



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

Bianca Vanessa dos Santos Ribeiro

**Dinâmica espaço-temporal da transmissão de
leishmaniose visceral em uma região de alta
endemicidade do Brasil**

**São Cristóvão - Se
2020**

Bianca Vanessa dos Santos Ribeiro

**Dinâmica espaço-temporal da transmissão de leishmaniose
visceral em uma região de alta endemicidade do Brasil**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária da Universidade Federal de Sergipe como requisito final à obtenção do grau de mestre.

Orientadora: Dr.^a Tatiana Rodrigues de Moura

**São Cristóvão - Se
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA

Ribeiro, Bianca Vanessa dos Santos

R484d Dinâmica espaço-temporal da transmissão de leishmaniose visceral em uma região de alta endemicidade do Brasil / Bianca Vanessa dos Santos Ribeiro ; orientadora Tatiana Rodrigues de Moura. – São Cristóvão, SE, 2020.
73 f. : il.

Dissertação (mestrado em Biologia Parasitária) –
Universidade Federal de Sergipe, 2020.

1. Leishmaniose visceral - Maranhão. 2. Análise espacial (Estatística). 3. Epidemiologia. 4. Leishmaniose - Transmissão. 5. Indicadores de morbimortalidade. I. Moura, Tatiana Rodrigues de, orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA PARASITÁRIA

Av. Mal. Rondon s/n - Rosa Elze - São Cristóvão - SE
CEP 49.100-000 - Tel. (79)2105.6340
E-mail: probp.ufs@gmail.com

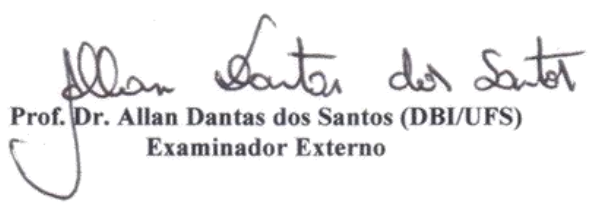


**Ata da Sessão da 74ª Defesa do
Curso de Mestrado em Biologia Parasitária**

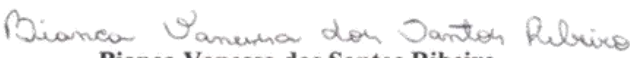
Ao décimo nono dia do mês de fevereiro de dois mil e vinte, com início as catorze horas, realizou-se no auditório da Engenharia Civil, campus de São Cristóvão/UFS, a sessão pública de defesa de dissertação de Mestrado em Biologia Parasitária de Bianca Vanessa dos Santos Ribeiro, intitulada **“Dinâmica espaço-temporal da transmissão de leishmaniose visceral em uma região de alta endemicidade do Brasil”**, orientada pela Profa. Dra. Tatiana Rodrigues de Moura (PROBP/UFS). Aberta a sessão, a Profa. Dra. Tatiana Rodrigues de Moura, Presidente da Banca Examinadora, passou a palavra à candidata para a apresentação pública de seu trabalho. Em seguida, a Presidente passou a palavra ao primeiro examinador, Prof. Dr. Allan Dantas dos Santos (DENL/UFS), para arguição da candidata, que teve igual período para sua defesa. O mesmo aconteceu com o segundo examinador, Prof. Dr. Márcio Bezerra Santos (PROBP/UFS). Ao término da arguição dos examinadores, a Profa. Dra. Tatiana Rodrigues de Moura agradeceu os comentários e sugestões dos membros da banca. Encerrados os trabalhos, a banca examinadora deliberou sobre a aprovação da candidata. A banca concedeu o parecer APROVADA à candidata, sendo atendidas as exigências da Instrução Normativa 05/2015/PROBP e da Resolução nº 86/2014/CONEP, que regulamentam a apresentação e defesa da Dissertação de Mestrado. Nada mais havendo a tratar, a Orientadora lavrou a presente ata que será assinada pelos examinadores e pela candidata.

Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos, 19 de fevereiro de 2020


Profa. Dra. Tatiana Rodrigues de Moura (PROBP/UFS)
Presidente


Prof. Dr. Allan Dantas dos Santos (DBI/UFS)
Examinador Externo


Prof. Dr. Márcio Bezerra Santos (PROBP/UFS)
Examinador Interno


Bianca Vanessa dos Santos Ribeiro
Mestranda

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais, Aldo Cristiano dos Santos Ribeiro e Maria de Lourdes dos Santos Ribeiro, por todo incentivo à educação dos seus filhos.

AGRADECIMENTO

Finalizo mais uma etapa da minha vida com a sensação de dever cumprido e com o sentimento de gratidão. Primeiramente a Deus, por sua presença constante na minha vida. Sem Ele não teria coragem para persistir e chegar ao fim.

Foram dois anos intensos, dos quais levo ensinamentos para a minha profissional e pessoal. Sou muito abençoada, e no âmbito acadêmico não é diferente. Sempre tive pessoas para me incentivar a evoluir e para me ajudar no caminho. Reconheço e sou muito grata por isso.

Para que eu me tornasse mestre, o primeiro incentivador foi o professor Diego Tanajura, meu “pai acadêmico”. Me preparou para o mestrado ainda na graduação com nosso grupo de pesquisa; e deixou um conselho: “nunca pare, busque sempre crescer e se atualizar”. Diego é aquele professor que eu sei que posso contar, e durante esses dois anos ajudou no que precisei.

Agradeço a meus pais, Aldo e Lourdes, e a meus irmãos, Martiliano e Aldo Junior, por sempre acreditarem na minha capacidade, por me verem além do que eu vejo, por rezarem por mim e por terem uma palavra positiva nos momentos difíceis. Mainha, agora já posso ser a professora que a senhora vê em mim.

Minha gratidão a meu noivo, Pedro, que acompanhou minha luta como mestranda e sempre foi companheiro, abdicando até de domingos para me fazer companhia na UFS. Não foram poucas as vezes que ouviu meus desabafos, sentiu minhas angústias e ansiedades, e que me acalmou. Seu apoio foi fundamental!

A meus colegas de turma: aaah, vocês são sensacionais! A melhor turma que já tive. Do início ao fim, unidos, cooperando uns com os outros, sofrendo e rindo juntos. Desejo sucesso a todos, e agradeço, em especial, pela parceria de Wiliane (minha duplinha), Mari, Ariel, Thayane e Damyres.

A meu grupinho do busão e café em Celina. Vocês deram leveza ao tão exaustivo primeiro ano do mestrado. Grata pelas conversas, risadas e incentivo!

Como já falei, sou muito abençoada, e senti isso de forma especial quando duas pessoas entraram na minha vida, Yrna e Caíque. Vocês foram anjos para mim, me ajudaram como amigos, mesmo sem me conhecer. E isso eu levarei para a vida. Devo muito a vocês por chegar até aqui. Obrigada mesmo!

Agradeço também a Lucas, ao laboratório de Etomologia e Parasitologia Tropical (Lepat) e ao Laboratório de Biologia e Imunologia do Câncer e Leishmania

(LaBICel).

A minha orientadora, Tatiana Rodrigues de Moura, pela oportunidade, auxílio durante as pesquisas e por toda a compreensão.

Aos professores Márcio Bezerra e Allan Dantas, pela disponibilidade de sempre, orientações e contribuições ao meu trabalho.

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

Muito obrigada a todos!

EPIGRAFE

“É tão bonito quando a gente entende
Que a gente é tanta gente
Onde quer que a gente vá.
É tão bonito quando a gente sente
Que nunca está sozinho
Por mais que pense estar...” (Caminhos do coração – Gonzaguinha)

RESUMO

RIBEIRO, Bianca Vanessa dos Santos. **Dinâmica espaço-temporal da transmissão de leishmaniose visceral em uma região de alta endemicidade do Brasil.** São Cristóvão, SE, 2020.¹

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença tropical negligenciada, potencialmente fatal se não tratada em tempo oportuno. Estima-se que, mundialmente, um bilhão de pessoas vivam em regiões endêmicas para LV e que ocorram 50.000 a 90.000 casos novos por ano. No Brasil, a doença está em expansão, e concentra 96% dos casos de LV das Américas. O Maranhão, localizado no nordeste do Brasil, é o estado brasileiro com maior número de casos de LV. O objetivo desse estudo foi analisar os padrões de distribuição espaço-temporais da ocorrência de LV no Maranhão entre 2009 e 2017. Trata-se de um estudo ecológico, de base populacional e série espaço-temporal, cujas unidades de análise foram os 217 municípios maranhenses. Foram incluídos todos os casos de LV no Maranhão registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2009 a 2017. Foi realizada análise descritiva das características clínico-epidemiológicas e dos fatores demográficos associados aos casos de LV. A análise das tendências temporais foi feita por regressão linear segmentada (*joinpoint*). Foram calculadas as médias móveis trianuais dos coeficientes de incidência por município e suavizadas pelo método Bayesiano empírico local. As análises para identificação de aglomerados espaciais e espaço-temporais foram obtidas pelos Índices de Moran Global e Local (LISA) e estatística de varredura espaço-tempo. Foram notificados 5.128 casos, e durante esse período a transmissão e letalidade de LV foram crescentes, maiores que a média nacional. A maior ocorrência da LV esteve associada ao sexo masculino (63,8%), à faixa etária de 0 a 4 anos (47,5%), indivíduos de cor não branca (88,7%), à zona urbana (68,5%) e à baixa escolaridade (26,3%). A tendência de casos novos foi crescente com uma APC de 6.1 (IC 95%: 0.6 a 12.0), bem como entre homens (APC: 6.8, IC 95%: 0.6 a 13.3), na faixa etária ≥ 20 anos, com destaque para ≥ 60 anos, com uma APC de 24.2 (IC 95%: 13.5 a 35.9). A coinfeção LV-HIV foi crescente com APC 8.9 (IC 95%: 1.9 a 16.4), assim como a mortalidade e a letalidade. As análises espaciais demonstraram expansão da LV para municípios que não apresentavam registros de casos anteriormente, com transmissão intensa em praticamente todo o estado. As regiões oeste, centro e leste apresentaram maior concentração de casos e formação de aglomerados de alto risco. O planejamento de ações de vigilância, controle e prevenção da LV precisam considerar as peculiaridades locais dos municípios, sobretudo nas regiões consideradas de alto risco.

Descritores: Análise espacial; Sistemas de Informação Geográfica; Epidemiologia; Indicadores de Morbimortalidade; Leishmaniose Visceral.

¹ Orientadora: Dr.^a Tatiana Rodrigues de Moura – Universidade Federal de Sergipe

ABSTRACT

RIBEIRO, Bianca Vanessa dos Santos. **Spatio-temporal dynamics of visceral leishmaniasis transmission in a highly endemic region of Brazil.** São Cristóvão, SE, 2020.²

Visceral leishmaniasis (VL) is a neglected tropical disease, potentially fatal if not treated in a timely manner. It is estimated that one billion people worldwide live in VL-endemic regions and there are 50,000 to 90,000 new cases per year. In the Americas, VL is categorized into countries with expanding transmission, countries with stable transmission, and countries with sporadic transmission. In Brazil, the disease is expanding, and concentrates 96% of cases of VL in the Americas. Maranhão, located in northeastern Brazil, is the Brazilian state with the largest number of cases of VL. The aim of this study was to analyze the spatiotemporal distribution patterns of VL occurrence in Maranhão between 2009 and 2017. It is an ecological study, population-based and time series, whose units of analysis were the 217 municipalities of Maranhão. All cases of VL in Maranhão registered in the Notification Disease Information System (SINAN) from 2009 to 2017 were included. A descriptive analysis of the clinical-epidemiological characteristics and demographic factors associated with VL cases was performed. The analysis of temporal trends was made by segmented linear regression (joinpoint). The three-year moving averages of incidence coefficients per municipality were calculated and smoothed by the local empirical Bayesian method. Spatial and spatiotemporal cluster identification analyzes were obtained by Global and Local Moran Indexes (LISA) and spacetime scan statistics. 5,128 cases were reported, and during this period the transmission and lethality of VL were increasing, higher than the national average. The highest occurrence of VL was associated with males (63.8%), 0-4 years old (47.5%), non-white individuals (88.7%), urban (68, 5%) and low education (26.3%). The trend of new cases was increasing with a APC of 6.1 (95% CI: 0.6 to 12.0), as well as among men (APC: 6.8, 95% CI: 0.6 to 13.3), in the age group ≥ 20 years, with emphasis on ≥ 60 years, with 24.2 PCA (95% CI: 13.5 to 35.9) LV-HIV co-infection was increasing with APC 8.9 (95% CI: 1.9 to 16.4), as well as mortality and lethality. Spatial analyzes showed expansion of VL to municipalities that had no previous case records, with intense transmission throughout the state. The western, central and eastern regions presented higher concentration of cases and formation of high risk clusters. The planning of VL surveillance, control and prevention actions need to consider the locoregional peculiarities of the municipalities, especially in the regions considered at high risk.

Descriptors: Spatial Analysis; Geographic Information Systems; Epidemiology; Indicators of Morbidity and Mortality; Visceral Leishmaniasis.

² Advisor: Dr^a. Tatiana Rodrigues de Moura - Federal University of Sergipe

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 ASPECTOS BIOLÓGICOS DA LV	1
1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA LV	2
1.3 COINFECÇÃO LV-HIV	3
1.4 EPIDEMIOLOGIA DA LV	3
1.5 LV NO ESTADO DO MARANHÃO	5
1.6 MEDIDAS DE CONTROLE	6
1.7 GEOPROCESSAMENTO E SAÚDE	7
2 OBJETIVOS	9
2.1 OBJETIVO GERAL	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
3 MÉTODO.....	10
3.1 TIPO E ÁREA DE ESTUDO.....	10
3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	11
3.3 FONTE DOS DADOS.....	11
3.4 ASPECTOS ÉTICOS	11
3.4.1 <i>Análise dos riscos</i>	11
3.5 TÉCNICAS DE PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	11
3.5.1 <i>Metodologia do objetivo 01: Descrever o cenário epidemiológico da LV</i>	11
3.5.2 <i>Metodologia do Objetivo 02: Avaliar as tendências temporais da transmissão de LV</i> . 12	12
3.5.3 <i>Metodologia do Objetivo 03: Identificar aglomerados espaciais e espaço-temporais de alto risco da transmissão de LV</i>	13
3.6 SOFTWARES.....	15
3.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E RELEVÂNCIA CIENTÍFICA	16
ARTIGO.....	18
4 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50
ANEXOS	57
ANEXO A: Normas para publicação de artigo na revista Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology.	57
ANEXO B: Carta ao editor.....	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS BIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL (LV)

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) formam um grupo de 17 doenças infecciosas que afetam principalmente os países pobres. A ocorrência dessas doenças é significativa, no entanto, as alternativas de prevenção que lhes são destinadas sempre foram deficientes (MACKEY *et al.*, 2014).

A leishmaniose é uma DTN causada por protozoários do gênero *Leishmania*, classificada em dois tipos: leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose visceral (LV), sendo esta a mais severa das leishmanioses e uma das doenças parasitárias mais letais, que tende a afetar mais as populações pobres e vulneráveis (BRASIL, 2013; HARHAY *et al.*, 2011; BRASIL, 2014).

O agente etiológico da LV no Brasil e demais regiões da América Latina é o protozoário da espécie *L. infantum*, o qual tem como reservatório silvestre marsupiais e raposas, e reservatório urbano, o cão doméstico (CUNHA *et al.*, 1995; MATLASHEWSKI *et al.*, 2014). O parasita é transmitido por vetores fêmeas dos flebotomíneos, sendo *Lutzomyia longipalpis* a espécie responsável pela transmissão no Brasil, a qual é altamente adaptável a locais com grande concentração populacional (SANTOS *et al.*, 2003; HARHAY *et al.*, 2011). A transmissão de LV humana também pode ocorrer por portadores assintomáticos através de transplante de órgãos sólidos, doação de sangue e compartilhamento de seringas contaminadas. No entanto, essas formas de transmissão são mais raras (MONGE-MAILLO *et al.*, 2014).

O *L. longipalpis* adaptou-se facilmente ao ambiente urbano, podendo ser encontrada no peridomicílio, principalmente em abrigos de animais, como galinheiros, chiqueiros e canis, como também no intradomicílio, resistindo a temperaturas variadas. O vetor possui atividade crepuscular e noturna, ficando em repouso durante o dia em locais úmidos e sombrios. Há evidências de que a transmissão da LV ocorre mais durante o período chuvoso, quando a densidade populacional do flebótomo aumenta (BRASIL, 2014; LIMA, 2017).

No ciclo biológico, o parasita apresenta duas formas: promastigotas e amastigotas, detectadas no vetor e no interior das células do sistema retículo endotelial do hospedeiro, respectivamente (VAN GRIENSVEN; DIRO, 2012). O vetor

infecta-se quando realiza repasto sanguíneo em animal ou homem infectado, ingerindo as formas amastigotas do parasita. No interior do trato digestivo do inseto as formas amastigotas livres sofrem divisões, multiplicam-se e se transformam em promastigotas ainda no sangue ingerido, envolto pela matriz peritrófica.

Prosseguindo a metaciclogênese, as promastigotas, aderidas ao epitélio intestinal do flebótomo, migram para as regiões anteriores do intestino. A transmissão para hospedeiro vertebrado ocorre quando a fêmea do vetor flebotomíneo infectado, ao realizar seu repasto sanguíneo, inocula junto com a saliva as formas promastigotas metacíclicas. Os macrófagos engolfam as promastigotas, que se diferenciam em amastigotas, as quais multiplicam-se dentro dos vacúolos parasitóforos. A partir disso, os parasitas podem se disseminar e infectar células do sistema retículo endotelial de diversos tecidos, afetando principalmente baço, medula óssea, fígado e linfonodos (ROCHA, 2012; CHAPPUIS *et al.*, 2007).

1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA LV

O período de incubação da *Leishmania* é variável, geralmente, entre dois e seis meses, mas pode variar de dias a anos (LIMA, 2017). Febre, astenia, palidez, icterícia e hepatoesplenomegalia são sinais clássicos da LV (QUEIROZ, ALVES e CORREIA, 2004). As queixas mais frequentes são febre irregular, emagrecimento acentuado e distensão abdominal, porém, os sintomas respiratórios (dispneia e tosse) são os que mais levam à procura por serviços de saúde e às internações (SILVA, 2016).

Outras manifestações clínicas da doença são linfadenopatia, anemia, leucopenia, trombocitopenia e sudorese noturna. Crianças podem ser acometidas por diarreia crônica e retardo de crescimento. Em áreas com alta endemicidade, cerca de 30% dos habitantes apresentam infecção assintomática (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017). Apenas uma pequena parcela da população infectada desenvolve a doença, pois o estabelecimento da mesma está relacionado ao potencial do parasito gerar a infecção e às condições nutricionais e imunológicas do hospedeiro (BRASIL, 2014).

Por ser uma doença com características clínicas e evolução grave, o diagnóstico deve ser preciso e rápido. Exames parasitológicos para identificação de

formas amastigotas ou isolamento dos parasitos em cultura são considerados o padrão ouro do diagnóstico de LV (BRASIL, 2015). Todavia, esses métodos requerem procedimentos invasivos como punção da medula óssea, punção esplênica, aspirados de linfonodos ou biópsia hepática. Além disso, exigem analistas experientes (BRASIL, 2016). Com a confirmação parasitológica, deve-se iniciar o tratamento de LV imediatamente (BRASIL, 2015).

Embora a LV seja uma doença de notificação compulsória, os dados disponíveis sobre a doença são baseados apenas na identificação passiva de casos humanos. O número de indivíduos expostos à infecção ou com infecção latente é, em alguns locais, muito maior do que o número de casos notificados (LIMA *et al.*, 2012; JERONIMO *et al.*, 2004).

1.3 COINFECÇÃO LV-HIV

A coinfeção da LV com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um aspecto relevante, pois tem sido considerada emergente e de alta gravidade em várias regiões do mundo. O número de casos de coinfeção tem aumentado consideravelmente desde o início da década de 1990 e estima-se aumento contínuo devido à sobreposição geográfica concomitante das duas infecções, como consequência da urbanização da LV e da interiorização da infecção por HIV (BRASIL, 2015). Diversos estudos têm mostrado a relevância da coinfeção por HIV em pacientes com LV (LIMA, 2017; REIS, 2017; CORREIA, 2015; LEITE, 2016; DE SOUSA-GOMES *et al.*, 2011). As manifestações clínicas mais comuns na coinfeção são hepatoesplenomegalia, febre e pancitopenia, a tríade clássica da LV, notadas em 75% dos casos (BRASIL, 2019).

O HIV entrava os mecanismos imunes que controlam e inibem a infecção por *Leishmania*. Em contrapartida, o impacto no sistema imune provocado pela LV colabora para o desenvolvimento de doenças associadas ao HIV (LINDOSO *et al.*, 2014). Dessa forma, a letalidade e a falha do tratamento em indivíduos coinfectados é muito maior quando comparados a pacientes HIV-negativos (DE SOUSA-GOMES *et al.*, 2011; JARVIS; LOCKWOOD, 2013).

1.4 EPIDEMIOLOGIA DA LV

Estima-se que, mundialmente, um bilhão de pessoas vivam em regiões endêmicas para LV e que ocorram 50.000 a 90.000 casos novos de LV a cada ano, dos quais apenas 25 a 45% são relatados à Organização Mundial da Saúde (OMS). Em 2017, mais de 95% dos casos novos relatados à OMS ocorreram em 10 países: Bangladesh, Brasil, China, Etiópia, Índia, Quênia, Nepal, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2019).

Nas Américas, a LV está categorizada em três cenários epidemiológicos: países com transmissão em expansão (Argentina, Brasil e Paraguai), países com transmissão estável ou controlada (Colômbia e Venezuela) e países com transmissão esporádica (Costa Rica, Guatemala, Honduras, Nicarágua, Bolívia, Guiana e México). Em 2015, a taxa de incidência nas Américas foi de 2,27 casos por 100.000 habitantes, perfazendo um total de 3.456 casos de LV registrados, dentre os quais 96% aconteceram no Brasil (OPAS, 2017).

O Brasil é o país da América com maior número de registros de casos de leishmaniose, tanto da forma cutânea como visceral, apresentando ampla distribuição territorial, com características geográficas e sociais diversificadas, com expansão para áreas urbanas, o que altera o perfil epidemiológico, antes proeminentemente rural (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008; SALES *et al.*, 2017; CONTI *et al.*, 2016). O vetor da LV está disseminado pelo Brasil e adaptado para habitar o meio ambiente modificado pelo homem (MARCONDES; ROSSI, 2013).

Aproximadamente 3.500 casos de LV são notificados anualmente no Brasil, e a incidência é de 2 casos por 100.000 habitantes. Além disso, a taxa de letalidade tem aumentado gradativamente, passando de 3,1% em 2000 para 7,1% em 2012 (BRASIL, 2019b).

A epidemiologia da LV tem evoluído de maneira dinâmica, de modo que as condições de transmissão apresentam associação com fatores ambientais, socioeconômicos, demográficos e imunológicos (HAILU *et al.*, 2016). De forma geral, os surtos ocorrem no decurso de migrações intensas, por habitação de hospedeiros susceptíveis em regiões endêmicas, ou quando ocorrem distúrbios no hábitat do vetor, como desmatamento para expansão agrícola (VAN GRIENSVEN; DIRO, 2012).

Na década de 90, cerca de 90% dos casos notificados de LV ocorreram na região nordeste, todavia, com sua expansão para outras regiões, entre os anos 2000 a 2002, o nordeste representava 77% dos casos do país (Saúde, 2014).

Adicionalmente, 56% dos óbitos por LV, entre os anos 2000 a 2011, foram provenientes dessa região (MARTINS-MELO *et al.*, 2016).

Apesar da redução do número de casos em comparação com o restante do Brasil, em 2017, a região nordeste continua sendo responsável por mais da metade do total de casos ocorridos no país. Os estados do Maranhão, Ceará, Bahia e Piauí reúnem a maior parte dos casos de LV do nordeste (DE LUCENA; MEDEIROS, 2018).

1.5 LV NO ESTADO DO MARANHÃO

O Maranhão, localizado no nordeste, é o estado brasileiro com maior número de casos de LV. A LV instalou-se como epidemia a partir de 1982 na capital do estado, São Luís, com 1.089 casos em 15 anos no bairro do Tirirical, o qual foi influenciado diretamente pelo êxodo rural (MENDES *et al.*, 2002). Após a disseminação da doença para o resto da ilha do Maranhão, em 1988, o estado tornou-se endêmico para LV, o que se mantém até a atualidade (BARBOSA *et al.*, 2010 ; BRASIL, 2019b).

De 1999 a 2005, o Maranhão já liderava o número de casos confirmados da doença no Brasil. No período de 2001 a 2008, houve 3.696 registros de LV no Maranhão, destacando-se o município de São Luís como o 7º município que mais notificava casos humanos no Brasil nesse período (BARBOSA, 2011). Até 2009, foram registradas 9.972 notificações, a maioria proveniente dos municípios que compõem a Ilha de São Luís: São Luís, São José de Ribamar, Paço do Lumiar e Raposa (FURTADO *et al.*, 2015).

O cenário endêmico de LV no Maranhão dá-se, entre os diversos fatores, pelo ambiente propício à transmissão da doença, ou seja, pobreza, destruição ambiental, ocupação e urbanização indevida dos espaços, falta de saneamento e condições ruins de habitação. Além disso, o ecossistema amazônico, com alta pluviosidade e temperatura em que o estado está inserido, fazem o local adequado para a criação e disseminação do vetor (GARCÊS-JUNIOR *et al.*, 2016). Alguns estudos associam o fato ao processo de industrialização e urbanização dos municípios maranhenses nos últimos anos (FREITAS; FEITOSA, 2014; COSTA *et al.*, 1995).

O Maranhão possui uma vasta riqueza natural, visto que está localizado em um ambiente de transição de diversos ecossistemas, como a Amazônia, o cerrado e a caatinga. Sua localização próxima à linha do equador proporciona um clima tropical

com médias térmicas anuais em torno de 26 °C e pluviométricas entre 1.500 mm a 2.000 mm, variando de acordo com a área do estado (GARCÊS-JUNIOR *et al.*, 2016).

Quanto aos indicadores sociais, o Maranhão ainda apresenta indicadores preocupantes, que são determinantes para a prevalência da pobreza e doenças associadas ao baixo desenvolvimento. O estado possui o segundo pior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do Brasil (- 0,639), com cerca de 1,7 milhão de pessoas vivendo com até 70 reais por mês (PNUD, 2010; IBGE, 2017). Estudo realizado na região nordeste, que objetivou estimar a expectativa de vida saudável e as desigualdades sociais, apontou o Maranhão como um dos estados com pior auto avaliação da saúde, perdendo apenas para Alagoas. Além disso, o Maranhão apresentou o menor indicador de nível socioeconômico (SZWARCWALD *et al.*, 2017).

A pobreza no Maranhão é resultado de um processo histórico, marcado pela ausência de políticas públicas, econômicas e sociais, que influencia diretamente as condições de vida da população. Essas condições socioambientais tornam o Maranhão propício ao desenvolvimento de diversas doenças tropicais, cujos vetores são mosquitos, como as leishmanioses, malária, febre amarela, dengue, entre outras (GARCÊS-JUNIOR *et al.*, 2016).

1.6 MEDIDAS DE CONTROLE PARA LV

Quanto ao controle da LV, diferentemente da China, onde a incidência atinge níveis muito baixos, devido aos programas implementados como prioridade nacional (LUN *et al.*, 2015), a eliminação da LV nas Américas ainda não é uma meta real. Diversos países não dão a devida importância ao problema, e assim, não fornecem apoio político e financeiro para as ações de controle (ROMERO; BOELAERT, 2010).

Para conter o avanço territorial da LV e reduzir a morbidade e letalidade do agravo, o Ministério da Saúde publicou em 2006 o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV), o qual recomenda o controle vetorial e inquéritos soro epidemiológicos caninos com subsequente eutanásia dos cães soropositivos. O aperfeiçoamento dos procedimentos diagnósticos e a disponibilidade oportuna de medicamentos para o tratamento são a linha de frente das ações para redução da letalidade (BRASIL, 2006; BRASIL, 2014).

Segundo o PVCLV, as medidas de prevenção e controle realizadas nos municípios devem estar fundamentadas em análises epidemiológicas que definam o

risco local, e devem ser implementadas de forma integrada devido ao insucesso quando realizadas isoladamente (VON ZUBEN; DONALÍSIO, 2016; BRASIL, 2014). No entanto, tais estratégias não têm surtido o efeito desejado, tornando a LV um dos principais fracassos no contexto do controle de doenças transmissíveis no país (WERNECK, 2016; ROCHA *et al.*, 2018).

Os desafios para a efetividade do PVCLV, especialmente em áreas endêmicas, são as estratégias precárias de controle do vetor, serviços de apoio diagnóstico e terapêuticos limitados, a imprecisão do teste sorológico para identificar infecção canina, a ausência de um teste altamente sensível e específico, o tempo entre a identificação da infecção canina e a eutanásia, a ausência de um sistema de informações para registro e monitoramento das atividades de controle de cães, conhecimento insuficiente sobre o comportamento do vetor, baixa cobertura da pulverização de inseticidas, recursos humanos pouco capacitados, além da falta de consciência da comunidade (ROCHA *et al.*, 2018; HAILU *et al.*, 2016).

Apesar de o PVCLV apresentar objetivo e estratégias de controle, não sugere modelos de avaliação nem metas para seus objetivos. Sendo assim, fica clara a necessidade de reavaliação da política brasileira de controle de LV (MORAIS *et al.*, 2015). É preciso uma política mais coerente com as realidades locais, que invista em melhores sistemas de vigilância e manejo dos casos, cuja implementação seja apoiada por uma agenda de pesquisa focada (HAILU *et al.*, 2016; ROMERO; BOELAERT, 2010; WERNECK, 2016).

1.7 GEOPROCESSAMENTO E SAÚDE

Analisar a progressão de doenças, considerando-se a distribuição quanto ao tempo e espaço tem sido uma importante abordagem em epidemiologia. Sistemas de Informação Geográfica (SIG) são ferramentas importantes na compreensão do processo saúde-doença, permitindo direcionar a alocação de recursos e intervenções que visem a melhorias no sistema de saúde (SILVA, 2017; BARBOSA *et al.*, 2014).

A análise espaço-temporal permite o conhecimento das características de saúde da população e detecta os riscos aos quais está exposta. O entendimento dos agentes e fatores que atuam sobre determinado espaço geográfico é um dos principais benefícios que a Geografia pode proporcionar à saúde (NERY, 2016).

A Epidemiologia, a Saúde Pública e a Geografia da Saúde reconhecem o espaço como fator que influencia a saúde, e buscam associações entre o arranjo das doenças e as peculiaridades do espaço socialmente formado (PINA; SANTOS, 2000).

Além de permitir a visualização de um determinado evento, a análise espacial possibilita agregar informações como dados demográficos, socioeconômicos e ambientais do território relacionado ao evento abordado. Dessa forma, são percebidos padrões espaciais de morbidade ou mortalidade nos diferentes grupos populacionais analisados por meio de mapas temáticos. Porém, a interpretação adequada desses mapas depende de um conhecimento prévio do processo saúde-doença e do próprio espaço (LIMA, 2017; SILVA, 2017).

O SIG é uma importante ferramenta de análise do cenário de saúde, uma tecnologia de processo eletrônico que viabiliza a análise de uma gama de informações em uma conjuntura geográfica (VINE; DEGNAN; HANCHETTE, 1997). O uso de ferramentas de SIG em estudos epidemiológicos aumentou e melhorou nos últimos anos, possibilitando uma melhor visão da distribuição espaço-temporal da doença (DE SOUZA, *et al.*, 2012).

Tendo em vista que análises espaciais e temporais permitem a detecção de áreas prioritárias de atenção para avaliação e formulação de políticas públicas, e observando a dinamicidade epidemiológica do estado do Maranhão, fazem-se oportunas pesquisas que investiguem a magnitude da morbimortalidade da LV por meio de técnicas de análises temporais e geoespaciais.

Os resultados deste estudo permitirão compreender a dinâmica e a magnitude da LV no Maranhão, além de sinalizar áreas de alto risco para a infecção. Logo, poderá servir de subsídio para avaliação das estratégias vigentes de controle e prevenção da doença, bem como fomentará discussões sobre problemas estruturais, operacionais e de gestão para enfrentamento do agravo, possibilitando o investimento nas áreas mais críticas e contenção de gastos desnecessários.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os padrões de distribuição espaço-temporais da ocorrência de LV no Maranhão entre os anos 2009 e 2017.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1 Descrever o cenário epidemiológico da LV no Maranhão.
- 2.2.2 Avaliar as tendências temporais da transmissão de LV no Maranhão.
- 2.2.3 Identificar aglomerados espaciais e espaço-temporais de alto risco da transmissão de LV entre os municípios do Maranhão.

3 MÉTODO

3.1 TIPO E ÁREA DE ESTUDO

Estudo ecológico de base populacional local e de série temporal (2009-2017) com técnicas de análise espacial, cujas unidades de análise foram os 217 municípios do Maranhão, Brasil.

O estado do Maranhão (Figura 1) está localizado no nordeste do Brasil, possui um território de 329.642,170 km², sendo o segundo maior estado da região e o oitavo maior do Brasil. Está limitado ao norte com o Oceano Atlântico, ao Sul com Tocantins, a Leste com Piauí e a Oeste com o estado do Pará e Tocantins. Possui uma população estimada em 6.574.789 habitantes, segundo o último censo realizado pelo IBGE (2010), e seus municípios estão organizados em cinco mesorregiões (norte, sul, leste, oeste e centro maranhense). Cada mesorregião é um conjunto de municípios de uma mesma área geográfica, na qual o perfil socioeconômico e o quadro natural são determinantes para o agrupamento (IBGE, 2017).

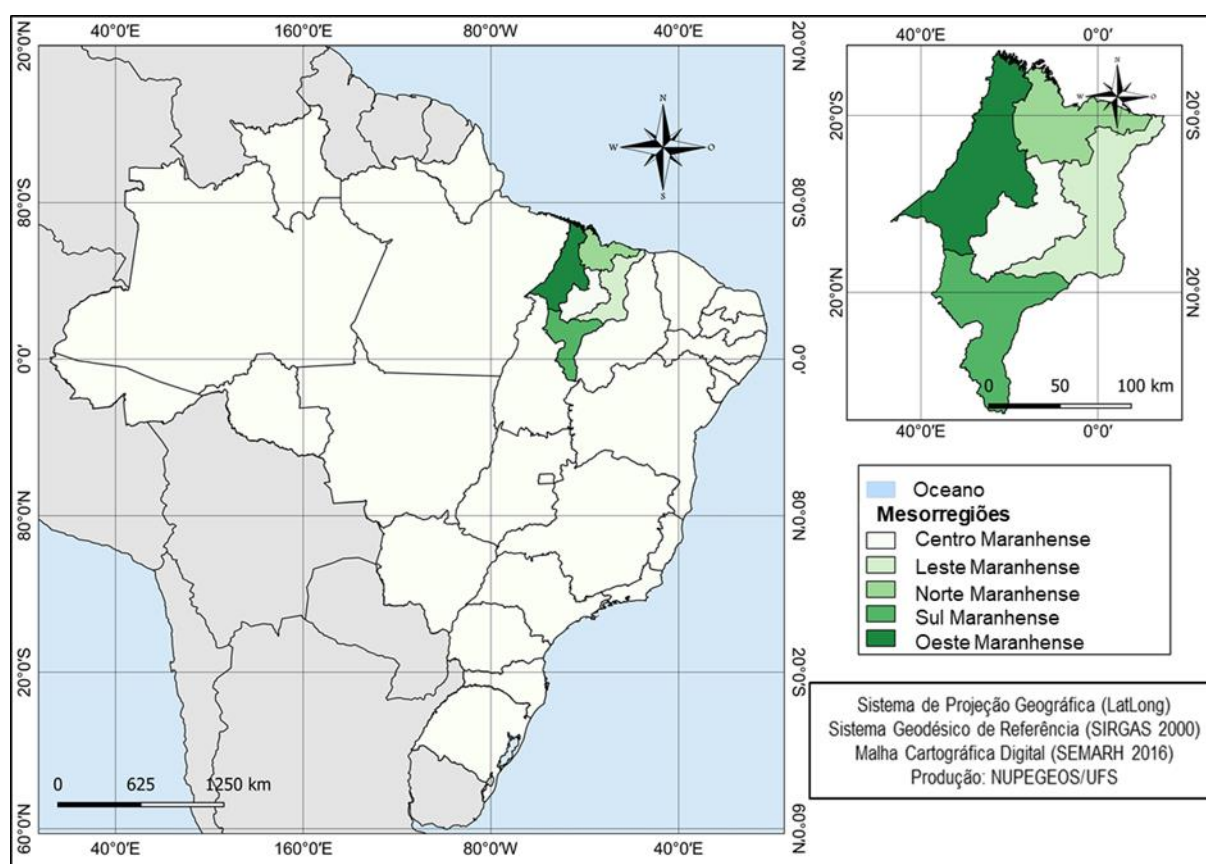


Figura 1. Mapa do Brasil com destaque para o estado do Maranhão com suas respectivas mesorregiões.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram incluídos todos os casos confirmados de LV registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do estado do Maranhão entre os anos 2009 a 2017.

3.3 FONTE DOS DADOS

A LV é uma doença de notificação compulsória no Brasil. Os dados de morbidade, características clínicas e demográficas dos casos registrados foram fornecidas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) a partir dos bancos de dados do SINAN. As estimativas populacionais e as malhas cartográficas foram coletadas das bases de dados do IBGE (2010).

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Os preceitos aludidos na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) foram respeitados, bem como as premissas da Declaração de Helsinque. Por se tratar de uma pesquisa com dados secundários, este estudo prescinde da necessidade de utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A presente pesquisa foi analisada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CEP/UFS) (CAAE: 83011718.8.0000.5546; parecer: 2.537.671).

3.4.1 Análise dos riscos

Devido à natureza observacional do estudo, o qual utiliza dados secundários, os riscos envolvidos nesse estudo são considerados mínimos. Os dados de notificação não apresentam identificação dos pacientes registrados.

3.5 TÉCNICAS DE PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

3.5.1 Metodologia do objetivo 01: Descrever o cenário epidemiológico da LV no Maranhão.

Inicialmente, foi realizada análise descritiva das características clínico-epidemiológicas e os fatores sociodemográficos associados aos casos de LV do estado do Maranhão, os quais foram agrupados segundo as características a seguir:

- sexo - masculino e feminino;
- faixa etária - 0 a 4 anos, 5 a 19 anos, 20 a 39 anos, 40 a 59 anos, ≥ 60 anos;
- município de residência;
- zona - rural, urbana e periurbana;
- cor da pele - branca e não branca (pretos, pardos e indígenas);
- escolaridade - < 8 anos de estudo e ≥ 8 anos de estudo;
- tipo de entrada - novo, recidiva e transferência;
- coinfeção LV-HIV;
- evolução/desfecho - cura, abandono, óbito (diretamente causado ou associado) e transferência.

O coeficiente bruto de incidência foi calculado pela razão entre o número de casos novos de LV e a população estudada multiplicada por 100.000 habitantes. O coeficiente de mortalidade foi calculado pelo número de óbitos por LV, sobre a população estudada, multiplicado por 100.000. Para obtenção do coeficiente de letalidade, o número de óbitos por LV foi dividido pelo número total de casos de LV notificados, com o valor multiplicado por 100 (BRASIL, 2014).

3.5.2 Metodologia do Objetivo 02: Avaliar as tendências temporais da transmissão de LV.

As tendências temporais dos casos de LV foram analisadas por meio de modelos de regressão *joinpoint* (regressão linear segmentada). Para o cálculo das tendências temporais, os coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade, assim como as variáveis dos casos foram considerados variáveis dependentes, e o ano de ocorrência dos eventos, como variável independente.

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 (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 - *annual percent change*) e seu respectivo IC95% para cada segmento a fim de descrever e quantificar a tendência, além de avaliar se foi estatisticamente significativa.

A variação percentual anual média (AAPC - *average annual percent chance*) 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 foi obtida pela média geométrica ponderada da APC, com os pesos iguais ao comprimento de cada intervalo de tempo do segmento. As tendências foram consideradas estatisticamente significativas quando APC e AAPC apresentaram valor de $p < 0,05$ e classificadas em estáveis, crescentes e decrescentes.

3.5.3 Metodologia do Objetivo 03: Identificar aglomerados espaciais e espaço-temporais de alto risco da transmissão de LV.

Foi utilizada a base cartográfica do estado do Maranhão disponibilizada pelo IBGE, segmentada por municípios e por mesorregiões, do sistema Universal Transversa de Mercator (UTM), modelo da Terra Datum horizontal SIRGAS 2000. As coordenadas geográficas do Maranhão são -4.960950, -45.274416 (4°57'39.4"S 45°16'27.9"W).

A disponibilização dos dados foi realizada por meio de um SIG. O SIG possibilita ligar todos os dados armazenados às feições geográficas, permitindo a visualização e a análise espacial. Os resultados foram obtidos sob a forma de mapas temáticos elaborados no TerraView 4.2.2 e QGIS 2.18.10 (CARVALHO et al., 2000).

Foram calculadas as médias dos coeficientes de incidência referentes aos últimos três anos por cada município, as quais equivalem ao número total de casos de LV registrados no período de três anos, dividido por três e, em seguida, dividido pela população estimada do ano central do município em questão, multiplicado por 100.000 (BRASIL, 2019). A partir disso, foram elaborados mapas trianuais.

A estratificação dos coeficientes de incidência ao longo do tempo foi

padronizada conforme o Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2019), seguindo a seguinte classificação:

- *Áreas com transmissão esporádica*: municípios cuja média de casos de LV nos últimos três anos é inferior ao Percentil 90 ou seja $< 2,4$.
- *Áreas com transmissão moderada*: municípios cuja média de casos de LV nos últimos três anos constitui o Percentil 90 ou seja $\geq 2,4$ e $< 4,4$.
- *Áreas com transmissão intensa*: municípios cuja média de casos de LV nos últimos três anos está acima do Percentil 90 ou seja $\geq 4,4$.

As análises espaciais incluíram o modelo bayesiano empírico e os índices Moran global e local. A taxa local bayesiana empírica ilustrou uma correção da taxa multiplicativa igual a 100.000, considerando a população em risco e o número de casos a cada três anos analisados para corrigir a flutuação aleatórias das taxas, sobretudo em municípios com pequenas populações. Para estimar a variabilidade espacial na análise dos dados, foi construída uma matriz de proximidade, na qual municípios adjacentes receberam o valor 1 (um), e aqueles que não apresentavam geometrias de bordas adjacentes receberam o valor 0 (zero) (BRASIL, 2007).

A análise de área pelo índice de Moran global I utiliza a autocorrelação espacial a fim de investigar a existência de padrões de ocorrência do fenômeno no espaço. Sendo assim, uma matriz de proximidade espacial foi elaborada pelo critério de contiguidade e calculado o Índice de Moran Global I para identificar aglomerados de áreas com riscos semelhantes para ocorrência da LV.

Esse índice 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. Cabe destacar que resultados com $p < 0,05$ demonstram regiões onde existem estruturas espaciais locais de surgimento da LV.

A seguir, foi avaliada a ocorrência de autocorrelação local (*Local Indicators of Spatial Association* - LISA) por meio do índice de Moran local, o qual determina a dependência de dados locais em relação a seus vizinhos e possibilita a identificação de padrões de associação espacial que podem indicar a ocorrência de *clusters* espaciais de municípios (ANSELIN, 1995).

O diagrama de espalhamento de Moran, baseado no índice de Moran local, foi utilizado para identificar áreas críticas ou de risco e áreas de transição, a fim de comparar o valor de cada município com seus vizinhos e verificar a existência de

dependência espacial, além de identificar padrões espaciais. Esse diagrama foi representado espacialmente por meio de Mapas de Moran (*Moran maps*), nos quais apenas os municípios com resultados estatisticamente significativas ($p < 0,05$) foram considerados. Assim, foram gerados quadrantes espaciais Q1 (alto/alto ou *hotspots* - valores positivos, médias positivas) e Q2 (baixo/baixo ou *coldspots* - valores negativos, médias negativas): indicam pontos de associação espacial positiva ou semelhante a seus vizinhos, isto é, áreas de concordância.; Q3 (alto/baixo - valores positivos, médias negativas) e Q4 (baixo/alto - valores negativos, médias positivas): indicam pontos de associação espacial negativa, isto é, áreas de transição (ANSELIN, 1995).

Foi utilizada a estatística de varredura espaço-tempo para identificação de *clusters* espaço-temporais (existência de proximidade espacial e temporal simultânea entre os casos) de alto risco para novos casos de LV, cujos números registrados por município de residência e estimativa da população para o período do estudo serviram de base. A identificação dos *clusters* espaço-temporais ocorreu por meio da estatística de varredura, com o tipo de análise espaço-tempo retrospectivo, utilizando o modelo de distribuição de probabilidade de Poisson e atendendo aos seguintes parâmetros:

- aglomerados circulares;
- não ocorrência de sobreposição geográfica ou temporal dos *clusters*;
- tamanho máximo do *cluster* espacial igual a 50% da área estudada.
- tamanho máximo do *cluster* temporal igual a 50% do período estudado.

O *cluster* primário e os secundários foram detectados por meio do teste de verossimilhança. A significância estatística foi calculada utilizando 999 permutações de Monte Carlo, alcançando-se um valor de p de maior validade estatística (KULLDORFF, 1997).

3.6 SOFTWARES

Os *softwares* Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation; Redmond, WA, EUA), TerraView 4.2.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, INPE, SP, BR), QGIS 2.18.10 (Open Source Geospatial Foundation), *JointPoint Regression* 4.3.1.0 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA) e SaTScan 9.1.1 (Harvard Medical School, Boston and Information Management Service Inc., Silver Spring, MD,

EUA) foram utilizados para análise e processamento dos dados.

3.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E RELEVÂNCIA CIENTÍFICA

A principal limitação do estudo é o sub-registro em decorrência das diferentes condições técnico-operacionais das equipes de vigilância epidemiológica dos municípios e suas capacidades de investigar, notificar e confirmar casos de LV (BRASIL, 2019b). No entanto, pesquisas de natureza ecológica, sobretudo com técnicas sofisticadas de geoprocessamento, permitem avaliar a dinâmica do agravo estudado, seu comportamento no tempo e espaço, o que pode ser uma ferramenta para tomada de decisão relacionada à priorização de áreas críticas e avaliação da estratégia de controle vigente.

Os capítulos Resultados e Discussão serão apresentados em forma de artigo conforme a normativa atual que regulamenta o formato e estrutura da Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária. O artigo foi submetido à revista *Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology*.

ARTIGO

Dinâmica espaço-temporal da transmissão de leishmaniose visceral em uma região de alta endemicidade do Brasil

Resumo

Introdução: a leishmaniose visceral (LV) é uma doença tropical negligenciada, potencialmente fatal se não tratada em tempo oportuno. O Brasil concentra 96% dos casos das Américas e o Maranhão é o estado brasileiro com maior número de casos. **Objetivo:** analisar a dinâmica espaço-temporal da transmissão de LV em uma região de alta endemicidade no Brasil. **Método:** estudo ecológico de série temporal que utilizou técnicas de análise espaço-temporais, incluindo todos os casos confirmados de LV do Maranhão, entre 2009 a 2017, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). As taxas de incidência foram padronizadas por município, sexo e faixa etária, e suavizadas pelo método Bayesiano empírico local. A análise das tendências temporais foi feita por regressão linear segmentada. Os aglomerados de alto risco foram identificados através da autocorrelação espacial (índices de Moran global e local) e pela estatística de varredura espaço-tempo. **Resultados:** foram notificados 5.128 casos, predominantemente do sexo masculino (63,8%), < 5 anos (47,5%), com cor de pele não branca (88,7%), residentes urbanos (68,5%) e com pouca escolaridade (26,3%). Foram observadas tendências crescentes de casos novos na população geral (APC: 6,1; IC95%: 0,6 a 12,0), entre homens (APC: 6,8; IC95%: 0,6 a 13,3), adultos $\geq$ 20 anos, sobretudo $\geq$ 60 anos (APC: 24,2; IC95%: 13,5 a 35,9). A coinfeção LV-HIV foi crescente com APC 8,9 (IC95%: 1,9 a 16,4), assim como a mortalidade e a letalidade. As análises espaciais demonstraram

transmissão intensa em praticamente todo o estado e expansão da LV para municípios em que não havia registros de casos. As regiões oeste, centro e leste apresentaram maior concentração de casos e formação de aglomerados de alto risco. Conclusão: a distribuição da LV no Maranhão não ocorre de maneira aleatória e a doença encontra-se em expressiva expansão geográfica, com tendências crescentes de novos casos, demonstrando que as políticas de vigilância e controle necessitam ser reformuladas.

Descritores: Análise espacial; Sistemas de Informação Geográfica; Epidemiologia; Indicadores de Morbimortalidade; Leishmaniose Visceral.

Financiamento: MS/CNPq/FAPITEC/SE/SES, Edital 06/2018, 019.203.00933/2018-0

1. Introdução

A leishmaniose visceral é considerada uma das doenças tropicais negligenciadas (DTNs) mais letais, que afeta mais as populações pobres e vulneráveis (Oryan and Akbari, 2016; Bulstra et al., 2018). Nas Américas, é causada pelo protozoário *Leishmania infantum*, cujo reservatório urbano é o cão doméstico (Belo et al., 2013). A transmissão ocorre durante o repasto sanguíneo das fêmeas dos flebotomíneos, *Lutzomyia longipalpis*, altamente adaptáveis a locais urbanizados com grande concentração populacional (Conti et al., 2016).

Estima-se que, mundialmente, um bilhão de pessoas vivam em regiões endêmicas para LV e que ocorram 50.000 a 90.000 casos novos de LV a cada ano. Nas Américas a doença é endêmica em 12 países, dentre eles o Brasil (WHO, 2019), responsável pela notificação de casos de 97% dos casos em 2018 (Saúde, 2019).

No Brasil, a LV apresenta ampla distribuição territorial, com características geográficas e sociais diversificadas, com expansão para áreas urbanas (Maia-Elkhoury et al., 2008; Sales et al., 2017; Conti et al., 2016). O vetor da LV está disseminado pelo país e adaptado para habitar o meio ambiente modificado pela ação antrópica (Marcondes; Rossi, 2013). Na década de 90, cerca de 90% dos casos notificados de LV ocorreram na região nordeste do Brasil, porém com a expansão da doença para outras regiões, em 2012, o nordeste representava 43,1% dos casos do país (Brasil, 2014). No entanto, 56% dos óbitos por LV, entre os anos 2000 a 2011, foram provenientes dessa região (Martins-Melo et al., 2014a).

O Maranhão, localizado no nordeste, é o estado brasileiro com maior número de casos de LV. O cenário endêmico decorre do ambiente propício à transmissão

da doença, devido à destruição ambiental, industrialização e urbanização não planejadas, falta de saneamento e condições ruins de habitação. Além disso, o ecossistema amazônico, com alta pluviosidade e temperatura em que o estado está inserido, fazem o local adequado para a criação e disseminação do vetor (Costa et al., 1995; Freitas and Feitosa, 2014; Garcês-Junior et al., 2016).

Sabe-se que essas condições socioambientais tornam o Maranhão propício ao desenvolvimento de diversas doenças tropicais, cujos vetores são mosquitos, como a LV (Garcês-Junior et al., 2016), a qual tem sido associada à pobreza e condições de vida precárias (Sunyoto et al., 2019). Diante deste cenário, o objetivo deste estudo foi analisar a dinâmica espaço-temporal da transmissão de LV no Maranhão, uma região de alta endemicidade no Brasil.

2. Método

2.1 Desenho do estudo

Estudo ecológico de série temporal que utilizou técnicas de análise espaço-temporais, incluindo todos os casos confirmados de LV do Maranhão, nordeste do Brasil, entre 2009 a 2017. As unidades de análise foram os 217 municípios do estado. Foram incluídos todos os casos confirmados O fluxo dos procedimentos metodológicos está representado na Figura 1.

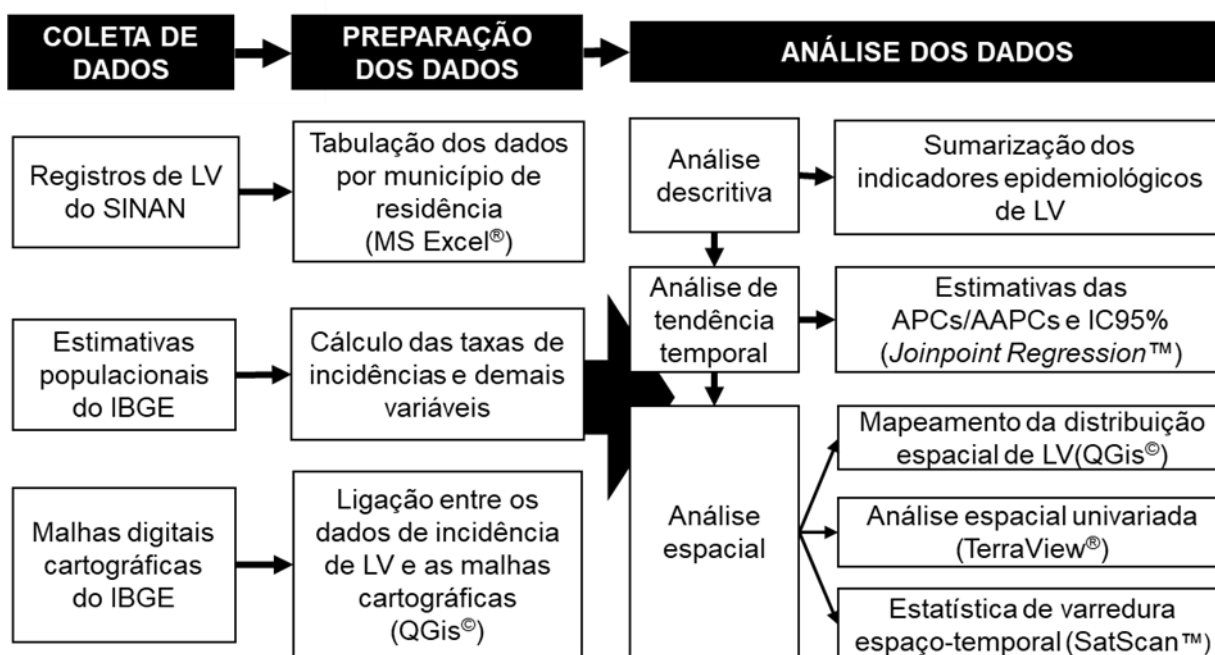


Figura 1. Fluxo dos procedimentos metodológicos.

2.2 Área do estudo

O estado do Maranhão (Figura 2) está localizado no nordeste do Brasil ($4^{\circ}57'39.4''\text{S}$ $45^{\circ}16'27.9''\text{W}$), possui um território de 329.642,170 km e uma população estimada em 6.574.789 habitantes, seus municípios estão organizados em cinco mesorregiões (norte, sul, leste, oeste e centro maranhense) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2017). A pobreza neste estado é um indicador preocupante, uma vez que possui um baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), com cerca de um terço de sua população vive sem abastecimento de água e coleta de lixo e com esgotamento sanitário inadequado (PNUD, 2013; IBGE, 2019).

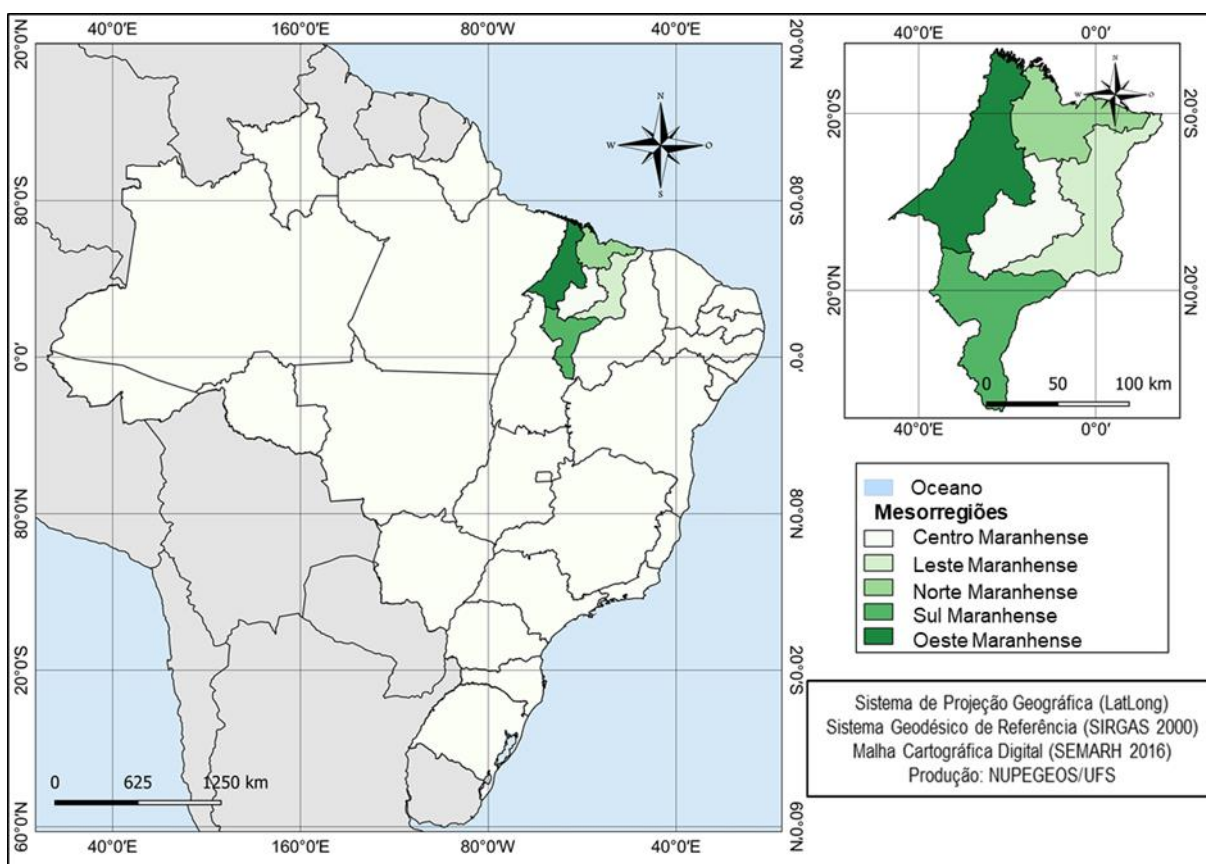


Figura 2. Área do estudo. Mapa do Brasil com destaque para o estado do Maranhão com suas respectivas mesorregiões.

2.3 Fonte dos dados

Os dados de morbidade, características clínicas e demográficas dos casos registrados foram obtidos da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) a partir dos bancos de dados do SINAN. As estimativas populacionais e a malha cartográfica digital (extensão *shapefile*), segmentada por municípios e por mesorregiões, do sistema Universal Transversa de Mercator (UTM), modelo da Terra Datum horizontal (SIRGAS 2000) foram coletadas das bases de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010).

2.4 Variáveis e medidas

As taxas de incidência (por 100.000 habitantes) foram consideradas variáveis principais do estudo. Essas taxas foram calculadas em nível estadual, por município, anualmente, trienalmente, por sexo e por faixa etária (≤ 4 anos, 5-19 anos, 20-39 anos, 40-59 anos e ≥ 60 anos). As médias brutas trianuais foram obtidas pelo cálculo da média de casos trienais (2009-2011, 2012-2014, 2015-2017) dividida pela população central (2010, 2013 e 2016, respectivamente), multiplicada por 100.000. A estratificação do risco de transmissão seguiu a diretriz mais recente do Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2019), seguindo a seguinte classificação: *transmissão esporádica*: ($< 2,4$ casos/100.000 habitantes), *transmissão moderada* ($\geq 2,4$ e $< 4,4$ casos/100.000 habitantes) e *transmissão intensa* ($\geq 4,4$ casos/100.000 habitantes). Foram consideradas medidas secundárias a prevalência, mortalidade, letalidade, percentagem de casos com coinfeção LV-HIV e proporção de municípios com infecção por LV. Sexo, faixa etária, cor da pele, zona de residência, escolaridade, tipo de caso e desfecho clínico foram utilizados para caracterização epidemiológica e representados em frequências absolutas e relativas.

2.5 Análise de tendência temporal

As tendências temporais da incidência de LV foram analisadas pela regressão linear segmentada (*joinpoint*) e classificadas em decrescentes, estáveis e crescentes. O teste de permutação de Monte Carlo foi utilizado para escolher o melhor segmento de cada modelo. A variação percentual anual (APC) foi calculada

para cada período e a variação percentual anual média (AAPC) para o período inteiro foi calculada para simplificar a comparação das tendências com mais de uma inflexão significativa. As tendências foram consideradas estatisticamente significativas quando APC e AAPC apresentaram valor de $p < 0,05$ e seus IC95% não incluíam o zero (Antunes and Cardoso, 2015).

2.6 Análises espaciais

Inicialmente, foi realizada a suavização das taxas brutas de incidência pelo modelo Bayesiano empírico para corrigir a flutuação aleatória das taxas, sobretudo em municípios com pequenas populações. A análise de área pelo índice de Moran global I foi utilizada para verificar a autocorrelação espacial, utilizando uma matriz de contiguidade de primeira ordem. Uma vez identificada a existência de dependência espacial, foi avaliada a ocorrência de autocorrelação espacial local por meio do índice de Moran local (*Local Indicators of Spatial Association* - LISA), o qual indica a ocorrência de aglomerados de municípios com alta transmissão de LV e gera um diagrama de espalhamento com quatro quadrantes: Q1 (municípios com alta incidência de LV e altas taxas de incidência na vizinhança); Q2 (municípios com baixas taxas de incidência de LV e baixas taxas na vizinhança); Q3 (municípios com altas taxas de incidência de LV e baixas taxas na vizinhança); Q4 (municípios com baixas taxas de incidência de LV e altas taxas na vizinhança). O diagrama foi representado através de mapas de Moran, nos quais apenas os resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$) foram considerados (Anselin, 1995).

2.7 Análise de aglomerados espaço-temporais

Foi utilizada a estatística de varredura espaço-tempo retrospectiva para identificação de *clusters* espaço-temporais de alto risco para novos casos de LV, utilizando o modelo de distribuição de probabilidade de Poisson e atendendo aos seguintes parâmetros: tempo de agregação de 1 ano; aglomerados circulares; sem sobreposição geográfica ou temporal; tamanhos máximos dos *clusters* espaciais e temporais iguais a 50% da área e do período estudados, respectivamente. O *cluster* primário e os secundários foram detectados por meio do teste de razão de verossimilhança (LLR) e representados em mapa e tabela. Foram calculados os riscos relativos (RR) para ocorrência de LV em cada cluster. Os resultados foram considerados estatisticamente significativo quando $p < 0,05$, utilizando 999 permutações de Monte Carlo (Kulldorff, 1997).

2.8 Softwares

Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation; Redmond, WA, EUA), TerraView 4.2.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, INPE, SP, BR), QGIS 2.18.10 (Open Source Geospatial Foundation), *JointPoint Regression* 4.3.1.0 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA) e SaTScan 9.1.1 (Harvard Medical School, Boston and Information Management Service Inc., Silver Spring, MD, EUA) foram utilizados para análise e processamento dos dados.

2.9 Considerações éticas

Esse estudo utilizou dados secundários agregados de domínio público e seguiu as recomendações da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil e da Declaração de Helsinque. Todos os dados analisados e apresentados foram anônimos, dispensando a necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (Parecer: 2.537.671).

3. Resultados

Um total de 5.128 casos de LV foram confirmados no estado do Maranhão durante o período de 2009 a 2017, com uma taxa de prevalência anual média de 8,4 casos/100.000 habitantes na população geral. Destes, 4.735 eram novos (92,3%), com incidência média anual correspondente a 7,76 casos/100.000 habitantes. A Tabela 1 apresenta a caracterização da população do estudo. A maioria dos casos ocorreu entre indivíduos do sexo masculino (63,8%), menores de 5 anos (47,5%) dos casos, com cor de pele não branca (89%), residentes em zona urbana (68,5%), com baixa escolaridade (26,3%) e que evoluíram para cura (56,7%). A letalidade foi de 8,1% e a porcentagem de coinfeção LV-HIV foi de 8,6%. Uma limitação observada é que não se sabe o desfecho de aproximadamente 20% dos casos.

Variáveis	n = 5.128	%
Tipo de caso		
Caso novo	4.735	92,3
Recidiva	221	4,3
Transferência	111	2,2
Sem dados	61	1,2
Sexo		
Masculino	3.270	63,8
Feminino	1.858	36,2
Sem dados	0	0
Idade		
0-4 anos	2.437	47,5
5-19 anos	902	17,6
20-39 anos	1.022	19,9
40-59 anos	562	11
≥ 60 anos	201	3,9
Sem dados	4	0,1
Raça/cor		
Branca	468	9,1
Não branca	4.551	88,7
Sem dados	109	2,1
Zona		
Urbana	3.513	68,5
Rural	1.375	26,8
Periurbana	75	1,5
Sem dados	165	3,2
Escolaridade		
< 8 anos	1.348	26,3
≥ 8 anos	580	11,3
Sem dados	3.200	62,4
Coinfecção LV-HIV		
	439	8,6
Desfecho		
Cura	2.908	56,7
Abandono	41	1,0
Óbito	416	8,1
Transferência	782	15,2
Sem dados	981	19,1

Tabela 1. Características básicas dos casos notificados de LV no Maranhão entre 2009-2017.

A avaliação da variação percentual anual dos indicadores epidemiológicos de LV foi realizada pela regressão linear segmentada, conforme apresentado na Tabela 2. Todas as tendências não apresentaram pontos de inflexão, sendo

considerado o período completo (2009-2017). A prevalência de LV variou de 7,1, em 2009, a 11,3/100.000 habitantes, em 2017, com um incremento anual de 6,8 (IC95%: 1,5 a 12,4). Houve tendência crescente de casos novos na população geral (APC: 6,1; IC95%: 0,6 a 12,0), bem como entre homens e nas faixas etárias ≥ 20 anos, sobretudo entre idosos (APC: 24,2; IC95%: 13,5 a 35,9). A coinfecção LV-HIV (APC: 8,9; IC95%: 1,9-16,4), a mortalidade (APC: 17,1; IC95%: 9,1 a 25,6) e a letalidade (APC: 5,5; IC95%: 3,2 a 7,8) também apresentaram tendências significativamente crescentes.

Indicador/variável	APC (95%CI)	Tendência
Taxa bruta de prevalência (por 100.000 hab.)		
População geral	6,8* (1,5 – 12,4)	Crescente
Taxa bruta de incidência (por 100.000 hab.)		
População geral	6,1* (0,6 – 12,0)	Crescente
Sexo		
Masculino	6,8* (0,6 – 13,3)	Crescente
Feminino	4,9 (-0,4 – 10,5)	Estável
Idade		
≤ 4 anos	4,4 (-2,3 – 11,6)	Estável
5-19 anos	4,6 (-0,5 – 9,9)	Estável
20-39 anos	8,0* (1,4 – 15,1)	Crescente
40-59 anos	11,6* (6,0 – 17,4)	Crescente
≥ 60 anos	24,2* (13,5 – 35,9)	Crescente
Zona		
Urbana	0,1 (-0,8 – 1,0)	Estável
Rural	1,5 (-1,3 – 4,5)	Estável
Porcentagem de coinfecção LV-HIV	8,9* (1,9 – 16,4)	Crescente
Taxa bruta de mortalidade (por 100.000 hab.)	17,1* (9,1 – 25,6)	Crescente
Letalidade	9,4* (4,4 – 14,7)	Crescente
Proporção de municípios com transmissão	5,5* (3,2 – 7,8)	Crescente

Tabela 2. Tendências temporais dos indicadores epidemiológicos de LV, 2009-2017.

A LV está em expansão e amplamente disseminada no estado, uma vez que houve incremento significativo na proporção de municípios com transmissão (APC:

5,5; IC95%: 3,2-7,8). Este achado é corroborado pela análise espacial apresentada na Figura 3. Os mapas com a distribuição espacial das médias brutas trienais de incidência (Figura 3A) e suavizadas (Figura 3B) apontam intensa transmissão em todas as mesorregiões do estado. Entre 2009-2011, os casos de LV concentraram-se na região leste, centro e sul. De 2012-2014 observou-se aumento da intensidade de transmissão em áreas que anteriormente tinham transmissão esporádica. No último triênio (2015-2017), é notável a disseminação da LV em todas as mesorregiões e aumento da intensidade da transmissão, sobretudo na região centro-oeste.

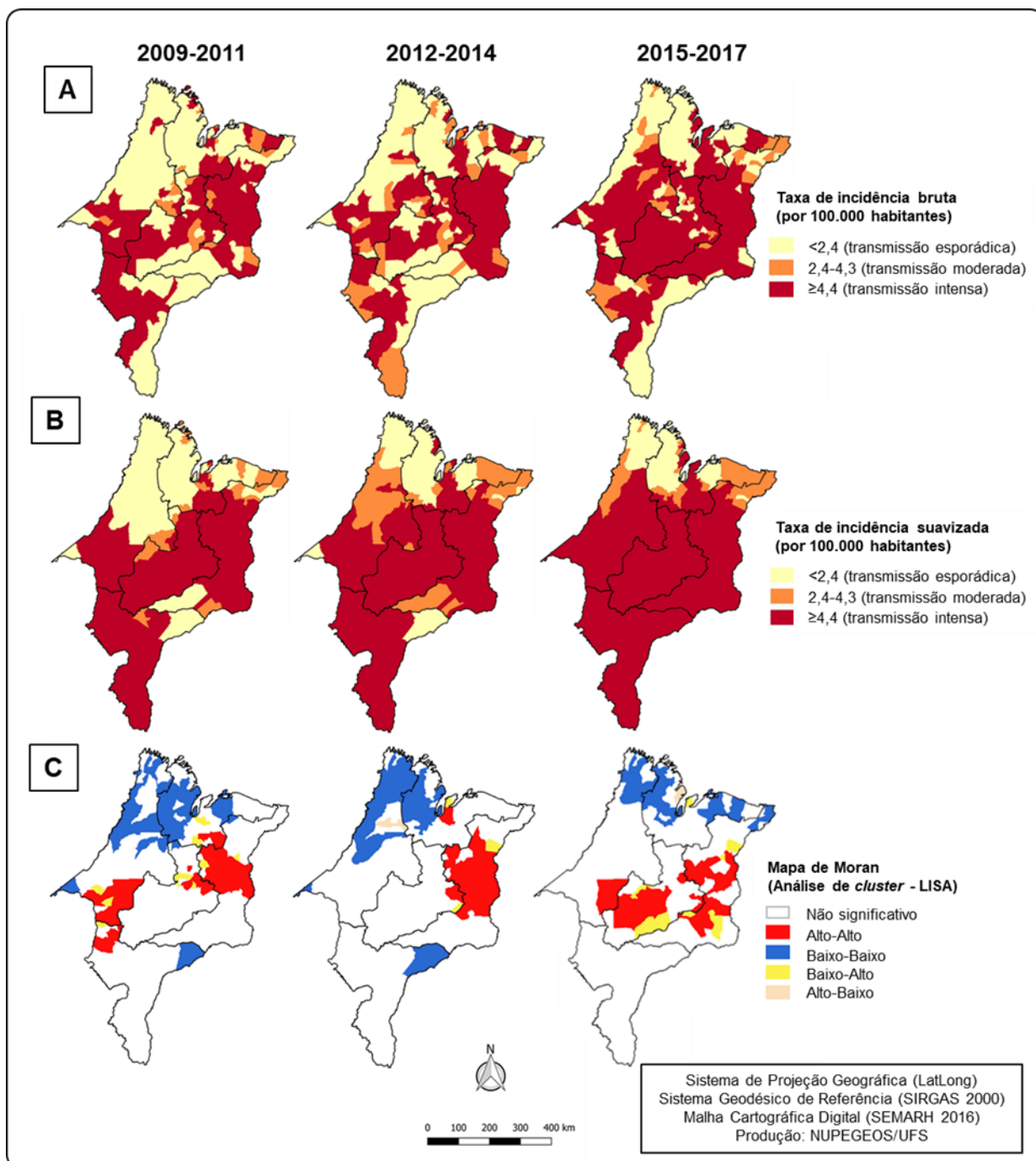


Figura 3. Dinâmica espacial da transmissão de LV nos municípios maranhenses agrupados por mesorregião e representados por taxas de incidência trienais (por 100.000 habitantes). (A) Distribuição espacial das taxas brutas. (B) Distribuição espacial das taxas suavizadas. (C) Mapas de Moran destacando aglomerados espaciais de alto risco para LV.

A análise de *clusters* espaciais foi realizada pelo cálculo do índice de Moran global para cada triênio (Tabela 3). Foi evidenciada a existência de dependência espacial da ocorrência de LV no Maranhão, uma vez que houve autocorrelação espacial em todos os períodos. Dessa forma, a análise LISA foi executada e

representada através dos mapas de Moran, os quais permitiram identificar os municípios classificados de acordo com o nível de significância de seus índices locais (Figura 3C).

Período	Taxa de incidência	
	I	p-valor
2009-2011	0,713	0,001
2012-2014	0,667	0,001
2015-2017	0,715	0,001
2009-2017	0,783	0,001

Tabela 3. Índices de Moran Global (I) das taxas de incidência média de LV, Maranhão, Brasil (2009-2017).

No período de 2009-2011, foram identificados aglomerados de alto risco em todas as mesorregiões, com destaque para o oeste e leste maranhenses. De 2012-2014, a área de alto risco para LV limitou-se quase que exclusivamente à mesorregião leste, expandindo novamente para o centro-oeste no último triênio do estudo. Os municípios representados por Q4 indicam áreas de transição da doença, mas merecem atenção por estarem próximos a municípios com alta incidência de LV. Os aglomerados classificados com Q3 apresentam uma elevada incidência de LV e podem interferir nos municípios vizinhos que apresentam uma baixa incidência da doença.

Quando analisada a média da incidência do período completo (2009-2017), a transmissão intensa prevalece em todas as mesorregiões (Figuras 4A e 4B), com a formação de um clusters espaciais de alto risco na região leste e, em menor proporção, nas regiões centro, oeste e norte. Foram identificados cinco aglomerados espaço-temporais de alto risco a partir da estatística de varredura espaço-temporal (Tabela 4) que podem ser visualizados na Figura 4D. O cluster 1 representa o cluster primário, e os demais são clusters secundários. O cluster primário ocorreu no período de 2011-2014, com o maior número de casos de LV no estado, e limitou-se às mesorregiões centro e oeste maranhenses. O cluster 2 (2016-2017) foi o que abrangeu o maior número de municípios. No entanto, o cluster 4 (2013-2015) apresentou o maior risco relativo (RR: 3,64). Isso mostra que, apesar do risco de a população exposta desenvolver a doença ter diminuído de 2015-2017, a quantidade de municípios com transmissão da LV aumentou.

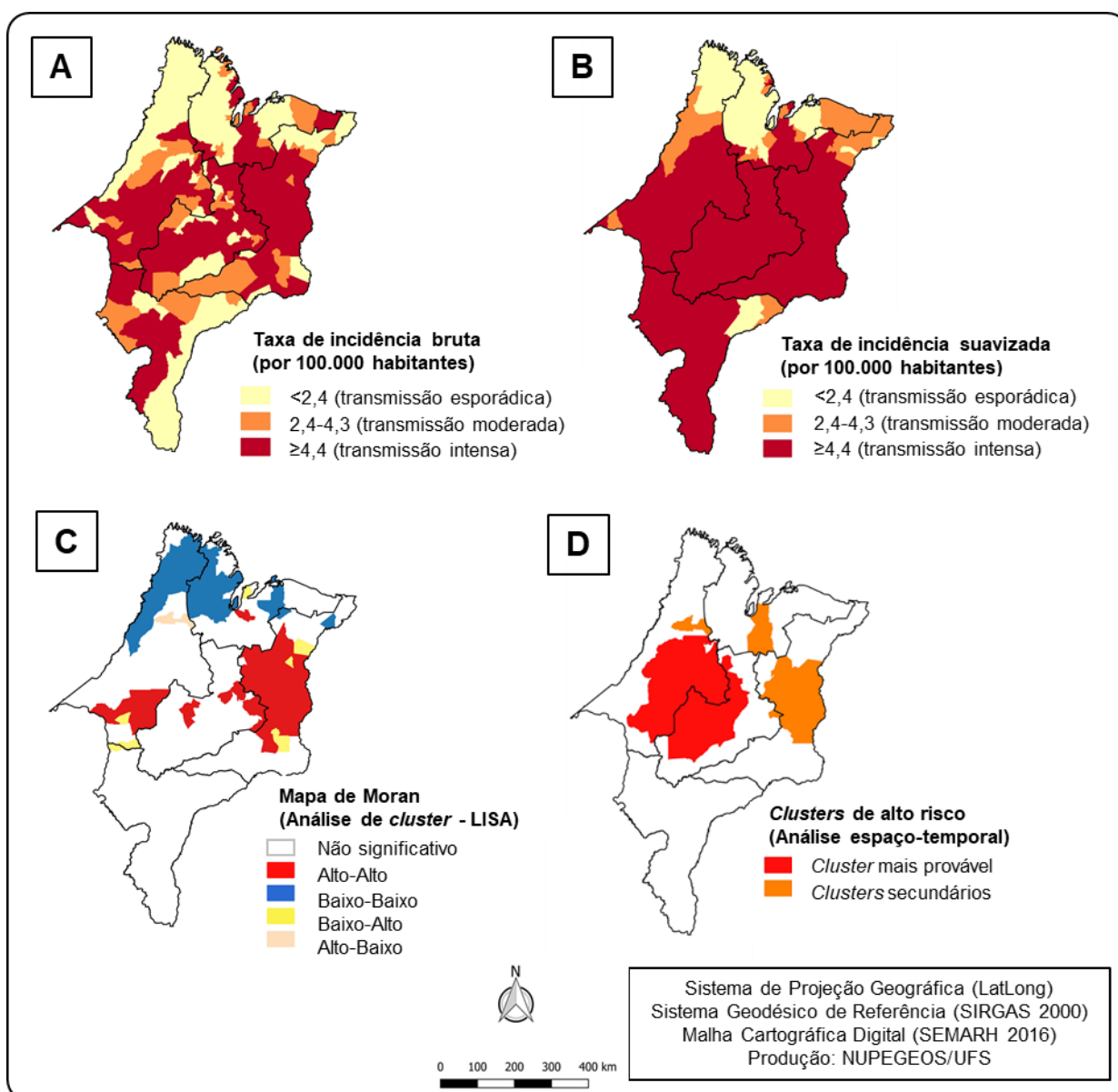


Figura 4. Análises espaciais e espaço-temporais da transmissão da LV nos municípios maranhenses agrupados por mesorregião e representados por taxas médias de incidência (por 100.000 habitantes) do período completo (2009-2017). (A) Distribuição espacial das taxas brutas. (B) Distribuição espacial das taxas suavizadas. (C) Mapa de Moran destacando aglomerados espaciais de alto risco para LV. (D) Mapa representando a análise de varredura espaço-temporal.

Cluster	Período	Nº de municípios	Mesorregiões	Casos	Nº esperado de casos	Incidência anual	RR	LLR	p-valor
1	2011-2014	12	Centro e Oeste	573	203	22	3,08	240,7	<0,001
2	2016-2017	32	Leste	315	143	17,2	2,30	80,63	<0,001
3	2009-2011	5	Norte	101	31	25,2	3,29	49,39	<0,001
4	2013-2015	3	Oeste	78	22	28	3,64	43,83	<0,001
5	2014-2016	1	Oeste	42	12	27,7	3,58	23,22	<0,001

Tabela 4. Aglomerados espaço-temporais de casos novos de LV (por 100.000 habitantes), Maranhão, Brasil, 2009-2017.

RR: risco relativo para o cluster em comparação com o restante da região; LLR: razão de verossimilhança.

4. Discussão

Os resultados desse estudo revelam que a LV é um sério problema de saúde pública em expansão no Maranhão, uma vez que o estado continua liderando o número de registros de LV na região nordeste e no Brasil. A análise espaço-temporal evidenciou tendências crescentes de incidência e transmissão intensa de LV em todas as mesorregiões, com incidência superior à nacional, registrada em 2017 (1,98 casos/ 100.000 habitantes) (Brasil, 2017).

A maior prevalência de LV ocorreu entre indivíduos do sexo masculino, da faixa etária < 5 anos, com cor de pele não branca, residentes da zona urbana e com pouca escolaridade. Esse perfil epidemiológico foi identificado também na capital do estado, São Luís, no período de 2014-2017 (Coimbra, 2019), e em outras localidades das regiões nordeste e centro-oeste (Farias, 2019; Góes et al., 2012; Gusmão et al., 2014; Rocha et al., 2018; Santos et al., 2017). Embora a maior suscetibilidade dos homens ao adoecimento não esteja totalmente esclarecida, sugere-se a existência de um fator hormonal ligado ao sexo e uma maior exposição ao flebotomíneo durante atividades ocupacionais e comportamentais mais próximas à fonte de infecção (Belo et al., 2013).

Embora a maior parte dos casos tenha acontecido entre crianças e adolescentes, foram observadas tendências crescentes entre adultos, sobretudo entre os idosos. As crianças em seus primeiros anos de vida são mais suscetíveis devido à imaturidade imunológica celular, a qual pode ser agravada pela desnutrição, comum nas áreas endêmicas (Romero and Boelaert, 2010; Belo et al., 2013). Todavia, em estudo realizado no Rio Grande do Norte, Brasil, também foi notado um aumento progressivo da doença entre os adultos (Lima et al., 2018),

possivelmente associado ao envelhecimento da população brasileira e redução da fecundidade (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2018).

A mortalidade, a letalidade e a coinfeção LV-HIV foram significativamente crescentes no período estudado. Entre os principais fatores que contribuem para o aumento da letalidade de LV estão a idade < 5 anos (Maia-Elkhoury et al., 2019), diagnóstico tardio, especialmente em idosos, (Driemeier et al., 2015) e a expansão da epidemia entre indivíduos com comorbidades (Martins-Melo et al., 2014a), como a própria coinfeção LV-HIV (Oryan and Akbari, 2016), sendo as complicações infecciosas e as hemorragias os principais fatores de risco para a morte na LV (Góes et al., 2012). Pessoas infectadas com HIV estão mais suscetíveis a desenvolverem LV, a qual é considerada uma infecção oportunista que acelera replicação do HIV e a progressão para AIDS (Hailu et al., 2016). Dessa forma, a coinfeção LV-HIV pode resultar em dificuldades no diagnóstico (Lindoso et al., 2014) e piores prognósticos aos pacientes (Távora et al., 2015), tais como o aumento da taxa de recidiva (Cota et al., 2011) e da letalidade (Martins-Melo et al., 2014b).

A dinâmica espacial da LV demonstrou expansão em todas as mesorregiões do Maranhão, com transmissão intensa em praticamente todo o estado, com maior frequência de casos na zona urbana. A urbanização desorganizada acarreta mudanças ambientais e climáticas, descontinuidade das ações de controle e adaptação do vetor aos ambientes modificados pelo homem (Barbosa, 2016; Zuben and Donalísio, 2016). Adicionalmente, foi observada a ocorrência de LV em municípios que anteriormente não havia registro de casos, bem como o aumento da intensidade da transmissão em municípios com transmissão esporádica.

Diversos fatores podem ter contribuído para a dispersão da doença iniciada nos anos 2000, entre eles, o intenso fluxo migratório intermunicipal e interestadual, sobretudo nas cidades próximas à linha ferroviária da Vale do Rio Doce ou de Teresina (PI), bem como nas cidades com intenso desmatamento (Furtado, 2015). Esses movimentos populacionais permitem tanto a introdução do agente etiológico em áreas livres, quanto a inserção de indivíduos susceptíveis em áreas endêmicas. Muitas famílias vindas da área rural se estabelecem na periferia das cidades com precárias condições de infraestrutura e de saneamento básico. Adicionalmente, é importante citar a capacidade de domiciliação do vetor, *L. longipalpis*, que atualmente pode ser encontrado em praticamente todo o estado (Furtado et al., 2015; Farias, 2019) .

Os mapas de Moran apontaram para as regiões oeste, centro e leste, com maior concentração de casos e dependência espacial significativa. Por outro lado, o aglomerado espaço-temporal primário de alto risco abrangeu municípios das regiões centro e oeste, os quais apresentam os piores IDH do estado (Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2015) e estão localizados na Amazônia Legal brasileira. De maneira similar, foi observada aglomeração espaço-temporal de casos de hanseníase nessa mesma região (Ferreira et al., 2019). Esse achado é preocupante, uma vez que a sobreposição de diversas doenças infecciosas pode sobrecarregar o sistema de vigilância.

A Amazônia Legal é uma região considerada estratégica para os grandes projetos de desenvolvimento, o agronegócio e a pecuária extensiva. Apesar dos avanços para a economia regional, houve grandes transformações naturais, causadas pelo desmatamento, bem como a expansão das cidades com a implantação de projetos industriais que favoreceram o crescimento populacional,

como em Açailândia e Imperatriz, (Garcês-Junior et al., 2016) tornando mais crítico o quadro de vulnerabilidade social (Szwarcwald et al., 2017).

As modificações ambientais, maciças migrações humanas, urbanização desordenada, o desmatamento e ocupações irregulares de áreas de mata, aliadas à qualidade precária de saneamento, e a baixa imunidade dos hospedeiros estão relacionados à ocorrência de casos novos de LV (Belo et al., 2013). Exceto algumas unidades de conservação, áreas indígenas, parte do litoral e do extremo sul do estado, o Maranhão já sofreu importante modificação antrópica (Bezerra et al., 2015). Consequentemente, essas áreas ainda preservadas foram as que apresentaram menor risco de transmissão de LV. Dessa forma, uma das prioridades das políticas de desenvolvimento deveria ser a promoção da sustentabilidade socioambiental do território maranhense (Bezerra et al., 2015).

Conhecer os padrões espaciais, temporais e espaço-temporais das doenças é fundamental para uma vigilância eficiente, sobretudo de doenças transmitidas por vetor como a LV. As técnicas de análise espacial têm se revelado úteis para compreender como os eventos de saúde ocorrem no espaço geográfico (Rinaldi et al., 2010). No entanto, a sua aplicabilidade nos serviços de vigilância e controle de doenças no país ainda é incipiente. Estudo em nível nacional objetivou integrar dados de vigilância de casos de LV em caninos e humanos para estimar o excesso de risco da doença em humanos, mas os autores relatam que a escassez de dados, sobretudo relacionados aos reservatórios, é uma importante limitação do sistema de vigilância (Boaz et al., 2019).

Embora o presente estudo não estabeleça umnexo causal devido à sua natureza ecológica, aponta importantes achados sobre dinâmica e a dependência espacial da LV no Maranhão, contribuindo para a identificação de áreas prioritárias

para ações de controle e vigilância. Essas intervenções precisam ser aprimoradas, por meio de uma política mais coerente com as realidades locais, cuja implementação seja apoiada por uma agenda de pesquisa focada (Romero and Boelaert, 2010; Hailu et al., 2016; Werneck, 2016).

O controle da LV pode ser considerado um desafio para a saúde pública em todo o Brasil, pois existe sobreposição geográfica de outras DTNs nas regiões endêmicas. Dessa forma, seu enfrentamento deveria levar em consideração a abordagem simultânea para diversas doenças tropicais, educação continuada das equipes de saúde, intervenções de saúde em larga escala, fortalecimento da tomada de decisão local e o trabalho interdisciplinar e intersetorial (Pacheco et al., 2019).

A limitação deste estudo é utilização de dados secundários do SINAN, tendo em vista a subnotificação e perda de dados, tornando-os incompletos.

Estudos futuros são necessários para avaliar o quanto as variáveis ambientais podem estar implicadas na dispersão do vetor e infecção dos reservatórios caninos no estado, tendo em vista que o ecossistema tem sofrido importantes transformações. Além disso, é importante que sejam investigadas quais os fatores de vulnerabilidade social que estão associados à maior ocorrência de LV no território, a fim de nortear o planejamento de políticas intersetoriais de redução das iniquidades sociais em saúde para o controle de doenças infecciosas.

5. Conclusão

Os resultados do estudo demonstram que as políticas de controle e erradicação da LV não têm obtido sucesso no estado do Maranhão, uma vez que

foi observada expansão territorial da doença, formação de aglomerados de alto risco e tendências crescentes de casos novos na população geral, especialmente entre adultos, concomitante ao aumento significativo da coinfeção LV-HIV, mortalidade e letalidade.

Referências

- 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. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, 2015.
- BARBOSA, D. S. Distribuição espacial e definição de áreas prioritárias para vigilância da leishmaniose visceral no município de São Luís, Maranhão, Brasil. **FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz**, p. 30–61, 2011.
- BARBOSA, D. S.; BELO, V. S.; RANGEL, M. E. S.; WERNECK, G. L. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. **Acta Tropica**, v. 131, n. 1, p. 56–62, 2014.
- BARBOSA, D. S.; ROCHA, A. L.; SANTANA, A. A.; SOUZA, C. D. S. F. DE; COSTA-JÚNIOR, L. M.; ABREU-SILVA, A. L. Soroprevalência e variáveis epidemiológicas associadas à leishmaniose visceral canina em área endêmica no município de São Luís, Maranhão, Brasil. **Ci. Anim. Bras.**, v. 11, n. 3, p. 653–659, 2010.
- BARBOSA, I. R. Human visceral leishmaniasis in Natal-RN: clinical-epidemiological and spatial analysis. **Revista Ciência Plural**, v. 2, n. 1, p. 89–101, 2016.
- BELO, V. S.; WERNECK, G. L.; BARBOSA, D. S.; SIMÕES, T. C.; NASCIMENTO, B. W.; SILVA, E. S. DA; STRUCHINER, C. J. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 4, p. e2182, 2013.
- BEZERRA, F. J. A.; BERNARDO, T. R. R.; XIMENES, L. J. F.; JUNIOR, A. S. V. **Perfil socioeconômico do Maranhão**. Fortaleza: [s.n.]. v. 66
- BOAZ, R.; CORBERÁN-VALLET, A.; LAWSON, A.; FERREIRA LIMA, F. E. DE; DONATO, L. E.; ALVES, R. V.; MACHADO, G.; CARVALHO M., F. DE; POMPEI, J.; VILAS, V. J. D. R. Integration of animal health and public health surveillance sources to exhaustively inform the risk of zoonosis: An application to visceral leishmaniasis data in Brazil. **Spat Spatiotemporal Epidemiol**, v. 29, p. 177–185, 2019.
- BRASIL. **Guide to Health Surveillance**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- BRASIL, M. D. S. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. [s.l.: s.n.].
- _____. **Sistemas de Informações Geográficas e Análise Espacial na Saúde Pública**. p. 152, 2007.
- _____. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. [s.l.: s.n.].

- _____. **Leishmaniose visceral 2017**. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/leishvisceral-17-novo-layout.pdf%0Afile:///D:/IC/Pibic/leishvisceral-17-novo-layout.pdf>>.
- _____. Guia de vigilância em saúde. p. 741, 2019a.
- _____. **Leishmaniose visceral: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. Disponível em: <<http://saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral>>. Acesso em: 9 nov. 2019b.
- BULSTRA, C. A.; RUTTE, E. A. LE; MALAVIYA, P.; HASKER, E. C.; COFFENG, L. E.; PICADO, A.; SINGH, O. P.; BOELAERT, M. C.; VLAS, S. J. DE; SUNDAR, S. Visceral leishmaniasis: Spatiotemporal heterogeneity and drivers underlying the hotspots in Muzaffarpur, Bihar, India. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 12, p. e0006888, dez. 2018.
- CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R. W. Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, 2007.
- COIMBRA, V. C. S. ET AL. Visceral leishmaniasis: epidemiological profile of cases reported in São Luis - MA, Brazil, from 2014 to 2017. **Rev. Bra. Edu. Saúde**, v. 9, n. 3, p. 87–93, 2019.
- CONITEC - COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. **Proposta de Elaboração: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**. [s.l: s.n.].
- CONTI, R. V.; LANE, V. F. M.; MONTEBELLO, L.; PINTO-JUNIOR, V. L. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. **J Vector Borne Dis**, v. 53, n. 2, p. 99–104, 2016.
- CONTI, R. V.; LANE, V. F. M.; MONTEBELLO, L.; PINTO JUNIOR, V. L. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. **J Vector Borne Dis**, v. 53, p. 99–104, 2016.
- CORREIA, Â. V. G. D. M. **Perfil clínico-epidemiológico da leishmaniose visceral em Teresina – Pi**. [s.l: s.n.].
- COSTA, J. M. L.; VIANA, G. M. C.; SALDANHA, A. C. R.; NASCIMENTO, M. D. S. B.; ALVIM, A. C.; BURATTINI, M. N.; SILVA, A. R. DA. Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil: a evolução de uma epidemia. **Cad Saúde Públ**, v. 11, n. 2, p. 321–324, 1995.
- COTA, G. F.; SOUSA, M. R. DE; RABELLO, A. Predictors of Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV- Infected Patients : A Systematic Review. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 6, p. e1153, 2011.
- CUNHA, S.; FREIRE, M.; EULALIO, C.; CRISTÓVÃO, J.; NETTO, E.; JOHNSON, W. D. Visceral leishmaniosis in a new ecological niche near a major metropolitan area of Brazil. **Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, p. 155–158, 1995.
- DRIEMEIER, M.; OLIVEIRA, P. A. DE; DRUZIAN, A. F.; LOPES BRUM, L. F.; PONTES, E. R. J. C.; DORVAL, M. E. C.; PANIAGO, A. M. M. Late diagnosis: a factor associated with death from visceral leishmaniasis in elderly patients. **Pathog Glob Health**, v. 109, n. 6, p. 283–289, 2015.
- FARIAS, H. M. T. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana nas regiões de saúde do norte de Minas Gerais. **Enferm. Foco**, v. 10, n. 2, p. 90–96, 2019.
- FERREIRA, A. F.; AMORIM DE SOUSA, E.; SOLEDAD MÁRDERO GARCÍA, G.;

- SILVA DOS REIS, A. DA; CORONA, F.; SILVEIRA LIMA, M. DA; SILVA NASCIMENTO ANDRADE, E.; RIBEIRO FILHA, C.; ALVES DE SENA NETO, S.; MENDES DONATO, I.; NOVAES RAMOS, A. Leprosy in the North and Northeast regions of Brazil: an integrated spatiotemporal approach. **Trop Med Int Health**, p. [Epub ahead of print], 2019.
- FREITAS, L. C. S.; FEITOSA, A. C. Espaço e Saúde: condições socioambientais favoráveis à leishmaniose visceral (LV) na bacia do rio Anajá em Paço do Lumiar - MA. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 10, n. 18, p. 33–45, 2014.
- FURTADO, A. S.; NUNES, F. B. B. DE F.; SANTOS, A. M. DOS; CALDAS, A. DE J. M. Space-time analysis of visceral leishmaniasis in the State of Maranhão, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3935–3942, 2015.
- GARCÊS-JUNIOR, A. R.; BRASIL, G. V. D. S.; FERREIRA, L. C.; RODRIGUES, Z. M. R. R.; JÚNIOR, J. A. **Análise de casos de leishmaniose visceral utilizando técnicas de geoprocessamento**. [s.l: s.n.].
- GÓES, M. A. O.; MELO, C. M.; JERALDO, V. L. S. Time series of visceral leishmaniasis in Aracaju, state of Sergipe, Brazil (1999 to 2008): human and canine aspects. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 2, p. 298–307, 2012.
- GRIENSVEN, J. VAN; DIRO, E. Visceral leishmaniasis. **Infect Dis Clin North Am**, p. 309–322, 2012.
- GUSMÃO, J. D.; BRITO, P. A. DE; LEITE, M. T. DE S. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no norte de Minas Gerais, Brasil, no período de 2007 a 2011. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 38, n. 3, p. 615–624, 2014.
- HAILU, T.; YIMER, M.; MALU, W.; ABERA, B. Challenges in visceral leishmaniasis control and elimination in the developing countries: a review. **J Vector Borne Dis**, v. 53, n. 3, p. 193–198, 2016.
- HAILU, T.; YIMER, M.; MULU, W.; ABERA, B. Challenges in visceral leishmaniasis control and elimination in the developing countries: A review. **J Vector Borne Dis**, v. 53, n. 3, p. 193–198, 2016.
- HARHAY, M. O.; OLLIARO, P. L.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N. Urban parasitology: Visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in Parasitology**, v. 27, n. 9, p. 403–409, 2011.
- IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**.
- IBGE | PORTAL DO IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 19 nov. 2019.
- _____. **Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017**. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>>. Acesso em: 21 dez. 2019.
- IPEA. **Atlas da vulnerabilidade social nos municípios brasileiros**. 1. ed. Brasília: IPEA, 2015.
- JARVIS, J. N.; LOCKWOOD, D. N. Clinical aspects of visceral leishmaniasis in HIV infection. **Wolters Kluwer Health**, 2013.
- JERONIMO, S. M. B.; DUGGAL, P.; BRAZ, R. F. S.; CHENG, C.; MONTEIRO, G. R. G.; NASCIMENTO, E. T.; MARTINS, D. R. A.; KARPLUS, T. M. An emerging peri-urban pattern of infection with *Leishmania chagasi*, the protozoan causing visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. **Scand J Infect Dis**, v. 36, n. 6–7, p. 443–449, 2004.
- KULLDORFF, M. Theory and Methods A spatial scan statistic. **Commun. Statist**, v. 26(6), n. February 2013, p. 1481–1496, 1997.

- KULLDORFF, M. A spatial scan statistic. **Commun Stat Theory Methods**, v. 26, p. 1481–1496, 1997.
- LEITE, C. E. A. **Leishmaniose visceral humana em Pernambuco: epidemiologia e gastos com internações hospitalares**. [s.l: s.n.].
- LIMA, Á. L. M. **Fatores associados a infecção humana por Leishmania infantum e seu padrão espacial em uma área endêmica do Nordeste do Brasil**. [s.l: s.n.].
- LIMA, I. D. DE. **Fatores sociais e ambientais associados com a Leishmaniose Visceral e com a coinfeção LV/HIV-AIDS no Rio Grande do Norte, 1990 a 2014**. [s.l: s.n.].
- LIMA, I. D.; LIMA, A. L. M.; MENDES-AGUIAR, C. O.; COUTINHO, J. F. V.; WILSON, M. E.; PEARSON, R. D.; QUEIROZ, J. W.; JERONIMO, S. M. . B. Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil : Lessons for the future. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 3, p. e0006164, 2018.
- LIMA, I. D.; QUEIROZ, J. W.; LACERDA, H. G.; QUEIROZ, P. V. S.; PONTES, N. N.; BARBOSA, J. D. A.; MARTINS, D. R. Leishmania infantum chagasi in Northeastern Brazil: Asymptomatic infection at the urban perimeter. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 86, n. 1, p. 99–107, 2012.
- LINDOSO, J. A.; COTA, G. F.; CRUZ, A. M. DA; GOTO, H.; MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; ROMERO, G. A. S. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 9, 2014.
- LUCENA, R. V. DE; MEDEIROS, J. D. S. Caracterização epidemiológica da leishmaniose visceral humana no Nordeste brasileiro entre 2010 e 2017. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 14, n. 4, p. 285–298, 2018.
- LUN, Z.-R.; WU, M.-S.; CHEN, Y.-F.; WANG, J.-Y.; ZHOU, X.-N.; LIAO, L.-F.; CHEN, J.-P.; CHOW, L. M. C. Visceral Leishmaniasis in China: an Endemic Disease under Control. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 4, p. 987–1004, 2015.
- MACKAY, T. K.; LIANG, B. A.; CUOMO, R.; HAFEN, R.; BROUWER, K. C.; LEE, D. E. Emerging and reemerging neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 4, p. 949–979, 2014.
- MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; ALVES, W. A.; SOUSA-GOMES, M. L.; SENA, J. M.; LUNA, E. A. Visceral leishmaniasis in Brazil: Trends and challenges. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2941–2947, 2008.
- MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; SIERRA ROMERO, G. A.; O. B. VALADAS, S. Y.; SOUSA-GOMES, M. L.; LINDOSO, J. A. L.; CUPOLILLO, E.; RUIZ-POSTIGO, J. A.; ARGAW, D.; SANCHEZ-VAZQUEZ, M. J. Premature deaths by visceral leishmaniasis in Brazil investigated through a cohort study: A challenging opportunity? **PLoS Negl Trop Dis**, v. 13, n. 12, p. e0007841, dez. 2019.
- MARCONDES, M.; ROSSI, C. N. Leishmaniose visceral no Brasil. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 50, n. 5, p. 341–352, 2013.
- MARTINS-MELO, F. R.; LIMA, M. S.; RAMOS, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e93770, 2014.
- MARTINS-MELO, F. R.; RAMOS JR, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011. **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 2, p. 103–110, 2016.

- MARTINS-MELO, F. R.; SILVEIRA LIMA, M. DA; ALENCAR, C. H.; RAMOS, A. N.; HEUKELBACH, J. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 108, n. 6, p. 338–347, 2014.
- MATLASHEWSKI, G. *et al.* Research priorities for elimination of visceral leishmaniasis. **The Lancet Global Health**, v. 2, n. 12, p. e683–e684, 2014.
- MENDES, W. D. S.; SILVA, A. A. M. DA; TROVÃO, J. D. R.; SILVA, A. R. DA; COSTA, J. M. L. Expansão espacial da leishmaniose visceral americana em São Luis , Maranhão , Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 3, p. 227–231, 2002.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, F. O. C. **Leishmaniose**. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/leishmaniose>>. Acesso em: 20 dez. 2019.
- MONGE-MAILLO, B.; NORMAN, F. F.; CRUZ, I.; ALVAR, J.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 8, 2014.
- MORAIS, M. H. F.; FIUZA, V. D. O. P.; ARAÚJO, V. E. M. DE; MENEZES, F. C. DE; CARNEIRO, M. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 485–496, 2015.
- NERY, S. D. D. P. **Geoprocessamento aplicado à análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no município de São Luís-MA**. [s.l.: s.n.].
- OPAS, O. P.-A. D. S. **Informe Epidemiológico das Américas. Leishmanioses**. Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34113>>. Acesso em: 19 nov. 2019.
- ORYAN, A.; AKBARI, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pac J Trop Med**, v. 9, n. 10, p. 925–932, 2016.
- PACHECO, G. A. B.; DELGADO, D. A. B.; DELGADO, G. E. B. The Control of Tropical Diseases is the Health Goal to Achieve. **Science Journal of Public Health**, v. 7, n. 5, p. 163–166, 2019.
- PINA, M. D. F.; SANTOS, S. M. **Conceitos básicos de Sistemas de Informação Geográfica e Cartografia aplicados à saúde**. [s.l.: s.n.].
- PNUD. **Ranking | Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil**. Disponível em: <<http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/ranking/>>. Acesso em: 30 out. 2019.
- _____. **Atlas of human development in Brazil**.
- QUEIROZ, M. J. A.; ALVES, J. G. B.; CORREIA, J. B. Leishmaniose visceral : características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **Jornal de pediatria**, v. 80, n. 2, p. 141–146, 2004.
- REIS, L. L. DOS. **Fatores associados à distribuição epidemiológica e espacial das notificações de leishmaniose visceral, Brasil, 2001 a 2014**. [s.l.: s.n.].
- RINALDI, L.; MUSELLA, V.; CRINGOLI, G. Geospatial tools in parasitology: highlighting their usefulness at the beginning of the third millennium. **Sci Parasitol**, v. 11, n. 1, p. 7–13, 2010.
- ROCHA, A. G. **LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA NO RIO GRANDE DO SUL REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**. [s.l.: s.n.].
- ROCHA, I. C. M. DA; SANTOS, L. H. M. DOS; COURA-VITAL, W.; CUNHA, G. M. R. DA; MAGALHÃES, F. D. C. Effectiveness of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Surveillance and Control Programme in reducing the prevalence and incidence of *Leishmania infantum* infection. **Parasites & Vectors**, v. 11, n. 1, p. 586, 2018.
- ROCHA, M. A. N.; MATOS-ROCHA, T. J.; RIBEIRO, C. M. B.; ABREU, S. R. O.

- Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in state of Alagoas, Northeast, Brazil. **Braz. J. Biol.**, v. 78, n. 4, p. 609–614, 2018.
- ROMERO, G. A. S.; BOELAERT, M. Control of visceral Leishmaniasis in Latin America - A Systematic Review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 1, 2010.
- ROMERO, G. A. S.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in latin America - A systematic review. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n. 1, p. e584, 2010.
- SALES, D. P.; CHAVES, D. P.; MARTINS, N. D. S.; SILVA, M. I. S. Epidemiological aspects of Human and Canine Visceral Leishmaniasis in the state of Maranhão, Brazil (2009-2012). **R. bras. Ci. Vet.**, v. 24, n. 3, p. 144–150, 2017.
- SANTOS, G. M. DOS; BARRETO, M. T. S.; MONTEIRO, M. J. DE S. D.; SILVA, R. V. DE S.; JESUS, R. L. R. DE; SILVA, H. J. N. DA. Aspectos epidemiológicos e clínicos da Leishmaniose Visceral no estado do Piauí, Brasil. **C & D - Revista Eletrônica da FAINOR**, v. 9, n. 2, p. 142–153, 2017.
- SANTOS, S. O.; ARIAS, J. R.; HOFFMANN, M. D. P.; FURLAN, M. B. G.; FERREIRA, W. F.; PEREIRA, C.; FERREIRA, L. The presence of *Lutzomyia longipalpis* in a focus of American visceral leishmaniasis where the only proven vector is *Lutzomyia cruzi*. Corumbá, Mato Grosso do Sul State. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 5, p. 633–634, 2003.
- SAÚDE, B.-M. DA. Manual de Vigilância e Controle da leishmaniose visceral. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica**, 2014.
- SAÚDE, O. P.-A. DE. **Leishmanioses**. Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/50505/2019-cde-leish-informe-epi-das-americas.pdf?ua=1>>. Acesso em: 18 jul. 2019.
- SILVA, L. B. ET AL. DA. Factors associated with Visceral Leishmaniasis in an endemic area of Codó, State of Maranhão, Brazil. **R Epidemiol Control Infec**, v. 6, n. 2, p. 74–80, 2016.
- SILVA, T. A. M. DA. **Leishmaniose Visceral: análise espaço-temporal, avaliação do perfil clínico-epidemiológico e fatores associados ao óbito em Belo Horizonte e Minas Gerais**. [s.l.: s.n.].
- SOUSA-GOMES, M. L. DE; MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; PELISSARI, D. M.; LIMA JUNIOR, F. E. F. DE; SENA, J. M. DE; CECINEL, M. P. Co-infection *Leishmania*/HIV in Brazil: Epidemiological, Clinical and Laboratorial Aspects. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 20, n. 4, p. 519–526, 2011.
- SOUZA, V. A. F. DE; CORTEZ, L. R. P. D. B.; AMAKU, M.; NETO, J. S. F.; KURONDA, R. B. D. S. Space-time cluster analysis of American visceral leishmaniasis in Bauru, São Paulo State, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 28, n. 10, p. 1949–1964, 2012.
- SUNYOTO, T.; BOELAERT, M.; MEHEUS, F. Understanding the economic impact of leishmaniasis on households in endemic countries: a systematic review. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 17, n. 1, p. 57–69, jan. 2019.
- SZWARCWALD, C. L.; MONTILLA, D. E. R.; MARQUES, A. P.; DAMACENA, G. N.; ALMEIDA, W. DA S. DE; MALTA, D. C. Inequalities in healthy life expectancy by Federated States. **Rev Saude Publica**, v. 51, p. 1–7, 2017.
- TÁVORA, L. G. F.; NOGUEIRA, M. B.; GOMES, S. T. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: Evaluation of outcome. **Braz J Infect**, v. 19, n. 6, p. 651–656, 2015.
- TORRES-GUERRERO, E.; QUINTANILLA-CEDILLO, M. R.; RUIZ-ESMENJAUD, J.; ARENAS, R. Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, v. 6, n. May, p. 1–15,

2017.

VINE, M. F.; DEGNAN, D.; HANCHETTE, C. Geographic Information Systems: Their Use in Environmental Epidemiologic Research. **Journal of Environmental Health**, v. 105, n. 6, p. 599–605, 1997.

WERNECK, G. L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? v. 32, n. 6, p. 1–2, 2016.

WERNECK, G. L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? **Cad Saúde Pública**, v. 32, n. 6, p. 1–2, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>. Acesso em: 9 nov. 2019.

ZUBEN, A. P. B.; DONALÍSIO, M. R. Difficulties in implementing the guidelines of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Control Program in large cities. **Cad Saúde Pública**, v. 32, n. 6, p. e00087415, 2016.

ZUBEN, A. P. B. VON; DONALÍSIO, M. R. Difficulties in implementing the guidelines of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Control Program in large cities. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 6, p. 1–11, 2016.

4 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Os casos de LV predominaram no sexo masculino, na faixa etária <5 anos, em indivíduos com cor de pele não branca, residentes da zona urbana e com pouca escolaridade;
- Houve tendências crescentes de casos novos na população geral, especialmente entre adultos, aumento significativo da coinfeção LV-HIV, mortalidade e letalidade;
- As análises espaciais demonstraram expansão da LV e transmissão intensa de LV em todo o estado; dependência espacial da ocorrência de LV, com aglomerado de alto risco na região leste, e em menor proporção nas regiões norte, centro e oeste;
- A análise espaço-temporal identificou 5 clusters de alto risco, sendo o primário na região centro-oeste.

A expansão da transmissão de LV no Maranhão de 2009 a 2017 é preocupante. A maior parte dos casos acometeu crianças, mas houve tendência crescente na faixa etária adulta, sobretudo idosa. Esse resultado demonstra mudança no perfil de ocorrência da LV, e aponta a necessidade de maior atenção à faixa etária idosa. Ademais, a letalidade destacou-se nesse grupo etário, com a maior taxa média em indivíduos acima de 60 anos.

O Maranhão continua liderando o número de casos de LV no Brasil, com expansão para municípios que não apresentavam registros. A análise espacial exhibe transmissão de LV em todas as mesorregiões, e transmissão intensa em quase todo o estado.

Este estudo permitiu compreensão da dinâmica de expansão da LV nos últimos nove anos no Maranhão, mapeando áreas de risco e subsidiando a gestão em saúde com a definição de áreas e populações prioritárias para mobilização de combate e controle da LV. O estudo pode servir de embasamento para novas pesquisas e para a elaboração de políticas públicas de controle do agravo.

REFERÊNCIAS

- 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. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, 2015.
- BARBOSA, D. S. Distribuição espacial e definição de áreas prioritárias para vigilância da leishmaniose visceral no município de São Luís, Maranhão, Brasil. **FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz**, p. 30–61, 2011.
- BARBOSA, D. S.; BELO, V. S.; RANGEL, M. E. S.; WERNECK, G. L. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. **Acta Tropica**, v. 131, n. 1, p. 56–62, 2014.
- BARBOSA, D. S.; ROCHA, A. L.; SANTANA, A. A.; SOUZA, C. D. S. F. DE; COSTA-JÚNIOR, L. M.; ABREU-SILVA, A. L. Soroprevalência e variáveis epidemiológicas associadas à leishmaniose visceral canina em área endêmica no município de São Luís, Maranhão, Brasil. **Ci. Anim. Bras.**, v. 11, n. 3, p. 653–659, 2010.
- BARBOSA, I. R. Human visceral leishmaniasis in Natal-RN: clinical-epidemiological and spatial analysis. **Revista Ciência Plural**, v. 2, n. 1, p. 89–101, 2016.
- BELO, V. S.; WERNECK, G. L.; BARBOSA, D. S.; SIMÕES, T. C.; NASCIMENTO, B. W.; SILVA, E. S. DA; STRUCHINER, C. J. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 4, p. e2182, 2013.
- BEZERRA, F. J. A.; BERNARDO, T. R. R.; XIMENES, L. J. F.; JUNIOR, A. S. V. **Perfil socioeconômico do Maranhão**. Fortaleza: [s.n.]. v. 66
- BOAZ, R.; CORBERÁN-VALLET, A.; LAWSON, A.; FERREIRA LIMA, F. E. DE; DONATO, L. E.; ALVES, R. V.; MACHADO, G.; CARVALHO M., F. DE; POMPEI, J.; VILAS, V. J. D. R. Integration of animal health and public health surveillance sources to exhaustively inform the risk of zoonosis: An application to visceral leishmaniasis data in Brazil. **Spat Spatiotemporal Epidemiol**, v. 29, p. 177–185, 2019.
- BRASIL. **Guide to Health Surveillance**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- BRASIL, M. D. S. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. [s.l.: s.n.].
- _____. Sistemas de Informações Geográficas e Análise Espacial na Saúde Pública. p. 152, 2007.
- _____. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. [s.l.: s.n.].
- _____. **Leishmaniose visceral 2017**. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/leishvisceral-17-novo-layout.pdf%0Afile:///D:/IC/Pibic/leishvisceral-17-novo-layout.pdf>>.
- _____. Guia de vigilância em saúde. p. 741, 2019a.
- _____. **Leishmaniose visceral: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. Disponível em: <<http://saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral>>. Acesso em: 9 nov. 2019b.
- BULSTRA, C. A.; RUTTE, E. A. LE; MALAVIYA, P.; HASKER, E. C.; COFFENG, L. E.; PICADO, A.; SINGH, O. P.; BOELAERT, M. C.; VLAS, S. J. DE; SUNDAR, S. Visceral leishmaniasis: Spatiotemporal heterogeneity and drivers underlying the

- hotspots in Muzaffarpur, Bihar, India. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 12, p. e0006888, dez. 2018.
- CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R. W. Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, 2007.
- COIMBRA, V. C. S. ET AL. Visceral leishmaniasis: epidemiological profile of cases reported in São Luis - MA, Brazil, from 2014 to 2017. **Rev. Bra. Edu. Saúde**, v. 9, n. 3, p. 87–93, 2019.
- CONITEC - COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. **Proposta de Elaboração: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**. [s.l: s.n.].
- CONTI, R. V.; LANE, V. F. M.; MONTEBELLO, L.; PINTO-JUNIOR, V. L. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. **J Vector Borne Dis**, v. 53, n. 2, p. 99–104, 2016.
- CONTI, R. V.; LANE, V. F. M.; MONTEBELLO, L.; PINTO JUNIOR, V. L. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. **J Vector Borne Dis**, v. 53, p. 99–104, 2016.
- CORREIA, Â. V. G. D. M. **Perfil clínico-epidemiológico da leishmaniose visceral em Teresina – Pi**. [s.l: s.n.].
- COSTA, J. M. L.; VIANA, G. M. C.; SALDANHA, A. C. R.; NASCIMENTO, M. D. S. B.; ALVIM, A. C.; BURATTINI, M. N.; SILVA, A. R. DA. Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil: a evolução de uma epidemia. **Cad Saúde Públ**, v. 11, n. 2, p. 321–324, 1995.
- COTA, G. F.; SOUSA, M. R. DE; RABELLO, A. Predictors of Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV- Infected Patients : A Systematic Review. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 6, p. e1153, 2011.
- CUNHA, S.; FREIRE, M.; EULALIO, C.; CRISTÓVÃO, J.; NETTO, E.; JOHNSON, W. D. Visceral leishmaniosis in a new ecological niche near a major metropolitan area of Brazil. **Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, p. 155–158, 1995.
- DRIEMEIER, M.; OLIVEIRA, P. A. DE; DRUZIAN, A. F.; LOPES BRUM, L. F.; PONTES, E. R. J. C.; DORVAL, M. E. C.; PANIAGO, A. M. M. Late diagnosis: a factor associated with death from visceral leishmaniasis in elderly patients. **Pathog Glob Health**, v. 109, n. 6, p. 283–289, 2015.
- FARIAS, H. M. T. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana nas regiões de saúde do norte de Minas Gerais. **Enferm. Foco**, v. 10, n. 2, p. 90–96, 2019.
- FERREIRA, A. F.; AMORIM DE SOUSA, E.; SOLEDAD MÁRDERO GARCÍA, G.; SILVA DOS REIS, A. DA; CORONA, F.; SILVEIRA LIMA, M. DA; SILVA NASCIMENTO ANDRADE, E.; RIBEIRO FILHA, C.; ALVES DE SENA NETO, S.; MENDES DONATO, I.; NOVAES RAMOS, A. Leprosy in the North and Northeast regions of Brazil: an integrated spatiotemporal approach. **Trop Med Int Health**, p. [Epub ahead of print], 2019.
- FREITAS, L. C. S.; FEITOSA, A. C. Espaço e Saúde: condições socioambientais favoráveis à leishmaniose visceral (LV) na bacia do rio Anajá em Paço do Lumiar - MA. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 10, n. 18, p. 33–45, 2014.
- FURTADO, A. S.; NUNES, F. B. B. DE F.; SANTOS, A. M. DOS; CALDAS, A. DE

- J. M. Space-time analysis of visceral leishmaniasis in the State of Maranhão, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3935–3942, 2015.
- GARCÊS-JUNIOR, A. R.; BRASIL, G. V. D. S.; FERREIRA, L. C.; RODRIGUES, Z. M. R. R.; JÚNIOR, J. A. **Análise de casos de leishmaniose visceral utilizando técnicas de geoprocessamento**. [s.l.: s.n.].
- GÓES, M. A. O.; MELO, C. M.; JERALDO, V. L. S. Time series of visceral leishmaniasis in Aracaju, state of Sergipe, Brazil (1999 to 2008): human and canine aspects. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 2, p. 298–307, 2012.
- GRIENSVEN, J. VAN; DIRO, E. Visceral leishmaniasis. **Infect Dis Clin North Am**, p. 309–322, 2012.
- GUSMÃO, J. D.; BRITO, P. A. DE; LEITE, M. T. DE S. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no norte de Minas Gerais, Brasil, no período de 2007 a 2011. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 38, n. 3, p. 615–624, 2014.
- HAILU, T.; YIMER, M.; MALU, W.; ABERA, B. Challenges in visceral leishmaniasis control and elimination in the developing countries: a review. **J Vector Borne Dis**, v. 53, n. 3, p. 193–198, 2016.
- HAILU, T.; YIMER, M.; MULU, W.; ABERA, B. Challenges in visceral leishmaniasis control and elimination in the developing countries: A review. **J Vector Borne Dis**, v. 53, n. 3, p. 193–198, 2016.
- HARHAY, M. O.; OLLIARO, P. L.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N. Urban parasitology: Visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in Parasitology**, v. 27, n. 9, p. 403–409, 2011.
- IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**.
IBGE | PORTAL DO IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 19 nov. 2019.
- _____. **Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017**. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>>. Acesso em: 21 dez. 2019.
- IPEA. **Atlas da vulnerabilidade social nos municípios brasileiros**. 1. ed. Brasília: IPEA, 2015.
- JARVIS, J. N.; LOCKWOOD, D. N. Clinical aspects of visceral leishmaniasis in HIV infection. **Wolters Kluwer Health**, 2013.
- JERONIMO, S. M. B.; DUGGAL, P.; BRAZ, R. F. S.; CHENG, C.; MONTEIRO, G. R. G.; NASCIMENTO, E. T.; MARTINS, D. R. A.; KARPLUS, T. M. An emerging peri-urban pattern of infection with *Leishmania chagasi*, the protozoan causing visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. **Scand J Infect Dis**, v. 36, n. 6–7, p. 443–449, 2004.
- KULLDORFF, M. Theory and Methods A spatial scan statistic. **Commun. Statist**, v. 26(6), n. February 1997, p. 1481–1496, 1997.
- KULLDORFF, M. A spatial scan statistic. **Commun Stat Theory Methods**, v. 26, p. 1481–1496, 1997.
- LEITE, C. E. A. **Leishmaniose visceral humana em Pernambuco: epidemiologia e gastos com internações hospitalares**. [s.l.: s.n.].
- LIMA, Á. L. M. **Fatores associados a infecção humana por *Leishmania infantum* e seu padrão espacial em uma área endêmica do Nordeste do Brasil**. [s.l.: s.n.].
- LIMA, I. D. DE. **Fatores sociais e ambientais associados com a Leishmaniose Visceral e com a coinfeção LV/HIV-AIDS no Rio Grande do Norte, 1990 a 2014**. [s.l.: s.n.].

- LIMA, I. D.; LIMA, A. L. M.; MENDES-AGUIAR, C. O.; COUTINHO, J. F. V.; WILSON, M. E.; PEARSON, R. D.; QUEIROZ, J. W.; JERONIMO, S. M. . B. Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil : Lessons for the future. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 3, p. e0006164, 2018.
- LIMA, I. D.; QUEIROZ, J. W.; LACERDA, H. G.; QUEIROZ, P. V. S.; PONTES, N. N.; BARBOSA, J. D. A.; MARTINS, D. R. Leishmania infantum chagasi in Northeastern Brazil: Asymptomatic infection at the urban perimeter. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 86, n. 1, p. 99–107, 2012.
- LINDOSO, J. A.; COTA, G. F.; CRUZ, A. M. DA; GOTO, H.; MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; ROMERO, G. A. S. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 9, 2014.
- LUCENA, R. V. DE; MEDEIROS, J. D. S. Caracterização epidemiológica da leishmaniose visceral humana no Nordeste brasileiro entre 2010 e 2017. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 14, n. 4, p. 285–298, 2018.
- LUN, Z.-R.; WU, M.-S.; CHEN, Y.-F.; WANG, J.-Y.; ZHOU, X.-N.; LIAO, L.-F.; CHEN, J.-P.; CHOW, L. M. C. Visceral Leishmaniasis in China: an Endemic Disease under Control. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 4, p. 987–1004, 2015.
- MACKEY, T. K.; LIANG, B. A.; CUOMO, R.; HAFEN, R.; BROUWER, K. C.; LEE, D. E. Emerging and reemerging neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 4, p. 949–979, 2014.
- MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; ALVES, W. A.; SOUSA-GOMES, M. L.; SENA, J. M.; LUNA, E. A. Visceral leishmaniasis in Brazil: Trends and challenges. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2941–2947, 2008.
- MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; SIERRA ROMERO, G. A.; O. B. VALADAS, S. Y.; SOUSA-GOMES, M. L.; LINDOSO, J. A. L.; CUPOLILLO, E.; RUIZ-POSTIGO, J. A.; ARGAW, D.; SANCHEZ-VAZQUEZ, M. J. Premature deaths by visceral leishmaniasis in Brazil investigated through a cohort study: A challenging opportunity? **PLoS Negl Trop Dis**, v. 13, n. 12, p. e0007841, dez. 2019.
- MARCONDES, M.; ROSSI, C. N. Leishmaniose visceral no Brasil. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 50, n. 5, p. 341–352, 2013.
- MARTINS-MELO, F. R.; LIMA, M. S.; RAMOS, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e93770, 2014.
- MARTINS-MELO, F. R.; RAMOS JR, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011. **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 2, p. 103–110, 2016.
- MARTINS-MELO, F. R.; SILVEIRA LIMA, M. DA; ALENCAR, C. H.; RAMOS, A. N.; HEUKELBACH, J. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 108, n. 6, p. 338–347, 2014.
- MATLASHEWSKI, G. *et al.* Research priorities for elimination of visceral leishmaniasis. **The Lancet Global Health**, v. 2, n. 12, p. e683–e684, 2014.
- MENDES, W. D. S.; SILVA, A. A. M. DA; TROVÃO, J. D. R.; SILVA, A. R. DA; COSTA, J. M. L. Expansão espacial da leishmaniose visceral americana em São Luis , Maranhão , Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 3, p. 227–231, 2002.

- MINISTÉRIO DA SAÚDE, F. O. C. **Leishmaniose**. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/leishmaniose>>. Acesso em: 20 dez. 2019.
- MONGE-MAILLO, B.; NORMAN, F. F.; CRUZ, I.; ALVAR, J.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 8, 2014.
- MORAIS, M. H. F.; FIUZA, V. D. O. P.; ARAÚJO, V. E. M. DE; MENEZES, F. C. DE; CARNEIRO, M. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 485–496, 2015.
- NERY, S. D. D. P. **Geoprocessamento aplicado à análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no município de São Luís-MA**. [s.l.: s.n.].
- OPAS, O. P.-A. D. S. **Informe Epidemiológico das Américas. Leishmanioses**. Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34113>>. Acesso em: 19 nov. 2019.
- ORYAN, A.; AKBARI, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pac J Trop Med**, v. 9, n. 10, p. 925–932, 2016.
- PACHECO, G. A. B.; DELGADO, D. A. B.; DELGADO, G. E. B. The Control of Tropical Diseases is the Health Goal to Achieve. **Science Journal of Public Health**, v. 7, n. 5, p. 163–166, 2019.
- PINA, M. D. F.; SANTOS, S. M. **Conceitos básicos de Sistemas de Informação Geográfica e Cartografia aplicados à saúde**. [s.l.: s.n.].
- PNUD. **Ranking | Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil**. Disponível em: <<http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/ranking/>>. Acesso em: 30 out. 2019.
- _____. **Atlas of human development in Brazil**.
- QUEIROZ, M. J. A.; ALVES, J. G. B.; CORREIA, J. B. Leishmaniose visceral : características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **Jornal de pediatria**, v. 80, n. 2, p. 141–146, 2004.
- REIS, L. L. DOS. **Fatores associados à distribuição epidemiológica e espacial das notificações de leishmaniose visceral, Brasil, 2001 a 2014**. [s.l.: s.n.].
- RINALDI, L.; MUSELLA, V.; CRINGOLI, G. Geospatial tools in parasitology: highlighting their usefulness at the beginning of the third millennium. **Sci Parasitol**, v. 11, n. 1, p. 7–13, 2010.
- ROCHA, A. G. **LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA NO RIO GRANDE DO SUL REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**. [s.l.: s.n.].
- ROCHA, I. C. M. DA; SANTOS, L. H. M. DOS; COURA-VITAL, W.; CUNHA, G. M. R. DA; MAGALHÃES, F. D. C. Effectiveness of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Surveillance and Control Programme in reducing the prevalence and incidence of Leishmania infantum infection. **Parasites & Vectors**, v. 11, n. 1, p. 586, 2018.
- ROCHA, M. A. N.; MATOS-ROCHA, T. J.; RIBEIRO, C. M. B.; ABREU, S. R. O. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in state of Alagoas, Northeast, Brazil. **Braz. J. Biol.**, v. 78, n. 4, p. 609–614, 2018.
- ROMERO, G. A. S.; BOELAERT, M. Control of visceral Leishmaniasis in Latin America - A Systematic Review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 1, 2010.
- ROMERO, G. A. S.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in latin America - A systematic review. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n. 1, p. e584, 2010.
- SALES, D. P.; CHAVES, D. P.; MARTINS, N. D. S.; SILVA, M. I. S. Epidemiological aspects of Human and Canine Visceral Leishmaniasis in the state of Maranhão, Brazil (2009-2012). **R. bras. Ci. Vet.**, v. 24, n. 3, p. 144–150, 2017.

- SANTOS, G. M. DOS; BARRETO, M. T. S.; MONTEIRO, M. J. DE S. D.; SILVA, R. V. DE S.; JESUS, R. L. R. DE; SILVA, H. J. N. DA. Aspectos epidemiológicos e clínicos da Leishmaniose Visceral no estado do Piauí, Brasil. **C & D - Revista Eletrônica da FAINOR**, v. 9, n. 2, p. 142–153, 2017.
- SANTOS, S. O.; ARIAS, J. R.; HOFFMANN, M. D. P.; FURLAN, M. B. G.; FERREIRA, W. F.; PEREIRA, C.; FERREIRA, L. The presence of *Lutzomyia longipalpis* in a focus of American visceral leishmaniasis where the only proven vector is *Lutzomyia cruzi*. Corumbá, Mato Grosso do Sul State. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 5, p. 633–634, 2003.
- SAÚDE, B.-M. DA. Manual de Vigilância e Controle da leishmaniose visceral. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica**, 2014.
- SAÚDE, O. P.-A. DE. **Leishmanioses**. Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/50505/2019-cde-leish-informe-epi-das-americas.pdf?ua=1>>. Acesso em: 18 jul. 2019.
- SILVA, L. B. ET AL. DA. Factors associated with Visceral Leishmaniasis in an endemic area of Codó, State of Maranhão, Brazil. **R Epidemiol Control Infec**, v. 6, n. 2, p. 74–80, 2016.
- SILVA, T. A. M. DA. **Leishmaniose Visceral: análise espaço-temporal, avaliação do perfil clínico-epidemiológico e fatores associados ao óbito em Belo Horizonte e Minas Gerais**. [s.l: s.n.].
- SOUSA-GOMES, M. L. DE; MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; PELISSARI, D. M.; LIMA JUNIOR, F. E. F. DE; SENA, J. M. DE; CECHINEL, M. P. Co-infection *Leishmania/HIV* in Brazil: Epidemiological, Clinical and Laboratorial Aspects. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 20, n. 4, p. 519–526, 2011.
- SOUZA, V. A. F. DE; CORTEZ, L. R. P. D. B.; AMAKU, M.; NETO, J. S. F.; KURONDA, R. B. D. S. Space-time cluster analysis of American visceral leishmaniasis in Bauru, São Paulo State, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 28, n. 10, p. 1949–1964, 2012.
- SUNYOTO, T.; BOELAERT, M.; MEHEUS, F. Understanding the economic impact of leishmaniasis on households in endemic countries: a systematic review. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 17, n. 1, p. 57–69, jan. 2019.
- SZWARCWALD, C. L.; MONTILLA, D. E. R.; MARQUES, A. P.; DAMACENA, G. N.; ALMEIDA, W. DA S. DE; MALTA, D. C. Inequalities in healthy life expectancy by Federated States. **Rev Saude Publica**, v. 51, p. 1–7, 2017.
- TÁVORA, L. G. F.; NOGUEIRA, M. B.; GOMES, S. T. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: Evaluation of outcome. **Braz J Infect**, v. 19, n. 6, p. 651–656, 2015.
- TORRES-GUERRERO, E.; QUINTANILLA-CEDILLO, M. R.; RUIZ-ESMENJAUD, J.; ARENAS, R. Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, v. 6, n. May, p. 1–15, 2017.
- VINE, M. F.; DEGNAN, D.; HANCHETTE, C. Geographic Information Systems: Their Use in Environmental Epidemiologic Research. **Journal of Environmental Health**, v. 105, n. 6, p. 599–605, 1997.
- WERNECK, G. L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? v. 32, n. 6, p. 1–2, 2016.
- WERNECK, G. L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? **Cad Saúde Pública**, v. 32, n. 6, p. 1–2, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>. Acesso em: 9

nov. 2019.

ZUBEN, A. P. B.; DONALÍSIO, M. R. Difficulties in implementing the guidelines of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Control Program in large cities. **Cad Saúde Pública**, v. 32, n. 6, p. e00087415, 2016.

ZUBEN, A. P. B. VON; DONALÍSIO, M. R. Difficulties in implementing the guidelines of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Control Program in large cities. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 6, p. 1–11, 2016.

ANEXOS

ANEXO A: Normas para publicação de artigo na revista Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology.

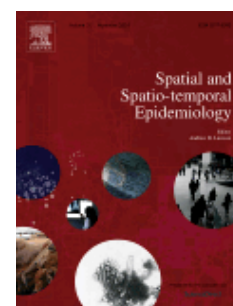


SPATIAL AND SPATIO-TEMPORAL EPIDEMIOLOGY

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

•	Description	p.1
•	Audience	p.1
•	Abstracting and Indexing	p.2
•	Editorial Board	p.2
•	Guide for Authors	p.3



ISSN: 1877-5845

DESCRIPTION

Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology is a peer-reviewed scientific journal that provides a home for high quality work which straddles the areas of **GIS, epidemiology, exposure science, and spatial statistics**. The journal focuses on answering epidemiological questions where **spatial** and **spatio-temporal** approaches are appropriate. The methods should help to advance our understanding of infectious and non-infectious diseases in humans.

The journal will also consider applications where health care provision is the focus. Coverage of veterinary topics will be included, and those with direct human health implications are especially welcome. The journal places special emphasis on spatio-temporal aspects of **emerging diseases** (e.g., avian flu, SARS), development of spatial statistical and computational methods, and novel applications of geospatial technology (e.g., GPS, GIS) for shedding insights on exposure and disease processes.

The journal accepts three different types of submissions:

1. Methods papers that outline new methodology in the areas of GIS, spatial statistics, exposure science, and/or epidemiology;
2. Case Study/Applications papers where recently developed methodology is applied to novel applications with a clear exposure/disease focus; and
3. Short reports where a) they are around 4-8 text pages in length b) they focus on an important novel development and c) the development should be capable of description within the page length. Case Studies progress reports in the form of 'what we have done so far' are not acceptable as Short Reports unless they comply with b) or c) above.

AUDIENCE

Those working in the fields of GIS, epidemiology, health/medical geography, exposure science and spatial statistics.

ABSTRACTING AND INDEXING

EBSCOhost
Embase
Scopus
PubMed/Medline
PubMed/Medline

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief:

Andrew Lawson, Div. of Biostatistics & Epidemiology, College of Medicine, Medical University of South Carolina (MUSC), 135 Cannon Street, Suite 303 MSC835, Charleston, South Carolina, SC 29401-8350, USA

Associate Editors:

S. Grady, Michigan State University, East Lansing, Michigan, USA
B. Haining, University of Cambridge, Cambridge, England, UK
D. Lee, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, UK
M. Stevenson, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

Editorial Board:

J. Abellán, Universitat de València, València, Spain
D. Bandyopadhyay, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA
M. Blangiardo, Imperial College London, London, UK
D. Choi, Oregon Health and Science University (OHSU), Portland, Oregon, USA
C. Dean, Simon Fraser University, Burnaby, British Columbia, Canada
F. Dunstan, Cardiff University, Cardiff, Wales, UK
P. Durr, Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO), Indooroopilly, Queensland, Australia
A. Ersbøll, University of Southern Denmark, Copenhagen, Denmark
G. Hoek, Universiteit Utrecht, Utrecht, Netherlands
M. Hossain, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA
G.M. Jacques, BioMedWare, Ann Arbor, Michigan, USA
R.S. Kirby, University of South Florida, Tampa, Florida, USA
Y. MacNab, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada
R. Maheswaran, University of Sheffield, Sheffield, England, UK
S. McLafferty, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, Illinois, USA
R.J.Q. McNally, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK
J.R. Meliker, Stony Brook University, Stony Brook, New York, USA
J.R. Nuckols, Colorado State University, Fort Collins, Colorado, USA
M. Petzold, Göteborgs Universitet, Göteborg, Sweden
D. Pfeiffer, City University of Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong
P. Reynolds, Northern California Cancer Center, Berkeley, California, USA
P. Rogerson, The State University of New York at Buffalo, Buffalo, New York, USA
G. Rushton, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA
T. Tango, Center for Medical Statistics, Tokyo, Japan
M.D. Ugarte, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, Spain
J.E. Vena, Medical University of South Carolina (MUSC), Charleston, South Carolina, USA
L.A. Waller, Emory University, Atlanta, Georgia, USA
M.H. Ward, National Cancer Institute (NCI), Bethesda, Maryland, USA

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.

Types of Paper

The journal accepts four different types of submissions:

1. Methods papers that outline new methodology in the areas of GIS, spatial statistics, exposurescience, and/or epidemiology;
2. Case Study/Applications papers where recently developed methodology is applied to novel applications with a clear exposure/disease focus; and
3. Short Reports where a) they are around 4-8 text pages in length b) they focus on an important novel development and c) the development should be capable of description within the page length. Case Studies progress reports in the form of 'what we have done so far' are not acceptable as Short Reports unless they comply with b) or c) above.
4. Tutorials. Tutorials are short articles on a well-defined topic of current interest. The topic could be an application area (such as One Health , ecological/contextual analysis, multi-scale problems, environmental exposure modelling, clustering, Bayesian modeling, and novel software applied to a relevant case study). The article should consist of a relevant review of literature in the area, specific to the problem, presentation of the approach with discussion of advantages and caveats, followed by a case study which exemplifies the approach. The article should be around 10 pages/3000 words in length.

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 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 competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [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. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

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](#)

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

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.

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 from the Journal Homepage 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.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the **Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals**. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Submission to this journal proceeds totally online. Use the following guidelines to prepare your article. Via the homepage of this journal (<https://www.editorialmanager.com/SSTE/default.aspx>) you will be guided stepwise through the online submission process. The system automatically converts source files to a single Adobe Acrobat PDF version of the article, which is used in the peer-review process. Please note that even though manuscript source files are converted to PDF at submission for the review process, these source files are needed for further processing after acceptance. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, takes place by e-mail and via the author's homepage, removing the need for a hard-copy paper trail.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our **Support site**. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

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 layout 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.

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 double blind 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. [More information on types of peer review](#).

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. [More information](#) is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

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.

LaTeX

You are recommended to use the Elsevier article class [elsarticle.cls](#) to prepare your manuscript and [BibTeX](#) to generate your bibliography.

Our [LaTeX site](#) has detailed submission instructions, templates and other information.

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.

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.

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

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

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.

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

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

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.](#)

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.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

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/spatial-and-spatio-temporal-epidemiology>

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:

Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 2018;19:e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*. New York: E-Publishing Inc; 2009. p. 281–304.

Reference to a website:

Cancer Research UK, Cancer statistics reports for the UK. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>, 2003 (accessed 13 March 2003).

Reference to a dataset:

[dataset] Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>. Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by "et al." For further details you are referred to "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also [Samples of Formatted References](#)).

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to

Index Medicus journal abbreviations: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>; List of serial title word abbreviations: <http://www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php>

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.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

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 one or multiple data articles, a new kind of article that houses and describes your data. Data articles ensure that your data is actively reviewed, curated, formatted, indexed, given a DOI and publicly available to all upon publication. You are encouraged to submit your 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 and published in the open access data journal, *Data in Brief*. Please note an open access fee of 600 USD 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 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](#).

Code and data deposit to RunMyCode.org

You can enrich your online article by uploading relevant computer code and data to the RunMyCode repository. Once published, your article on ScienceDirect will be linked to a dedicated RunMyCode companion website via the "Data for this article" application displayed next to the article, in the right hand side panel. This linkage will allow readers to access your code and data via the RunMyCode companion website. To create a companion website, please go to: <http://www.runmycode.org/home>.

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](#).

ANEXO B: Carta ao editor



Universidade Federal de Sergipe
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Dear editor,

We are writing to submit our manuscript entitled **“Spatio-temporal dynamics of visceral leishmaniasis transmission in a highly endemic region of Brazil”** for consideration for publication as *Original Research* in *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology*. We have chosen this journal because we believe it represents an important information source about the application of GIS and spatial/spatio-temporal analysis in epidemiology of health events, such as neglected tropical diseases.

VL remains a major public health problem worldwide. Brazil is one of the six countries that concentrates more than 90% of cases. Despite the international, national and local efforts, VL control has been failing and its elimination is not a realistic goal in America.

The Northeast region of Brazil is the poorest region with the worst social indicators. Although the VL incidence has been decreased in this region, most cases are concentrated there, especially in Maranhão, which is the state responsible for the highest number of VL registers throughout the country. Thus, we aimed to analyze the spatio-temporal dynamics of VL transmission in a Brazilian region with high endemicity (Maranhão, Brazil).

We judge that the work presented in our manuscript would be of great interest to readers of *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology* because it highlights at least two major innovative findings:

- 1** We found that VL is in expansion and widely spread throughout the state of Maranhão, and there are increasing trends of VL incidence rates among male and adult subjects, as well as it was observed concerning results related to VL-HIV

coinfection, mortality and lethality . Furthermore, there was clustering of high-risk áreas in mesoregions that have important environmental modifications, which have poor human development indicators and high social vulnerability.

2 In a global sense, our study demonstrates the potential of spatial and spatiotemporal analysis for VL control, since these techniques allow to prioritize áreas more vulnerable in order to prevent the maintenance of disease dissemination in territory.

To summarize, our results may be helpful to planning new strategies for VL surveillance and control, whereas that there is a goal of reduction of VL incidence and lethality in Americas. We believe that public health policies should consider the local particularities, such as environmental aspects and living conditions of people.

Yours sincerely.

Tatiana Rodrigues de Moura, PhD.

Associate Professor

Department of Morphology, Federal University of Sergipe

São Cristóvão, Sergipe, Brazil - ZIP: 49100-000

Phone: +55 79 31946621

E-mail adress: tmoura.ufs@gmail.com