest the need for enhancement of current control measures to accelerate progress.

Keywords: *Schistosoma mansoni*; Mortality rate; Brazil; Spatial analysis; Social determinants in health.

* Corresponding author: Wandklebson Silva da Paz, Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Departamento de Patologia, Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil. CEP: 49060108. E-mail: wandklebson.paz@gmail.com

1. Introduction

Schistosomiasis is a serious chronic parasitic disease that is estimated to affect about 240 million people worldwide, with more than 700 million at risk of infection by virtue of living in endemic areas (WHO, 2018, 2017). While schistosomiasis is endemic in 78 countries it is most prevalent in tropical and subtropical regions of Africa, Asia, and Latin America. Further, the disease is predominantly reported in subpopulations experiencing greater social inequality and deficiencies in health services.

Brazil is affected by schistosomiasis caused by *Schistosoma mansoni*, with the disease endemic in 19 of the 27 Brazilian states and a concentration (about 72% of cases) in the Northeast region (Brasil, 2014; Martins-Melo et al., 2014; Santos et al., 2017). In total, 1.5 million individuals are estimated to be infected with *S. mansoni* and 42.9 million people at elevated risk of infection.

Considering the high prevalence and mortality from schistosomiasis in Brazil, several programs were developed specifically to combat and control the disease. The Special Schistosomiasis Control Program (PECE) was implemented in 1975, and the Schistosomiasis Control Program (PCE) implemented, in 1996. Although there has been a decrease in the number of patients with severe hepatosplenic forms and reduced mortality rates schistosomiasis (WHO, 2017) is still endemic in many states. Further, several studies have reported in some municipalities percentage of deaths greater than 5% in patients under 30 years of age. These data suggest deficiencies in the disease control actions in the country (Martins-Melo et al., 2014; Simões et al., 2020).

Interestingly, schistosomiasis has a heterogeneous spatial dynamic across Brazilian states and regions. Considering this, techniques that use the Geographic Information System (GIS) could assist health services in identifying the spatial dynamics and mortality rate of schistosomiasis in the country. Additionally, monitoring the temporal evolution and impacts of the disease could similarly allow the detection of high-risk clusters and the development of targeted public health policies to help control schistosomiasis (Barbosa et al., 2017; Kulldorff, 2001; Melo et al., 2017).

Notably, despite some pockets of wealth, Brazil is still essentially an underdeveloped country with serious socioeconomic, sanitary and health disparities. Likewise, schistosomiasis is a focal disease because transmission of *S. mansoni* is related to social determinants of health, particularly in areas with greater social inequity (Paz et al., 2020; Rollemberg et al., 2015) and because it has historically been neglected, the disease remains as a serious public health

problem. The objective of this study was to use data reported between 1999 and 2018 to identify the areas of highest risk for mortality from schistosomiasis and determine associations with social determinants of health in Brazil, through spatial and spatiotemporal modeling.

2. Material and Methods

2.1 Type of study and period

We conducted an ecological, population-based and time series study of schistosomiasis cases reported between 1999 and 2018, using spatial analysis techniques. We chose this period considering the use of the new version of the Mortality Information System (SIM) from 1999, after which a new Death Certificate (DC) was implemented in Brazil (Brasil, 2001). The units of analysis were all 5,570 municipalities in Brazil.

2.2 Study area and population

According to the IBGE inter-census estimate in 2019, Brazil has approximately 210 million of inhabitants (rendering it the 5th most populous country in the world). The country is divided politically and administratively into 27 federative units (26 states and one Federal District). For political and operational purposes, the federation units are grouped into five regions (North, Northeast, Southeast, South and Midwest) with distinct geographical, economic and cultural characteristics (**Figure 1**) (IBGE, 2020).

To conduct this study, we included all deaths that occurred in Brazil during the period of 1999 to 2018 in which schistosomiasis was mentioned as a basic cause, in accordance with the international model of medical certificate of cause of death in category B65: Schistosomiasis (or Bilharziasis). This model corresponds to all subcategories of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision ICD-10.



Figure 1. Map representing the study area with division into the five defined geopolitical regions and states of Brazil.

2.3 Data Source

Mortality data by municipality of residence (and per year) were obtained from the Mortality Information System (SIM) of the Brazilian Ministry of Health. The default SIM document is the death certificate. The Death Certificate consists of a standardized document completed by medical professionals throughout Brazil (Brasil, 2009). SIM data are in the public domain and were obtained from the website of the Informatics Department of the Unified Health System of Brazil (DATASUS).

Population data for the study period were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), based on information from the population censuses of Brazil conducted in 2000 and 2010 and including official estimates for the inter-census years (1999; 2001 to 2009; 2011 to 2018) (IBGE, 2020). Information regarding socioeconomic indicators was extracted from the Institute for Applied Economic Research (IPEA), using the 2010

Brazilian demographic census. Finally, for spatial analysis, the Brazilian digital cartographic grid, in shapefile format, was obtained from the Geographic Projection System latitude/longitude (Geodetic Reference System, SIRGAS 2000).

2.4 Variables and Measures

The variables analyzed in this study were:

- (a) Schistosomiasis deaths registered in the 5,570 municipalities.
- (b) Crude mortality rates from schistosomiasis. Rates were calculated by dividing the number of deaths from schistosomiasis by the exposed population. This value was multiplied by 100,000 inhabitants in each city, state, and region, and for each year of the time frame of this study. These rates were also calculated according to gender, age group and whether the individual came from the capital or inland city.
- (c) Average mortality rate from schistosomiasis. This rate was calculated by dividing the number of deaths from schistosomiasis for each segmented period by the central population of the period. This quotient was then divided by the number of years and the result was multiplied by 100,000 inhabitants according to the population of each city, state, and region.
- (d) Average age at death in each year of the study.

2.5 Data Processing and Analysis

2.5.1 Characterization of the epidemiological profile of deaths from schistosomiasis in Brazil

We first performed the descriptive epidemiological characterization of deaths from schistosomiasis, considering the variables available in the death certificate. Additionally, we performed a bivariate analysis of the factors associated with schistosomiasis-related deaths. For variables with only two categories, the variables were compared with each other. For variables with more than two categories, each was compared against the category with the lowest number of records. We also calculated the Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI 95%) for all variables studied, using the chi-square test (χ^2). We excluded all missing and/or incomplete data from analyses. Data were tabulated and stored in Microsoft Excel (2019) spreadsheets. Statistical analyzes were performed using GraphPad Prism (8.0) and the results were considered statistically significant when p -value <0.05 was obtained.

2.5.2 Time trend analysis of deaths from schistosomiasis in Brazil

For time trends analysis, the gross mortality rates for schistosomiasis were used according to place of residence (Brazilian regions and residence in the capital or inland city), age groups, gender, average age at death and proportion of municipalities with deaths. First, we use joinpoint regression models (segmented linear regression), by the software Joinpoint Regression Program (version 4.7.0.0). This method allowed verification of changes in the trend of the data over time by adjusting the data for a time series from the smallest number of possible joinpoints (zero, which indicates a line without inflection points) and tested whether the inclusion of more joinpoints was statistically significant (Antunes and Cardoso, 2015).

Subsequently, the Monte Carlo permutation test was applied to select the best time segment of each model, applying 999 permutations and considering the best model to be that with the highest residue determination coefficient (R^2). Additionally, the annual percentage change (APC) was calculated and its respective 95% confidence interval for each segment, with positive and significant (p -value <0.05) APC indicating an increasing trend. Alternatively, negative and significant APC indicated a decreasing trend while APC that were not significantly different indicated a stationary trend (Antunes and Cardoso, 2015). The average annual percentage change (AAPC) was calculated for the total period when we obtained more than one APC for segmented periods. The AAPC value was obtained by the APC weighted geometric mean, with weights equal to the length of each segment time interval.

2.5.3 Spatial and spatiotemporal analysis of deaths from schistosomiasis in Brazil

For spatial and spatiotemporal analyses, maps of Brazil were constructed to represent mortality from schistosomiasis in three segmented periods: P1 (from 1999 to 2004), P2 (2005 to 2011) and P3 (2012 to 2018). These three-time intervals were divided to better visualize the panorama of schistosomiasis-related mortality.

Initially, we performed the spatial distribution of crude and smoothed mortality rates for schistosomiasis. The Local Empirical Bayesian Estimator was used to smooth spatial data, correcting for the instability caused by the random fluctuation of cases, applying weighted averages and creating a third corrected rate (Brasil, 2007). The results were then represented on stratified maps according to the following parameters of schistosomiasis mortality rate: no data (zero), low ($<1/100,000$ inhabitants), moderate (1 to 1.9), high (2 to 4.9), and intense (≥ 5). The Global Moran Index (GMI) was also calculated to verify the existence of spatial autocorrelation,

investigating the existence of spatial patterns of mortality from schistosomiasis. This analysis estimates the correlation of a variable with itself in space ranging from -1 to +1 (Anselin, 1995), with data having a positive autocorrelation with p -value <0.05 suggesting the existence of local spatial clusters with higher risks of death.

Once autocorrelation was identified, we assessed the occurrence of local autocorrelation by calculating the univariate Local Moran Index (or Local Indicators of Spatial Association - LISA). LISA determined the existence of patterns of spatial dependence and risk considering the following parameters: Q1 (high/high) and Q2 (low/low), indicating municipalities with similar values among their neighbors and with spatial association; Q3 (high/low) and Q4 (low/high), for municipalities with different values between neighbors and with no spatial association (Chen, 2013). Statistical analyses and map generation was performed with TerraView (version 4.2.2) and QGIS (version 3.12) software, and results were considered statistically significant when p -value <0.05 was obtained.

Lastly, spatiotemporal analysis was used to identify and evaluate high-risk space-time clusters of deaths from schistosomiasis. Spatial scanning statistics (SatScan) were performed using the KullDorf method of retrospective analysis. Additionally, the Poisson distribution model was applied to detect and evaluate space-time clusters of deaths (Duczmal et al., 2006; Kulldorff, 1997). Importantly, the following parameters were considered: aggregation time of 1 year, no overlapping of clusters, circular clusters, maximum size of the spatial cluster of 50% of the population at risk and maximum size of the temporal cluster of 50% of the study period. Spatial clusters were detected using the likelihood ratio (LLR) test, with results considered significantly different when p -value <0.05 was obtained and using 999 Monte Carlo simulations in SatScan software (version 9.6).

2.5.4 Correlation Analysis

Thirty-three social indicators were selected and grouped into: 1) social vulnerability index (SVI) and 2) municipal human development index (MHDI). These indicators were also categorized according to their dimensions and subdimensions (IPEA, 2021) and correlated with schistosomiasis-related mortality rates in each municipality. The Kolmogorov-Smirnov normality test was applied and after determining the non-parametric distribution of the variables, the Spearman correlation coefficient (Rho) was used (Zhang et al., 2016). Correlation analyzes were performed using GraphPad Prism (version 8.0) and results were considered significantly different when p -value <0.05 was obtained.

3. Results

Our evaluation indicated that total of 12,251 schistosomiasis-related deaths occurred in Brazil between 1999 and 2018. We excluded six deaths from the analysis because they lacked a municipal allocation. Considering the epidemiological characteristics of the sample, we observed a higher mortality among men (53.79%), in the age group ≥ 60 years (59.96%), in those with race recorded as brown (47.93%), and among those with low educational level (**Table 1**) (unfortunately, educational information was lacking for 36.31% of the records). Additionally, the highest proportion of deaths was registered in the Northeast (65.81%) and Southeast (31.18%) regions and 73.77% of deaths were in inland municipalities. Importantly, three states (AL, PE, and SE) accounted for almost 1/2 of the deaths recorded. The mean age of death from schistosomiasis was 61.84 years [standard deviation (SD) ± 16.12].

Table 1. Epidemiological profile of deaths related to schistosomiasis, according to basic cause of death recorded in Brazil from 1999 to 2018.

Variables	n	%
Gender		
Male	5,514	53.79
Female	4,735	46.19
Missing data	2	0.02
Age group		
0 - 9 years	33	0.32
10 - 19 years	83	0.81
20 - 39 years	870	8.49
40 - 59 years	3,119	30.43
≥ 60 years	6,146	59.96
Missing data	0	0
Race/Color		
White	3,451	33.67
Black	684	6.67
Yellow	35	0.34
Brown	4,913	47.93
Indigenous	25	0.24
Missing data	1,143	11.15
Education level		
None	2,112	20.60
1 to 7 years	3,571	34.84
≥ 8 years	846	8.25
Missing data	3,722	36.31
Region of residence		
North	62	0.60
Northeast	6,746	65.81
Southeast	3,196	31.18
South	73	0.71
Midwest	174	1.70
Federal Units		
AL, PE, and SE	5,100	49.75
Other states	5,151	50.25
Municipality of residence		
Capital	2,689	26.23
Inland municipality	7,562	73.77

AL = Alagoas; SE = Sergipe; PE = Pernambuco.

The average mortality rate for schistosomiasis was 0.27 per 100,000 inhabitants. Regarding federative units, the highest coefficients were observed in the states of AL (2.21/100,000 inhabitants) and PE (1.92/100,000 inhabitants), at levels about 7.7 times above the national average. The state of SE had a coefficient of 0.80/100,000 inhabitants, about 3 times above the average for Brazil. Surprisingly, despite their Northern location and relatively

lower socioeconomic condition, schistosomiasis-related deaths were not recorded in the states of Roraima and Amazonas in the studied period (**Supplementary material 1**).

When age was assessed, both the number of deaths and the average mortality rate from schistosomiasis increased as age advances. The highest number of deaths was registered in the age group from 60 to 69 years. Additionally, we observed an exponential increase in the average mortality rate in the most advanced age groups, with the highest coefficient (2.35/100,000 inhabitants) in those over 80 years of age (**Supplementary material 2**).

We also performed statistical analysis of association (using χ^2 test) between sociodemographic factors and mortality. For this, we used the total number of deaths in each category during the study period. The highest odds ratios (OR) for death from schistosomiasis was observed in males (OR = 4.08), in age groups over 20 years (OR >13.5), in those with race recorded as brown (OR = 1.63), <7 years of schooling (OR = 1.98), in those who lived in the Northeast region (OR = 24.5) and in the states of AL, PE, and SE (OR = 12.12; **Table 2**).

Table 2. Statistical analysis of association between socioeconomic factors and schistosomiasis-related mortality in Brazil, 1999 to 2018.

Variables	Schistosomiasis deaths			OR (CI95%)	p-value
	Yes	No	%		
Gender					
Male	5,514	2,710,634	0.20	4.08 (3.93 to 4.24)	<0.0001
Female	4,735	9,514,112	0.05	0.24 (0.23 to 0.25)	<0.0001
Age group					
0 - 9 years	33	1,192,053	0.00	-	-
10 - 19 years	83	510,019	0.02	5.88 (3.93 to 8.79)	<0.0001
20 - 39 years	870	2,328,500	0.04	13.51 (9.534 to 19.11)	<0.0001
40 - 59 years	3,119	4,492,863	0.06	25.08 (17.80 to 35.34)	<0.0001
≥ 60 years	6,146	13,635,269	0.04	16.28 (11.56 to 22.92)	<0.0001
Age (years)					
≤ 30	381	2,790,743	0.02	0.27 (0.24 to 0.29)	<0.0001
> 30	9,870	19,368,132	0.05	3.73 (3.37 to 4.13)	<0.0001
Race/Color					
White	3,451	11,604,095	0.03	0.69 (0.47 to 1.03)	0.066
Black	684	1,610,562	0.04	0.99 (0.66 to 1.47)	0.958
Yellow	35	146,770	0.24	0.55 (0.33 to 0.93)	0.023
Brown	4,913	7,028,744	0.07	1.63 (1.09 to 2.4)	0.014
Indigenous	25	58,244	0.04	-	-
Education level					
None	2,112	3,712,533	0.06	1.51 (1.38 to 1.61)	<0.0001
1 - 7 years	3,571	8,294,706	0.04	1.98 (1.82 to 2.14)	<0.0001
≥ 8 years	846	2,937,589	0.03	-	-
Region of residence					
North	62	1,267,876	0.05	-	-
Northeast	6,746	5,673,787	0.19	24.31 (18.93 to 31.22)	<0.0001
Southeast	3,196	10,412,723	0.03	6.28 (4.88 to 8.07)	<0.0001
South	73	3,487,799	0.01	0.43 (0.31 to 0.61)	<0.0001
Midwest	174	1,395,344	0.02	2.55 (1.91 to 3.41)	<0.0001
Federal Units					
AL, PE and SE	5,100	1,679,731	0.30	12.12 (11.66 to 12.61)	<0.0001
Other states	5,151	20,557,798	0.03	0.08 (0.08 to 0.09)	<0.0001
Municipality of residence					
Capitals	2,689	5,498,142	0.05	1.08 (1.04 to 1.13)	0.0004
Inland cities	7,562	16,739,387	0.04	0.92 (0.88 to 0.96)	0.0004

OR = Odds ratio; CI = confidence interval; AL = Alagoas; SE = Sergipe; PE = Pernambuco.

In addition to assessing socioeconomic factors, we evaluated the temporal trend of schistosomiasis-related mortality alongside consideration of the epidemiological variables of the study. Interestingly, we observed a decreasing temporal trend in the mortality rate, with an annual percentage change (APC) of -1.2 (p -value <0.05; **Table 3**). Likewise, although the Southeast region showed a stability over time, we identified a decreasing time trend in most regions of the country. Similarly, there was a decreasing trend among males (APC = -1.8; p -value <0.05), whereas the mortality rate remained stable and statistically unaltered among

females (APC = -0.6). Importantly, we observed decreases in the mortality rate in all age groups from the beginning to the end of the evaluated period. Conversely, the average age for schistosomiasis-related mortality increased between 1999 and 2018 (APC = 0.9; p -value <0.05). Finally, while the mortality from schistosomiasis was statistically unaltered in inland cities (APC = -0.6), it was declined markedly in state capitals (APC = -3.0; p -value <0.05).

Table 3. Temporal trend of schistosomiasis-related mortality according to the sociodemographic variables from 1999 to 2018.

Indicators/Variables	Period	APC (CI95%)	Trend
Brazil	1999 – 2018	-1.2* (-1.8 to -0.6)	Descending
Regions			
North	1999 – 2018	-8.0* (-11.7 to -4.2)	Descending
Northeast	1999 – 2018	-1.3* (-2 to -0.6)	Descending
Southeast	1999 – 2018	-0.5 (-1.2 to 0.2)	Stable
South	1999 – 2018	-5.0* (-8.2 to -1.7)	Descending
Midwest	1999 – 2018	-1.9* (-3.8 to -0.1)	Descending
Gender			
Male	1999 – 2018	-1.8* (-2.5 to -1)	Descending
Female	1999 – 2018	-0.6 (-1.2 to 0.1)	Stable
Age group			
0 - 9 years	1999 – 2018	-3.1 (-7.1 to 1.1)	Descending
10 - 19 years	1999 – 2018	-8.7* (-11.7 to -5.6)	Descending
20 - 39 years	1999 – 2018	-7.4* (-8.9 to -5.8)	Descending
40 - 59 years	1999 – 2018	-5.3* (-6.2 to -4.5)	Descending
≥ 60 years	1999 – 2018	-1.6* (-2.3 to -0.9)	Descending
Average age at death	1999 – 2018	0.9* (0.8 to 1)	Increasing
Proportion of municipalities with deaths	1999 – 2018	-0.03* (-0.1 to 0.1)	Descending
Residence in capital state			
Capitals	1999 – 2018	-3.0* (-4.3 to -1.8)	Descending
Inland cities	1999 – 2018	-0.6 (-1.2 to 0)	Stable

APC = Annual Percentage Change; CI = confidence interval; * p -value <0.05.

Afterwards, we performed a spatial analysis of deaths from schistosomiasis at the municipality level (**Figure 2A**). As expected, the highest mortality rates were concentrated in the coastal strip transversing the states of AL, PE, and SE. Importantly, there was a reduction in the number of municipalities that reported an intense mortality rate ($\geq 5/100,000$ inhabitants): P1= 49, P2 = 46, and P3 = 39. When spatial data were smoothed using the Local Empirical Bayesian method, we observed a reduction in the number of municipalities with an intense mortality rate (P1 = 18, P2 = 17, and P3 = 15) (**Figure 2B**). Otherwise, we observed an increase in the number of municipalities that had a low mortality rate ($\leq 1/100,000$; P1 = 2062, P2 = 2203

and P3 = 2006). There was, however, an increase of the number of municipalities in the North, South, and Midwest regions that reported schistosomiasis-related deaths.

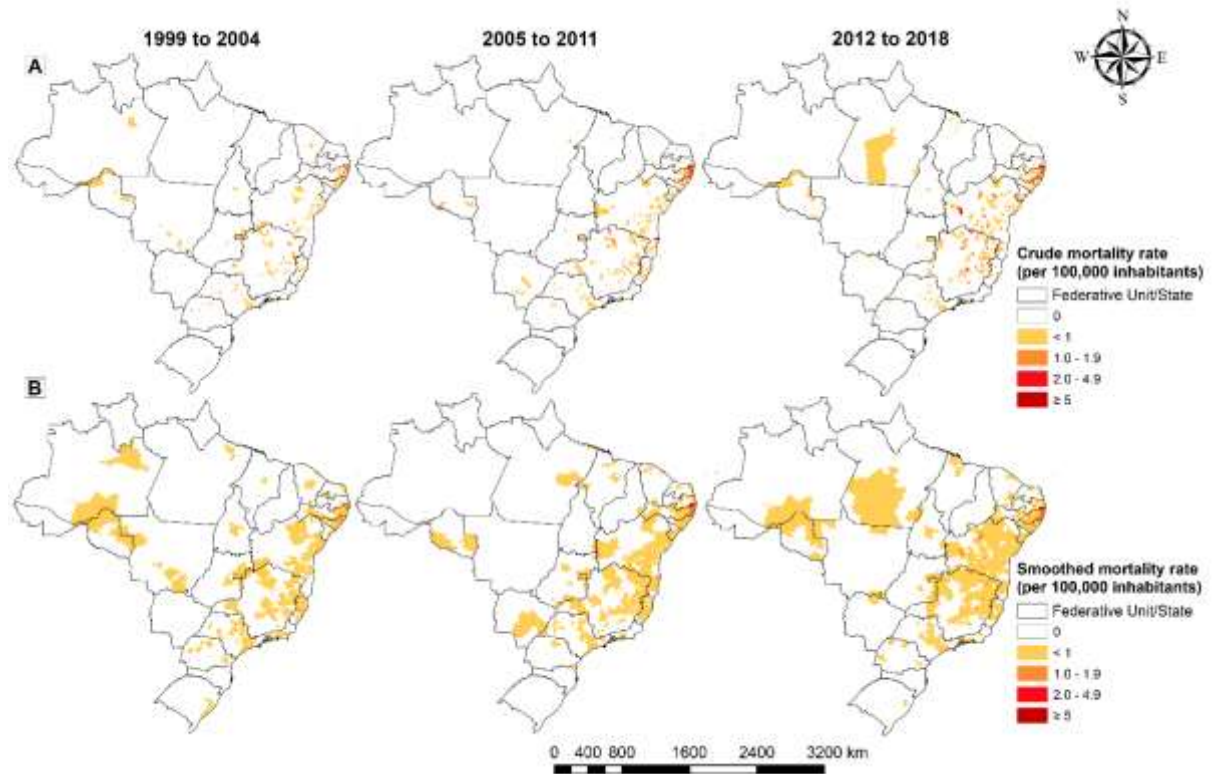


Figure 2. Spatial distribution of schistosomiasis-related mortality Brazil, in three time periods. (A) Spatial distribution of schistosomiasis mortality rate. (B) Mortality rate smoothed by the Local Empirical Bayesian method.

We subsequently analyzed spatial autocorrelation by calculating the univariate Global Moran Index for the 3 time periods (**Figure 3A**). A spatial correlation between mortality and municipalities with similar patterns was recognizable ($I^1 = 0.4148$; p -value = 0.001; $I^2 = 0.4943$; p -value = 0.001; $I^3 = 0.4123$; p -value = 0.001), with a concentration of high mortality risk municipalities in the coastal region of Paraíba (PB), PE, AL, SE, and Bahia (BA) (high/high – in red). Furthermore, there was a gradual increase in high-risk clusters during the study periods (P1 = 176; P2 = 255; P3 = 256), observable mainly in BA and Minas Gerais (MG).

Thereafter, we performed the analysis of the space-time scan statistics to identify clusters of high-risk of mortality in the municipalities. This identified 3 spatiotemporal clusters statistically significant in P1, 2 clusters in P2, and 2 clusters in P3 (**Figure 3B** and **Table 4**). Mortality clusters in the most recent period of the study (P3) deserve attention, as we observed the highest schistosomiasis-related mortality rates in cluster 1 of P3, in the states of PB, PE, AL

and SE [2016 to 2018; annual mortality rate = 2.5/100,000 inhabitants; relative risk = 12.55; p -value <0.001; **Table 4**].

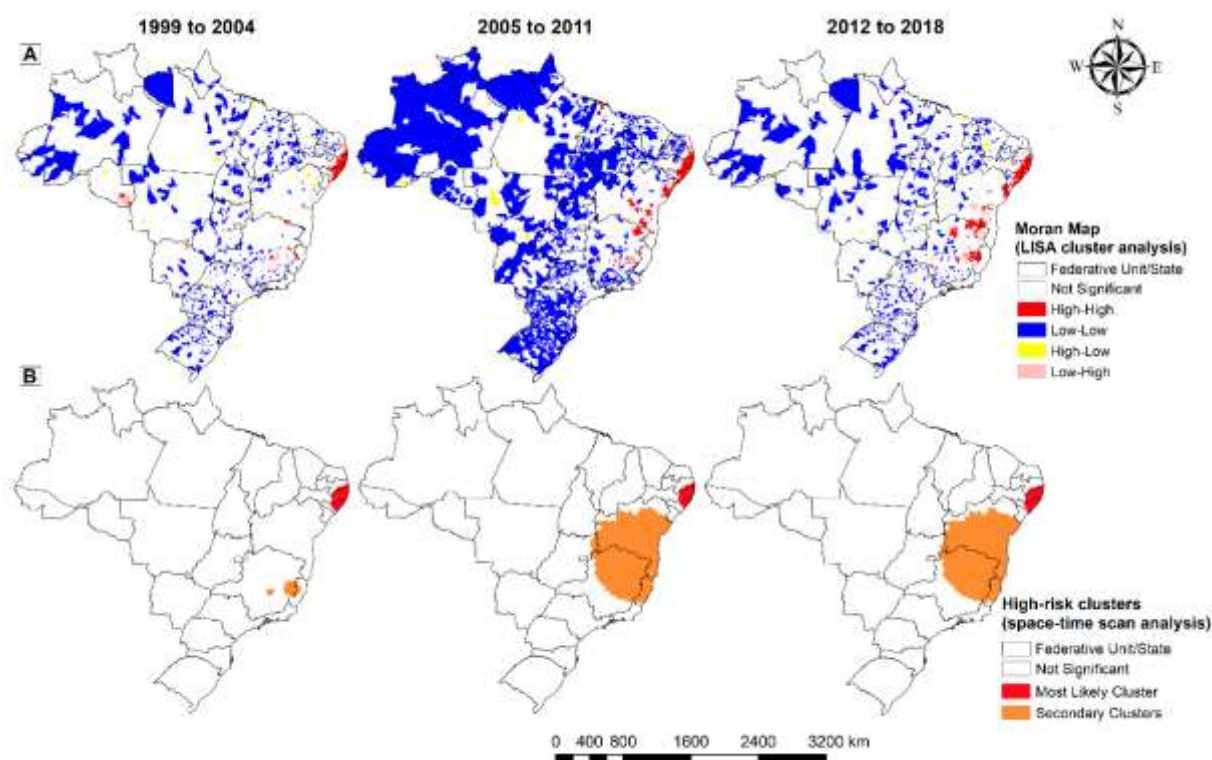


Figure 3. Spatiotemporal and spatial statistical analysis of the schistosomiasis-related mortality in Brazil, in three different periods. (A) Moran Map (LISA cluster analysis). (B) Spatiotemporal scanning analysis.

Table 4 – Spatiotemporal clusters of annual schistosomiasis mortality rates in municipalities of Brazil, from 1999 to 2018.

Variables	Clusters	Time period	Number of municipalities	States	Deaths	Expected new deaths	Annual mortality rate*	RR	LLR	p -value
Period 1	1	2000-2002	220	PB, PE, AL	880	65.65	4	18.41	1592.1	<0.001
	2	2000-2002	21	MG	84	37.23	0.7	2.29	21.9	<0.001
	3	1999-1999	80	MG, ES	16	3.4	1.4	4.72	12.19	<0.001
Period 2	1	2006-2008	198	PB, PE, AL	769	60.49	3.6	15.79	1320.7	<0.001
	2	2009-2011	896	SE, BA, MG, ES, GO	394	234.76	0.5	1.76	48.4	<0.001
Period 3	1	2016-2018	215	PB, PE, AL, SE	705	69.02	2.5	12.55	1065.4	<0.001
	2	2016-2018	855	SE, BA, MG, ES, GO	442	212.08	0.5	2.24	102.9	<0.001

RR - Relative risk for the cluster compared with the rest of the region; LLR - Likelihood ratio.

AL - Alagoas; BA - Bahia; ES - Espírito Santo; GO - Goiás; MG - Minas Gerais; PE - Pernambuco; PB - Paraíba; SE - Sergipe.

*Mortality rate due to schistosomiasis (per 100,000 inhabitants) during the agglomeration period.

Finally, to assess the influence of social determinants of health on schistosomiasis-related deaths, we performed a correlation analysis between the mortality rate and either the social vulnerability index (SVI) or the municipal human development index (MHDI). Data indicate that most of the indicators that make up the SVI showed a positive and significant correlation (Rho) with the schistosomiasis-related mortality rate (Table 5). However, the highest Rho coefficients were found in the general SVI (Rho = 0.218) and its subdomains: unemployment rate in people aged 18 or over (Rho = 0.303); infant mortality (Rho = 0.223); and percentage of people aged 15 to 24 years old who do not study, do not work, and those with a per capita household income equal to or less than half the minimum wage (Rho = 0.201). Likewise, we observed a significant (but negative) correlation between the schistosomiasis-related mortality rate and 13 MHDI indicators (Table 6). Interestingly, the largest Rho identified were related to the indicators of the Education subdomain, such as: percentage of people aged 15 to 17 with complete elementary school (Rho = -0.208); percentage of people aged 11 to 13 in the final years of elementary school or with complete elementary school (Rho = -0.198); and percentage of people aged 18 to 20 with complete high school (Rho = -0.181).

Table 5. Correlation analysis between the schistosomiasis-related mortality rate and the Social Vulnerability Index and its subdomains.

Social Determinants of Health (SDH)	Rho	CI95%	p - value
Social Vulnerability Index (SVI)	0.218	0.192 to 0.244	<0.001
Domains of the Social Vulnerability Index			
SVI – Urban Infrastructure	0.195	0.169 to 0.221	<0.001
SVI – Human Capital	0.189	0.163 to 0.215	<0.001
SVI – Income and Work	0.192	0.166 to 0.218	<0.001
SVI – Urban Infrastructure Subdomains			
% of people in households with inadequate water supply and sewage	0.184	0.158 to 0.211	<0.001
% of the population living in urban households without the garbage collection service	0.126	0.099 to 0.152	<0.001
% of people living in households with a per capita income lower than half a minimum wage and spend more than an hour to go to work	0.160	0.133 to 0.186	<0.001
SVI – Human Capital Subdomains			
% of children aged 0-5 years who do not attend school	-0.033	-0.060 to -0.01	0.014
% of people aged 6-14 years who do not attend school	0.136	0.109 to 0.162	<0.001
% of women aged 10-17 years who had children	0.037	0.010 to 0.064	0.006
% of mothers who are heads of the household who did not finish elementary education and with a child aged below 15 years	0.184	0.158 to 0.210	<0.001
% of children living in households where none of the residents have completed elementary education	0.152	0.125 to 0.178	<0.001
% of people aged 15 to 24 who neither study nor work and have a per capita household income equal to or less than half a minimum wage	0.202	0.175 to 0.227	<0.001
Infant mortality	0.223	0.197 to 0.249	<0.001
Illiteracy rate of the population aged ≥ 15 years	0.185	0.159 to 0.211	<0.001
SVI – Income and Work Subdomains			
% of people aged ≥ 18 years who did not complete elementary education and have no formal employment	0.106	0.079 to 0.133	<0.001
% of people in households with per capita income less than half a minimum wage (from 2010) and are dependent of income from elderly	0.198	0.172 to 0.224	<0.001
Proportion of people with per capita household income equal to or less than half a minimum wage	0.183	0.157 to 0.209	<0.001
Occupancy rate of persons aged 10-14 years	-0.098	-0.125 to -0.071	<0.001
Unemployment rate of the population aged ≥ 18 years	0.303	0.278 to 0.328	<0.001

Table 6. Correlation analysis between the schistosomiasis-related mortality rate the Municipal Human Development Index and its subdomains.

Social Determinants of Health (SDH)	Rho	CI95%	p - value
Municipal Human Development Index (MHDI)	-0.157	-0.183 to -0.131	<0.001
Domains of the municipal Human Development Index			
MHDI – Longevity	-0.181	-0.207 to -0.154	<0.001
MHDI – Education	-0.138	-0.164 to -0.111	<0.001
MHDI – Income	-0.156	-0.183 to -0.130	<0.001
MHDI – Longevity Subdomains			
Life expectancy at birth	-0.180	-0.207 to -0.155	<0.001
MHDI – Education Subdomains			
% of children aged 5-6 years who attend school	0.007	-0.019 to 0.034	0.586
% of people aged 11-13 years who completed elementary education or are in last years of the elementary education	-0.198	-0.223 to -0.171	<0.001
% of people aged 15-17 years who completed elementary education	-0.208	-0.234 to -0.182	<0.001
% of people aged 18-20 years who completed high school	-0.181	-0.207 to -0.155	<0.001
% of people aged ≥18 years with completed elementary education	-0.077	-0.104 to -0.050	<0.001
Schooling sub index	-0.077	-0.104 to -0.050	<0.001
School attendance sub index	-0.189	-0.215 to -0.163	<0.001
MHDI – Income Subdomains			
Per capita income	-0.156	-0.182 to -0.130	<0.001

4. Discussion

Few population-based studies have analyzed historical series against schistosomiasis-related mortality (Albuquerque et al., 2017; Martins-Melo et al., 2016, 2014). Definitively, this is the first work that sought to assess the dynamics of mortality from this disease at the national level in Brazil, using a variety of statistical and spatial methods to assess an extended period of 20 years. The data indicate a decreasing schistosomiasis-related mortality rate over the evaluation period (1999 to 2018). Ferreira and Tabosa (2007) previously reported a similar progressive reduction in deaths from schistosomiasis in Brazil between 1980 and 2003. However, in our study the stability of death rates in some groups and the maintenance of schistosomiasis-endemic areas with an intense mortality ($\geq 5/100,000$ inhabitants), especially in the states of the Northeast and Southeast regions of Brazil, demonstrated that the disease was still a serious public health problem (Ferreira and Tabosa, 2007).

Consistent with previous studies, we observed that the schistosomiasis-related mortality rate was higher among men (Paz et al., 2020; Santos et al., 2016). This higher mortality may be reflective of the higher prevalence of the disease among males that is in turn likely due to their greater exposure to *S. mansoni*, through work (i.e., fishing and agriculture) and leisure (i.e., swimming and other activities) (Martins-Melo et al., 2016; Resendes et al., 2005). Time trend analyzes showed that there was a decline in the mortality rate in men, but stability among women. Regarding this, the progressive insertion of women in work activities in the last decades may have increased exposure to the parasite among some women, potentially buffering against declines for other reasons (Alves et al., 2009).

We observed that the risk of death from schistosomiasis was highest in the elderly. This can be explained by the chronic nature of schistosomiasis and may also be related to the significant increase in overall life expectancy in Brazil that has occurred over the last few decades (Martins-Melo et al., 2014). The most severe clinical forms, such as decompensated hepatosplenic and the occurrence of periportal fibrosis, collateral circulation, and esophageal varices patient may take years to emerge. This slow progression of the disease pushes mortality to older ages, while also increasing aggravation of symptoms by comorbidities (i.e., hepatitis, chronic alcoholism, liver cancer) (Barbosa et al., 2016; Resendes et al., 2005; Santos et al., 2017).

According to Martins-Melo and colleagues (2014), social determinants and regional disparities related to ecological and socioeconomic conditions among populations, are important indicators associated with deaths from schistosomiasis. Interestingly, the data

identify the Northeast (OR = 24.31) and Southeast (OR = 6.28) regions as those with the highest risk of schistosomiasis-related death, with almost ½ of the total deaths in Brazil occurring in the states of AL, PE, and SE. The higher risk of death in these states reflects the historic endemicity of *S. mansoni* in these areas. In addition, these states are reported to have the worst indicators of home infrastructure, water supply and sewage collection and, all factors previously associated with high *S. mansoni* transmission rates and high number of schistosomiasis-related deaths (Noya et al., 2015).

Notably, the decreasing trend of schistosomiasis-related observed in most regions of Brazil can be directly linked to control measures implemented by the PCE/PECE (Brasil, 2014). Despite this, there was a minimal reduction in the number of municipalities reporting deaths from schistosomiasis and unlike the decreasing trend in capital cities, there was no trend indicating declines in inland cities. Surprisingly, the mortality rate was stable in the Southeast region over the time span studied. Collectively, these data indicate maintenance of disease in the municipalities and a slow elimination of schistosomiasis in Brazil overall. The reduction in deaths in state capitals is probably due to greater access to specialized services for diagnosis and treatment. Unfortunately, access to similar health services is more limited for patients living in inland cities (Souza et al., 2017). Furthermore, the stable trend of deaths in the Southeast region may be impacted by the exponential increase in migration into the region during the period of this study, including relocation of individuals already infected with *S. mansoni*,

Interestingly, our spatial analyzes data corroborated the occurrence of clusters with a higher risk of deaths per case of schistosomiasis in states from the Northeast and Southeast regions. Previous studies, which also used GIS tools in the assessment of schistosomiasis cases and/or deaths, showed that the main risk clusters are found in the coastal areas of those regions (Martins-Melo et al., 2015; Paz et al., 2020; Rollemberg et al., 2015; Santos et al., 2016). Surprisingly, but in agreement with Normandes and colleagues (2014) who recorded an increasing number of cases in the last few years in this state, we also identified death clusters in the state of Rondônia (Northern Brazil) (Normandes et al., 2014). Schistosomiasis is not endemic and focal transmission does not occur in Rondônia (Martins-Melo et al., 2015). Nevertheless, the cases were not autochthonous and it is likely that in the affected individuals migrated into this region from endemic areas. That being said, snails of the genus *Biomphalaria* have been identified in Rondônia (Coura and Amaral, 2004) and could pose a risk for the establishment of the *S. mansoni* transmission cycle in the state.

Multiple studies have investigated how social inequities affect the health of populations in poor countries (Marmot and Bell, 2016) and associations between social determinant of health and NTDs have been firmly established in Brazil (Hofstraat and Van Brakel, 2016; Mackey et al., 2014). Although Brazil has the ninth largest economy in the world, large portions of the country remain underdeveloped, Brazilian society has significant social and economic inequities, and large numbers of people experience social vulnerability (Marmot, 2016; Rollemberg et al., 2015; Scholte et al., 2014). The low socioeconomic indicators of Brazil's Northeast region, where states with the lowest MHDI are located, are associated with high schistosomiasis-related mortality rates. Additionally, we note that several MHDI and SVI indicators significantly correlated with schistosomiasis-related mortality.

Our study has some limitations that deserve to be mentioned. We conducted an ecological evaluation of secondary data obtained from DATASUS and we cannot therefore exclude the possibility that schistosomiasis-related deaths are under, or even over, reported in particular regions. Deaths due to schistosomiasis-related complications may not be reported precisely, especially if the coroner considered only the basic cause of death. Further impacting our study, the lack of sociodemographic data for many deaths could potentially limit the accuracy of epidemiological analyzes if the available data are not fully representative.

5. Conclusion

Taken together, the data and analyses we present reinforces the serious and insidious impact of schistosomiasis throughout Brazil. Further investments and improvements in the PCE appear to be urgently needed for the epidemiological surveillance of both *S. mansoni* infection and schistosomiasis disease, appear in the endemic areas of Brazil. The identification of clusters at high-risk of schistosomiasis-related deaths can contribute to the strategic planning to achieve expedient initial diagnosis and treatment of the disease. Such measures alone are likely not enough to eliminate schistosomiasis for Brazil, however, and policies to improve housing, water supply, sanitation, and health education in endemic areas appear critical. Through the joint application of these actions Brazil may be able to accelerate reductions in schistosomiasis-related morbidity and mortality rates.

Availability of data and materials

The data sets analyzed during the present study consisted of all confirmed deaths from schistosomiasis between 1999 to 2018, considering the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10). The data recorded in the Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), which support the results of this study, are available on the website of the Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). The data are available to anyone to access it without the need for a request from any responsible agency. For the construction of spatial analysis maps, the cartographic base of Brazil was used, available in the electronic database of the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Ethics approval and consent to participate.

The data used are in the public domain without identification of the individuals. For this reason, the individual consent form did not need to be applied. Thus, the research did not have to go through the Ethics and Research Committee with Human Beings. However, the rules of the Helsinki Convention were followed.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. Process number: 88882.443457/2019-01.

Acknowledgements

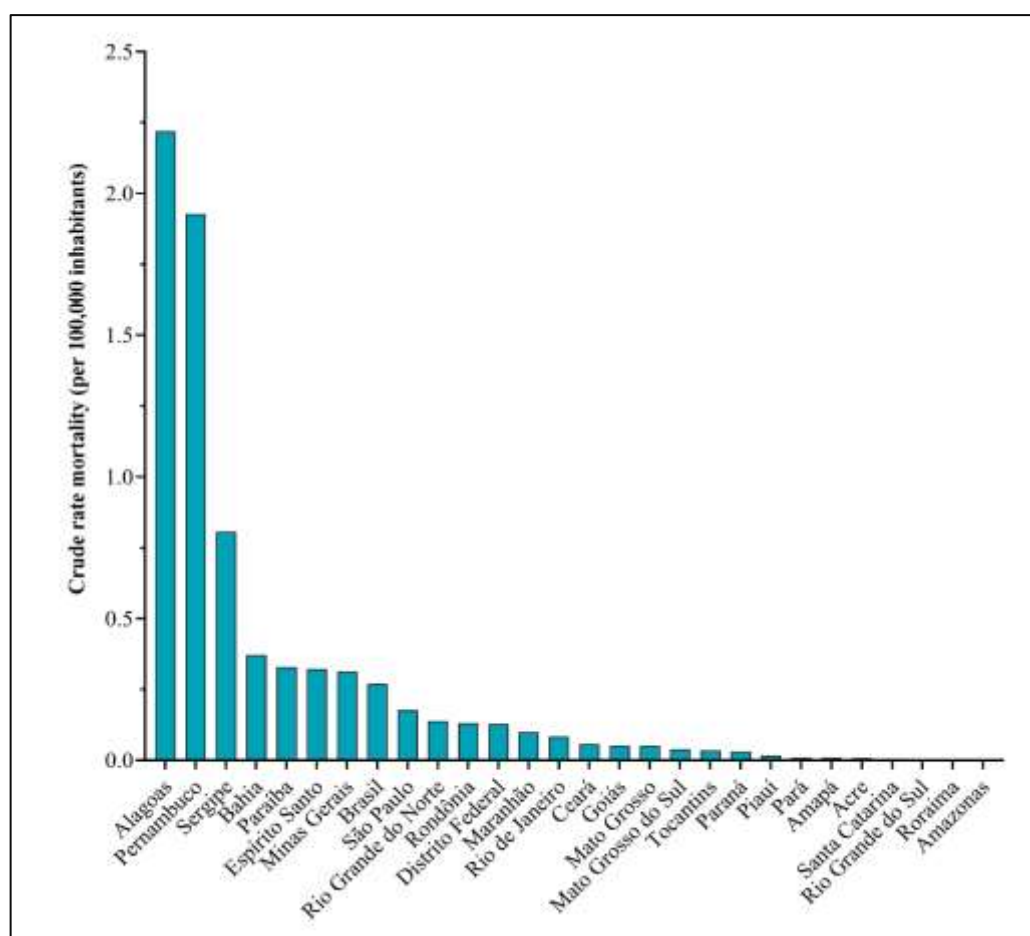
We thank the post-graduation programme in Parasitic Biology of the Federal University of Sergipe and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) for support.

References

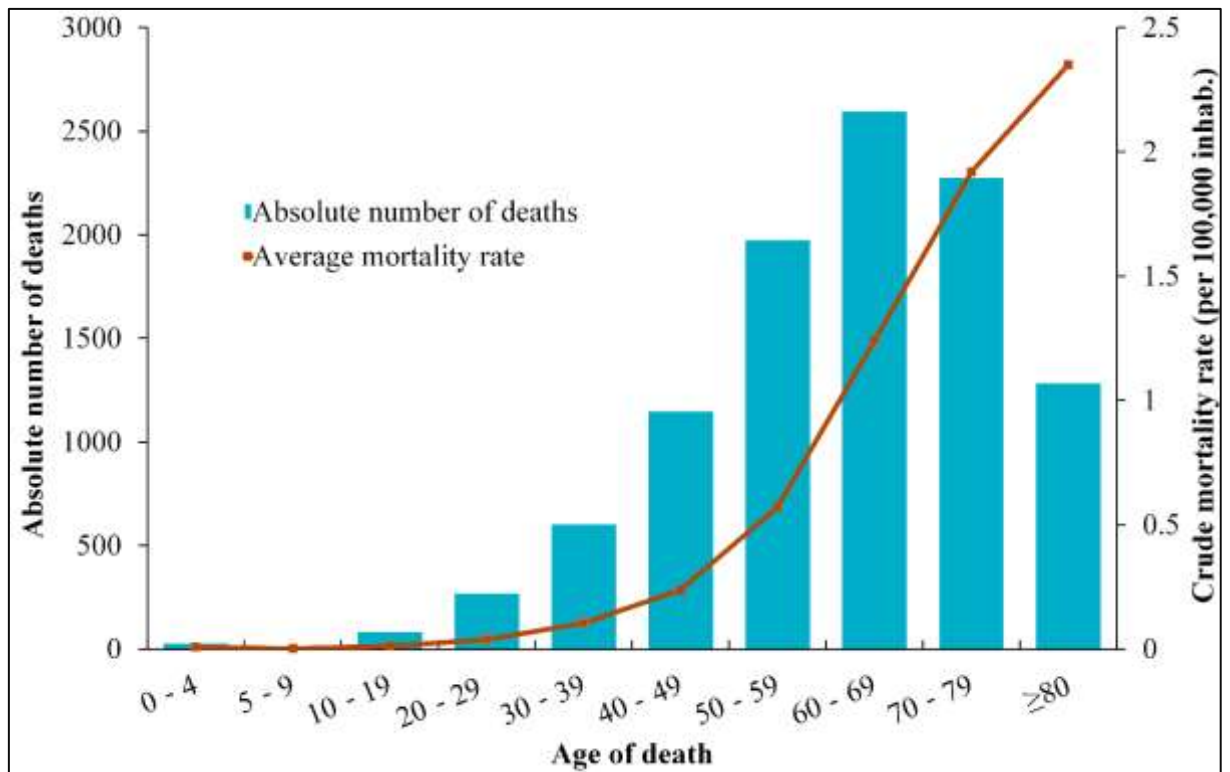
- Albuquerque, M.A.C., Dias, D.M., Vieira, L.T., Silva, C.A., Lima, A.M., 2017. Mortality Trends for Neglected Tropical Diseases in the State of Sergipe, Brazil, 1980–2013. *Infect. Dis. Poverty* 6, 20. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0232-8>
- Alves, R.M.A., Thomaz, R.P., Almeida, E.A., Wanderley, J.S., Guariento, M.E., 2009. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 42, 622–628. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000600002>
- Anselin, L., 1995. Local Indicators of Spatial Association—LISA. *Geogr. Anal.* 27, 93–115. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>
- Antunes, J.L.F., Cardoso, M.R.A., 2015. Using time series analysis in epidemiological studies. *Epidemiol. Serv. Saúde* 24, 565–576. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300024>
- Barbosa, C.S., Gomes, E.C.S., Campos, J.V., Oliveira, F.J.M., da Silva Mesquita, M.C., de Oliveira, E.C.A., Domingues, A.L.C., 2016. Morbidity of mansoni schistosomiasis in Pernambuco—Brazil: Analysis on the temporal evolution of deaths, hospital admissions and severe clinical forms (1999–2014). *Acta Trop.* 164, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.06.024>
- Barbosa, V.S., Loyo, R.M., Guimarães, R.J.P.S., Barbosa, C.S., 2017. The Geographic Information System applied to study schistosomiasis in Pernambuco. *Rev. Saude Publica* 51, 1–10. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051000069>
- Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Federal de Medicina. Centro Brasileiro de Classificação de Doenças, 2009. A Declaração de Óbito: documento importante e necessário, 3ª. ed. Ministério da Saúde, Brasília.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2014. Vigilância da esquistossomose mansônica: diretrizes técnicas, 4ª. ed. Ministério da Saúde, Brasília.
- Brasil. Ministério da Saúde, 2007. Sistemas de Informações Geográficas e Análise Espacial na Saúde Pública, 2ª. ed. Fundação Oswaldo Cruz, Brasília.
- Brasil. Ministério da Saúde Vigilância Epidemiológica, 2001. Manual de procedimentos do sistema de informações sobre mortalidade, 1ª. ed. Fundação Nacional de Saúde, Brasília.
- Chen, Y., 2013. New Approaches for Calculating Moran's Index of Spatial Autocorrelation. *PLoS One* 8, e68336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068336>
- Coura, J., Amaral, R., 2004. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 99, 13–19. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762004000900003>
- Duczmal, L., Kulldorff, M., Huang, L., 2006. Evaluation of Spatial Scan Statistics for Irregularly Shaped Clusters. *J. Comput. Graph. Stat.* 15, 428–442. <https://doi.org/10.1198/106186006X112396>
- Ferreira, I.L.M., Tabosa, T.S.P., 2007. Mortalidade por esquistossomose no Brasil: 1980-2003. *Rev. Patol. Trop.* 36, 67–74. <https://doi.org/10.5216/rpt.v36i1.1817>
- Hofstraat, K., Van Brakel, W.H., 2016. Social stigma towards neglected tropical diseases: a systematic review. *Int. Heal.* 8, i53–i70. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihv071>
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2020. Portal cidades e estados. URL: <http://www.ibge.gov.br/home> (accessed 7.30.20).
- IPEA. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2021. Atlas da vulnerabilidade social nos municípios brasileiros, 1ª. ed. Brasília.
- Kulldorff, M., 2001. Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. *J. R. Stat. Soc. Ser. A (Statistics Soc.)* 164, 61–72. <https://doi.org/10.1111/1467-985X.00186>
- Kulldorff, M., 1997. Theory and Methods A spatial scan statistic. *Commun. Stat.* 26, 1481–

1496. <https://doi.org/10.1080/03610929708831995>
- Mackey, T.K., Liang, B.A., Cuomo, R., Hafen, R., Brouwer, K.C., Lee, D.E., 2014. Emerging and reemerging neglected tropical diseases: A review of key characteristics, Risk factors, And the policy and innovation environment. *Clin Microbiol Rev* 27, 949–979. <https://doi.org/10.1128/CMR.00045-14>
- Marmot, M., 2016. Brazil: Rapid progress and the challenge of inequality. *Int J Equity Heal*. 15, 1–2.
- Marmot, M., Bell, R., 2016. Social inequalities in health: A proper concern of epidemiology. *Ann Epidemiol*. 26, 238–240.
- Martins-Melo, F.R., Pinheiro, M.C.C., Ramos, A.N., Alencar, C.H., Bezerra, F.S. de M., Heukelbach, J., 2014. Trends in schistosomiasis-related mortality in Brazil, 2000–2011. *Int. J. Parasitol*. 44, 1055–1062. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.07.009>
- Martins-Melo, F.R., Pinheiro, M.C.C., Ramos, A.N., Alencar, C.H., Bezerra, F.S.M., Heukelbach, J., 2015. Spatiotemporal Patterns of Schistosomiasis-Related Deaths, Brazil, 2000 – 2011. *Emerg. Infect. Dis*. 21, 1820–1823. <https://doi.org/10.3201/eid2110.141438>
- Martins-Melo, F.R., Ramos, A.N., Alencar, C.H., Heukelbach, J., 2016. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011. *Bull. World Health Organ*. 94, 103–110. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.152363>
- Melo, H.A., Rossoni, D.F., Teodoro, U., 2017. Spatial distribution of cutaneous leishmaniasis in the state of Paraná, Brazil. *PLoS One* 12, e0185401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185401>
- Normandes, A.P.F., Zan, R.A., Meneguetti, D.U.O., 2014. Panorama epidemiológico da esquistossomose no Estado de Rondônia, Amazônia Ocidental, de 2001 a 2006. *Rev. Epidemiol. e Control. Infecção* 3, 110. <https://doi.org/10.17058/reci.v3i3.3899>
- Noya, O., Katz, N., Pointier, J.P., Theron, A., de Noya, B.A., 2015. Schistosomiasis in America, in: *Neglected Tropical Diseases - Latin America and the Caribbean*. Springer, Viena, pp. 11–43. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1422-3_2
- Paz, W.S., Gomes, D.S., Ramos, R.E.S., Cirilo, T.M., Santos, I.G.A., Ribeiro, C.J.N., Araújo, K.C.G.M., Jesus, A.M.R., Santos, A.D., Bezerra-Santos, M., 2020. Spatiotemporal clusters of schistosomiasis mortality and association with social determinants of health in the Northeast region of Brazil (1980–2017). *Acta Trop*. 212, 105668. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105668>
- Resendes, A.P.C., Souza-Santos, R., Barbosa, C.S., 2005. Internação hospitalar e mortalidade por esquistossomose mansônica no Estado de Pernambuco, Brasil, 1992/2000. *Cad. Saude Publica* 21, 1392–1401. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000500011>
- Rollemberg, C.V.V., Silva, M.M.B.L., Rollemberg, K.C., Amorim, F.R., Lessa, N.M.N., Santos, M.D.S., Souza, A.M.B., Melo, E. V., Almeida, R.P., Silva, Â.M., Werneck, G.L., Santos, M.A., Almeida, J.A.P., Jesus, A.R., 2015. Predicting frequency distribution and influence of sociodemographic and behavioral risk factors of *Schistosoma mansoni* infection and analysis of co-infection with intestinal parasites. *Geospat. Health* 10, 13–19. <https://doi.org/10.4081/gh.2015.303>
- Santos, A.D., Santos, M.B., Santos, P.G.R., Barreto, A.S., Conceição Gomes Machado Araújo, K., 2016. Spatial analysis for the identification of risk áreas for schistosomiasis mansoni in the State of Sergipe, Brazil, 2005-2014. *Rev. Patol. Trop*. 45, 608–615. <https://doi.org/10.5216/rpt.v45i1.39978>
- Santos, M.B., Santos, A.D., Silva, P.P., Barreto, A.S., Santos, E.O., França, A.V.C., Barbosa, C.S., Araújo, K.C.G.M., 2017. Spatial analysis of viral hepatitis and schistosomiasis coinfection in an endemic area in Northeastern Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 50, 383–387. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0411-2016>
- Scholte, R.G.C., Gosoniu, L., Malone, J.B., Chammartin, F., Utzinger, J., Vounatsou, P., 2014.

- Predictive risk mapping of schistosomiasis in Brazil using Bayesian geostatistical models. *Acta Trop.* 132, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.12.007>
- Simões, T.C., Sena, R., Meira, K.C., 2020. The influence of the age-period-cohort effects on the temporal trend mortality from schistosomiasis in Brazil from 1980 to 2014. *PLoS One* 15, e0231874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231874>
- Souza, R.L.M., Gargioni, C., Siqueira, Rosângela Vieira Silva, R.M., Pinto, Pedro Luiz Silva Kanamura, H.Y., 2017. Epidemiological aspects of schistosomiasis in area at the southwest of Minas Gerais, Brazil. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 76, e1730.
- WHO. World Health Organization, 2018. Schistosomiasis and soiltransmitted helminthiasis: numbers of people treated in 2017. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 93, 681–692.
- WHO. World Health Organization, 2017. Crossing the billion: lymphatic filariasis, onchocerciasis, schistosomiasis, soil-transmitted helminthiasis and trachoma: preventive chemotherapy for neglected tropical diseases.
- Zhang, W.Y., Wei, Z.W., Wang, B.H., Han, X.P., 2016. Measuring mixing patterns in complex networks by Spearman rank correlation coefficient. *Phys. A Stat. Mech. its Appl.* 451, 440–450. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2016.01.056>



Supplementary material 1. Average mortality coefficients from *Schistosomiasis mansoni*, according to the state of residence in Brazil, from 1999 to 2018.

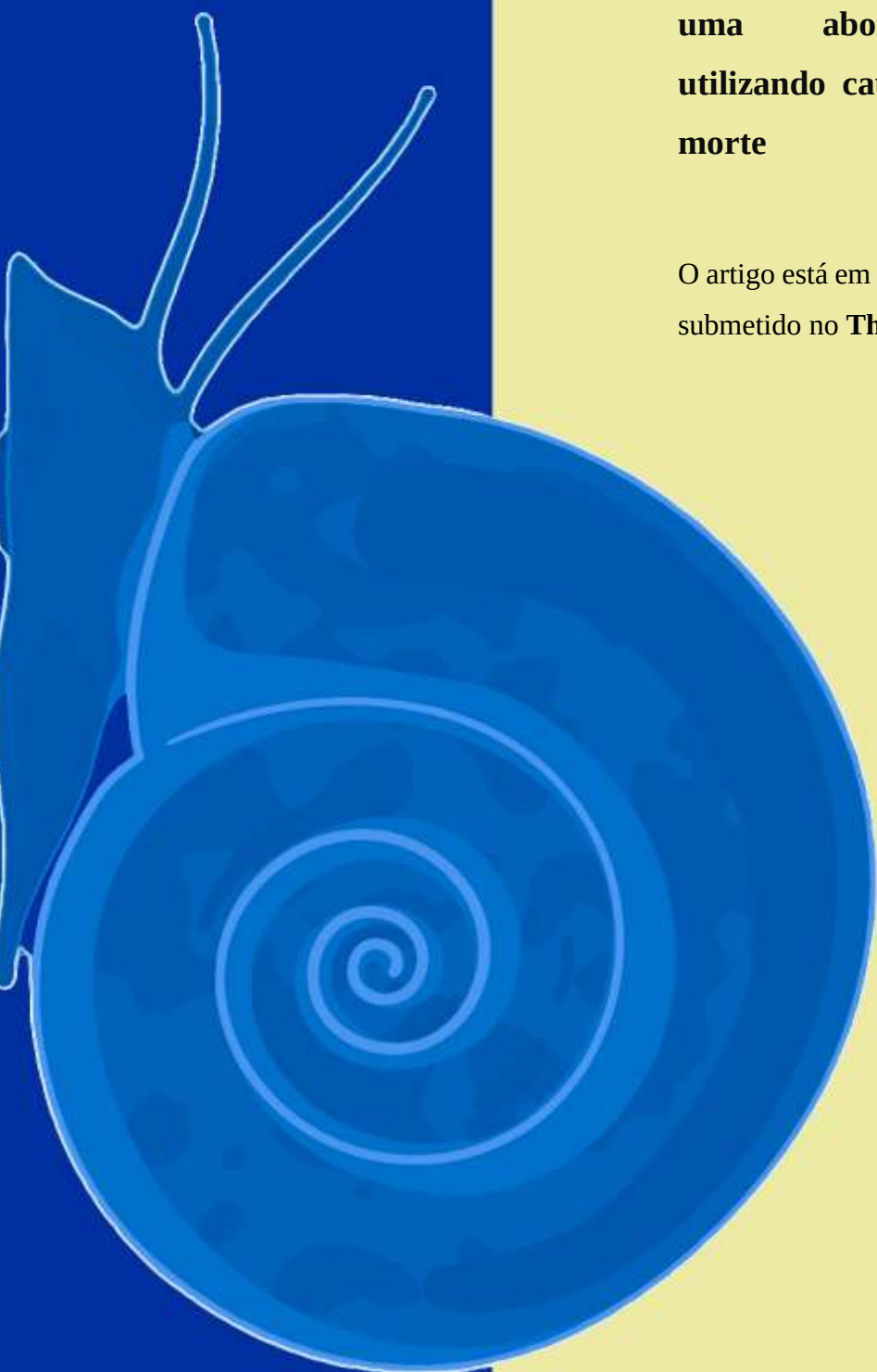


Supplementary material 2. Number of deaths and average mortality rate from *Schistosomiasis mansoni*, according to age group in Brazil, from 1999 to 2018.

ARTIGO 03

**Epidemiologia da mortalidade relacionada
à esquistossomose no Brasil (1999 a 2018):
uma abordagem espaço-temporal
utilizando causas básicas e associadas de
morte**

O artigo está em processo final de elaboração para ser
submetido no **The Lancet Infectious Diseases**.



ARTIGO 03

Causas básicas e associadas relacionada a mortalidade por esquistossomose no Brasil: estudo de base populacional de 20 anos

Wandklebson Silva da Paz^{1,2*}; Erica dos Santos Reis^{1,2}; Iane Brito Leal²; Yanna Menezes Barbosa²; Israel Gomes de Amorim Santos³; Karina Conceição G. M. de Araújo^{1,2,4}; Allan Dantas dos Santos; Márcio Bezerra-Santos^{1,2,4,7}

1. Parasitic Biology Graduate Program, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil.
2. Health Sciences Graduate Program, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.
3. Department of Biology, Universidade Estadual de Alagoas, Santana do Ipanema, Alagoas, Brasil.
4. Department of Morphology, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.
5. Department of Nursing, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brazil.
6. Nursing Graduate Program, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.
7. Immunology and Molecular Biology Laboratory, University Hospital, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brazil.

RESUMO

A esquistossomose continua sendo uma importante preocupação de saúde pública no Brasil. Com isso descrevemos as causas básicas e associadas dos óbitos por esquistossomose e avaliamos os padrões temporais, espaciais e espaço-temporais da mortalidade por essa doença no Brasil, entre 1999 e 2018. Caracterizamos a população que morreu por esquistossomose através das variáveis disponíveis nas declarações de óbitos, e descrevemos as menções das causas básicas e associadas de óbitos. Usamos o modelo de regressão log-linear segmentada para avaliar tendências temporais, e realizamos a distribuição dos óbitos através da categoria B65 da CID-10. Um total de 4.168 óbitos relacionados à esquistossomose foram relatados neste período por causas associadas. As análises revelaram um aumento na idade média dos óbitos por esquistossomose ao longo do tempo avaliado ($APC = 0,9$ e $0,8$; p -valor $<0,05$). A descrição das causas básicas e associadas mostraram muitas afecções relacionadas ao sistema digestório, afecções infecciosas e de doenças crônicas. Nosso estudo revelou que muitos municípios apresentaram as esquistossomoses não endêmicas no Brasil como causa de morte e que a principal subcategoria apresentada foi a esquistossomose não especificada. Apesar disso, nossas análises indicam que a esquistossomose continua a ter o maior impacto prejudicial nas regiões pobres do Brasil e sugerem a necessidade de aprimoramento das medidas de controle atuais para acelerar o progresso.

Palavras-chave: Causas associadas de morte; Tendência de tempo; Mortalidade; *Schistosoma mansoni*.

* Corresponding author: Wandklebson Silva da Paz, Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Departamento de Patologia, Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil. CEP: 49060108. E-mail: wandklebson.paz@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que as estatísticas de mortalidade sejam apresentadas de acordo com a causa básica da morte. Ela é definida como a doença ou lesão que iniciou a cascata de eventos que levaram diretamente ao óbito, ou as circunstâncias de acidente ou violência que produziram lesão fatal. No entanto, especialmente para doenças infecciosas e parasitárias, há necessidade de informações mais abrangentes sobre eventos fatais (ISHITANI et al., 2017; ISHITANI; FRANÇA, 2001; OLIVEIRA et al., 2009).

Com isso, é evidente a relevância de se considerar todas as causas de morte registradas nas declarações de óbito que incluem, além das causas básicas de morte, as causas associadas que aumentam o risco de complicações e outras causas contribuintes não diretamente relacionadas ao processo que levou ao óbito. Esses três grupos são coletivamente denominados de causas múltiplas de morte (ISHITANI et al., 2017).

No Brasil, devido às ações do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), os indicadores de gravidade da esquistossomose mansoni sofreram redução considerável nas últimas décadas. Além disso, tanto o aumento do conhecimento sobre a história natural da doença quanto a melhoria da eficácia dos serviços de saúde, como diagnóstico e tratamento, levaram à redução da mortalidade específica e ao aumento da sobrevivência dos indivíduos infectados (SIMÕES; SENA; MEIRA, 2020).

Contudo, a doença ainda é endêmica em muitos estados. Estimativas do PCE apontam para 1.5 milhões de indivíduos infectados pelo *Schistosoma mansoni* no Brasil. Além disso, a maioria desses casos ocorre em idosos, o que aumenta principalmente o risco de associação com doenças crônicas não infecciosas, como doenças cardiovasculares, doenças do aparelho digestivo e neoplasias. Há também estudos que observaram mortalidade maior que 5% em menores de 30 anos em alguns municípios, indicando deficiências nas ações de controle da doença no país (MARTINS-MELO et al., 2015). Além do mais, foi reportado aumento na taxa de mortalidade em faixas etárias acima de 60 anos, o que é indicativo de cronicidade da doença e associação com comorbidades (MARTINS-MELO et al., 2014; SIMÕES; SENA; MEIRA, 2020).

Neste contexto, é importante a avaliação das causas associadas de morte, bem como a associação dessas com técnicas que contribuam para os sistemas de saúde na análise de risco epidemiológico da mortalidade por esquistossomose. Destarte, a abordagem temporal e espacial são uns dos métodos mais eficientes, haja vista que permitem o monitoramento da evolução e impactos destas doenças ao longo do tempo e no espaço (BARBOSA et al., 2017; ISHITANI et al., 2017).

Considerando a gravidade da esquistossomose no Brasil e a escassez de estudos que abordem as causas associadas de mortes relacionadas à esquistossomose, e que utilizem ferramentas de geoprocessamento e análise espacial, este estudo objetivou descrever as menções das causas básicas e associadas dos óbitos por esquistossomose e avaliar os padrões temporais, espaciais e espaço-temporais da mortalidade por essa doença no Brasil, no período de 1999 a 2018.

MATERIAL E MÉTODOS

Tipo e período de estudo

Foi desenvolvido um estudo ecológico e de série temporal (de 1999 a 2018), utilizando ferramentas de análise espacial, cujas unidades de análise consistiram em todos os 5,570 municípios do Brasil. A escolha desse período levou em consideração que, a partir de 1999, passou a ser utilizada uma nova versão do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), para a qual foi desenhada uma nova declaração de óbito (BRASIL, 2001), permitindo o registro de maior número de diagnósticos, possibilitando o preenchimento mais completo da declaração de óbito e melhorando a informação que pode ser obtida dos campos relativos às causas de morte (ISHITANI; FRANÇA, 2001).

Área de estudo

O Brasil possui uma população de aproximadamente 210 milhões de habitantes segundo a estimativa intercensitária do IBGE de 2019. O país é dividido político e administrativamente em 27 unidades federativas (UF) (26 estados e um Distrito Federal) e 5,570 municípios. Para fins políticos e operacionais, as unidades da federação são agrupadas em cinco regiões: Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste, com distintas características geográficas, econômicas e culturais (IBGE, 2020).

Fonte de dados

Os dados referentes aos óbitos por local de residência foram obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, através das declarações de óbitos. Essa declaração é o documento padrão do SIM e consiste em um modelo padronizado preenchido por profissionais médicos em todo o Brasil e contém informações demográficas e clínicas referentes às causas associadas de morte (BRASIL, 2009). Os dados do SIM são de domínio público e podem ser obtidos a partir do site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

Os dados populacionais para o período de 1999 a 2018 foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base em dados oriundos do censo da população nacional em 2000 e 2010 e estimativas oficiais para os anos intercensitários (IBGE, 2020). A malha cartográfica digital, em formato *shapefile*, foi obtida no Sistema de Projeção Geográfica latitude/longitude através do IBGE (Sistema de Referência Geodésico, SIRGAS 2000).

Variáveis e medidas

As variáveis analisadas neste estudo foram:

- (a) Número absolutos de mortes por esquistossomose registradas nos 5.570 municípios.
- (b) Taxas brutas de mortalidade por esquistossomose. As taxas foram calculadas dividindo o número de mortes por esquistossomose pela população exposta e o resultado foi multiplicado por 100.000 habitantes em cada cidade, estado e região, e para cada ano do recorte temporal deste estudo. Essas taxas também foram calculadas de acordo com o sexo e faixa etária.
- (c) Idade média no momento da morte para cada ano desse estudo.
- (d) Razão entre o número de municípios que apresentaram óbitos e o número de municípios totais, para cada ano.

Todas as taxas foram calculadas de acordo apenas com as causas associadas de morte.

Processamento e Análise dos dados

Caracterização do perfil epidemiológico

Foram selecionados todos os óbitos registrados no Brasil no período de 1999 a 2018, que tiveram a esquistossomose como causa associada de morte nas declarações de óbitos. A esquistossomose, como causa de morte, corresponde às subcategorias incluídas na categoria B65 [Schistosomiasis (Bilharziasis)], que corresponde a todas as subcategorias incluídas na International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) (WHO, 2019). A partir disso, foi feita a distribuição dos óbitos por esquistossomose por causa associada através da apresentação clínica da doença na ICD-10.

A partir da seleção dos óbitos por esquistossomose como causa associada, foi realizada a caracterização epidemiológica descritiva dos óbitos por esquistossomose, considerando as variáveis disponíveis na declaração de óbito. Além disso, realizamos uma análise bivariada dos fatores associados aos óbitos por esquistossomose. Para variáveis com apenas duas categorias, as variáveis foram comparadas entre si. Para variáveis com mais de duas categorias, cada uma foi comparada com a categoria com o menor número de registros. Calculamos também o Odds Ratio (OR) e os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para todas as variáveis estudadas, por meio do teste do qui-quadrado (χ^2). Excluímos todos os dados ausentes e/ou incompletos das análises. Os dados foram tabulados e armazenados em planilhas do Microsoft Excel (2019). As análises estatísticas foram realizadas com o GraphPad Prism (8.0) e os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor de p -valor $<0,05$ foi obtido.

Descrição de doenças e agravos associados a mortalidade por esquistossomose

A partir da seleção dos óbitos, realizou-se a decodificação e descrição das causas associadas, mencionadas nas declarações de óbitos em que a esquistossomose se apresentou como causa básica, bem como as causas básicas nos óbitos em que a esquistossomose foi mencionada como causa associada. Na descrição das causas associadas, foram excluídas as menções que tinham como codificação a esquistossomose, já que há uma repetição nas causas associadas para quase todas as causas básicas de morte nas declarações de óbitos.

Após isso, foram elaboradas listas de apresentações das causas de morte mencionadas com maior frequência e elas foram relacionadas com a história natural da esquistossomose. O número de causas associadas depende da abrangência do estado fisiológico do paciente que

culminou com o óbito, se mais abrangente, maiores serão as causas associadas. Desta forma, o normal seria ter no máximo 5 causas associadas, (uma causa por linha) porém, existe muitos casos em que em uma classe/linha há mais de uma causa associada, o que se deve à necessidade de eliminar-se da contagem devido a duplicação/multiplicação de causas. Assim, apenas a primeira causa citada foi incluída, de determinada classe se duas ou mais causas que pertenciam a essa classe estivessem informadas na mesma declaração de óbito (SANTO; PINHEIRO, 1999).

Com a finalidade de reconstituir o processo mórbido que conduziu ao óbito relacionado à esquistossomose, todas as causas informadas no atestado médico foram computadas, mesmo as causas mal definidas (SANTO, 2009; DRUMOND; MACHADO; SALLES, 2019). Os dados foram armazenados e analisados através do Microsoft Excel 2019 e os resultados organizados em tabelas.

Análise de tendência temporal

As tendências temporais foram analisadas por meio de modelos de regressão *joinpoint* (regressão linear segmentada). Este método permite verificar mudanças na tendência do indicador ao longo do tempo, por meio do ajuste de dados de uma série a partir do menor número de possíveis *joinpoints* (zero, que indica uma reta sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de mais *joinpoints* é estatisticamente significativa. Desta forma, séries temporais podem apresentar tendência crescente, decrescente ou estável e até tendências diferentes em trechos sequenciais (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

O teste de permutação de Monte Carlo foi utilizado para escolher o melhor segmento de cada modelo. Considerou-se o melhor modelo aquele que apresentou maior coeficiente de determinação de resíduos (R^2). Em seguida, foi calculada a variação percentual anual (APC) e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) a 95%, para cada segmento, a fim de descrever e quantificar a tendência, além de avaliar se é estatisticamente significativa.

A variação percentual anual média (AAPC) para o período completo foi calculada para simplificar a comparação das tendências para os indicadores com mais de uma inclinação significativa no período. Sua estimativa é obtida pela média geométrica ponderada da APC, com os pesos iguais ao comprimento de cada intervalo de tempo do segmento. As tendências

foram estatisticamente significativas quando APC e AAPC apresentarem valor de $p < 0.05$ e seu IC95% não incluir o valor zero.

Distribuição espacial

Primeiramente, obteve-se a malha cartográfica digital (em formato shapefile) segmentada por municípios, no Sistema de Projeção Geográfica latitude/longitude (Sistema de Referência Geodésica – SIRGAS, 2000), a partir das bases de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2020).

Em seguida, foram construídos mapas do Brasil divididos por municípios e representando a mortalidade causada pela esquistossomose de acordo com as formas clínicas disponíveis na subcategoria B65 da ICD-10. Os mapas foram divididos de acordo com a menção da esquistossomose como causa básica de morte, e com a menção como causas associadas. Com isso, os dados foram estratificados de acordo com as seguintes categorias: *Schistosoma haematobium* (B65.0); *Schistosoma mansoni* (B65.1); *Schistosoma japonicum* (B65.2); Cercarial dermatites (B65.3); Other schistosomiasis (B65.8); Schistosomiasis, unspecified (B65.9). Aqui, usamos o software QGIS, versão 3.4.11 (QGIS Development Team; Open Source Geospatial Foundation Project) para gerar os mapas coropléticos.

RESULTADOS

Durante o período de 1999 a 2018, nós observamos um total de 4.168 óbitos por esquistossomose segundo causas associadas. A partir da seleção das variáveis sexo, faixa etária, região de residência e Unidades Federativas de residências, nós realizamos a análise estatística de associação (por meio do teste χ^2) entre esses fatores e a mortalidade. Para isso, utilizou-se o número total de óbitos em cada categoria durante o período do estudo. As maiores razões de chance (OR) para óbito por esquistossomose foram observadas no sexo masculino (OR = 1,17), nas faixas etárias acima de 20 anos (OR $\geq 10,21$), nos residentes na região Nordeste (OR = 24,99) e nos estados de SE, PE e AL (OR = 4,81; **Tabela 1**).

Tabela 1 – Análise bivariada dos fatores associados aos óbitos relacionados à esquistossomose, segundo associadas de morte no Brasil, 1999 a 2018.

Variáveis*	Mortes por esquistossomose			OR (IC95%)	p-valor
	Sim	Não	%		
Sexo					
Masculino	2.216	12.712.845	0,017	0,84 (0,79 - 0,90)	<0,001
Feminino	1.952	9.516.064	0,021	1,17 (1,10 - 1,25)	<0,001
Faixa etária (anos)					
0 - 9 anos	16	1192053	0.001	-	-
10 - 19 anos	35	510019	0.007	5,11 (2,83 - 9,23)	<0,001
20 - 39 anos	319	2328500	0.014	10,21 (6,17 - 16,86)	<0,001
40 - 59 anos	1316	4492863	0.029	21,82 (13,33 - 35,73)	<0,001
≥ 60 anos	2482	13635269	0.018	13,56 (8,29 - 22,17)	<0,001
Região de residência					
Norte	62	1.267.876	0,002	-	-
Nordeste	6.746	5.673.787	0,045	24,99 (16,57 - 37,67)	<0,001
Sudeste	3.196	10.412.723	0,014	7,94 (5,26 - 11,99)	<0,001
Sul	73	3.487.799	0,001	0,37 (0,21 - 0,67)	<0,001
Centro-Oeste	174	1.395.344	0,003	1,85 (1,12 - 3,05)	0,013
Unidades Federativas					
SP, PE e AL	2.806	6.667.087	0,042	4,81 (4,51 - 5,13)	<0,001
Outros estados	1.362	15.574.605	0,008	0,20 (0,19 - 0,22)	<0,001

SP - São Paulo; PE - Pernambuco; AL - Alagoas

*Excluídos os dados ausentes e/ou ignorados

Em relação aos padrões temporais da mortalidade por esquistossomose. A taxa de mortalidade bruta na população geral apresentou tendência temporal estável como causa associada (APC = 0,1; p -valor = 0,1). Padrão semelhante pode ser observado quando verificada a tendência temporal por regiões de residência, em que todas as regiões de residência foram verificadas tendências estáveis. Contudo, vale destacar que no período de 1999 a 2016 na região Nordeste, foi verificado padrão crescente de mortalidade, com aumento percentual anual de 1,5 (p -valor <0,01) e tendência estável para o período completo (AAPC = 0,03; p -valor = 0,1) (**Tabela 2**).

Foi observado padrão temporal decrescente e estável no período completo relacionados ao sexo masculino. Além disso, observou-se tendências estáveis para o sexo feminino entre os anos de entre 2016 a 2018 para causas associadas. No entanto, entre os anos de 1999 a 2006, houve padrão crescente da taxa de mortalidade com variação percentual anual média de 1,3 (p -valor <0,01).

Referente à faixa etária, para quase todas as idades foram verificadas tendências decrescentes. Entretanto, para pessoas que morreram com 10 a 19 ou com 60 anos ou mais, foi verificado padrão temporal de estabilidade (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Análise da tendência temporal das taxas de mortalidade por esquistossomose no Brasil entre 1999 a 2018.

Indicadores/Variáveis	Período	APC (CI 95%)	Tendência
Brasil			
Causas associadas	1999 - 2018	0,1 (-0,7 a 0,9)	Estável
Regiões			
Norte	1999 - 2018	-3,0 (-10 a 5)	Estável
Nordeste	1999 - 2016	1,5* (0,2 a 2,9)	Crescente
	2016 - 2018	-12,2 (-39,7 a 27,7)	Estável
Sudeste	1999 - 2018	-1,1 (-2,3 a 0,2)	Estável
Sul	1999 - 2018	-1,5 (-4,7 a 1,9)	Estável
Centro – Oeste	1999 - 2018	-3,1 (-7,1 a 1)	Estável
Proporção de municípios com óbitos			
	1999 - 2018	-0,03* (-0,1 a 0)	Decrescente
Sexo			
Masculino	1999 - 2018	-0,5 (-1,5 a 0,5)	Estável
Feminino	1999 - 2016	1,3* (0,6 a 2)	Crescente
	2016 - 2018	-14,1 (-29,5 a 4,5)	Estável
Faixa etária			
0 - 9 anos	1999 - 2018	-0,4 (-3,2 a 2,5)	Decrescente
10 - 19 anos	1999 - 2018	1,4 (-4,4 a 7,5)	Estável
20 - 39 anos	1999 - 2018	-6,7* (-8,5 a -4,9)	Decrescente
40 - 59 anos	1999 - 2018	-4,0* (-5,2 a -2,7)	Decrescente
≥ 60 anos	1999 - 2018	-0,4 (-1,2 a 0,5)	Estável
Média de idade ao morrer			
Causas associadas	1999 - 2018	0,8* (0,7 a 0,9)	Crescente

*p-valor <0,05

Em relação às causas associadas de morte por esquistossomose, foram identificados maiores percentuais das doenças do aparelho digestivo, principalmente aquelas que envolvem comprometimento hepático. A maioria dessas causas pode ser considerada terminal. Destaca-se as doenças do aparelho digestivo não especificadas (K92 – 13,51% dos óbitos) e as doenças hepáticas não especificadas (K76 - 11,28%). Evidencia-se também as menções de choque (R57 - 8,9%) e varizes esofagianas (I85 - 8,1%), seguidas pelas categorias de fibrose e cirrose hepática (K74 - 7,85%) e insuficiência hepática (K72 - 7,79%) (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Identificação e frequência das causas associadas de morte nas declarações de óbito por esquistossomose no Brasil (1999 a 2018).

Causas associadas de morte (CID-10) *	N	%
Outras doenças do aparelho digestivo (K92)	3873	13,51
Outras doenças do fígado (K76)	3234	11,28
Choque não classificado em outra parte (R57)	2550	8,9
Varizes esofagianas (I85)	2321	8,1
Fibrose e cirrose hepáticas (K74)	2251	7,85
Insuficiência hepática não classificada em outra parte (K72)	2234	7,79
Outras septicemias (A41)	1179	4,11
Outros sintomas e sinais gerais (R68)	974	3,4
Insuficiência respiratória não classificada em outra parte (J96)	711	2,48
Outros sintomas e sinais relativos aos aparelhos circulatório e respiratório (R09)	632	2,2
Hipertensão essencial (primária) (I10)	489	1,71
Diabetes mellitus não especificada (E14)	442	1,54
Peritonite (K65)	434	1,51
Ascite (R18)	423	1,48
Pneumonia por micro-organismo não especificada (J18)	405	1,41
Insuficiência cardíaca (I50)	348	1,21
Insuficiência renal aguda (N17)	315	1,1
Outras anemias (D64)	310	1,08
Outros transtornos respiratórios (J98)	252	0,88
Insuficiência renal não especificada (N19)	229	0,8
Reação anormal em paciente ou complicação tardia, causadas por intervenção cirúrgica e por outros atos cirúrgicos, sem menção de acidente durante a intervenção. (Y83)	200	0,7
Outras formas de doença cardíaca pulmonar (I27)	196	0,67
Edema pulmonar, não especificado de outra forma (J81)	187	0,65
Insuficiência renal crônica (N18)	168	0,59
Desnutrição proteico-calórica não especificada (E46)	163	0,57
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool (F10)	162	0,57
Hepatomegalia e esplenomegalia não classificados em outra parte (R16)	146	0,51
Hemorragia não classificada em outra parte (R58)	146	0,51
Outros transtornos do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico (E87)	139	0,48
Anemia aguda pós-hemorrágica (D62)	120	0,42
Complicações de cardiopatias e doenças cardíacas mal definidas (I51)	110	0,38
Outras causas associadas de morte	3321	11,59
Total	28,664	100,00

*Excluídas as menções de esquistossomose

Quando consideradas as causas básicas de óbitos, nas quais a esquistossomose foi incluída como causa associada, foi verificado que as principais causas estiveram concentradas nos capítulos das doenças do aparelho digestivo, envolvendo principalmente o fígado, que somadas

correspondem a 31,02% dos óbitos. Apesar disso, merecem destaque as menções de: doença hepática alcoólica (K70 - 7,32%); neoplasia maligna do fígado e dutos biliares intra-hepáticos (C22 - 5,69%); Pneumonia, organismo não especificado (J18 - 5,37); e outras infecções como o somatório de óbitos por hepatites (B16, B17 e B18 - cerca de 6% dos óbitos) (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Identificação e frequência das causas básicas de morte nas declarações de óbito por esquistossomose no Brasil (1999 a 2018).

Causas básicas de morte (CID-10)	N	%
Doença alcoólica do fígado (K70)	305	7.32
Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas (C22)	237	5.69
Pneumonia por micro-organismo não especificada (J18)	224	5.37
Diabetes mellitus não especificada (E14)	197	4.73
Infarto agudo do miocárdio (I21)	163	3.91
Hipertensão essencial (I10)	123	2.95
Outras doenças do fígado (K76)	114	2.74
Hepatite viral crônica (B18)	108	2.59
Cardiomiopatias (I42)	93	2.23
Doença cardíaca hipertensiva (I11)	90	2.16
Insuficiência hepática não classificada em outra parte (K72)	81	1.94
Outras septicemias (A41)	79	1.90
Outros transtornos respiratórios (J98)	78	1.87
Insuficiência cardíaca (I50)	61	1.46
Fibrose e cirrose hepáticas (K74)	58	1.39
Outros transtornos do trato urinário (N39)	51	1.22
Hepatite aguda B (B16)	50	1.20
Peritonite (K65)	50	1.20
Doença de Chagas (B57)	48	1.15
Doença isquêmica crônica do coração (I25)	48	1.15
Outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas (J44)	46	1.10
Outras formas de doença cardíaca pulmonar (I27)	40	0.96
Diarreia e gastroenterite de origem infecciosa presumível (A09)	39	0.94
Complicações de Cardiopatias e Doenças Cardíacas Mal Definidas (I51)	32	0.77
Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico (I64)	32	0.77
Neoplasia maligna de estômago (C16)	31	0.74
Transtornos vasculares do intestino (K55)	31	0.74
Outras doenças cerebrovasculares (I67)	30	0.72
Outras hepatites virais agudas (B17)	29	0.70
Hemorragia intracerebral (I61)	29	0.70
Colelitíase (K80)	28	0.67
Outras causas básicas de morte	1543	37.02
Total	4,168	100.00

Em relação a apresentação clínica da CID-10, a forma predominante nos óbitos registrados foi a esquistossomose causada pelo *Schistosoma mansoni* (esquistossomose intestinal; B65.1 –

60,58%, entre causa básica). Surpreendentemente, foram também registrados óbitos por esquistossomose causados por espécies do parasito não endêmicas no Brasil, como: *Schistosoma haematobium* (esquistossomose urinária; B65.0 - 2,06% entre causas básicas e 0,48 entre causas associadas); e *Schistosoma japonicum* (B65.2 - 0,23% entre causas básicas e 0,23% entre causas associadas) (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Distribuição dos óbitos por esquistossomose como causa básica e associada e de acordo com a apresentação clínica da CID-10 no Brasil (1999 a 2018).

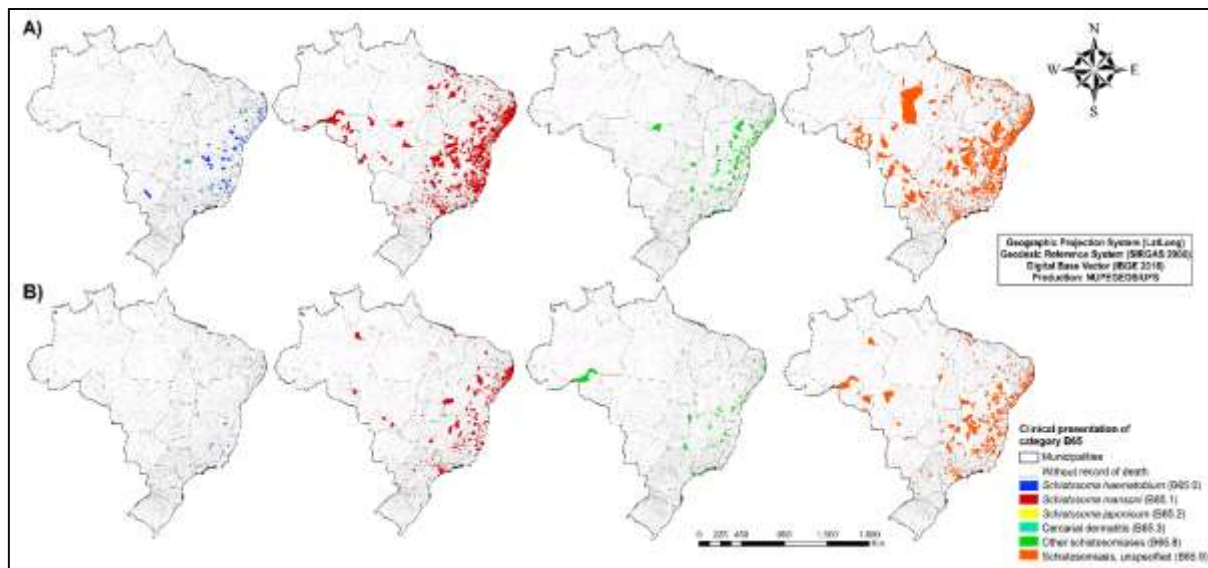
Apresentação clínica (CID-10)	N	%	N	%
	Causa básica		Causas associadas	
Esquistossomose devida ao <i>Schistosoma haematobium</i> (esquistossomose urinária) (B65.0)	211	2,06	20	0,48
Esquistossomose devido ao <i>Schistosoma mansoni</i> (esquistossomose intestinal) (B65.1)	6.210	60,58	2185	52,42
Esquistossomose devida ao <i>Schistosoma japonicum</i> (B65.2)	24	0,23	14	0,34
Dermatite por cercarias (B65.3)	1	0,01	2	0,05
Outras esquistossomoses (B65.8)	400	3,90	156	3,74
Esquistossomose não especificada (B65.9)	3.405	33,22	1791	42,97
Total	10,251	100.00	4,168	100.00

Finalmente, a utilização das ferramentas de análise espacial permitiu identificar que a distribuição da mortalidade por esquistossomose, de acordo com as formas clínicas do CID-10. Essas análises revelaram a formação de aglomerados heterogêneos concentrados principalmente na faixa costeira do país (**Figura 1A e B**). Adicionalmente, quando avalaiçãoa distribuição dos óbitos por causa básica, a maioria dos municípios apresentaram a Esquistossomose não-especificada como principal causa de morte (n = 965 municípios), seguida pela esquistossomose mansoni (n = 922), outras esquistossomoses (n = 197) e esquistossomose urinária (n = 145). Interessantemente, 22 municípios apresentaram óbitos por esquistossomose causada pelo *Schistosoma japonicum* e 1 município apresentou morte devido à dermatite cercariana (**Figure 1A**).

Por outro lado, quando consideradas as causas associadas, os aglomerados espaciais se apresentaram mais concentrados na faixa litorânea das regiões Nordeste e Sudeste do Brasil. Predominou-se como principal causa associada de morte a esquistossomose não-especificada (n = 541 municípios), seguida pela esquistossomose mansoni (n = 363) e outras esquistossomoses (n = 87). Além disso, também houve registros de mortes por esquistossomose

urinária (n = 18), por *Schistosoma japonicum* (n = 14) e dermatite cercariana (n = 2) (**Figura 1B**).

Figura 1 - Distribuição da mortalidade por esquistossomose no Brasil, de acordo com a apresentação clínica da categoria B65, do CID-10: **(A)** Causas básicas de morte; **(B)** Causas associadas de morte.



DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo, de base populacional, a avaliar o perfil epidemiológico e os padrões espaciais e espaço-temporais das causas básicas e associadas dos óbitos por esquistossomose no Brasil, num período de 20 anos. Notavelmente, o presente estudo demonstra que as informações de causas associadas de morte registradas nas declarações de óbito permitiram a reconstrução parcial da história natural e a reconstituição do processo mórbido de determinação da morte por esquistossomose no Brasil (ISHITANI et al., 2017). Além disso, o emprego das metodologias de análise de séries temporais e espaciais permitiram evidenciar de forma mais fidedigna o comportamento da mortalidade dessa doença no país (MARTINS-MELO et al., 2014, 2016; BARBOSA et al., 2017).

As análises dos dados permitiram identificar uma diminuição na mortalidade por esquistossomose no Brasil, com diferentes padrões entre regiões, sexo e grupos de idade. Semelhante a estudos anteriores, observamos padrões decrescentes e maiores taxas de mortalidade por esquistossomose em homens e grupos em idade mais avançada (RESENDES;

SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005; FERREIRA; TABOSA, 2007). Neste contexto, o maior número de mortes em homens é justificado pela maior prevalência da doença neste grupo, indicando padrões específicos do sexo de exposição ao parasito. Em geral, atividades ocupacionais e socioeconômicas são indicadores mais úteis no que diz respeito ao risco de infecção pelo *S. mansoni* (NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014).

Por outro lado, foi observado um declínio mais expressivo da mortalidade entre os homens do que entre as mulheres. Alternativamente, o maior número de óbitos nas faixas etárias mais avançadas pode ser explicado pela natureza crônica da doença, evoluindo para formas clínicas graves e se associando com a ocorrência de comorbidades crônicas mais frequentes em idosos. Em conjunto, isso provavelmente aumenta o risco de óbito pela esquistossomose em faixas etárias mais avançadas (RESENDES; SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005).

O padrão decrescente dos óbitos na maioria das regiões do Brasil pode ser indicativo do maior acesso dos pacientes aos serviços de saúde pública e, principalmente, das ações do PCE. (AMARAL et al., 2006; KATZ, 2018). Além disso, determinantes sociais e diferenças regionais relativas ao número de óbitos por esquistossomose refletem as condições ecológicas, geográficas e socioeconômicas entre as populações (MARTINS-MELO et al., 2014).

A descrição da associação da esquistossomose com outras doenças, independentemente de ser básica ou não, amplia o escopo de conhecimento clínico-epidemiológico da associação de causas relacionadas à mortalidade pela doença. Devido ao aumento da sobrevivência entre os pacientes com esquistossomose nas últimas décadas, houve maior probabilidade de acúmulo de doenças crônicas como diabetes, obesidade, neoplasias e doenças hipertensivas (ARMSTRONG et al., 2013; SINKALA et al., 2016; DRUMOND; MACHADO; SALLES, 2019). Adicionalmente, foram verificadas muitas afecções relacionadas ao aparelho respiratório, seguido do circulatório e renal, podendo ser indicativo de complicações da fase crônica da doença (LAPA et al., 2009; DUARTE et al., 2014; MOCUMBI et al., 2016). Evidenciou-se ainda a presença de elevado número de causas relativas às doenças infecciosas, particularmente as septicemias, hepatites e as pneumonias. Em conjunto, esses achados reforçam a necessidade de avaliação da ocorrência de comorbidades nos pacientes com a esquistossomose, a fim de iniciar a terapêutica adequada e reduzir de óbitos pela doença.

Neste estudo, o número elevado de menções de doenças cardiovasculares, assim como hipertensão e *Diabetes mellitus*, pode ser atribuído à mortalidade crescente nas idades mais avançadas (DUARTE et al., 2014; MOCUMBI et al., 2016). Considerando que atualmente essas são as principais causas de óbito em populações mais idosas, o uso apenas da causa básica da doença não é suficiente para descrever a real situação epidemiológica de uma condição crônica como a esquistossomose (DRUMOND; MACHADO; SALLES, 2019).

Surpreendentemente, houve registro de óbitos por esquistossomose urogenital (causada pelo *S. haematobium*), esquistossomose asiática (pelo *S. japonicum*) e por outras esquistossomoses que inclui as espécies *S. intercalatum*, *S. mattheei* e *S. mekongi*. Contudo, essas espécies de *Schistosoma* são endêmicas dos continentes Africano e Asiático, mas não no Brasil. Desta forma, esses casos relatados no estudo podem indicar a presença de casos importados de pessoas que viajaram para regiões endêmicas e retornaram já infectadas para o Brasil. E pode ser também pela presença de imigrantes ou refugiados advindos de áreas endêmicas para as demais espécies do parasito (WEERAKOON et al., 2015; WHO, 2016, 2017).

Os dados das análises espaciais revelaram que a maioria dos municípios tiveram como principal causa de morte a esquistossomose não especificada (e não a esquistossomose mansônica), principalmente quando a doença se apresentou como causa básica do óbito. A inclusão elevada de óbitos por esquistossomose não especificada deve-se, provavelmente, à subnotificação do diagnóstico preciso da causa do óbito. Adicionalmente, muitos municípios, especialmente das regiões Sudeste e Nordeste, registraram óbitos acometidos por outras esquistossomoses que incluem espécies que não ocorrem ou são pouco estudadas no Brasil (COLLEY et al., 2014).

O número elevado de óbitos por esquistossomose não especificada, pode ser reflexo de falhas no diagnóstico da doença (como subnotificação ou erros de diagnóstico), principalmente nos serviços de saúde pública em que há carência de políticas públicas de investimento em melhoria desses serviços e do atendimento à população. Não obstante, as mortes registradas por dermatites cercariana e o número ainda expressivo de mortes pela esquistossomose mansônica, historicamente endêmica no país, refletem as falhas nas ações de controle da doença, como diagnóstico e tratamento oportunos para redução das complicações clínicas da parasitose (ROLLEMBERG et al., 2015).

Nosso estudo apresenta algumas limitações que merecem ser citadas. Uma vez que utilizamos dados secundários de domínio público, as taxas de mortalidade podem ser ainda subnotificadas, apesar do notável progresso alcançado com o registro dos óbitos pelo SIM no Brasil. Outra limitação importante é a imprecisão das estimativas da população durante os anos intercensitários usado em cálculos de taxas, especialmente estimativas para anos distantes dos anos censitários (2000 e 2010). Finalmente, muitas doenças crônicas afetam principalmente a população idosa, portanto, estudos futuros devem implementar técnicas para avaliar grupos de casos enquanto, simultaneamente, ajustam a faixa etária e/ou outras covariáveis relevantes.

CONCLUSÃO

Em conjunto, os resultados desse estudo reforçam a importância da esquistossomose como grave problema de saúde pública que ainda persiste no Brasil. Apesar da implementação das medidas de controle do PCE, a doença ainda é apresenta alta taxa de mortalidade, sobretudo em municípios das regiões Nordeste e Sudeste. Essas regiões endêmicas com altas taxas de mortalidade são, portanto, áreas prioritárias para investimentos emergenciais em diagnóstico, tratamento e controle da doença. Além disso, devido às condições climáticas, e principalmente às diferenças sociais e econômicas, como educação e saúde, a eliminação da esquistossomose e outras DTN só será possível por meio de investimentos em políticas públicas intersetoriais efetivas que atuem principalmente na educação, saúde e que tenham como foco a redução e melhoria das desigualdades sociais as condições de vida da população brasileira.

Disponibilidade de dados e materiais

Os conjuntos de dados analisados durante o presente estudo consistiram em todos os óbitos confirmados por esquistossomose entre 1999 e 2018, considerando a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Os dados registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), que embasam os resultados deste estudo, estão disponíveis no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). Os dados ficam à disposição de qualquer pessoa para acessá-los sem a necessidade de solicitação de qualquer órgão responsável. Para a construção dos mapas de análise espacial, utilizou-se a base cartográfica do Brasil, disponível na base de dados eletrônica do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Aprovação ética e termo de consentimento

Os dados utilizados são de domínio público e sem identificação dos indivíduos. Por esse motivo, o termo de consentimento individual não precisou ser aplicado. Assim, a pesquisa não precisou passar pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos. No entanto, as regras da Convenção de Helsinque foram seguidas.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

Financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Número do processo: 88882.443457/2019-01.

Agradecimentos

Agradecemos ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária da Universidade Federal de Sergipe e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, R. S. et al. An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. suppl 1, p. 79–85, out. 2006.
- ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Using time series analysis in epidemiological studies. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, 2015.
- ARMSTRONG, A. C. et al. Pulmonary Artery Pressure, Gender, Menopause, and Pregnancy in Schistosomiasis-Associated Pulmonary Hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 2, p. 154–159, 2013.
- BARBOSA, V. S. et al. The Geographic Information System applied to study schistosomiasis in Pernambuco. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. 107, p. 1–10, 2017.
- BRASIL, C. F. DE M. C. B. DE C. DE D. **A Declaração de Óbito: documento importante e necessário**. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- BRASIL, M. DA S. S. DE V. E. **Manual de procedimentos do sistema de informações sobre mortalidade**. 1ª ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.
- COLLEY, D. G. et al. Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 383, n. 9936, p. 2253–2264, 2014.

DRUMOND, E. F.; MACHADO, C. J.; SALLES, P. G. O. Análise de confiabilidade da causa básica e associadas de morte. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 21, n. 4, p. 177–182, 2019.

DUARTE, D. B. et al. Renal Function in Hepatosplenic Schistosomiasis – An Assessment of Renal Tubular Disorders. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. e115197, 22 dez. 2014.

FERREIRA, I. L. M.; TABOSA, T. S. P. Mortalidade por esquistossomose no Brasil: 1980-2003. **Revista de Patologia Tropical**, v. 36, n. 1, p. 67–74, 2007.

IBGE, **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home>>. Acesso em: 30 jul. 2020.

ISHITANI, L. H. et al. Qualidade da informação das estatísticas de mortalidade: códigos garbage declarados como causas de morte em Belo Horizonte, 2011-2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. suppl 1, p. 34–45, 2017.

ISHITANI, L. H.; FRANÇA, E. Uso das causas múltiplas de morte em saúde pública. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 10, n. 4, 2001.

KATZ, N. **Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelmintos**. Belo Horizonte, CPqRR: Fundação Oswaldo Cruz, 2018.

LAPA, M. et al. Cardiopulmonary Manifestations of Hepatosplenic Schistosomiasis. **Circulation**, v. 119, n. 11, p. 1518–1523, 2009.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Trends in schistosomiasis-related mortality in Brazil, 2000–2011. **International Journal for Parasitology**, v. 44, n. 14, p. 1055–1062, 2014.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Spatiotemporal Patterns of Schistosomiasis-Related Deaths, Brazil, 2000 – 2011. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 10, p. 1820–1823, 2015.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 2, p. 103–110, 2016.

MOCUMBI, A. et al. Active schistosomiasis, severe hypereosinophilia and rapid progression of chronic endomyocardialendomyocardial fibrosis. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 27, n. 5, p. e4–e6, 2016.

NASCIMENTO, G. L.; OLIVEIRA, M. R. F. Severe forms of schistosomiasis mansoni: epidemiologic and economic impact in Brazil, 2010. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, n. 1, p. 29–36, 2014.

OLIVEIRA, B. Z. et al. Mortalidade feminina por hipertensão: análise por causas múltiplas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 12, n. 4, p. 556–565, 2009.

RESENDES, A. P. C.; SOUZA-SANTOS, R.; BARBOSA, C. S. Internação hospitalar e mortalidade por esquistossomose mansônica no Estado de Pernambuco, Brasil, 1992/2000. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 5, p. 1392–1401, 2005.

ROLLEMBERG, C. V. V. et al. Predicting frequency distribution and influence of sociodemographic and behavioral risk factors of Schistosoma mansoni infection and analysis of co-infection with intestinal parasites. **Geospatial Health**, v. 10, n. 1, p. 13–19, 2015.

SANTO, A. H. Tendência da mortalidade relacionada à doença de chagas, estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: Estudo usando causas múltiplas de morte. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, v. 26, n. 4, p. 299–309, 2009.

SANTO, A. H.; PINHEIRO, C. E. Tabulador de causas múltiplas de morte. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 2, n. 1–2, p. 90–97, 1999.

SIMÕES, T. C.; SENA, R.; MEIRA, K. C. The influence of the age-period-cohort effects on the temporal trend mortality from schistosomiasis in Brazil from 1980 to 2014. **PLOS ONE**, v. 15, n. 4, p. e0231874, 2020.

SINKALA, E. et al. Hepatosplenic schistosomiasis is characterised by high blood markers of translocation, inflammation and fibrosis. **Liver International**, v. 36, n. 1, p. 145–150, 2016.

WEERAKOON, K. G. A. D. et al. Advances in the diagnosis of human schistosomiasis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 4, p. 939–967, 2015.

WHO, World Health Organization. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiases: number of people treated in 2015. **Weekly Epidemiological Record**, v. 91, n. 49, p. 585–600, 2016.

WHO, World Health Organization. **Crossing the billion: lymphatic filariasis, onchocerciasis, schistosomiasis, soil-transmitted helminthiases and trachoma: preventive chemotherapy for neglected tropical diseases**. Geneva, 2017.

WHO, World Health Organization. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems**. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse10/2019/en>>. Acesso em: 30 out. 2020.

CONCLUSÃO



7 CONCLUSÃO

- Em conjunto, os resultados aqui reportados demonstram que, apesar da diminuição da mortalidade por esquistossomose no Brasil, a maioria das regiões e estados apresentaram estabilidade nas tendências de óbitos. Por outro lado, os estados de Sergipe e Bahia apresentaram tendências crescentes nos últimos anos da pesquisa
- Na avaliação por unidade da federação, as maiores razões de chance de mortalidade por esquistossomose foram identificadas nos estados de Pernambuco, Alagoas e Sergipe, os quais, conjuntamente, compreenderam mais óbitos do que todos os demais estados;
- A faixa etária composta majoritariamente por pessoas de 60 anos foi a mais acometida e com maior risco de morte por esquistossomose no país;
- A análise através das causas associadas de morte, permitiram evidenciar que outras espécies causadoras da esquistossomose, e não endêmicas no Brasil, foram bastante frequentes nesse estudo. Além disso, também possível verificar grande número de causas de morte devido a esquistossomose não especificada, sendo indício de falha no diagnóstico da doença.
- As doenças relacionadas ao aparelho digestivo, majoritariamente as desordens hepáticas, foram as principais causas, básicas ou associadas, de óbitos por esquistossomose no país;
- Apesar do declínio da mortalidade por esquistossomose no Brasil, a doença permanece como grave problema de saúde pública. As análises espaciais demonstraram a formação de clusters de risco e a concentração de municípios com altos coeficientes de mortalidade por esquistossomose principalmente em municípios da faixa litorânea da região Nordeste e Sudeste do Brasil.
- O estudo permitiu identificar áreas geográficas prioritárias para o controle da morbimortalidade relacionada à esquistossomose no Brasil e reforçou que o uso de tecnologias do SIG pode ser empregado pelos gestores em saúde no planejamento, monitoramento e avaliação das ações de controle e prevenção da esquistossomose ou outras doenças infecciosas.
- Houve correlação significativa entre indicadores socioeconômicos dos municípios do Brasil e a mortalidade por esquistossomose. Esses achados corroboram a maior prevalência da doença em populações com maior vulnerabilidade social.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do cenário grave e insidioso sobre a esquistossomose no Brasil, reportado pelos achados desse estudo, é necessário aprimoramento das políticas públicas de saúde, a fim de dar suporte às ações de vigilância epidemiológica e ações de controle realizadas nos estados e municípios endêmicos para a doença. Os programas de controle da esquistossomose devem aumentar a cobertura geográfica, intensificar e concentrar esforços para reduzir a transmissão, prevenir formas graves e óbitos e impedir o estabelecimento de esquistossomose em áreas onde ela ainda não é endêmica. Outrossim, são requeridos estudos futuros que reavaliem a evolução temporal da esquistossomose (inerente à morbidade e mortalidade) e a eficiência da implementação de políticas públicas de saúde, para identificar os aspectos epidemiológicos e/ou político-sociais que têm dificultado a redução da positividade, hospitalização e principalmente a mortalidade da doença nas regiões mais afetadas do país.

REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, M. A. C. et al. Mortality Trends for Neglected Tropical Diseases in the State of Sergipe, Brazil, 1980–2013. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 6, n. 1, p. 20, 2017.
- ALVES, R. M. DE A. et al. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 622–628, 2009.
- AMAL K, M.; MAWSON, R. A. Neglected Tropical Diseases: Epidemiology and Global Burden. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 2, n. 3, p. 36, 5 ago. 2017.
- AMARAL, R. S. et al. An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. suppl 1, p. 79–85, 2006.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. **Geographical Analysis**, v. 27, n. 2, p. 93–115, 1995.
- ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Using time series analysis in epidemiological studies. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, 2015.
- ARAÚJO, K. C. G. et al. Análise Espacial dos Focos de *Biomphalaria glabrata* e de casos humanos de esquistossomose em Porto de Galinhas, Pernambuco. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 409 - 418, 2007.
- ARMSTRONG, A. C. et al. Pulmonary Artery Pressure, Gender, Menopause, and Pregnancy in Schistosomiasis-Associated Pulmonary Hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 2, p. 154–159, 2013.
- ASSARÉ, R. K. et al. The spatial distribution of *Schistosoma mansoni* infection in four regions of western Côte d'Ivoire. **Geospatial Health**, v. 10, n. 1, p. 69–79, 3 jun. 2015.
- BAILEY, T. C.; GATRELL, A. C. **Interactive spatial data analysis**. Harlow: Longman, 1995.
- BANERJEE, S. Spatial Data Analysis. **Annual Review of Public Health**, v. 37, n. 1, p. 47–60, 2016.
- BARBOSA, C. S.; ARAÚJO, K. C.; SEVILLA, M. A. A.; MELO, F.; GOMES, E. C. de S.; SOUZA-SANTOS, R. **Current epidemiological status of schistosomiasis in the state of Pernambuco, Brazil**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, Vol. 105, n. 4, p. 549-554, 2010.
- BARBOSA, C. S. et al. The endemisation of schistosomiasis in Porto de Galinhas, Pernambuco, Brazil, 10 years after the first epidemic outbreak. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 7, p. 878-883, 2011.
- BARBOSA, C. S. et al. Morbidity of mansoni schistosomiasis in Pernambuco—Brazil: Analysis on the temporal evolution of deaths, hospital admissions and severe clinical forms (1999–2014). **Acta Tropica**, v. 164, n. 1, p. 10–16, 2016.

BARBOSA, L. G. C.; SILVA, J. P. Esquistossomose e determinantes sociais. **Revista Atenas Higeia: A Iniciação Científica**, v. 1, n. 2, p. 41–45, 2019.

BARBOSA, V. S. et al. Spatial distribution of schistosomiasis and geohelminthiasis cases in the rural areas of Pernambuco, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 5, p. 633–638, 2012.

BARBOSA, V. S. et al. The Geographic Information System applied to study schistosomiasis in Pernambuco. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. 107, p. 1–10, 2017.

BETHONY, J. et al. Soil-transmitted helminth infection: ascaris, trichuriasis and hookworm. **The Lancet**, v. 367, n. 9521, p. 1521–1532, 2006.

BOELAERT, M. et al. The poorest of the poor: A poverty appraisal of households affected by visceral leishmaniasis in Bihar, India. **Tropical Medicine & International Health**, v. 14, n. 6, p. 639–644, 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. **Manual de procedimentos do sistema de informações sobre mortalidade**. 1ª ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Sistemas de Informações Geográficas e Análise Espacial na Saúde Pública**. 2ª ed. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz, 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. Conselho Federal de Medicina. Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. **A Declaração de Óbito: documento importante e necessário**. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 38p. 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Vigilância da esquistossomose mansônica: diretrizes técnicas**. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 146p. 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 741p. 2019.

BRITO, M. I. B. S.; SILVA, M. B. A.; QUININO, L. R. M. Situação epidemiológica e controle da esquistossomose em Pernambuco: estudo descritivo, 2010-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 2, p. 1–11, 2020.

BUSS, P. M.; FILHO, A. P. A Saúde e seus Determinantes Sociais. **Revista de Saúde Coletiva**, v. 17, n. 2, p. 32–36, 2007.

CARDIM, L. L. et al. Análises espaciais na identificação das áreas de risco para a esquistossomose mansônica no município de Lauro de Freitas, Bahia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 5, p. 899–908, 2011.

CARVALHO, O. S. et al. Distribuição espacial de *Biomphalaria glabrata*, *B. straminea* e *B. tenagophila*, hospedeiros intermediários do *Schistosoma mansoni* no Brasil. In: CARVALHO,

O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. (Org.). **Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 347-392, 2008.

CARVALHO, O. S. et al. Distribuição geográfica dos hospedeiros intermediários do *Schistosoma mansoni* nos estados do Paraná, Minas Gerais, Bahia, Pernambuco e Rio Grande do Norte, 2012-2014. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 3, p. 1–9, 2018.

CHEN, Y. New Approaches for Calculating Moran's Index of Spatial Autocorrelation. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, p. e68336, 12 jul. 2013.

COLLEY, D. G. et al. Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 383, n. 9936, p. 2253–2264, 2014.

COSTA, C. S.; ROCHA, A. M.; SILVA, G. S.; JESUS, R. P. F. S.; ALBUQUERQUE, A. C. Programa de Controle da Esquistossomose: avaliação da implantação em três municípios da Zona da Mata de Pernambuco, Brasil. **Saúde em debate**, v. 41, n. spe, p. 229-241, 2017.

COURA, J.; AMARAL, R. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. suppl 1, p. 13–19, ago. 2004.

DATASUS, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa de Controle da Esquistossomose (PCE). **Brasil/Positivos por Região (1995-2017)**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinan/pce/cnv/pcebr.def>. Acesso em: 26 jun. 2020.

DATASUS. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). **Mortalidade por esquistossomose no Brasil/Óbitos por residência (1980-1998)**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt09br.def>. Acesso em: 26 jun. 2020.

DRUMOND, E. F.; MACHADO, C. J.; SALLES, P. G. O. Análise de confiabilidade da causa básica e associadas de morte. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 21, n. 4, p. 177–182, 2019.

DUARTE, D. B. et al. Renal Function in Hepatosplenic Schistosomiasis – An Assessment of Renal Tubular Disorders. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. e115197, 22 dez. 2014.

DUCZMAL, L.; KULLDORFF, M.; HUANG, L. Evaluation of Spatial Scan Statistics for Irregularly Shaped Clusters. **Journal of Computational and Graphical Statistics**, v. 15, n. 2, p. 428–442, 2006.

FENWICK, A; JOURDAN, P. Schistosomiasis elimination by 2020 or 2030?. **International Journal for Parasitology**, v. 46, n. 7, p. 385-388, 2016.

FERREIRA, I. L. M.; TABOSA, T. S. P. Mortalidade por esquistossomose no Brasil: 1980-2003. **Revista de Patologia Tropical**, v. 36, n. 1, p. 67–74, 2007.

GAZZINELLI, A. et al. A research agenda for helminth diseases of humans: social ecology, environmental determinants, and health systems. **Public Library of Science Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n.4, abr. 2012.

GOMES, E. C. S. et al. Risk analysis for occurrences of schistosomiasis in the coastal area of Porto de Galinhas, Pernambuco, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 1–12, 2014.

GOMES, E. C. S. et al. Transmissão urbana da esquistossomose: novo cenário epidemiológico na Zona da Mata de Pernambuco. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 4, p. 822–834, 2016.

GRYSEELS, B. et al. Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 368, n. 9541, p. 1106–1118, 2006.

GUIMARÃES, R. J. P. S. et al. A geoprocessing approach for studying and controlling schistosomiasis in the state of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 4, 2010.

HINO, P.; SANTOS, C. B. DOS; VILLA, T. C. S. Evolução espaço-temporal dos casos de tuberculose em Ribeirão Preto (SP), nos anos de 1998 a 2002. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 6, p. 523–527, 2005.

HOFSTRAAT, K.; VAN BRAKEL, W. H. Social stigma towards neglected tropical diseases: a systematic review. **International Health**, v. 8, n. Suppl 1, p. i53–i70, 2016.

HOTEZ, P. et al. The Neglected Tropical Diseases: The Ancient Afflictions of Stigma and Poverty and the Prospects for their Control and Elimination. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 582, n. 1, p. 23–33, 2006.

HOTEZ, P. J.; ASOJO, O. A.; ADESINA, A. M. Nigéria: “Marco Zero” para as doenças tropicais negligenciadas de alta prevalência. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 7, p. e1600, 2012.

HOTEZ, P. J.; FUJIWARA, R. T. Doenças tropicais negligenciadas no Brasil: uma visão geral e um boletim. **Microbes and Infection**, v. 16, n. 8, p. 601–606, 2014.

HOUWELING, T. A. J. et al. Socioeconomic Inequalities in Neglected Tropical Diseases: A Systematic Review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 5, p. e0004546, 2016

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home>>. Acesso em: 30 jul. 2020.

IPEA. **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada**. Atlas da vulnerabilidade social nos municípios brasileiros. Brasília. 1ª ed. 2015. Disponível em: <http://ivs.ipea.gov.br/index.php/pt>. Acesso em: 18 jul. 2020.

ISHITANI, L. H.; FRANÇA, E. Uso das causas múltiplas de morte em saúde pública. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 10, n. 4, 2001.

ISHITANI, L. H. et al. Qualidade da informação das estatísticas de mortalidade: códigos garbage declarados como causas de morte em Belo Horizonte, 2011-2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. suppl 1, p. 34–45, 2017.

JORGE, M. H. P. M.; LAURENTI, R.; GOTLIEB, S. L. D. Avaliação dos sistemas de

informação em saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Coletiva**, v. 18, n. 1, p. 7–18, 2010.

JUNIOR, C. A. R. et al. Esquistossomose na região Norte do Brasil. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 58, 2017.

KATZ, N. **Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelmintoses**. Belo Horizonte, CPqRR: Fundação Oswaldo Cruz, 2018.

KING, C. H. Parasites and poverty: the case of schistosomiasis. **Acta Tropica**, v. 113, n. 2, p. 95-104, 2010.

KING, C. H. Toward the Elimination of Schistosomiasis. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 2, p. 106–109, 2009.

KULLDORFF, M. et al. A Space–Time Permutation Scan Statistic for Disease Outbreak Detection. **PLoS Medicine**, v. 2, n. 3, p. e59, 2005.

KULLDORFF, M. et al. Evaluating cluster alarms: a space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. **American Journal of Public Health**, v. 88, n. 9, p. 1377–1380, 1998.

KULLDORFF, M. Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. **Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)**, v. 164, n. 1, p. 61–72, 2001.

KULLDORFF, M. Theory and Methods A spatial scan statistic. **Communications in Statistics**, v. 26, n. 6, p. 1481–1496, 1997.

KULLDORFF, M.; NAGARWALLA, N. Spatial disease clusters: Detection and inference. **Statistics in Medicine**, v. 14, n. 8, p. 799–810, 1995.

LAPA, M. et al. Cardiopulmonary Manifestations of Hepatosplenic Schistosomiasis. **Circulation**, v. 119, n. 11, p. 1518–1523, 2009.

LAURENTI, R.; JORGE, M. H. P. M.; GOTLIEB, S. L. D. Estatísticas de mortalidade e seus usos. **RECIIS**, v. 7, n. 2, p. 1–17, 2013.

LENK, E. J. et al. Socioeconomic benefit to individuals of achieving 2020 targets for four neglected tropical diseases controlled/eliminated by innovative and intensified disease management: Human African trypanosomiasis, leprosy, visceral leishmaniasis, Chagas disease. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 3, p. 1–28, 2018.

MACKEY, T. K. et al. Emerging and reemerging neglected tropical diseases: A review of key characteristics, Risk factors, And the policy and innovation environment. **Clin Microbiol Rev**, v. 27, n. 4, p. 949–979, 2014.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Trends in schistosomiasis-related mortality in Brazil, 2000–2011. **International Journal for Parasitology**, v. 44, n. 14, p. 1055–1062, 2014.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Spatiotemporal Patterns of Schistosomiasis-Related Deaths, Brazil, 2000 – 2011. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 10, p. 1820–1823, 2015.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Mortalidade por doenças tropicais negligenciadas no Brasil, 2000–2011. **Bull World Health Organ**. V. 94, p. 103–10, 2016.

MARMOT, M.; BELL, R. Social inequalities in health: A proper concern of epidemiology. **Ann Epidemiology**, v. 26, n. 4, p. 238–240, 2016.

MELO, H. A.; ROSSONI, D. F.; TEODORO, U. Spatial distribution of cutaneous leishmaniasis in the state of Paraná, Brazil. **PLOS ONE**, v. 12, n. 9, p. e0185401, 2017.

MOCUMBI, A. et al. Active schistosomiasis, severe hypereosinophilia and rapid progression of chronic endomyocardialendomyocardial fibrosis. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 27, n. 5, p. e4–e6, 2016.

MORGAN, J. A. T. et al. Origin and diversification of the human parasite *Schistosoma mansoni*. **Molecular Ecology**, v. 14, n. 12, p. 3889–3902, 2005.

NASCIMENTO, G. L.; OLIVEIRA, M. R. F. Severe forms of schistosomiasis mansoni: epidemiologic and economic impact in Brazil, 2010. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, n. 1, p. 29–36, 2014.

NORMANDES, A. P. F.; ZAN, R. A.; MENEGUETTI, D. U. DE O. Panorama epidemiológico da esquistossomose mansônica no estado de Rondônia, Amazônia ocidental, de 2001 a 2006. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 3, n. 3, p. 110, 2014.

NOYA, O. et al. Schistosomiasis in America. In: **Neglected Tropical Diseases - Latin America and the Caribbean**. Viena: Springer, 2015. p. 11–43.

OLIVEIRA, B. Z. et al. Mortalidade feminina por hipertensão: análise por causas múltiplas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 12, n. 4, p. 556–565, 2009.

OLIVEIRA, J. F. et al. Thiosemicarbazones and 4-thiazolidinones indole-based derivatives: Synthesis, evaluation of antiproliferative activity, cell death mechanisms and topoisomerase inhibition assay. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 136, n. 18, p. 305–314, 2017.

PATIL, G. P. et al. Ecosystem Health and Its Measurement at Landscape Scale: Toward the Next Generation of Quantitative Assessments. **Ecosystem Health**, v. 7, n. 4, p. 307–316, 2001.

PAZ, W. S. et al. Spatiotemporal clusters of schistosomiasis mortality and association with social determinants of health in the Northeast region of Brazil (1980–2017). **Acta Tropica**, v. 212, p. 105668, dez. 2020.

PELLON, A. B.; TEIXEIRA, I. **Distribuição Geográfica da esquistossomose mansônica no Brasil**. Rio de Janeiro. Departamento Nacional de Saúde, Divisão Organização Sanitária, 1950.

PEREIRA, F. M. F. et al. Angiografic and pressoric changes determined by splenectomy with left gastric vein ligation in mansoni schistosomiasis. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 26, n. 4, p. 302–308, 2013.

PHILLIPS, D. A. et al. A tale of two neglected tropical infections: using GIS to assess the

spatial and temporal overlap of schistosomiasis and leprosy in a region of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 4, p. 275–280, 2017.

PONCE-TERASHIMA, R. et al. Sources and distribution of surface water fecal contamination and prevalence of schistosomiasis in a Brazilian village. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 10, e3186, 2014.

PORDEUS, L. C. et al. A ocorrência das formas aguda e crônica da esquistossomose mansônica no Brasil no período de 1997 a 2006: uma revisão de literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 17, n. 3, p. 163–175, 2008.

QUEIROZ, B. L. et al. Estimativas do grau de cobertura e da mortalidade adulta (45q15) para as unidades da federação no Brasil entre 1980 e 2010. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. suppl 1, p. 21–33, 2017.

QUININO, L. R. M. et al. Avaliação das atividades de rotina do Programa de Controle da Esquistossomose em municípios da Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, entre 2003 e 2005. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 18, n. 4, p. 335–343, 2009.

RASELLA, D. et al. Assessing the relevance of indicators in tracking social determinants and progress toward equitable population health in Brazil. **Global Health Action**, v. 9, n. 1, 2016.

RESENDES, A. P. C.; SOUZA-SANTOS, R.; BARBOSA, C. S. Internação hospitalar e mortalidade por esquistossomose mansônica no Estado de Pernambuco, Brasil, 1992/2000. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 5, p. 1392–1401, 2005.

REZENDE, E. M. et al. Mortalidade de idosos com desnutrição em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: uma análise multidimensional sob o enfoque de causas múltiplas de morte. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 6, p. 1109–1121, 2010.

ROCHA, T. J. M. et al. Aspectos epidemiológicos e distribuição dos casos de infecção pelo *Schistosoma mansoni* em municípios do Estado de Alagoas, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 7, p. 1–2, 2016.

RODRIGUES, W. P.; GONÇALVES, P. D.; SANTIAGO, P. S. N. Fatores de risco e possíveis causas de Esquistossomose na população residente das margens do riacho de canas em Itapicuru - BA. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 8, p. 1–8, 2019.

ROLLEMBERG, C. V. V. et al. Aspectos epidemiológicos e distribuição geográfica da esquistossomose e geo-helminthos, no Estado de Sergipe, de acordo com os dados do Programa de Controle da Esquistossomose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p. 91-96, 2011.

ROLLEMBERG, C. V. V. et al. Predicting frequency distribution and influence of sociodemographic and behavioral risk factors of *Schistosoma mansoni* infection and analysis of co-infection with intestinal parasites. **Geospatial Health**, v. 10, n. 1, p. 13–19, 2015.

SANTO, A. H. Potencial epidemiológico da utilização das causas múltiplas de morte por meio de suas menções nas declarações de óbito, Brasil, 2003. **Rev Panam Salud Publica**, v. 22, n. 3, p. 178–186, 2007.

SANTO, A. H.; PINHEIRO, C. E. Tabulador de causas múltiplas de morte. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 2, n. 1–2, p. 90–97, 1999.

SANTO, A. H. Tendência da mortalidade relacionada à doença de chagas, estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: Estudo usando causas múltiplas de morte. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, v. 26, n. 4, p. 299–309, 2009.

SANTOS, A. D. et al. Spatial analysis for the identification of risk áreas for schistosomiasis mansoni in the State of Sergipe, Brazil, 2005-2014. **Revista de Patologia Tropical**, v. 45, n. 1, p. 608–615, 2016.

SANTOS, M. B. et al. Spatial analysis of viral hepatitis and schistosomiasis coinfection in an endemic area in Northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 3, p. 383-387, 2017.

SAUCHA, C. V. V.; SILVA, J. A. M. D.; AMORIM, L. B. Basic sanitation conditions in schistosomiasis hyperendemic areas in Pernambuco State, Brazil, 2012. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 24, n. 3, p. 497-506, 2015.

SCHOLTE, R. G. C. et al. Predictive risk mapping of schistosomiasis in Brazil using Bayesian geostatistical models. **Acta Tropica**, v. 132, n. 2–3, p. 57–63, 2014.

SILVA-FILHO, J. D. et al. Detection of schistosomiasis in an area directly affected by the São Francisco River large-scale water transposition project in the Northeast of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 658–665, 2017.

SILVA, A. C. L. et al. Avaliação do impacto das ações do Programa de Controle da Esquistossomose no controle das geo-helminthoses em São João Evangelista, Minas Gerais, Brasil, entre 1997 e 2013. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 8, n. 2, p. 37-44, 2017.

SILVA, J. P.; RAMOS, S. B.; ANDRADE, M. Análise multivariada da esquistossomose no estado de Minas Gerais: análise de componentes principais. **ABCS Health Sciences**, v. 43, n. 2, p. 84–90, 2018.

SILVA, J. P. et al. Doenças negligenciadas em Minas Gerais e determinantes sociais. **Revista Atenas Higeia: A Iniciação Científica**, v. 1, n. 1, p. 1–6, 2019.

SILVEIRA, A. C.; VASCONCELOS, M. DE F. B.; MELO, J. E. M. Mortalidade por esquistossomose no Brasil, 1977-1986. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 23, n. 3, p. 133–140, 1990.

SIMÕES, T. C.; SENA, R.; MEIRA, K. C. The influence of the age-period-cohort effects on the temporal trend mortality from schistosomiasis in Brazil from 1980 to 2014. **PLOS ONE**, v. 15, n. 4, p. e0231874, 2020.

SINKALA, E. et al. Hepatosplenic schistosomiasis is characterised by high blood markers of translocation, inflammation and fibrosis. **Liver International**, v. 36, n. 1, p. 145–150, 2016.

SOUSA, F. C. A. et al. Perfil epidemiológico de doenças negligenciadas de notificação compulsória no Brasil com análise dos investimentos governamentais nessa área. **Research**,

Society and Development, v. 9, n. 1, p. 62911610, 2020.

SOUZA, E. A. et al. Tendências e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada à hanseníase no Estado da Bahia, Nordeste do Brasil, 1999-2014. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 2, p. 191–202, 2018.

SOUZA, F. P. C. et al. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 9, n. 4, p. 300–307, 2011.

SOUZA, R. L. M. et al. Epidemiological aspects of schistosomiasis in area at the southwest of Minas Gerais, Brazil. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 76, p. e1730, 2017.

SOUZA-SANTOS, R.; BARBOSA C. S. Internação hospitalar e mortalidade por esquistossomose mansônica no Estado de Pernambuco, Brasil, 1992/2000. **Caderno de Saúde Pública**, v. 21, n. 5, p. 1392–1401, 2005.

STEINMANN, P. et al. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 7, p. 411–425, 2006.

SUNYOTO, T.; BOELAERT, M.; MEHEUS, F. Understanding the economic impact of leishmaniasis on households in endemic countries: a systematic review. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 17, n. 1, p. 57–69, 2, 2019.

VANZELLA, E.; NASCIMENTO, J. A.; SANTOS, S. R. O envelhecimento, a transição epidemiológica da população brasileira e o impacto nas hospitalizações. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v. 7, n. 1, p. 65–73, 2018.

VIDAL, L. M. et al. Considerações sobre esquistossomose mansônica no município de Jequié, Bahia. **Revista de Patologia Tropical**, v. 40, n. 4, p.367-382, 2011.

WEERAKOON, K. G. A. D. et al. Advances in the diagnosis of human schistosomiasis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 4, p. 939–967, 2015.

WHO. World Health Organization. **Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control**. France: World Heart Federation; World Stroke Organization, 2011.

WHO. World Health Organization. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: number of people treated in 2015. **Weekly Epidemiological Record**, v. 91, n. 49, p. 585–600, 2016.

WHO. World Health Organization. **Crossing the billion**: lymphatic filariasis, onchocerciasis, schistosomiasis, soil-transmitted helminthiasis and trachoma: preventive chemotherapy for neglected tropical diseases. 31 p. 2017.

WHO. World Health Organization. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: number of people treated in 2017. **Weekly Epidemiological Record**, v. 91, n. 49, p. 585–600, 2018.

WHO. World Health Organization. **Cardiovascular diseases (CVDs)**. 2017. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>. Acesso

em: 25 mai. 2020a.

WHO. World Health Organization. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems**. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse10/2019/en>>. Acesso em: 30 out. 2020b.

WOODHALL, D. M. et al. Use of Geospatial Modeling to Predict *Schistosoma mansoni* Prevalence in Nyanza Province, Kenya. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, p. e71635, 2013.

ZHANG, W. Y. et al. Measuring mixing patterns in complex networks by Spearman rank correlation coefficient. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 451, p. 440–450, 2016.

APÊNDICES E ANEXOS



APÊNDICES

Apêndice A – Artigo aceito durante o mestrado - Acta Tropica (Qualis A1)

1. Spatiotemporal clusters of schistosomiasis mortality and association with social determinants of health in the Northeast Region of Brazil (1980-2017)

Acta Tropica 212 (2020) 105668

Contents lists available at ScienceDirect

Acta Tropica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/actatropica




Spatiotemporal clusters of schistosomiasis mortality and association with social determinants of health in the Northeast region of Brazil (1980–2017)

Wandklebson Silva da Paz^{a,b,*}, Dharlilton Soares Gomes^b, Rosália Elen S. Ramos^b, Tatyane Martins Cirilo^b, Israel Gomes A. Santos^c, Caíque Jordan N. Ribeiro^d, Karina Conceição Gomes M. de Araújo^{b,e}, Amélia Maria Ribeiro de Jesus^{a,f}, Allan Dantas dos Santos^g, Márcio Bezerra-Santos^{a,b,e}

^a Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Departamento de Patologia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil
^b Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária, Universidade Federal de Sergipe (PROBP/UFS), São Cristóvão, Sergipe, Brazil
^c Departamento de Biologia, Universidade Estadual de Alagoas, Santana do Ipanema, Alagoas, Brazil
^d Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Sergipe (IFS), São Cristóvão, Sergipe, Brazil
^e Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil
^f Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil
^g Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Sergipe (PPGEN/UFS), São Cristóvão, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords
Schistosoma mansoni
Mortality rate
Spatial analysis
Social determinants in health

ABSTRACT

The Northeast region of Brazil includes the states with the highest prevalence for schistosomiasis mansoni (SM). This study aimed to evaluate the spatiotemporal patterns of SM mortality and to analyze this association with social determinants in health. We conducted an ecological time series study (1980–2017), using spatial analysis tools. Time trend analysis was performed by joinpoint regression. Maps representing mortality rates for SM were constructed and Moran Index was calculated to analyze spatial autocorrelation. A total of 13,720 deaths from SM were reported in this period. The states of Pernambuco (PE) (50.62%) and Alagoas (AL) (22.09%) had the highest mortality percentages. The mortality rate decreased from 1.28 to 0.63 along the time. Although most states showed a stable trend, Sergipe (SE) and Bahia (BA) showed increasing trends in the latest years. Additionally, the spatial analysis showed the concentration of municipalities that presented high risk in the coastal region of the states of PE, AL, SE, and BA. Lastly, mortality rates were correlated with social and educational indicators and hospitalizations for diarrhea. Altogether, these results demonstrate that some states showed stable or increasing trends of SM mortality in the last period of the studied time interval.

1. Introduction

In Brazil, schistosomiasis mansoni (SM), caused by species *Schistosoma mansoni*, are directly associated with biological, demo-

ANEXOS

Anexo A – Modelo da Declaração de Óbito (Ministério da Saúde)

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		Declaração de Óbito N°	
I	Cidade	☐ 1 - País ☐ 2 - Estado	☐ 3 - Município
		☐ 4 - País ☐ 5 - Estado	☐ 6 - Município
II	Município	☐ 7 - País ☐ 8 - Estado	☐ 9 - Município
		☐ 10 - País ☐ 11 - Estado	☐ 12 - Município
III	Tipo de Óbito	☐ 13 - Tipo de Óbito	☐ 14 - Tipo de Óbito
		☐ 15 - Tipo de Óbito	☐ 16 - Tipo de Óbito
IV	Nome do falecido	☐ 17 - Nome do falecido	☐ 18 - Nome do falecido
		☐ 19 - Nome do falecido	☐ 20 - Nome do falecido
V	Nome da mãe	☐ 21 - Nome da mãe	☐ 22 - Nome da mãe
		☐ 23 - Nome da mãe	☐ 24 - Nome da mãe
VI	Data de Nascimento	☐ 25 - Data de Nascimento	☐ 26 - Data de Nascimento
		☐ 27 - Data de Nascimento	☐ 28 - Data de Nascimento
VII	Sexo	☐ 29 - Sexo	☐ 30 - Sexo
		☐ 31 - Sexo	☐ 32 - Sexo
VIII	Racismo	☐ 33 - Racismo	☐ 34 - Racismo
		☐ 35 - Racismo	☐ 36 - Racismo
IX	Local de residência	☐ 37 - Local de residência	☐ 38 - Local de residência
		☐ 39 - Local de residência	☐ 40 - Local de residência
X	Local de ocorrência do óbito	☐ 41 - Local de ocorrência do óbito	☐ 42 - Local de ocorrência do óbito
		☐ 43 - Local de ocorrência do óbito	☐ 44 - Local de ocorrência do óbito
XI	Estabelecimento	☐ 45 - Estabelecimento	☐ 46 - Estabelecimento
		☐ 47 - Estabelecimento	☐ 48 - Estabelecimento
XII	Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (Rua, praça, avenida etc.)	☐ 49 - Endereço da ocorrência	☐ 50 - Endereço da ocorrência
		☐ 51 - Endereço da ocorrência	☐ 52 - Endereço da ocorrência
XIII	Número do estabelecimento	☐ 53 - Número do estabelecimento	☐ 54 - Número do estabelecimento
		☐ 55 - Número do estabelecimento	☐ 56 - Número do estabelecimento
XIV	Município de residência	☐ 57 - Município de residência	☐ 58 - Município de residência
		☐ 59 - Município de residência	☐ 60 - Município de residência
XV	Código	☐ 61 - Código	☐ 62 - Código
		☐ 63 - Código	☐ 64 - Código
XVI	UF	☐ 65 - UF	☐ 66 - UF
		☐ 67 - UF	☐ 68 - UF
XVII	PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO	☐ 69 - PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO	☐ 70 - PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO
		☐ 71 - PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO	☐ 72 - PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO
XVIII	Morte em relação ao parto	☐ 73 - Morte em relação ao parto	☐ 74 - Morte em relação ao parto
		☐ 75 - Morte em relação ao parto	☐ 76 - Morte em relação ao parto
XIX	Tipo de parto	☐ 77 - Tipo de parto	☐ 78 - Tipo de parto
		☐ 79 - Tipo de parto	☐ 80 - Tipo de parto
XX	Pressão arterial	☐ 81 - Pressão arterial	☐ 82 - Pressão arterial
		☐ 83 - Pressão arterial	☐ 84 - Pressão arterial
XXI	Número da Declaração de Nascimento	☐ 85 - Número da Declaração de Nascimento	☐ 86 - Número da Declaração de Nascimento
		☐ 87 - Número da Declaração de Nascimento	☐ 88 - Número da Declaração de Nascimento
XXII	CAUSAS DA MORTE	☐ 89 - CAUSAS DA MORTE	☐ 90 - CAUSAS DA MORTE
		☐ 91 - CAUSAS DA MORTE	☐ 92 - CAUSAS DA MORTE
XXIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 93 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 94 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 95 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 96 - CAUSAS ANTERIORES
XXIV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 97 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 98 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 99 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 100 - CAUSAS ANTERIORES
XXV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 101 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 102 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 103 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 104 - CAUSAS ANTERIORES
XXVI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 105 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 106 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 107 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 108 - CAUSAS ANTERIORES
XXVII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 109 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 110 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 111 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 112 - CAUSAS ANTERIORES
XXVIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 113 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 114 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 115 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 116 - CAUSAS ANTERIORES
XXIX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 117 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 118 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 119 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 120 - CAUSAS ANTERIORES
XXX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 121 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 122 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 123 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 124 - CAUSAS ANTERIORES
XXXI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 125 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 126 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 127 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 128 - CAUSAS ANTERIORES
XXXII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 129 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 130 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 131 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 132 - CAUSAS ANTERIORES
XXXIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 133 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 134 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 135 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 136 - CAUSAS ANTERIORES
XXXIV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 137 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 138 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 139 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 140 - CAUSAS ANTERIORES
XXXV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 141 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 142 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 143 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 144 - CAUSAS ANTERIORES
XXXVI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 145 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 146 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 147 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 148 - CAUSAS ANTERIORES
XXXVII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 149 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 150 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 151 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 152 - CAUSAS ANTERIORES
XXXVIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 153 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 154 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 155 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 156 - CAUSAS ANTERIORES
XXXIX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 157 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 158 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 159 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 160 - CAUSAS ANTERIORES
XL	CAUSAS ANTERIORES	☐ 161 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 162 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 163 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 164 - CAUSAS ANTERIORES
XLI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 165 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 166 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 167 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 168 - CAUSAS ANTERIORES
XLII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 169 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 170 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 171 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 172 - CAUSAS ANTERIORES
XLIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 173 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 174 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 175 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 176 - CAUSAS ANTERIORES
XLIV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 177 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 178 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 179 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 180 - CAUSAS ANTERIORES
XLV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 181 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 182 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 183 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 184 - CAUSAS ANTERIORES
XLVI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 185 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 186 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 187 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 188 - CAUSAS ANTERIORES
XLVII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 189 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 190 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 191 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 192 - CAUSAS ANTERIORES
XLVIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 193 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 194 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 195 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 196 - CAUSAS ANTERIORES
XLIX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 197 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 198 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 199 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 200 - CAUSAS ANTERIORES
L	CAUSAS ANTERIORES	☐ 201 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 202 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 203 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 204 - CAUSAS ANTERIORES
LI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 205 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 206 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 207 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 208 - CAUSAS ANTERIORES
LII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 209 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 210 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 211 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 212 - CAUSAS ANTERIORES
LIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 213 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 214 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 215 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 216 - CAUSAS ANTERIORES
LIV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 217 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 218 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 219 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 220 - CAUSAS ANTERIORES
LV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 221 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 222 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 223 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 224 - CAUSAS ANTERIORES
LVI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 225 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 226 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 227 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 228 - CAUSAS ANTERIORES
LVII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 229 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 230 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 231 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 232 - CAUSAS ANTERIORES
LVIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 233 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 234 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 235 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 236 - CAUSAS ANTERIORES
LIX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 237 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 238 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 239 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 240 - CAUSAS ANTERIORES
LX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 241 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 242 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 243 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 244 - CAUSAS ANTERIORES
LXI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 245 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 246 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 247 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 248 - CAUSAS ANTERIORES
LXII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 249 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 250 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 251 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 252 - CAUSAS ANTERIORES
LXIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 253 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 254 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 255 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 256 - CAUSAS ANTERIORES
LXIV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 257 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 258 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 259 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 260 - CAUSAS ANTERIORES
LXV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 261 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 262 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 263 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 264 - CAUSAS ANTERIORES
LXVI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 265 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 266 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 267 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 268 - CAUSAS ANTERIORES
LXVII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 269 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 270 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 271 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 272 - CAUSAS ANTERIORES
LXVIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 273 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 274 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 275 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 276 - CAUSAS ANTERIORES
LXIX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 277 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 278 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 279 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 280 - CAUSAS ANTERIORES
LXX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 281 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 282 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 283 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 284 - CAUSAS ANTERIORES
LXXI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 285 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 286 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 287 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 288 - CAUSAS ANTERIORES
LXXII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 289 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 290 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 291 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 292 - CAUSAS ANTERIORES
LXXIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 293 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 294 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 295 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 296 - CAUSAS ANTERIORES
LXXIV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 297 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 298 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 299 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 300 - CAUSAS ANTERIORES
LXXV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 301 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 302 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 303 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 304 - CAUSAS ANTERIORES
LXXVI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 305 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 306 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 307 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 308 - CAUSAS ANTERIORES
LXXVII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 309 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 310 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 311 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 312 - CAUSAS ANTERIORES
LXXVIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 313 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 314 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 315 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 316 - CAUSAS ANTERIORES
LXXIX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 317 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 318 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 319 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 320 - CAUSAS ANTERIORES
LXXX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 321 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 322 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 323 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 324 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 325 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 326 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 327 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 328 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 329 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 330 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 331 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 332 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 333 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 334 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 335 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 336 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXIV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 337 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 338 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 339 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 340 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 341 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 342 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 343 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 344 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXVI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 345 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 346 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 347 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 348 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXVII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 349 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 350 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 351 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 352 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXVIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 353 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 354 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 355 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 356 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXIX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 357 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 358 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 359 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 360 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXX	CAUSAS ANTERIORES	☐ 361 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 362 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 363 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 364 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXXI	CAUSAS ANTERIORES	☐ 365 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 366 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 367 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 368 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXXII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 369 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 370 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 371 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 372 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXXIII	CAUSAS ANTERIORES	☐ 373 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 374 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 375 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 376 - CAUSAS ANTERIORES
LXXXXIV	CAUSAS ANTERIORES	☐ 377 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 378 - CAUSAS ANTERIORES
		☐ 379 - CAUSAS ANTERIORES	☐ 380 - CAUSAS ANTERIORES

ANEXO B – Normas de publicação da revista Acta Tropica

TABLE OF CONTENTS

Description

Audience

Impact Factor

Abstracting and Indexing

Editorial Board

Guide for Authors



ISSN:001-706X

DESCRIPTION

Acta Tropica, is an international journal on infectious diseases that covers public health sciences and biomedical research with particular emphasis on topics relevant to human and animal health in the tropics and the subtropics.

Its scope includes the biology of pathogens and vectors, host-parasite relationships, mechanisms of pathogenicity, clinical disease and treatment, and we welcome contributions in basic or applied research in disciplines such as epidemiology, disease ecology, diagnostics, interventions and control, mathematical modeling, public health and social sciences, climate change, parasite and vector taxonomy, host and parasite genomics, biochemistry and immunology and vaccine testing.

Contributions may be in the form of original research papers, review articles, short communications, opinion articles, or letters to the Editors.

Only manuscripts of high scientific significance and innovation will be considered for publication. Manuscripts of minimal international relevance, case reports, and control strategies at very early inconclusive laboratory stages of development will not be considered for publication.

Important Guidelines for Acceptance

Editors and the Editorial Board of *Acta Tropica* provide the following guidelines to help authors prepare manuscripts of high quality that can be considered for publication. Maximize your chances of acceptance by making sure your manuscript: Matches the scientific scope of the journal, presents results that significantly advance science including innovative new approaches, meets quality standards of presentation and literature citation, Demonstrates potential health or biomedical impact.

The above points are critical for publication of original papers. Be aware Editors carefully evaluate initial manuscript submissions and only those meeting the above criteria will be forwarded to review. If reviewed favorably and the authors seriously address all concerns, than chances of acceptance are increased. Review papers, in addition, are expected to carefully synthesize the literature and make recommendations to advance respective scientific fields.

Benefits to authors

We also provide many author benefits, such as free PDFs, a liberal copyright policy, special discounts on Elsevier publications and much more. Please click here for more information on our [author services](#). Please see our [Guide for Authors](#) for information on article submission. If you require any further information or help, please visit our [Support Center](#)

AUDIENCE

• All clinicians and researchers dealing with tropical diseases, including parasitologists, microbiologists, immunologists and epidemiologists

IMPACT FACTOR

• 2019: 2.555 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2020

ABSTRACTING AND INDEXING

BIOSIS Citation Index

Chemical Abstracts
 Current Contents
 Embase
 PubMed/Medline
 Science Citation Index
 Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases
 Helminthological Abstracts
 Tropical Diseases Bulletin
 Veterinary Bulletin
 Ecological Abstracts
 CAB International
 Scopus

EDITORIAL BOARD

Editors-in-Chief

John Beier, Division of Environment & Public Health Department, Public Health Sciences University, University of Miami, Miller School of Medicine, Clinical Research Building, 1150 Northwest 14th Street, Miami, 33136-1015, United States, Fax: +1 305 256 1306

Giovanni Benelli, University of Pisa, Department of Agriculture, Food and Environment, 80 Via del Borghetto, 56124, Pisa, Italy

Norbert W. Brattig, Bernhard Nocht Institute of Tropical Medicine, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359, Hamburg, Germany, Fax: +49 40 42818 400

Felipe Guhl, University of Los Andes Department of Biological Sciences, CRA 1 #18A-12, Building A, Department of Biological Sciences – School of Sciences, Bogotá, Colombia, Fax: +57 1 2841890

Guo-Jing Yang, Hainan Medical University, 571199, Haikou, China

Bianca Zingales, University of São Paulo, 05508-900, São Paulo, Brazil

Editorial Board

R. Abdul-Ghani, Sanaa, Yemen

P. Adler, Clemson, South Carolina, United States

R. Bergquist

K. Berzins, Stockholm, Sweden

F. Bruschi, Pisa, Italy

M. J. Chimbari, Durban, South Africa

A. Córdoba-Aguilar, Ciudad de México, Mexico

J.T. Coulibaly, Abidjan, Cote d'Ivoire

P. Dorny, Gent, Belgium

S. Gabriël, Merelbeke, Belgium

A. Hassanali, Nairobi, Kenya

A. Ito, Asahikawa, Japan

H. Kato, Tochigi, Japan

A. Kumar, Panaji, India

N. Kumar, Coral Gables, Florida, United States

L.R. Leonardo, Manila, Philippines

H. Madsen, Copenhagen, Denmark

F. Maggi, Camerino, Italy

S. Manguin, Montpellier, France

D.P. McManus, Herston, Queensland, Australia

G. Muller, Jerusalem, Israel

D. Otranto, Bari, Italy

R. Pavela, Praha, Czech Republic

M. Qian, Beijing, China

S. Sayasone, Basel, Switzerland

G. Schaub, Bochum, Germany

B. Sripa, Nai Mueang, Thailand

P. Steinmann, Basel, Switzerland

J.R. Stothard, Liverpool, United Kingdom

S.R. Telford, North Grafton, Massachusetts, United States

T. Tripathi, Shillong, India

J. Urbina, Caracas, Venezuela, Bolivarian Republic of

J. Utzinger, Basel, Switzerland

G. Vallejo, Ibagué, Colombia

H. Vatandoost, Tehran, Iran, Islamic Republic of

J. Vontas, Irakleio, Greece

J. Votýpka, Praha, Czech Republic

A. B. B. Wilke, Miami, Florida, United States

R.-D. Xue, St. Augustine, Florida, United States

B. Zhan, Houston, TX, USA

E. Zhioua, Tunis, Tunisia

X.-N. Zhou, Shanghai, China

B. Zimmermann, Bogotá, Colombia

J. Zinsstag, Basel, Switzerland

GUIDE FOR AUTHORS

Your Paper Your Way

We now differentiate between the requirements for new and revised submissions. You may choose to submit your manuscript as a single Word or PDF file to be used in the refereeing process. Only when your paper is at the revision stage, will you be requested to put your paper in to a 'correct format' for acceptance and provide the items required for the publication of your article.

To find out more, please visit the Preparation section below.

INTRODUCTION

Acta Tropica publishes original research papers, short communications, review articles and letter to the editor. Original papers should normally not exceed 10 printed pages including tables and figures. Short communications should not exceed 4 printed pages including tables and figures. Manuscripts must be accompanied by a letter signed by all the authors. Submission of a paper to *Acta Tropica* is understood to imply that it has not previously been published (except in an abstract form), and that it is not being considered for publication elsewhere. The act of submitting a manuscript to *Acta Tropica* carries with it the right to publish the paper. Responsibility for the accuracy of the material in the manuscript, including bibliographic citations, lies entirely with the authors. Letters to the Editor is considered for publication provided it does not contain material that has been submitted or published elsewhere. The text, not including references, must not exceed 1000 words. The letter can have one figure or small table. When a letter refers to an article recently published in *Acta Tropica*, the opportunity for

reply will be given to the authors of the original article. Such a reply will be published along with the letter. Start the letter with "Dear Editor".

Types of Paper

Acta Tropica publishes the following types of papers:

1. *Original research articles*
2. *Short Communications*
3. *Review articles*
4. *Opinion articles*
5. *Letters to the Editor*

Original research articles should report highly significant innovative results not previously published elsewhere. Original articles are limited to 7,000 words per article (all text excluding tables and figure legends).

Short Communications should consist of original results or new methods within the scope of the journal. Short Communications need not be formally structured as full papers, but should give sufficient methods and data necessary for their comprehension. Short Communications are limited to 3,000 words per article (all text excluding tables and figure legends).

Review articles should cover subjects falling within the scope of the journal which are of active current interest. They may be submitted or invited by the Editors in Chief. Review articles should include insightful recommendations for future directions needed for achieving public health impacts. Review articles are limited to 15,000 words per article (all text excluding tables and figure legends).

Opinion articles should include scientifically backed points of view regarding currently relevant, controversial or future-oriented topics pertinent to the scope of Acta Tropica. Note that only outlining recent advances in a given field is not acceptable for an Opinion article for Acta Tropica. Besides stimulating scientific discussion or future research, opinion articles should provide a novel conceptual framework for an old or timely issue. The authors should outline which research directions should be prioritized and highlight specific points explaining why

they should be prioritized in the forthcoming years to achieve public health impact. Opinion articles are limited to 6,000 words per article (all text excluding tables and figure legends).

Letters to the Editor offering comment or useful critique on material published in the journal are welcome. Letters on "hot topics" about parasite and vector biology, ecology, as well as epidemiology, control of infections, and public health are also welcome. Note that Letters to the Editors will also be externally reviewed but the decision to publish submitted letters rests with the Editors in Chief. A goal is to publish constructive letters that will permit an exchange of views which will be of benefit to both the journal and its readers. Letters to the Editor are limited to 2,000 words per article (all text excluding tables and figure legends).

Special Issues

Special issues represent the state of the art and recent advances in the knowledge of selected topics fitting within the scope of *Acta Tropica*. The addressed topics cover basic or applied research on epidemiology, intervention and control of parasitic infections, global health, pathogenicity, innovative technology in diagnostics, biology of pathogens and vectors as well as on advances in the understanding of host-parasite relationships. The original research, review and opinion articles in Special Issues are composed by invited leading scientists in their respective fields and are curated by Guest Editors in cooperation with the Editors in Chief. Inquiries regarding ideas for new Special issues should be addressed to any of the Editors in Chief.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print *Graphical Abstracts/Highlights files* (where applicable) *Supplemental files* (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN**Ethics in publishing**

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly](#)

[Work in Medical Journals](#) and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms [sex and gender](#) should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Declaration of competing interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/ registrations, and grants or other funding. Authors should complete the declaration of competing interest statement using [this template](#) and upload to the submission system at the Attach/Upload Files step. Note: Please do not convert the .docx template to another file type. Author signatures are not required. If there are no interests to declare, please choose the first option in the template. This statement will be published within the article if accepted. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by

the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright- holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Preprints

Please note that [preprints](#) can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Author contributions

For transparency, we encourage authors to submit an author statement file outlining their individual contributions to the paper using the relevant CRediT roles: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Roles/Writing - original draft; Writing - review & editing. Authorship statements should be formatted with the names of authors first and CRediT role(s) following. [More details and an example](#)

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors before submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only before the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the corresponding author: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors after the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. [More information](#).

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must

obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Open access

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

Elsevier Researcher Academy

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to

use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Referees

Authors must send the names, addresses and email addresses of at least 3 potential reviewers for this manuscript meeting the following criteria: They must be experts or active workers in the field; They must not be from the same university; They must not be current or prior mentors or collaborators;

PREPARATION

New submissions

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process.

As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any

format or lay- out that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

Please submit the manuscript with double line spacing and with continuous line numbering.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/ book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Formatting requirements

There are no strict formatting requirements but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, for example Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusions, Artwork and Tables with Captions.

If your article includes any Videos and/or other Supplementary material, this should be included in your initial submission for peer review purposes.

Divide the article into clearly defined sections.

Figures and tables embedded in text

Please ensure the figures and the tables included in the single file are placed next to the relevant text in the manuscript, rather than at the bottom or the top of the file. The corresponding caption should be placed directly below the figure or table.

Peer review

This journal operates a single anonymized review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. Editors are not involved in decisions about papers which they have written themselves or have been written by family members or colleagues or which relate to products or services in which the editor has an interest. Any such submission is subject to all of the journal's usual procedures, with peer review handled independently of the relevant editor and their research groups. [More information on types of peer review.](#)

REVISED SUBMISSIONS

Use of word processing software

Regardless of the file format of the original submission, at revision you must provide us with an editable file of the entire article. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors, you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Please submit the manuscript with double line spacing and with continuous line numbering.

Article structure

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered

1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Theory/calculation

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly, for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

Author names and affiliations. Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Graphical abstract

Please provide, when submitting your article, a graphical abstract. This comprises the title, authors and affiliations, identical to the article itself, a summary of about 25 words, and a pictogram: one figure representative of the work described. Maximum image size: 400 × 600 pixels (h × w, recommended size 200 × 500 pixels). Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. See <https://www.elsevier.com/graphicalabstracts> for examples.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements: Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding. If no funding has been provided for the research, please include the following sentence: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y . In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by $\exp$. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article.

Artwork

Electronic artwork/General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Preferred fonts: Arial (or Helvetica), Times New Roman (or Times), Symbol, Courier.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Indicate per figure if it is a single, 1.5 or 2-column fitting image.
- For Word submissions only, you may still provide figures and their captions, and tables within a single file at the revision stage.
- Please note that individual figure files larger than 10 MB must be provided in separate source files.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Regardless of the application used, when your electronic artwork is finalized, please 'save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings. Embed the font or save the text as 'graphics'.

TIFF (or JPG): Color or grayscale photographs (halftones): always use a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPG): Bitmapped line drawings: use a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale): a minimum of 500 dpi is required.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); the resolution is too low.
- Supply files that are too low in resolution.
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Illustration services

[Elsevier's Author Services](#) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software](#).

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link: <http://open.mendeley.com/use-citation-style/acta-tropica>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/ book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself, they should be arranged according to the following examples:

Reference style

Text: All citations in the text should refer to:

1. *Single author:* the author's name (without initials, unless there is ambiguity) and the year of publication;
2. *Two authors:* both authors' names and the year of publication;
3. *Three or more authors:* first author's name followed by 'et al.' and the year of publication.

Citations may be made directly (or parenthetically). Groups of references can be listed either first alphabetically, then chronologically, or vice versa.

Examples: 'as demonstrated (Allan, 2000a, 2000b, 1999; Allan and Jones, 1999) Or, as demonstrated (Jones, 1999; Allan, 2000) ... Kramer et al. (2010) have recently shown ...'

List: References should be arranged first alphabetically and then further sorted chronologically if necessary. More than one reference from the same author(s) in the same year must be identified by the letters 'a', 'b', 'c', etc., placed after the year of publication.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. Van der Geer, J., Hanraads, J.A.J., Lupton, R.A., 2010. The art of writing a scientific article. *J. Sci. Commun.* 163, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.
2. Reference to a journal publication with an article number:
3. Van der Geer, J., Hanraads, J.A.J., Lupton, R.A., 2018. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 19, e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

1. Strunk Jr., W., White, E.B., 2000. The Elements of Style, fourth ed. Longman, New York.
Reference to a chapter in an edited book:
2. Mettam, G.R., Adams, L.B., 2009. How to prepare an electronic version of your article, in: Jones, B.S., Smith, R.Z. (Eds.), Introduction to the Electronic Age. E-Publishing Inc., New York, pp.281–304.

Reference to a website:

1. Cancer Research UK, 1975. Cancer statistics reports for the UK.
<http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/> (accessed 13 March 2003).
2. Reference to a dataset:
3. [dataset] Oguro, M., Imahiro, S., Saito, S., Nakashizuka, T., 2015. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions. Mendeley Data, v1.
<https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print

version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project. Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#). For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect. In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data in Brief

You have the option of converting any or all parts of your supplementary or additional raw data into a data article published in *Data in Brief*. A data article is a new kind of article that ensures that your data are actively reviewed, curated, formatted, indexed, given a DOI and made publicly available to all upon publication (watch this [video](#) describing the benefits of publishing your data in *Data in Brief*). You are encouraged to submit your data article for *Data in Brief* as an additional item directly alongside the revised version of your manuscript.

If your research article is accepted, your data article will automatically be transferred over to *Data in Brief* where it will be editorially reviewed, published open access and linked to your research article on ScienceDirect. Please note an [open access fee](#) is payable for publication in *Data in Brief*. Full details can be found on the [Data in Brief website](#). Please use [this template](#) to write your *Data in Brief* data article.

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors. If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version.

All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor.

It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Author Services](#). Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>

ANEXO C – Carta ao editor da Acta Tropica

**Universidade Federal de Sergipe****Hospital Universitário****Departamento de Medicina****Laboratório de Biologia Molecular**

Cláudio Batista Street, Sanatório district, Aracaju, Sergipe, Brazil

Telephone: +55 (82) 98169-8354

e-mail: wandklebson.paz@gmail.com

Aracaju, January 26th, 2021.**Cover Letter**

To Editor-in-Chief of Acta Tropica

Dear Editor.

We would like to submit for consideration at Acta Tropica a manuscript entitled “**Population-based, spatiotemporal modeling of social risk factors and mortality from schistosomiasis in Brazil between 1999 and 2018**”. We have selected your journal because our manuscript reports the spatiotemporal dynamics of schistosomiasis-related mortality at the national level in Brazil, using a variety of statistical and spatial methods to assess an extended period of 20 years. Schistosomiasis is still a relevant neglected tropical disease in Latin America, mainly in Brazil. Additionally, we consider this journal one of the most important in tropical medicine, with a high visibility within the scientists and clinicians in this area. Herein, we declare that the content of the referred manuscript represents the original data of the research, with no plagiarism in any part of the work, including the results. In addition, this manuscript was not and is not being considered for publication in another scientific journal. We also emphasize that we are aware of the impossibility of changing the order of authorship and the number of authors of the work after presentation to this journal without a justification being given. Finally, we agree to transfer all copyright for this scientific journal.

Best regards,

Wandklebson Silva da Paz – wandklebson.paz@gmail.com

Malcolm Scott Duthie – malcolm.duthie@hdt.bio

Amélia Ribeiro de Jesus – ameliaribeirodejesus@gmail.com

Karina Conceição Gomes Machado de Araújo – kkkaraujo2006@gmail.com

Allan Dantas dos Santos – allanufs@hotmail.com

Márcio Bezerra-Santos – marciobezerra.ufs@outlook.com

ANEXO D – Normas de publicação da revista The Lancet Infectious Diseases

INFORMATION FOR AUTHORS

The Lancet Infectious Diseases considers any original research contribution that advocates change in or illuminates infectious disease clinical practice and informative reviews on any topic connected with infectious diseases. Because the journal has an international readership from a wide range of specialties, it is vital that articles should be written clearly and should not assume a level of knowledge above that of, say, a reasonably well-read, recently qualified, doctor in training. One way to find out if your article is understandable to those reading outside their immediate field of interest is to show the manuscript to colleagues in other specialties.

If they find it difficult to follow, so will a good proportion of the readership. Wherever possible, figures and good quality photographs (colour or black and white) should be used to supplement and to enhance the text. Further details on the different sections of The Lancet Infectious Diseases, and how to submit to the journal, are provided below. If you require further clarification, the journal's editorial staff will be pleased to help (email infectiousdiseases@lancet.com).

Manuscripts must be solely the work of the author(s) stated, must not have been previously published elsewhere, and must not be under consideration by another journal. The Lancet journals are signatories of the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, issued by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE Recommendations), and to the Committee on Publication Ethics (COPE) code of conduct for editors. We follow COPE's guidelines.

HOW TO SUBMIT YOUR PAPER

Manuscript submission

Manuscript submission to all Lancet journals is free. Manuscripts should be submitted online via the The Lancet Infectious Diseases' online submission and peer review website (known as EM) at www.editorialmanager.com/thelancetid

- Simply log on to EM and follow the onscreen instructions for all submissions
- If you have not used EM before, you will need to register first. In EM, the corresponding author is the person who enters the manuscript details and uploads the submission files
- Inclusion of illustrations (eg, photographs, graphs, diagrams) is a prerequisite for many publication types. Submission of original and editable artwork files is encouraged. Digital photography files should have a resolution of at least 300 dpi and be at least 107 mm wide. Before and after images should be taken with the same intensity, direction, and colour of light.
- In almost all cases, if you have a finished manuscript, you should submit it, rather than contacting The Lancet Infectious Diseases to enquire whether an unseen manuscript is likely to be accepted. Unless you have been asked by the Editor to submit by email, you should use the online system for all types of submission, including Correspondence
- If you have any technical problems or questions, please contact our dedicated customer support:
 1. For the Americas: +1 888 8347287 (09:00 to 17:00 central standard time)
 2. For Asia and Pacific: +81 3 55615032 (09:30 to 17:30 Japan standard time)
 3. For Europe and rest of the world: +44 1865 843577 (08:30 to 17:00 GMT)
 4. For Chinese-speaking customers: +86 10 85208780 (9:00 to 17:30 China standard time)
 5. For Spanish-speaking customers: +34 932 406176 (09:00 to 17:00 GMT)
 6. For French-speaking customers: +33 171 165608 (09:00 to 17:00 GMT)
 7. Email: infectiousdiseases@lancet.com

First submissions to The Lancet Infectious Diseases should include:

1. Covering letter
2. Manuscript including tables and panels
3. Figures
4. Author statement form (see next section)
5. Declaration of interests and source of funding statements (see next section)
6. In-press papers—one copy of each with acceptance letters
7. Protocols and CONSORT details for randomised controlled trials (see Articles)

8. We encourage disclosure of correspondence from other journals and reviewers, if previously submitted, and we might contact relevant editors of such journals
9. Research in context panel, for all primary research Articles

Covering letter

- You should upload your covering letter at the “Enter Comments” stage of the online submission process
- Use the covering letter to explain why your paper should be published in The Lancet Infectious Diseases—the leading international infectious diseases journal—rather than elsewhere
- It is helpful to indicate what could shorten your paper—the full paper can be reviewed and a shorter version published; a table or figure, details of a DNA sequence, or further references, for example, can be published on our website or made available from the authors

STATEMENTS, PERMISSIONS, AND SIGNATURES

Authors and contributors

- Designated authors should meet all four criteria for authorship in the ICMJE Recommendations
- All authors, and all contributors (including medical writers and editors), should specify their individual contributions at the end of the text
- We require that more than one author has verified the underlying data. The contributor’s statement should state who those authors are.
- We encourage collaboration and coauthorship with colleagues in the locations where the research is conducted
- The Lancet Group takes a neutral position with respect to territorial claims in institutional affiliations
- When choosing coauthors, we ask lead authors to be mindful of the benefits of diversity in authorship and to consider inviting coauthors who reflect diversity in every sense, including (but not limited to) background, career-stage, gender, geography, and race

- The Lancet Infectious Diseases will not publish any paper unless we have the signatures of all authors
- We suggest you use the author statement form and upload the signed copy with your submission
- Please include written consent of any cited individual(s) noted in acknowledgments or personal communications
- If a collaborator or study group has been used and they wish to be indexed on PubMed, please provide a separate word document including a table of first initials and surnames of all members

Forms and signatures

For Reviews, Personal Views, Comments, and Correspondence, we require you to upload your forms at submission. For original research (Articles), we will request these forms after peer review. The following signed statements are required

- Authors' contributions
- Conflicts of interest statements (ICMJE forms)
- Statements of role, if any, of medical writer or editor
- Acknowledgments—written consent of cited individual
- Personal communications—written consent of cited individual
- Use of copyright-protected material—signed permission statements from author and publisher

These statements can be scanned and submitted electronically with your submission. Please note that The Lancet journals will accept hand-signed and electronic (typewritten) signatures.

Declaration of interests

A conflict of interest exists when professional judgement concerning a primary interest (such as patients' welfare or validity of research) may be influenced by a secondary interest (such as financial gain). Financial relationships are easily identifiable, but conflicts can also occur because of personal relationships or rivalries, academic competition, or intellectual beliefs. A

conflict can be actual or potential, and full disclosure to the Editor of all relationships is a requisite. Purposeful failure to disclose conflicts is a form of misconduct and might lead to publication of a correction or even to retraction. All submissions to The Lancet Infectious Diseases must include disclosure of all relationships in which there is a potential or actual conflict of interest, even if it not directly relevant to the submitted work. The Editor may use such information as a basis for editorial decisions and will publish all disclosures that authors declare on their conflict of interests form. Agreements between authors and study sponsors that interfere with authors' access to all of a study's data, or that interfere with their ability to analyse and interpret the data and to prepare and publish manuscripts independently, may represent conflicts of interest, and should be avoided. Authors may be required to provide the journal with any such agreements in confidence.

- At the end of the text, under a subheading "Declaration of interests", all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations, even if it does not directly relate to the submitted work. Examples of financial conflicts include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patents or patent applications, and travel grants, all within 3 years of beginning the work submitted. If there are no conflicts of interest, authors should state that none exist
- All authors are required to provide a Conflict of Interest Statement and should complete a standard form, which is available at [https:// www.thelancet.com/for-authors/forms?section=icmje-coi](https://www.thelancet.com/for-authors/forms?section=icmje-coi). The form has been modified by the ICMJE following consultation with authors and editors. Further information is available in a joint ICMJE statement published on July 1, 2010. For more information see Lancet 2009; 374: 1395–96
- For Comment and Reviews, The Lancet Infectious Diseases will not publish if an author, within the past 3 years, and with a relevant company or competitor, has any stocks or shares, equity, a contract of employment, or a named position on a company board; or has been asked by any organisation other than The Lancet Infectious Diseases to write, be named on, or to submit the paper (see Lancet 2004; 363: 2–3)

Role of the funding source

- All sources of funding should be declared as an acknowledgment at the end of the text

- At the end of the Methods section, under a subheading “Role of the funding source”, authors must describe the role of the study sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication
- If there is no Methods section, the role of the funding source should be stated as an acknowledgment. If the funding source had no such involvement, the authors should so state
- All authors should confirm that they had full access to all the data in the study and accept responsibility to submit for publication.

Role of medical writer or editor

- If a medical writer or editor was involved in the creation of your manuscript, we need a signed statement from the corresponding author to include their name and information about funding of this person
- This information should be added to the Acknowledgments or Contributors section
- We require signed statements from any medical writers or editors declaring that they have given permission to be named as an author, as a contributor, or in the Acknowledgments section

Patient and other consents

- Appropriate written consents, permissions, and releases must be obtained where you wish to include any case details, personal information, and/or images of patients or other individuals in The Lancet journals in order to comply with all applicable laws and regulations concerning privacy and/or security of personal information. Studies on patients or volunteers need approval from an ethics committee and informed consent from participants. These should be documented in your paper
- Do not use “blackout” bars or similar devices to anonymise patients in clinical images: if you have taken consent appropriately masking is not needed.
- Since the consent form needs to comply with the relevant legal requirements of your particular jurisdiction, we do not provide sample forms; this is your responsibility. Your affiliated institution should be able to provide an appropriate form

- For the purposes of publishing in The Lancet journals, a consent, permission, or release should include, without limitation, publication in all formats (including print, electronic, and websites), in sublicensed and reprinted versions (including translations), and in other works and products
- To respect your patient's and any other individual's privacy, please do not send signed forms to The Lancet Infectious Diseases. Please instead complete the patient consent section of the Author statements while retaining copies of the signed forms in the event they should be needed
- If consent, permission, or release is made subject to any conditions, The Lancet Infectious Diseases must be made aware in writing of all such conditions before publication
- For more information about our policy, please visit <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/patient-consent>.

TYPES OF ARTICLE AND MANUSCRIPT REQUIREMENTS

Please ensure that anything you submit to The Lancet Infectious Diseases follows the guidelines provided for each article type. For instruction on how to format the text of your paper, including tables, figures, panels, and references, please see our Formatting guidelines.

RED SECTION (ARTICLES)

Articles

- The Lancet Infectious Diseases prioritises reports of original research that are likely to change clinical practice or thinking about a disease
- We invite submission of all clinical trials, whether phase 1, 2, 3, or 4. For phase 1 trials, we especially encourage those of a novel substance for a novel indication, if there is a strong or unexpected beneficial or adverse response, or a novel mechanism of action
- We require the registration of all interventional trials, whether early or late phase, in a primary register that participates in WHO's International Clinical Trial Registry Platform (see Lancet 2007; 369: 1909–11) or in ClinicalTrials.gov, in accord with ICMJE recommendations. We also encourage full public disclosure of the minimum 21-item trial

registration dataset at the time of registration and before recruitment of the first participant (see Lancet 2006; 367: 1631–35). The registry must be independent of for-profit interest

- Reports of trials must conform to CONSORT 2010 guidelines and should be submitted with their protocols
- All reports of randomised trials should include a section entitled Randomisation and masking, within the Methods section. Please refer to The Lancet's formatting guidelines for randomised trials
- Cluster-randomised trials must be reported according to CONSORT extended guidelines
- Randomised trials that report harms must be described according to extended CONSORT guidelines
- Studies of diagnostic accuracy must be reported according to STARD guidelines
- Observational studies (cohort, case-control, or cross-sectional designs) must be reported according to the STROBE statement, and should be submitted with their protocols
- Studies of molecular epidemiology in infectious diseases must be reported according to the STROME-ID statement (see Lancet Inf Dis 2014; 14: 341–52)
- Studies of infection control interventions and outbreak reports of nosocomial infection should be reported according to the ORION statement (see Lancet Inf Dis 2007; 7: 282–88)
- We encourage the registration of all observational studies on a WHO-compliant registry (see Lancet 2010; 375: 348)
- Genetic association studies must be reported according to STREGA guidelines
- Meta-analyses must be reported according to PRISMA guidelines. Please refer to The Lancet's formatting guidelines for systematic reviews and meta-analyses.
- Reports of studies of global health estimates should be reported according to the GATHER statement (see Lancet 2016; 388: e19–23)
- Clinical trials that report interventions using artificial intelligence must be described according to the CONSORT-AI Extension guidelines and their protocols must be described according to the SPIRIT-AI Extension guidelines
- To find reporting guidelines see: <http://www.equatornetwork.org>

All Articles should, as relevant:

Be up to 3500 words (4500 for randomised controlled trials) with 30 references (the word count is for the manuscript text only)

Include an abstract (semistructured summary), with five paragraphs (Background, Methods, Findings, Interpretation, and Funding), not exceeding 250 words. Our electronic submission system will ask you to copy and paste this section at the “Submit Abstract” stage

- For randomised trials, the abstract should adhere to CONSORT extensions: abstracts (see Lancet 2008; 371: 281–83)
- When reporting Kaplan-Meier survival data, at each timepoint, authors must include numbers at risk, and are encouraged to include the number of censored patients.
- For intervention studies, the abstract should include the primary outcome expressed as the difference between groups with a confidence interval on that difference (absolute differences are more useful than relative ones). Secondary outcomes can be included as long as they are clearly marked as secondary and all such outcomes are reported
- Use the recommended international non-proprietary name (rINN) for drug names. Ensure that the dose, route, and frequency of administration of any drug you mention are correct
- Use gene names approved by the Human Gene Organisation. Novel gene sequences should be deposited in a public database (GenBank, EMBL, or DDBJ), and the accession number provided. Authors of microarray papers should include in their submission the information recommended by the MIAME guidelines. Authors should also submit their experimental details to one of the publicly available databases: ArrayExpress or GEO
- Include any necessary additional data as part of your EM submission
- All accepted Articles should include a link to the full study protocol published on the authors’ institutional website (see Lancet 2009; 373: 992 and Lancet 2010; 375: 348)
- We encourage researchers to enrol women and ethnic groups into clinical trials of all phases, and to plan to analyse data by sex and by race
- For all study types, we encourage correct use of the terms sex (when reporting biological factors) and gender (when reporting identity, psychosocial, or cultural factors). Where possible, report the sex and/or gender of study participants, and describe the methods used to determine sex and gender. Separate reporting of data by demographic variables, such as age and sex, facilitates pooling of data for subgroups across studies and should be routine, unless inappropriate. Discuss the influence or association of variables, such as sex and/or gender, on your findings, where appropriate, and the limitations of the data.

Putting research into context

- All research papers (including systematic reviews/metaanalyses) submitted to any journal in The Lancet family must include a panel putting their research into context with previous work in the format outlined below (see Lancet 2014; 384: 2176– 77, for the original rationale). This panel should not contain references. Editors will use this information at the first assessment stage and peer reviewers will be specifically asked to check the content and accuracy
- The Discussion section should contain a full description and discussion of the context. Authors are also invited to either report their own, up-to-date systematic review or cite a recent systematic review of other trials, putting their trial into context of the review

RESEARCH IN CONTEXT

Evidence before this study

This section should include a description of all the evidence that the authors considered before undertaking this study. Authors should briefly state: the sources (databases, journal or book reference lists, etc) searched; the criteria used to include or exclude studies (including the exact start and end dates of the search), which should not be limited to English language publications; the search terms used; the quality (risk of bias) of that evidence; and the pooled estimate derived from metaanalysis of the evidence, if appropriate.

Added value of this study

Authors should describe here how their findings add value to the existing evidence.

Implications of all the available evidence

Authors should state the implications for practice or policy and future research of their study combined with existing evidence. Research in context panels should not contain references; key studies mentioned here should be referenced in the main text.

Data sharing

From September 21, 2020, all submitted research Articles must contain a data sharing statement, to be included at the end of the manuscript. Data sharing statements must include:

- Whether data collected for the study, including individual participant data and a data dictionary defining each field in the set, will be made available to others (“undecided” is not an acceptable answer);
- What data will be made available (deidentified participant data, participant data with identifiers, data dictionary, or other specified data set);
- Whether additional, related documents will be available (eg, study protocol, statistical analysis plan, informed consent form);
- When these data will be available (beginning and end date, or “with publication”, as applicable);
- Where the data will be made available (including complete URLs or email addresses if relevant);
- By what access criteria data will be shared (including with whom, for what types of analyses, by what mechanism – eg, with or without investigator support, after approval of a proposal, with a signed data access agreement - or any additional restrictions).

See table for examples. Clinical trials that begin enrolling participants on or after Jan 1, 2019, must include a data sharing plan in the trial’s registration. If the data sharing plan changes after registration, this should be reflected in the statement submitted and published, and updated in the registry record.

Mendeley Data is a secure online repository for research data, permitting archiving of any file type and assigning a permanent and unique digital object identifier (DOI) so that the files can be easily referenced. If authors wish to share their supporting data, and have not already made alternative arrangements, a Mendeley DOI can be referred to in the data sharing statement.

BLUE SECTION (COMMENT, CORRESPONDENCE, NEWSDESK, MEDIA WATCH, ETC)

Editorial

- Editorials are the voice of The Lancet Infectious Diseases, and are written in-house by the journal's editorial-writing team and signed "The Lancet Infectious Diseases"

Comment

Commentaries may discuss articles in The Lancet Infectious Diseases or in other journals

Commentaries should be up to 750 words and have up to ten references

The place to respond to something we have published is in our Correspondence section

See Conflicts of Interest guidelines

Correspondence

- Letters should be written in response to previous content published in The Lancet Infectious Diseases
- Letters for publication in the print journal must reach us within 6 weeks of publication of the original item and should be no longer than 400 words
- Only one table or figure is permitted, and there should be no more than five references and five authors
- All accepted letters are edited, and proofs will be sent out to authors before publication

Newsdesk

Most of the writers of Newsdesk articles are professional journalists, but an important event in your country that might be of wider interest can be brought to the attention of our Newsdesk editors via infectiousdiseases@lancet.com

Media Watch

Readers with an interest in contributing book, film, TV, or web reviews should contact the Editor via infectiousdiseases@lancet.com. In general, these submissions should be between 350 and 400 words

Corrections

Any substantial error in any article published in The Lancet Infectious Diseases should be corrected as soon as possible. Blame is not apportioned; the important thing is to set the record straight

The Lancet journals have a policy for types of errors that we do and do not correct. We will always correct any error affecting a non-proprietary drug name, dose, or unit, any numerical error in the results, or any factual error in interpretation of results

Green section (Reviews, Historical Reviews, Personal Views, Grand Rounds, Clinical Pictures, etc)

From July 1, 2015, papers submitted for the Green section of the journal will be eligible only for online publication, with the exception of Clinical Pictures (see Lancet Inf Dis 2015; 15: 760)

Reviews

Reviews may be commissioned or submitted unsolicited, although in the latter case it would be wise to send the Editor a one-page outline first (infectiousdiseases@lancet.com) to ensure that a review on the same subject has not already been commissioned. If you have already written the paper, please submit it for consideration via our online system

Complete transparency about the choice of material included is important to any Review paper. Therefore, all Reviews should include a brief section entitled “Search strategy and selection criteria” stating the sources (including databases, MeSH and free text search terms and filters, and reference lists from journals or books) of the material covered, and the criteria used to include or exclude studies. Citations to papers published in non-peerreviewed supplements are

discouraged. Since these papers should be comprehensive, we encourage citation of publications in nonEnglish languages. An example is shown below:

Search strategy and selection criteria

References for this review were identified through searches of PubMed for articles published from January, 1971, to June, 2019, by use of the terms “Guillain-Barré syndrome”, “influenza”, “H1N1”, “immunization”, and “vaccination”. Relevant articles published between 1918 and 1920 were identified through searches in the authors’ personal files, in Google Scholar, and Springer Online Archives Collection. Articles resulting from these searches and relevant references cited in those articles were reviewed. Articles published in English, French, and German were included.

Systematic reviews that do not include meta-analysis will be considered under the Review heading and must be reported according to the PRISMA guidelines

Reviews should be 4500 words, with a maximum of 150 references. A 150-word unstructured summary should be included. These papers should include about five illustrations to aid the reader

Historical Reviews

These should follow the same rules and guidelines as for Reviews, but should cover the chronological developments in an important or interesting area of infectious diseases

Personal Views

- These should be around 1500–3000 words in length, with a maximum of 75 references
- These opinion pieces are thought provoking essays on an infection-related subject and must be prepared in a similar way to a Review article
- Unsolicited contributions are welcome, but it is best to contact the Editor (infectiousdiseases@lancet.com) before submission to ensure that the proposed topic is suitable for the journal

Grand Rounds

- These use a brief case report as the starting point for a review of the patient's diagnosis. Rather than rarity, we are looking for single cases that address common problems and evidence-based review of the implications of the case
- The case report part of the text should be no longer than 800 words and the review part no longer than 3000. Up to 75 references are allowed
- Consent for publication in print and electronically must be obtained from the patient or, if this is not possible, the next of kin before submission. See Patient and other consents

Clinical Pictures

- The ideal Clinical Picture provides visual information that will be useful to other clinicians
- Clinical Pictures should be interesting, educational, and respectful of the patient. The Lancet Infectious Diseases is less interested in pictures that simply illustrate an extreme example of a medical condition
- Authors must obtain signed informed consent for publication (see Patient and other consents). Do not use "blackout" bars or similar devices to anonymise patients: if you have taken consent appropriately, masking is not necessary
- Use no more than 300 words, with no references

Commissions

Topics for The Lancet Infectious Diseases Commissions are selected by our editors, who work with academic partners to identify the most pressing issues in science, medicine, and global health with the aim of producing recommendations to change public policy or improve practice. Projects usually last 2–3 years, and author groups will represent a broad range of international expertise. All The Lancet Infectious Diseases Commissions are academic publications and are subject to the same rigorous peer review process as all other research papers published in our journals. The Lancet Infectious Diseases does not provide direct financial support to Commissioners for the research or writing of the reports. Funding is sought directly by authors, with oversight from our editors.

FORMATTING GUIDELINES

Language

Manuscripts should be submitted in English. Authors writing in Chinese, Portuguese, or Spanish may wish to use the Webshop (<http://webshop.elsevier.com/languageservices>) to provide an English translation of their manuscript for submission

Title page

A brief title, author name(s), preferred degree (one only), affiliation(s), and full address(es) of the authors must be included. The name and address of the corresponding author should be separately and clearly indicated with email and telephone details

Formatting of text

- Type a single space at the end of each sentence
- Do not use bold face for emphasis within text
- We use a comma before the final “and” or “or” in a list of items
- Type decimal points midline (ie, 23·4, not 23.4). To create a midline decimal on a PC: hold down ALT key and type 0183 on the number pad, or on a Mac: ALT shift 9
- Numbers one to ten are written out in words unless they are used as a unit of measurement, except in figures and tables
- Use single hard-returns to separate paragraphs. Do not use tabs or indents to start a paragraph
- Do not use the automated features of your software, such as hyphenation, endnotes, headers, or footers (especially for references). You can use page numbering
- Guidelines on formatting tables are available in the artwork guidelines

References

- Cite references in the text sequentially in the Vancouver numbering style, as a superscripted number after any punctuation mark. For example: “...as reported by Saito and colleagues.¹⁵”

- Two references are cited separated by a comma, with no space. Three or more consecutive references are given as a range with an en rule. To create an en rule on a PC: hold down CTRL key and minus sign on the number pad, or on a Mac: ALT hyphen
- References in tables, figures, and panels should be in numerical order according to where the item is cited in the text
- Here is an example for a journal reference (note the use of tab, bold, italic, and the en rule or “long” hyphen): “...15[tab]Saito N, Ebara S, Ohotsuka K, Kumeta J, Takaoka K. Natural history of scoliosis in spastic cerebral palsy. Lancet 1998; 351: 1687–[en rule]92.”
- Give any subpart to the title of the article. Journal names are abbreviated in their standard form as in Index Medicus
- If there are six authors or fewer, give all six in the form: surname space initials comma
- If there are seven or more give the first three in the same way, followed by et al
- For a book, give any editors and the publisher, the city of publication, and year of publication
- For a chapter or section of a book, also give the authors and title of the section, and the page numbers
- For online material, please cite the URL, together with the date you accessed the website
- Online journal articles can be cited using the DOI number
- Do not put references in the Summary

Figures

Our in-house illustrators redraw most figures into Lancet style. The quality of the files we receive from authors has a direct effect on the accuracy and time taken to prepare figures that are suitable for publication. We have different criteria for photographic and illustrative files, the following notes are a summary of our ideal requirements, but a detailed description is in the artwork guidelines

- For images (photographs or photographic images) that are used as part of illustration or image composite figures we require a file that is no less than 300 dpi when set at its final printed size. Ideal file formats are TIF or JPG
- For trial profiles, study profiles, and CONSORT diagrams, please supply as an editable flow diagram in Word (.doc) or PowerPoint (.ppt) file
- For illustrations (all non-photographic line-work and general drawing) we require editable vector files that contain selectable geometry and fonts (editable text). The editability of files

depends on the package they were created in, but as a rule we would prefer to receive any of the following: Adobe Illustrator (.ai) file; Adobe Illustrator or generic .eps files exported from a graphics program; vector-based PDF, PowerPoint, or Word file; or SVG file. If authors are unable to supply files in any these formats, our in-house illustrators can offer guidance on whether it is more economical to export or convert the file into another format, or to redraw from scratch. When files are exported to eps files, we would prefer text to be exported “as text” rather than “as objects”, which is especially crucial for files such as forest plots in which there is a lot of text

- If your figures are annotated, please supply two copies of each of these figures as separate files (one annotated copy and one nonannotated and editable copy). Our in-house illustrators will annotate according to journal style using the annotated figures as a guide. For multi-part figures, please supply the individual parts as well as a combined version to be used as a guide for our illustrators to recreate the files
- Images that have been published previously should be accompanied by a statement indicating permission to reproduce the image. If required, further assistance can be obtained from the editorial team. If you have used previously published images, you must obtain permission from the copyright holder of the paper, which might be the authors or the publisher. If all the figures are your own and have not been published before, then this requirement does not apply

GUIDELINES FOR SUPPLEMENTARY MATERIAL

All material should be submitted as one PDF (with numbered pages) with the paper and will be peer reviewed. Material will be published at the discretion of The Lancet journals’ editors. For clinical trials, we encourage authors to include a copy of the study protocol. All material should be provided in English.

Text

- Main heading for the web extra material should be in 12 point Times New Roman font **BOLD**
- Text should be in 10 point Times New Roman font, single spaced
- Headings should be in 10 point **BOLD**

Tables

- Main table heading should be in 10 point Times New Roman font BOLD
- Legends should be in 10 point, single spaced
- Tables should be in 8 point Times New Roman font, single spaced
- Headings within tables should be in 8 point BOLD

Data

- Numbers in text and tables should always be provided if % is shown
- Means should be accompanied by SDs, and medians by IQR
- p values should be given to two significant figures, unless $p < 0.0001$

Drug names

- Recommended international non-proprietary name (rINN) is required
- We encourage use of neuroscience-based nomenclature for psychotropic drugs

References

- Vancouver style—eg, —Smith A, Jones B, Clements S. Clinical transplantation of tissue-engineered airway. *Lancet* 2008; 372: 1201–09. —Hourigan P. Ankle injuries. In: Chan D, ed. *Sports medicine*. London: Elsevier, 2008: 230–47.
- Numbered in order of mention in Webappendix and numbered separately from references in the full paper

Figures

- All images must have a minimum resolution of 300 dpi, width 107 mm
- Main figure heading should be in 10 point Times New Roman font BOLD
- Legends should be in 10 point, single spaced

Audio/video material

- The paper to which the audio or video clip relates should be mentioned in the recording
- Audio clip and video files should be accompanied with brief text explaining the content of the audio, names of interviewers/ interviewees, date of recording, and place of recording if relevant
- Written consent from all parties must be supplied at submission

Audio

- Audio material submitted as an mp3 file, no larger than 50 Mb
- Your paper may be selected for a podcast. If so, the Web Editor will contact you to arrange a pre-recorded interview to discuss your paper. For more information, see Audio

Video

- Video material should be submitted in .mp4 format with aspect ratio of 16:9, and be no larger than 50 Mb
- We welcome your videos and invite you to submit any video material (reports, interviews, scans, imaging) for consideration in the online journal. Please ensure that all those featured in the video have given permission for publication (see also the previous section on Patient and other consents)
- All video files can be submitted alongside your article in EM

DISCLOSURE OF RESULTS BEFORE PUBLICATION

- Presentation of data at a scientific meeting, as a poster, abstract, orally, on a CD, or as an abstract on the web, or on a preprint server does not conflict with submission to the Lancet journals. As a member journal of the International Committee for Medical Journal Editors, The Lancet Infectious Diseases does not regard results that are posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides as a previous publication, if the results are presented in the form of a brief structured abstract or table
- The Lancet journals operate an embargo system, whereby journalists are given access to papers and press releases ahead of publication, allowing them a protected window to develop their stories. We believe that this window can help encourage balanced and accurate

coverage of peer-reviewed scientific and medical research to inform public debate. As such, we ask that authors and their institutions refrain from actively seeking media attention for articles that have been submitted to The Lancet Infectious Diseases or that are available as a preprint. The important steps of thorough peer review and experienced editorial scrutiny and guidance, together with putting research findings into a wider context and highlighting implications for clinical practice, will make the final published paper in The Lancet Infectious Diseases very different to the submitted or preprint version. Coverage that results from pre-publication communication can impact media interest at the time of publication and our ability to support responsible journalism

- For more information on Preprints with The Lancet, please see www.thelancet.com/preprints. For additional questions regarding media, please contact pressoffice@lancet.com

FAST-TRACK PUBLICATION

- All Articles judged eligible for consideration by the journal's staff will be peer-reviewed within 72 h and, if accepted, published in 4–8 weeks
- All accepted Articles will be published online (Online First Publication) before appearing in the print journal
- The online article does not differ from the version subsequently published in print and is citable by the DOI assigned at the time of online publication
- All other manuscripts will be peer-reviewed via our standard process
- See Articles section for manuscript requirements Online First publication
- The Lancet Infectious Diseases increasingly publishes articles online ahead of print publication. You will be informed at least a week in advance of the

ONLINE FIRST PUBLICATION DATE

- The online article is identical to the version subsequently published in the print journal, and is citable by the DOI assigned at the time of online publication

HOW THE LANCET INFECTIOUS DISEASES HANDLES YOUR PAPER

Acknowledgment

Receipt of your paper will be acknowledged by an email containing a reference number, which should be used in all future communications

Checking for plagiarism, duplicate publication, and text recycling

All Reviews, Personal Views, and similar non-research material that we are interested in publishing will be checked by editors using CrossCheck (see Lancet 2011; 377: 281–82). We expect that such papers are written in a way that offers new thinking without recycling previously published text

Peer review

- Every Article, Review, Historical Review, Personal View, or Grand Round published in The Lancet Infectious Diseases has been peer reviewed. Occasional contributions (eg, commentaries) are accepted without peer review
- On submission to The Lancet Infectious Diseases, your report will first be read by one or more of the journal's staff of physicians and scientists. This is an important feature of our selection process that many papers are turned away on the basis of in-house assessment alone. That decision will be communicated quickly
- Research papers and most other types of paper that receive positive in-house reviews are followed by peer review by at least three reviewers. You will receive notification of which editor is handling the peer review of your paper

Decision

- Submissions that survive in-house and peer review might be referred back to authors for revision. This is an invitation to present the best possible paper for further scrutiny by the journal; it is not an acceptance
- Authors should give priority to such revisions; the journal will reciprocate by making a final decision quickly

- Two copies of the revised version should be sent back, one of which should be highlighted to show where changes have been made. Detailed responses to reviewers' comments, in a covering letter, are also necessary

The Lancet journals and other Elsevier journals

If your paper is rejected by The Lancet Infectious Diseases, we might judge it suitable to pass to other editors in the Lancetgroup for consideration, or to editors of other relevant journals within Elsevier's portfolio

Appeals

- Sometimes editors make mistakes. When we do, we like to hear about them. If an author believes that an editor has made an error in declining a paper, we welcome an appeal. In your appeal letter, which should be sent to infectiousdiseases@lancet.com, please state why you think the decision is mistaken, and set out your specific responses to any peer reviewers' comments if those seem to have been the main cause of rejection
- At least two editors will decide whether to invite a revised manuscript and whether re-review, or otherwise is indicated

Proofs

- The Lancet journals employ highly skilled Assistant Editors, and it is likely that your paper will be substantially edited after acceptance to ensure that it is accurate, clear, and understandable to a wide readership
- All figures will be redrawn into The Lancet Infectious Diseases style by our in-house illustrators
- You will receive a proof from an Assistant Editor. That proof should be corrected and returned within 48 h

Editorial research

- We are keen to better understand and improve editorial conduct, decision making, and issues related to peer review. Therefore, we occasionally take part in or conduct editorial research. Your submitted paper might be used in such research. If you do not want your paper entered into such a study, please let us know in your covering letter. Your decision to take part or not will have no effect on the editorial decision on your paper

OPEN ACCESS AND FUNDING

Open access

- The Lancet journals are committed to support authors in making their research publicly and freely available. The editors encourage all authors to post their peer-reviewed, accepted article on their personal or institutional websites any time after publication in print or online. Your document should indicate the article's citation and a link to the published article on The Lancet website.
- For submissions of research articles from April 1, 2013, funded by Versus Arthritis, British Heart Foundation, Cancer Research UK, UK Chief Scientist Office, UK Department of Health UK, UK Department of International Development (DFID), Dunhill Medical Trust, Motor Neuron Disease Association, Parkinson's UK, one of the UK Research Councils, Telethon Italy, or Wellcome Trust; for submissions from Jan 1, 2016, funded by WHO (including International Agency for Research on Cancer [IARC]); for submissions from April 1, 2016, funded by Bill & Melinda Gates Foundation; for submissions from May 1, 2016, funded by Breast Cancer Now or Bloodwise; for submissions from July 1, 2016, funded by Worldwide Cancer Research; for submissions from Jan 1, 2018, funded by the European Centre for Disease Control; for submissions from Dec 1, 2019, funded by European Research Council; and for submissions from Jan 1, 2020, funded by United Nations University, we offer either a "gold" open access choice or a "green" open access solution.
- For the gold open access solution, we offer a choice of creative commons licences (CC BY or CC BY-NC-ND) after payment of an article processing charge of US\$5000. Please check with your funder whether a specific creative commons license is preferred.

- For the green open access solution, authors can deposit the final accepted version of their paper in any repository they choose 6 months after publication. Additionally, for authors who choose the green open access solution we will also make the published paper free to access on our websites 6 months after publication. See below for copyright and reuse information.
- These options will not be applied retrospectively.

NIH Public Access Policy

- To allow authors to comply with the National Institutes of Health (NIH) Public Access Policy, we will deposit accepted articles (final peer-reviewed but unedited version) reporting research that is directly funded by NIH to PubMed Central no later than 12 months after publication. For authors who are NIH employees (but not for those with just NIH funding), any peer-reviewed accepted article of any type will be deposited by us in PubMed Central in its unedited format no later than 12 months after publication.

Click [here](#) for Elsevier's agreements with funding bodies.

OMBUDSMAN

For information about what our ombudsman can and cannot investigate, articles about past ombudsmen, and how to contact the current ombudsman see <https://www.thelancet.com/ombudsman>.

WHAT HAPPENS AFTER PUBLICATION?

Press release

Press releases are issued by The Lancet journals' press office for selected content published in our journals. You will be advised in advance if your paper has been selected for press release. The Lancet journals' media relations team will contact you with detailed instructions about the embargo for your paper, and will provide a draft press release for your comments ahead of the publication date. If your institution would like to issue a press release for your paper, please inform pressoffice@lancet.com.

Author interview

Your paper may be selected for a podcast. If so, the Web Editor will contact you to arrange a pre-recorded interview to discuss your paper. For more information, see Audio.

Offprints and Reprints

Following publication in an issue, the corresponding author will receive, at no cost, a customised Share Link providing 50 days free access to the final published version of an Article or Meta-analysis on ScienceDirect. The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media, for personal use. Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link because their final published version of the article is available as an open access article on ScienceDirect and at www.thelancet.com and can be shared through the article DOI link. Commercial use of Share Links is not allowed under the following situations:

- For commercial gain without a formal agreement with Elsevier. For example, reuse of the full-text of the article, with or without association with bespoke advertising, by providing hosting services to other repositories or to other organisations (including where an otherwise non-commercial site or repository provides a service to other organisations or agencies) or charging fees for document delivery or access
- As an alternative for services already provided directly by The Lancet or by Elsevier. For example, article aggregation, systematic distribution of articles via emails lists or share buttons, posting, indexing, or linking for promotional or marketing activities, by commercial companies for use by their customers or the intended target audiences of such companies (such as, pharmaceutical companies, or health-care professionals or physician-prescribers)

All requests for reprints should be addressed to the Reprints Department in the London office email e.steel@elsevier.com.

Data storage

Authors may be required to provide the raw data for research papers when they are under review and up to 10 years after publication in The Lancet Infectious Diseases.

Copyright and reuse

- Authors will be asked to sign a transfer of copyright agreement, which recognises the common interest that both journal and author(s) have in the protection of copyright. We accept that some authors (eg, government employees in some countries) are unable to transfer copyright. However, such policies do not provide anyone other than The Lancet journals the right to make in any form facsimile copies of the version printed.
- Gold open access articles are published under Creative Commons licensing, which enables authors to retain copyright while allowing others to copy, distribute, and make some uses of their work, provided full credit is given to them as originators. Authors will be offered a choice of two licences (CC BY or CC BY-NC-ND) depending on whether or not they wish to allow commercial reuse of their work and whether or not they wish to allow others to alter their work in the course of its reuse. Authors will be asked to sign an exclusive licence (or non-exclusive licence for government employees) to permit our publisher, Elsevier, to publish the work.
- For Creative Commons licensing see <http://creativecommons.org/licenses/>
- All requests to reproduce or make available anything in the journal—in whole or in part, in electronic or in any other form, including translation—should be made through Elsevier. For more information, please visit <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>.
- For general permissions queries please visit the Permissions Helpdesk Support Center.

Responsible sharing

The Lancet supports responsible sharing. We recognise that authors want to share their papers and we encourage this. Find out how you can share your paper here.

ANEXO D – Carta do Editor da The Lancet Infectious Diseases

**Universidade Federal de Sergipe****Hospital Universitário****Departamento de Medicina****Laboratório de Biologia Molecular**

Cláudio Batista Street, Sanatório district, Aracaju, Sergipe, Brazil

Telephone: +55 (82) 98169-8354

e-mail: wandklebson.paz@gmail.com

Aracaju, January Xth, 2021.**Cover Letter**To Editor-in-Chief of **The Lancet Infectious Diseases**

Dear Editor.

We would like to submit for consideration at Acta Tropica a manuscript entitled “**Basic and associated causes of schistosomiasis-related mortality in Brazil: a 20-year population-based study**”. We have selected your journal because our manuscript reports the temporal and spatial dynamics of schistosomiasis-related mortality through the basic and associated causes of death at the national level in Brazil, using a variety of methodological procedures to evaluate an extended period of 20 years. Schistosomiasis is still a relevant neglected tropical disease in Latin America, mainly in Brazil. Additionally, we consider this journal one of the most important in tropical medicine, with a high visibility within the scientists and clinicians in this area. Herein, we declare that the content of the referred manuscript represents the original data of the research, with no plagiarism in any part of the work, including the results. In addition, this manuscript was not and is not being considered for publication in another scientific journal. We also emphasize that we are aware of the impossibility of changing the order of authorship and the number of authors of the work after presentation to this journal without a justification being given. Finally, we agree to transfer all copyright for this scientific journal.

Best regards,

Wandklebson Silva da Paz – wandklebson.paz@gmail.com