



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E
BIOLÓGICAS**

ACÁCIO WILLIAN FAUSTINO DE ANDRADE

**ANÁLISE ESPACIAL DOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL
HUMANA E CANINA NO MUNICÍPIO DE PETROLINA,
PERNAMBUCO, BRASIL.**

PETROLINA – PE

2021

ACÁCIO WILLIAN FAUSTINO DE ANDRADE

**ANÁLISE ESPACIAL DOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL
HUMANA E CANINA NO MUNICÍPIO DE PETROLINA,
PERNAMBUCO, BRASIL.**

Trabalho de Dissertação submetido à Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Campus Petrolina, como requisito para obtenção do título de mestre em ciências do Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde e Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo.

Co-orientadores: Prof. Dr. Carlos Dornels Freire de Souza e Edilson Beserra de Alencar Filho.

PETROLINA – PE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Andrade, Acácio Willian Faustino de

A553a Análise espacial dos casos de leishmaniose visceral humana e canina no município de Petrolina, Pernambuco, Brasil. / Acácio Willian Faustino de Andrade. – Petrolina - PE, 2021.
99 f.: il.; 29 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina-PE, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo.

Banca de defesa: Prof. Dr. Maurício Cláudio Horta e Profa. Dra. Zulma Maria Medeiros.

Inclui referências.

1 Leishmaniose Visceral. 2. Epidemiologia. 3. Zoonoses. 4. Mapa de risco. 5. Saúde pública. I. Título. II. Carmo, Rodrigo Feliciano do. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 616.9364

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

ACACIO WILLIAN FAUSTINO DE ANDRADE

ANÁLISE ESPACIAL DOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA E
CANINA NO MUNICÍPIO DE PETROLINA, PERNAMBUCO, BRASIL

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Saúde, Sociedade e Ambiente, pela Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 18 de outubro de 2021

Banca Examinadora



Rodrigo Feliciano do Carmo, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Zulma Maria de Medeiros, Doutora
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães FIOCRUZ



Mauricio Claudio Horta, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pai onipotente, por sua presença constante na minha vida. Obrigado por guiar meus caminhos e acender em mim a esperança e a fé. Sem Ti nada disso seria possível! A Ele toda honra, toda a glória e todo o louvor.

Aos meus pais, Faustino e Auricélia, meu infinito agradecimento por me apoiarem incondicionalmente, e pela compreensão nas horas de ausência. Obrigado por terem ficado sempre ao meu lado, me dando força e me fazendo acreditar que a realização do meu sonho era possível.

A minha irmã Layani (Lalazinha), que me motiva das mais diversas formas a sempre seguir em frente, e que mesmo estando longe se fazia sempre presente contribuindo ativamente para minha prosperidade.

À minha princesa, Ana Júlia, que me inspira a querer ser mais do que fui até hoje.

A toda minha família, avós, tios, tias e primos, pela confiança e torcida. É possível sentir de longe o amor e carinho que vocês têm por mim, sempre dispostos a me ajudar em qualquer situação. O apoio de vocês contribuiu muito para realização desse sonho. Mas, em especial, queria agradecer e dedicar esse título ao meu avô, Antonio Faustino (*In Memoriam*), por ter me ensinado o verdadeiro valor das coisas, e que a grandiosidade do ser humano está em sua simplicidade. Tenho certeza que o senhor, nesse momento, está fazendo festa no céu, comemorando essa minha conquista.

Minha gratidão a Caio Rodrigues por sempre acreditar em meu potencial e sempre me encorajar a continuar meus sonhos mesmo diante de todas as dificuldades. Muito obrigado, por estar ao meu lado em todos os momentos.

A meu orientador Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo, que desde o início acreditou no trabalho e esteve sempre presente enriquecendo essa pesquisa com toda sua competência e sabedoria. Obrigado pela oportunidade, confiança, paciência e disponibilidade. Você, com todo seu amor pela ciência, inspira a todos que o cerca.

Ao coorientador interno, Edilson Beserra, pela sua prontidão e atenção com que sempre me recebeu, e pela contribuição na construção desta dissertação.

A meu Coorientador externo, Carlos Dornels, por todo ensinamento na metodologia da pesquisa, por ter me acolhido e orientado com considerações precisas e fundamentais na condução e finalização desse trabalho.

Ao professor Aldrin Ederson Vila Nova Silva (*in memoriam*) que enquanto esteve aqui nesse mundo, pôde compartilhar ensinamentos com paciência e serenidade. Levarei seu exemplo em minha memória para toda a vida, GRANDE E ETERNO MESTRE!

A todos os membros do Grupo de Pesquisa em Doença Infecciosas e Negligenciadas do Vale do São Francisco – GPDIN, em especial à Thayse Andrade, Renata Clesia e Eliene Cerqueira que além de companheiras de pesquisa, se tornaram verdadeiras amigas e tornando o trabalho mais leve.

Aos meus amigos Helder Coutinho e Rafaela Vale, por todo companheirismo e troca de experiências durante esse período de mestrado.

Ao Prof. Dr. Maurício Cláudio Horta e a Prof^a. Dra. Zulma Medeiros, membros da minha banca examinadora, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com essa dissertação.

À Secretaria Municipal de Saúde de Petrolina, por conceder a anuência para realização desse estudo.

À UNIVASF e ao Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde e Biológicas, bem como todo o corpo docente por terem sido peças fundamentais para o meu crescimento profissional e acadêmico, proporcionando a concretização desse sonho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por todo apoio e à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE) pelo auxílio financeiro que possibilitou a execução dessa pesquisa de maneira integral.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta trajetória comigo!

*“Cada um de nós compõe a sua história
Cada ser em si carrega o dom de ser capaz
E ser feliz”*

Almir Sater / Renato Teixeira

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose de grave problema de saúde pública no Brasil, possuindo grande importância no município de Petrolina-PE, onde é classificada como área de transmissão intensa, com o ciclo zoonótico estabelecido em suas áreas urbanas e periurbanas. O presente estudo teve como objetivo analisar a distribuição espacial dos casos da leishmaniose visceral humana e canina, identificando padrões de comportamento no município de Petrolina-PE num período de 2014 a 2018. Para isso, foram coletados dados dos casos Humanos (LVH) notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e os de leishmaniose visceral canina (LVC) através da base de dados dos inquéritos realizados no município entre 2014 e 2018, e a partir dos endereços desses casos foram coletadas as coordenadas geográficas e elaborado um Sistema de Informações Geográficas (SIG). Foi realizada uma análise de tendência temporal através do modelo de regressão por pontos de inflexão. As taxas de incidência foram suavizadas com a aplicação do modelo bayesiano empírico local. A técnica estatística de Densidade de Kernel foi utilizada para a identificação das áreas de maior risco de transmissão, e a técnica estatística de varredura espacial (SATSCAN) com o modelo de probabilidade discreto de Poisson para identificação dos aglomerados espaciais de maior risco de ocorrência, sendo considerados significativos os aglomerados com p valor $< 0,05$. No período estudado foram notificados 75 casos humanos confirmados, onde 71 possuíam endereço completo, sendo 45 correspondentes à zona urbana do distrito sede. Já os casos caninos foram registrados um total de 1089 cães suspeitos, com confirmação de 42,60% ($n=464$). Ao longo da série temporal, a taxa em humanos mostrou declínio progressivo, passando de 6,75/100 mil em 2014 para 3,20/100 mil em 2018 (APC - 17,8%). Por outro lado, a incidência canina apresentou oscilação, alcançando 37,59/10 mil em 2017 e uma tendência estacionária. Os bairros que apresentaram maior taxa de incidência para LVH foram Jardim Maravilha, Topázio, Ouro Preto e São Gonçalo, já na LVC as maiores taxas foram observadas em Pedra do Bode, Carneiro e Jatobá. Foram identificados dois aglomerados espaciais de risco nos casos humanos, sendo o primeiro composto por dois bairros (Jardim Maravilha e Ouro Preto) e o segundo no Bairro São Gonçalo. Seis aglomerados foram identificados nos casos caninos, sendo apenas 3 deles com significância estatística, o aglomerado 1 (Pedra do Bode), aglomerado 2 composto por 4 quatro bairros (Carneiros, Jatobá, Zona Militar e Serrote do Urubu) e aglomerado 3 composto por 06 bairros (Serrote do Urubu, Boa Esperança, Carneiros, Loteamento Recife, Zona Militar e Jatobá). Dessa forma, concluímos que a utilização da tecnologia para configuração espacial e temporal da Leishmaniose visceral no município de Petrolina, trouxe uma possibilidade viável de um modelo que pode promover melhorias no entendimento da dinâmica e comportamento da doença no território municipal.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral. Zoonoses. Mapeamento Geográfico. Mapa de risco. Vulnerabilidade em Saúde.

ABSTRACT

The zoonosis visceral leishmaniasis (VL) is a serious public health problem in Brazil, and it is of great importance in the city of Petrolina, Pernambuco, which has been classified as an area of intense transmission, where the zoonotic cycle has been established in urban and periurban areas. This study aimed to analyze the spatial distribution of cases of human and canine VL, identifying behavior patterns in the city of Petrolina, Pernambuco, during the period from 2014 to 2018. In order to do this, data were collected regarding human cases (HVL) that were reported in the Brazilian Notifiable Diseases Information System (SINAN), as well as canine cases (CVL) using the database of surveys carried out in the municipality between 2014 and 2018. Based on the addresses of these cases, geographic coordinates were collected and a Geographic Information System (GIS) was generated. Time trend analysis was performed by means of a joinpoint regression model. Incidence rates were smoothed by applying the local empirical Bayesian model. The statistical technique of kernel density estimation was applied to identify the areas with the greatest risk of transmission, and the spatial scanning technique (SaTScan™) with discrete Poisson probability model was used to identify the spatial clusters with the greatest risk of occurrence; clusters with p value < 0.05 were considered significant. During the study period, 75 confirmed human cases were notified, 71 of which had a complete address, and 45 corresponded to the urban area of the headquarter district. Regarding canine cases, a total of 1089 suspected dogs were registered, 42.60% ($n = 464$) of which were confirmed. Along the time series, the rate in humans showed a progressive decline, from 6.75/100,000 in 2014 to 3.20/100,000 in 2018 (annual percent change [APC]: -17.8%). Canine incidence, on the other hand, fluctuated, reaching 37.59/10,000 in 2017 and subsequently maintaining a steady trend. The districts with the highest incidence rates for HVL were Jardim Maravilha, Topázio, Ouro Preto, and São Gonçalo; with respect to CVL, the highest rates were observed in Pedra do Bode, Carneiro, and Jatobá. Two spatial clusters of risk were identified for human cases, the first comprising two neighborhoods (Jardim Maravilha and Ouro Preto) and the second in the district of São Gonçalo. Six clusters were identified for canine cases, only 3 of which were statistically significant, namely, cluster 1 (Pedra do Bode), cluster 2 comprising 4 districts (Carneiros, Jatobá, Zona Militar, and Serrote do Urubu), and cluster 3 comprising 6 districts (Serrote do Urubu, Boa Esperança, Carneiros, Loteamento Recife, Zona Militar, and Jatobá). We thus conclude that the use of technology for spatial and temporal configuration of VL in the city of Petrolina, Pernambuco has offered a viable model that is able to promote improvements in the understanding of the disease dynamics and behavior in the municipal territory.

Keywords: Visceral Leishmaniasis. Zoonoses. Geographical Mapping. Risk Map. Health Vulnerability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Formas Amastigotas (A) e Promastigostas (B) de <i>Leishmania</i> spp.	16
Figura 2: <i>Lutzomyia longipalpis</i> realizando repasto sanguíneo.	17
Figura 3: Distribuição geográfica dos casos de leishmaniose visceral no mundo, 2016.	18
Figura 4: Número de casos e taxa de incidência por 100 mil habitantes da Leishmaniose Visceral Humana por região de residência (2010-2017).	19
Figura 5: Distribuição geográfica dos municípios prioritários para leishmaniose visceral no Programa SANAR, 2015 - 2018. Pernambuco, 2015.	20
Figura 6: Mapa de localização geográfica da área de estudo. Petrolina, Pernambuco, Brasil.	28
Figura 7: Diagrama de inclusão/exclusão de casos de LV Humana e canina no estudo. Petrolina, Pernambuco, Brasil.	33
Figura 8: Análise espacial exploratória da ocorrência Leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.	37
Figura 9: Taxa de incidência de Leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018), bruta e corrigida pelo modelo bayesiano empírico local. Petrolina, Pernambuco, Brasil.	38
Figura 10: Estatística de varredura espacial na identificação de áreas de risco para Leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.	39
Figura 11: Estimativa de densidade de Kernel da ocorrência de leishmaniose visceral Leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.	41
Figura 12: Condições precárias de saneamento básico encontradas no Bairro São Gonçalo, Petrolina, Pernambuco, Brasil.	42
Figura 13: Destinação inadequada de resíduos encontrada no Bairro Carneiros, Petrolina, Pernambuco, Brasil.	43
Figura 14: Animais soltos (cães errantes) encontrados no Bairro Jatobá, Petrolina, Pernambuco, Brasil.	43
Figura 15: Criação de animais para a subsistência no peridomicílio no Bairro Loteamento Recife, Petrolina, Pernambuco, Brasil.	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Evolução temporal das taxas de incidência de leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018) no município de Petrolina, Pernambuco, Brasil. 34	
Tabela 2: Características sociodemográficas e clínicas dos casos confirmados de Leishmaniose visceral humana (2014-2018) no município de Petrolina, Pernambuco, Brasil.35	
Tabela 3: Aglomerados espaciais de risco para Leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.40	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	Annual Percent Change
CCZ	Centro de Controle de Zoonoses
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFMV	Conselho Federal de Medicina Veterinária
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
GAL/PE	Gerenciador de Ambiente Laboratorial de Pernambuco
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IFAT	Teste de imunofluorescência
LISA	Local Index of Spacial Association
LV	Leishmaniose Visceral
LVC	Leishmaniose Visceral Canina
LVH	Leishmaniose Visceral Humana
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
SIG	Sistema de Informações Geográficas
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SVS/MS	Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde
WSPA	World Society for the Protection of Animals

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo Geral	14
2.2	Objetivos Específicos	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1	Leishmaniose Visceral	15
3.1.1	<i>Aspectos Gerais</i>	15
3.1.2	<i>Aspectos Epidemiológicos</i>	18
3.1.3	<i>Leishmaniose Visceral Humana (LVH)</i>	20
3.1.4	<i>Leishmaniose Visceral Canina (LVC)</i>	22
3.1.5	<i>Programa de Controle</i>	24
3.2	Geoprocessamento na análise espacial em Saúde	26
4	METODOLOGIA	27
4.1	Desenho do estudo	27
4.2	Local do estudo	28
4.3	Amostra	28
4.4	Coleta de dados	29
4.5	Análise epidemiológicas	29
4.6	Regressão segmentada na análise de série temporal	29
4.7	Análises Espaciais	30
4.8	Aspectos éticos e legais	32
5	RESULTADOS	32
6	DISCUSSÃO	44
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
	REFERÊNCIAS	52
	ANEXO A	65
	APÊNDICE A	97

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença crônica e sistêmica, causada pelo protozoário do gênero *Leishmania* e transmitida pelo díptero hematófago *Lutzomyia longipalpis*, sendo o cão (*Canis familiaris*) o principal reservatório no ambiente urbano, enquanto as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*) no ambiente silvestre (BRASIL, 2019a).

Essa zoonose é um grave problema de saúde pública no Brasil, consequência do aumento da morbimortalidade e a sua larga expansão geográfica nos últimos anos (MARTINS-MELO, et al., 2014). Anteriormente a LV possuía caráter rural, no entanto expandiu-se para a área urbana, uma vez que grandes surtos têm sido relatados em grandes cidades, nos países industrializados e em desenvolvimento nas Américas. (OLIVEIRA, 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) enquadra a LV entre as doenças negligenciadas, que não só prevalece em condições de pobreza, mas também contribui para a manutenção do quadro de desigualdade, já que representam forte entrave ao desenvolvimento dos países, principalmente nas regiões Norte e Nordeste onde há menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (BRASIL, 2010; LINDOSO & LINDOSO, 2009).

Além da associação com os fatores sociais, as condições ambientais também são indicadores de risco, favorecendo a manutenção do vetor e conseqüentemente o surgimento da doença. No município de Petrolina, localizado no estado de Pernambuco, o ciclo zoonótico da LV encontra-se visivelmente estabelecido em áreas urbanas e periurbanas, demonstrado que as alterações no ecossistema e a organização do espaço urbano podem influenciar imensamente na expansão da doença (CESSE, et al., 2001). O município foi classificado como uma área de transmissão intensa para LV, por apresentar uma média de 14 casos por ano entre 2010 e 2016, sendo observado que durante esse período a incidência da LV no município não apresentou mudança significativa, levando a conclusão que as políticas públicas para o controle da LV não têm apresentado eficácia no município estudado (DINIZ; SOUZA; CARMO, 2018).

Devido à complexidade da sua transmissão e aos diversos fatores envolvidos, o controle da LV nas cidades tem sido um grande desafio. Segundo Costa & Viera (2001), há evidências de que as medidas utilizadas para interromper a progressão dessa doença no Brasil não resultaram em redução substancial da ocorrência. Para

melhor efetividade, as medidas de controle devem ser realizadas de maneira estratégicas e integradas, focando na identificação e estratificação das áreas de risco pelos inquéritos sorológicos caninos e entomológicos, investigação epidemiológica dos casos humanos e condições ambientais adversas (BRASIL, 2014). Com isso, faz-se necessário a realização de pesquisas que busquem ferramentas para o planejamento e execução das atividades de vigilância em saúde, abordando o padrão de ocorrência desta zoonose, bem como suas características epidemiológicas, a fim de contribuir para uma melhor compreensão do comportamento da doença (SILVA, et al., 2017a).

As técnicas de estudos espaciais vêm sendo utilizadas na área da saúde de forma imprescindível no processo de planejamento das ações de controle de doenças (LIMA et al., 2006). Além disso, surge como uma nova possibilidade de delimitação de áreas de risco nos estudos comparativos entre alterações ambientais, e os elementos da cadeia epidemiológica das doenças transmitidas por vetores (BECK; LOBITZ; WOOD, 2000).

Apesar da realização das ações de controle da Leishmaniose Visceral, o município de Petrolina, no estado de Pernambuco, ainda vem apresentando, nos últimos anos, um aumento preocupante do número de casos, devido a um espaço altamente modificado e em crescente expansão.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma análise das relações espaciais entre os casos de leishmaniose visceral humana e canina registrados no município de Petrolina, estado de Pernambuco, no período de 2014 a 2018, a fim de identificar as regiões com maiores riscos para a ocorrência dessa doença, e oferecer subsídio para o redirecionamento do planejamento de ações de controle da LV no município.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a distribuição espacial dos casos da leishmaniose visceral humana e canina, identificando padrões de comportamento no município de Petrolina-PE no período de 2014 a 2018.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características sociodemográficas e epidemiológicas dos casos de Leishmaniose Visceral Humana.
- Analisar série temporal de tendência da incidência de casos humanos e da soroprevalência canina;
- Examinar a distribuição espacial da leishmaniose visceral humana e canina durante a série histórica de análise;
- Identificar as áreas de maior risco de transmissão de leishmaniose visceral humana e canina e sua evolução ao longo do período estudado;
- Elaborar mapas temáticos com casos de leishmaniose visceral humana e canina durante a série histórica de análise;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Leishmaniose Visceral

3.1.1 Aspectos Gerais

A Leishmaniose Visceral (LV) apresenta ampla distribuição mundial e é classificada primariamente como zoonose, podendo acometer o homem, quando esse entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se em uma antroponose (BRASIL 2014).

O agente etiológico é um protozoário heteroxênico, intracelular obrigatório que pertence ao reino *Protozoa*, filo *Euglenozoa*, classe *Kinetoplastea*, ordem *Trypanosomatida*, família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania*, subgênero *Leishmania* (LAINSON, 2010).

Esse parasita foi descrito por William Boog Leishman, médico militar escocês, que encontrou estruturas ovóides em esfregaços do baço de um militar que apresentava febre remitente, anemia, atrofia muscular e aumento do baço, considerando que se tratava uma doença específica, na qual deu o nome provisório de "febre Dumdum". No ano de 1903 observou a presença de estruturas semelhantes em um rato que havia morrido de tripanossomíase, sugerindo que os corpos ovóides eram formas degeneradas de tripanossomos (LEISHMAN, 1903).

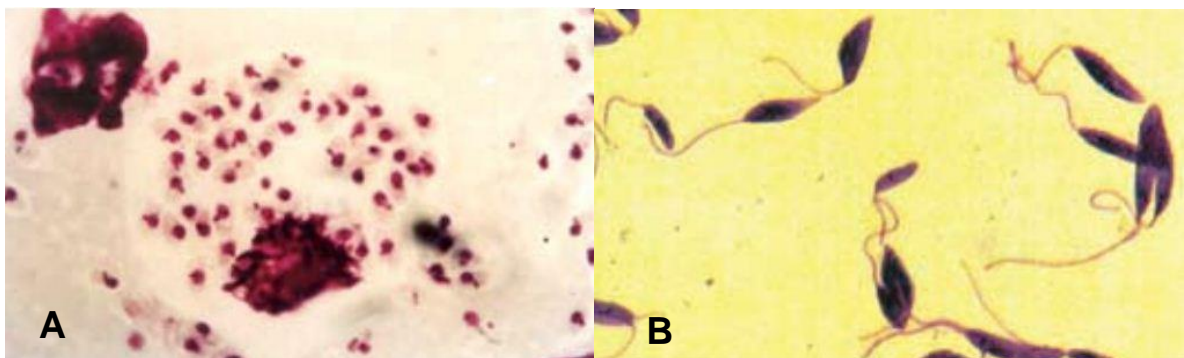
Ainda nesse ano, o médico irlandês Charles Donovan relatou ter encontrado corpos semelhantes em amostras esplênicas em autópsia de indivíduos indianos que apresentavam febre remitente e baços aumentados (DONOVAN, 1903). No entanto, o médico britânico Ronald Ross publicou um artigo comentando a descoberta dos corpos ovóides encontrados por Leishman e Donovan, concluindo que os corpos ovóides não eram tripanosomas degenerados, mas um novo organismo protozoário, que foi então denominado de *Leishmania donovani* (ROSS, 1903). Em 1904, Rogers cultivou esse agente etiológico em sangue citratado a 22°C e demonstrou as formas flageladas (ROGERS et al., 1904).

Posteriormente, outras espécies desses protozoários foram identificadas e descritas, a exemplo da *Leishmania infantum*, descrita pelo bacteriologista francês Charles Jules Henry Nicolle (NICOLLE, 1908). Atualmente há cerca de 30 espécies, onde 20 são patogênicas para seres humanos (AKHOUND et al., 2016).

A *Leishmania donovani* é o agente causador que está comumente envolvido na transmissão da Leishmaniose Visceral na Índia e na África Central, já a *Leishmania infantum* é o causador da doença nas Américas, Mediterrâneo, Oriente Médio, China e Ásia Central (OMS, 2019).

Trata-se de um parasita classificado como dixeno, o qual pode infectar duas espécies de hospedeiros e desenvolver parte de seu ciclo de vida em cada um deles (SAPORITO et al., 2013). Nesse ciclo possuem duas formas distintas, sendo a forma amastigota arredondada e imóvel (Figura 1A) presente nas células do sistema fagocítico mononuclear dos hospedeiros vertebrados, e a forma promastigota flagelada e móvel, presentes no tubo digestivo do inseto vetor (OLIVEIRA COELHO, 2017).

Figura 1: Formas Amastigotas (A) e Promastigostas (B) de *Leishmania* spp.



Fonte: BRASIL, 2014.

A doença possui o ciclo selvagem que envolve hospedeiros silvestres como raposas (*Vetulus pseudalopex*) e gambás (*Didelphis albiventris*), e o ciclo doméstico, que inclui o cão (*Canis familiaris*) como principal hospedeiro (PALUMBO, 2010). Nesses ciclos, o homem se torna hospedeiro acidental ao se envolver em locais denominados de focos zoonóticos, principalmente em áreas de riscos (DESJEUX, 2004).

A transmissão do agente etiológico ocorre através do repasto sanguíneo de fêmeas de dípteros pertencentes à família *Psychodidae*, subfamília *Phlebotominae* (GONTIJO; MELO, 2004), conhecidos popularmente por flebotomíneos, mosquito palha, birigui, cangalhinhas, entre outros (MARCONDES, 2011). No Brasil, essa transmissão está relacionada com duas espécies, *Lutzomyia cruzi* presente em

áreas específicas dos estados do Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, e o *Lutzomyia longipalpis* considerado o principal vetor no país (BRASIL, 2014).

Esse vetor é caracterizado por apresentar cor parda, corpo densamente piloso, vôos saltitantes e a manutenção das asas eretas, mesmo em repouso (Figura 3) (CAMARGO; BARCINSKI, 2003). Sendo mais abundante em épocas quentes e chuvosas, onde suas formas imaturas utilizam do solo, local rico em matéria orgânica, para se desenvolverem (FEITOSA; CASTELLÓN, 2006).

Figura 2: *Lutzomyia longipalpis* realizando repasto sanguíneo.



Fonte: Ray Wilson, Liverpool School of Tropical Medicine.

Possui uma ampla distribuição geográfica, e sua presença está associada a ambientes urbanos e periurbanos, demonstrando a capacidade de habitar ambientes antrópicos (OLIVEIRA-DE-ANDRADE et al., 2014; RAMOS et al., 2014). Sendo encontrado em vários estados brasileiros, como Amapá (GALARDO, et al., 2013), São Paulo (FORATTINI; RABELLO; PATTOLI, 1970), Maranhão (REBÊLO et al., 1990), Mato Grosso (MISSAWA; LIMA., 2006), Mato Grosso do Sul (ARAUJO; SILVA; HONER, 2007), Minas Gerais (RESENDE et al., 2006), Pernambuco (DANTAS-TORRES, et al., 2010), Piauí (SILVA et al., 2007), Rio de Janeiro (ARAÚJO FILHO; SHERLOCK, 1981) e Rio Grande do Norte (AMÓRA et al., 2010).

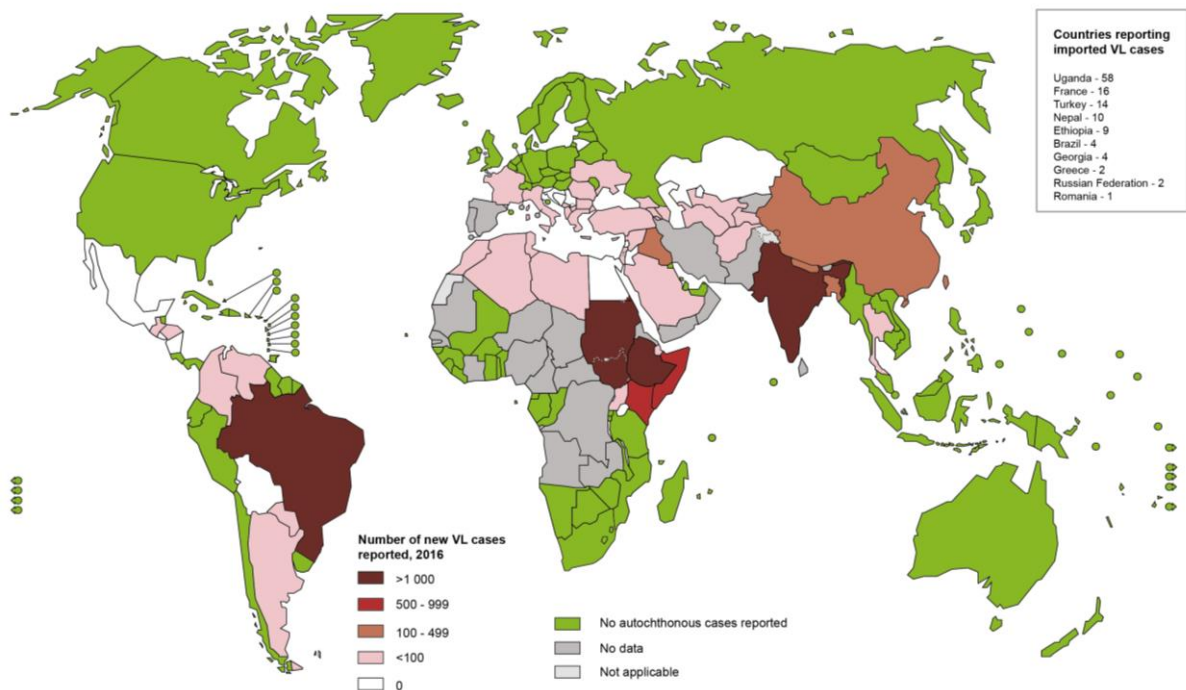
Além da transmissão ocasionada pelos flebotomíneos, outras formas podem ter importância epidemiológica, principalmente em áreas sem vetores biológicos, podendo destacar as transmissões sexuais, verticais e hematogênicas sem vetor (OLIVEIRA; ALVES; SILVA JUNIOR, 2015).

3.1.2 Aspectos Epidemiológicos

A leishmaniose visceral é uma doença que inicialmente era descrita por possuir caráter rural, no entanto passou por um processo de transição, expandindo-se para a área urbana a partir do ano de 1980 (WERNECK, 2016). Em razão dessa expansão e o aumento de sua incidência, passou a ser considerada pela OMS como uma das seis endemias tropicais prioritárias (PAHO, 2016).

Anualmente, estima-se que aproximadamente 90.000 novos casos de LV ocorram em todo o mundo, observando uma ampla distribuição geográfica da doença, acometendo quase todos os continentes (OMS, 2019). Mais de 90% dos casos globais ocorrem na Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e no Brasil (ALVAR et al., 2012). E na América Latina, está concentrada em 12 países, estando o Brasil com mais de 95% dos casos relatados (BRANDÃO et al., 2017).

Figura 3: Distribuição geográfica dos casos de leishmaniose visceral no mundo, 2016.

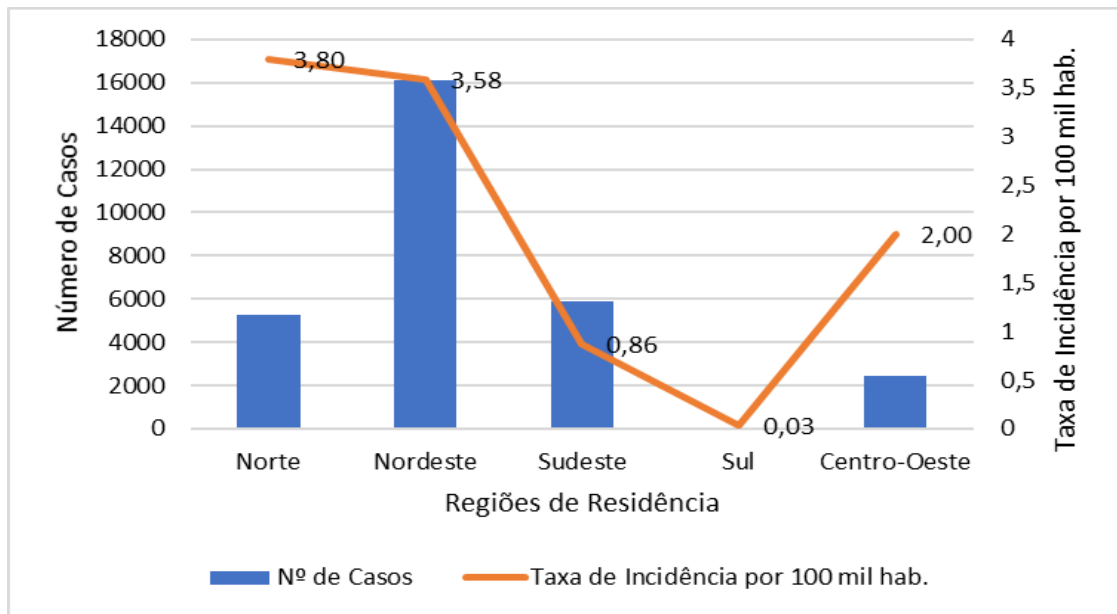


Fonte: Programa de controle de leishmaniose da OMS. Relatórios anuais de países.

No Brasil, a região Nordeste foi responsável 16.063 casos de LV, representando pouco mais da metade de todos os casos ocorridos no país entre os anos de 2010 a 2017 (LUCENA; SANTOS MEDEIROS, 2018). No entanto, quando

considerada a taxa de incidência nesse mesmo período, a região Norte apresenta 3,80/100 mil habitantes e a Nordeste 3,58/100 mil habitantes (Figura 4) (BRASIL, 2019b).

Figura 4: Número de casos e taxa de incidência por 100 mil habitantes da Leishmaniose Visceral Humana por região de residência (2010-2017).



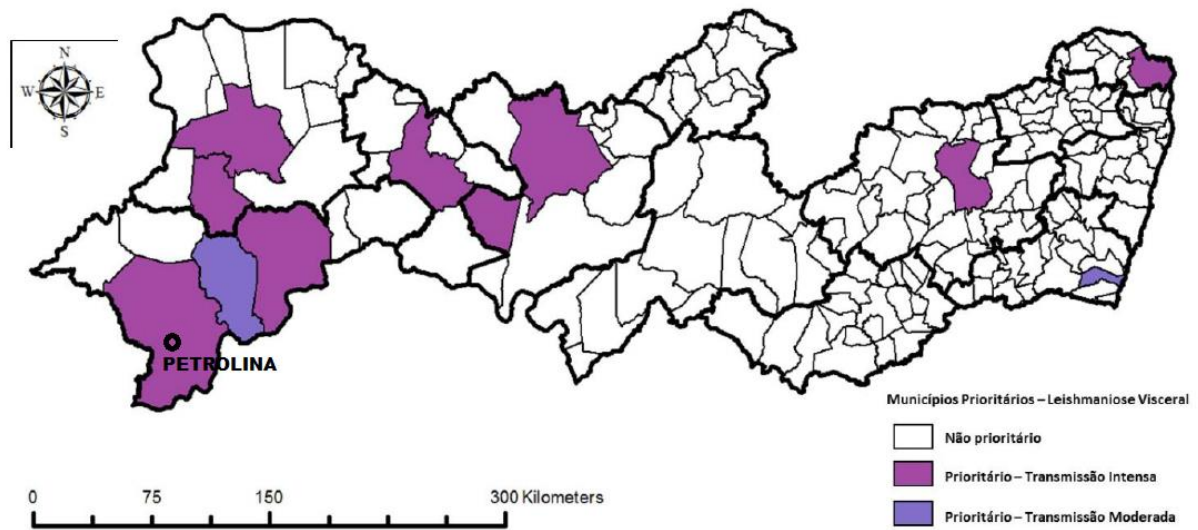
Fonte: Autor (Dados: DATASUS/ IBGE)

No estado de Pernambuco a LV encontra-se amplamente distribuída em sua extensão territorial, havendo registros de casos em todas as regiões geográficas, concentrando-se em municípios do Agreste e do Sertão do estado (DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006). Entre os anos de 2006 e 2015 foram confirmados 907 casos em 130 dos 185 municípios, sendo que 49,6% desses casos estavam concentrados nas macrorregiões do Vale do São Francisco e do Araripe (SOUSA; RAMALHO; MELO, 2018).

Em Petrolina, cidade localizada no sertão Pernambucano, macrorregião do Vale do São Francisco, a LV possui uma ampla expansão na distribuição espacial, estando intimamente ligada ao processo de ruralização das áreas periurbanas (CESSE et al., 2001). De acordo com Diniz, Souza e Carmo (2018), entre 2010 e 2016, foram confirmados 107 casos de LV no município de Petrolina, com a média de 14 casos por ano, apresentando uma taxa de letalidade de 2,8%.

Diante da alta incidência e letalidade, o município de Petrolina foi incluído nas áreas prioritárias de transmissão intensa para LV no Programa de Enfrentamento às Doenças Negligenciadas – Programa SANAR (Figura 5), que tem como objetivo reduzir o número de casos e eliminar a transmissão da doença no estado (PERNAMBUCO, 2015).

Figura 5: Distribuição geográfica dos municípios prioritários para leishmaniose visceral no Programa SANAR, 2015 - 2018. Pernambuco, 2015.



Fonte: SANAR/SEVS/SES-PE (ADAPTADA).

3.1.3 Leishmaniose Visceral Humana (LVH)

A LVH é uma doença crônica, grave, apresenta uma taxa de fatalidade de 90% quando não tratada corretamente, sendo considerada a segunda maior causa de morte por parasitoses (DESJEUX, 2004).

Na América do Sul, o primeiro caso foi relatado no Paraguai em 1913, em um material de necrópsia de paciente que havia contraído a doença no estado de Mato Grosso, Brasil (MIGONE, 1913). Penna, em 1934, relatou primeira vez em diagnóstico anatomopatológico de febre amarela, a presença do parasito em lâminas de cortes histológicos de fígado, obtido por viscerotomia *post mortem* de indivíduos oriundo das regiões Norte e Nordeste do Brasil.

O período de incubação é de 10 dias a 24 meses, com média entre 2 e 6 meses, contudo apenas uma pequena parcela dos indivíduos infectados desenvolve

sinais e sintomas da doença, apresentando maior suscetibilidade em crianças e idosos (BRASIL, 2019a).

De modo geral, o quadro anatomopatológico da LVH é semelhante nas diferentes áreas endêmicas, embora no ponto de vista clínico podem ocorrer particularidades relacionadas às características dos diferentes ecossistemas (DUARTE; BADARÓ, 2009).

A doença pode apresentar variabilidade clínica, podendo apresentar-se desde a infecção assintomáticas, com ausência de manifestações clínicas ou alterações laboratoriais; infecção oligossintomática, ou seja, com poucos sintomas, que pode não ser percebida em seres humanos; e a infecção com manifestação clínica, que tem como principais sintomas a febre intermitente, perda de peso ponderal, fraqueza, hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia, hipergamaglobulinemia e anemia (GONTIJO; MELO, 2004; MARTINS-MELO et al., 2014).

Todo indivíduo que apresentar: febre e esplenomegalia associado ou não à hepatomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região, deve ser considerado suspeito de LV (BRASIL, 2014).

A rotina do diagnóstico da LVH baseia-se nos sinais clínicos e sintomas, em parâmetros epidemiológicos, achados hematológicos e bioquímicos na detecção de anticorpos *anti-leishmania*, além de associações de métodos moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR) que tem permitido melhor sensibilidade e qualidade no diagnóstico (MICHALICK; RIBEIRO; SILVA, 2016).

A confirmação parasitológica da LV, sempre que possível, deve anteceder o tratamento. Contudo, quando o diagnóstico sorológico ou parasitológico não estiver disponível ou em casos de demora da sua liberação, o tratamento deve ser iniciado (BRASIL, 2014).

O arsenal terapêutico contra LVH é limitado, tendo os antimoniais pentavalentes e antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime®) como a primeira opção terapêutica na maioria dos países. No Brasil, o Glucantime® é o fármaco de escolha e possui distribuição gratuita e controlada pela rede pública de saúde (MICHALICK; RIBEIRO; SILVA, 2016). Além disso, tem a vantagem de poder ser administrado no nível ambulatorial, o que diminui os riscos relacionados à hospitalização (COSTA et al., 2007)

A anfotericina B convencional e suas formulações lipídicas vêm sendo usadas como segunda escolha no tratamento das leishmanioses, exibindo taxa de cura de

90 a 95% (MAHAJAN et al., 2015). A escolha entre esses dois fármacos deverá levar em consideração a faixa etária, presença de gravidez e comorbidades (BRASIL, 2011).

3.1.4 Leishmaniose Visceral Canina (LVC)

Os cães têm sido considerados importantes reservatórios na cadeia de transmissão da LV desde 1908, quando Nicolle e Comte relataram pela primeira vez na Tunísia a presença de formas amastigotas em canídeos domésticos (NICOLLE; COMTE, 1908). No Brasil, os primeiros casos desse tipo de infecção em cães foram identificados no ano de 1955 em uma área endêmica no Ceará (DEANE; DEANE, 1955).

Desde então, o conhecimento da soroprevalência da Leishmaniose Visceral Canina (LVC) tem sido de fundamental importância para possibilitar a implementação de estratégias de intervenção em relação ao controle dessa enfermidade (LAMOUNIER et al., 2017). Esta importância deve-se ao fato da maior prevalência canina quando comparada à humana, além de apresentarem uma maior quantidade de parasitas na pele do que o homem, o que favorece a infestação por vetores (SCHIMMING, et al. 2012)

Estima-se que o número de cães infectados na América do Sul esteja na casa dos milhões, sendo as maiores taxas de infecção em países como o Brasil e a Venezuela (BANETH; SOLANO-GALLEGU, 2012). Em estudos realizados no Brasil, a prevalência da enfermidade canina varia de 4% a 55%, dependendo da região avaliada e do método de diagnóstico utilizado (SILVA, et al., 2016; ROCHA, et al., 2016; SALES, et al., 2017; COSTA, et al., 2018; RIBEIRO, et al., 2018).

É importante destacar que muitos cães infectados não fazem soroconversão, fazendo com que a prevalência da doença seja sempre maior do que a soroprevalência (BANETH et al., 2008).

Vários estudos epidemiológicos procuram identificar fatores de risco ou predisposição à infecção dessa doença em cães, avaliando fatores como sexo, faixa etária, raça, estado geral e sintomatologia clínica, no entanto ainda existem discordâncias aparentes nos resultados obtidos (SILVA et al., 2016; SALES et al., 2017; FIGUEIREDO et al., 2014).

De acordo com a capacidade do cão em desenvolver uma resposta imune adequada, a doença poderá se apresentar nas formas assintomática,

oligossintomática e sintomática (MELO, 2004). Os assintomáticos, apresentando índices que variam entre 40 e 60% da população infectada de uma área endêmica (BRASIL, 2014), sendo um importante elemento na cadeia de transmissão da LV, uma vez que podem ser competentes para transmitir *Leishmania sp.* ao vetor (LAURENTI et al., 2013).

Os sintomáticos, apresentando um período de incubação que varia entre três meses a vários anos após a infecção, com média de três a sete meses (SILVA, 2007), podendo apresentar sintomas semelhantes semelhante à infecção humana. Geralmente, os cães acometidos apresentam linfadenomegalia, onicogribose, anemia, hepatomegalia e esplenomegalia, lesões cutâneas, trombose, epistaxe, lesões oculares e poliartrites, dentre outros (FARIA; ANDRADE, 2012).

O diagnóstico é realizado considerando-se a origem epidemiológica, o conjunto de sinais clínicos apresentados pelo cão, além do suporte laboratorial, por meio de técnicas sorológicas, parasitológicas e técnicas moleculares (MICHALICK; RIBEIRO; SILVA, 2016).

A realização do diagnóstico clínico de forma isolada tem sido um desafio devido à variabilidade de sinais clínicos e à existência de cães assintomáticos (IKEDA-GARCIA; MARCONDES, 2007). No entanto, a análise epidemiológica aparece como uma aliada a esse diagnóstico, onde os cães que apresentem um quadro clínico compatível de LVC, e sejam provenientes de áreas endêmicas ou onde esteja ocorrendo surto, são considerados casos confirmados (BRASIL, 2019a).

Os diagnósticos laboratoriais são realizados através de testes sorológicos, como o Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) e o Teste de imunofluorescência (IFAT). Outros métodos são as técnicas parasitológicas que realizam a identificação microscópica do agente em aspirados de baço, medula óssea, linfonodos e esfregaço sanguíneo. Além da técnica molecular através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) dos mesmos tecidos utilizados para o aspirado (FONSECA, 2013).

O tratamento da leishmaniose visceral canina geralmente é baseado na utilização de parasiticidas por algumas semanas em combinação com parasitostático por longos períodos, seguindo o estadiamento clínico (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014). No entanto, ainda é bastante controverso devido à falta de terapias eficazes que resultem em cura parasitária, o que representa risco de transmissão para humanos e outros animais (TROY, 2009).

A legislação brasileira, por meio da Portaria Interministerial nº 1426/2008, proíbe o tratamento da leishmaniose visceral canina com produtos de uso humano ou não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), levando em consideração entre vários fatores, a existência de risco de indução a seleção de cepas resistentes aos medicamentos disponíveis para o tratamento das leishmanioses em seres humanos, e a não existência até o momento, de nenhum fármaco ou esquema terapêutico que garanta a eficácia do tratamento canino, bem como a redução do risco de transmissão (BRASIL, 2008).

Em países em que o tratamento é permitido, os principais medicamentos utilizados são os antimoniais pentavalentes, o alopurinol, a aminosidina, a anfotericina B e a miltefosina, empregados de forma isolada ou em associação (LARSSON; LUCAS, 2016).

O manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral do Ministério da Saúde recomenda que todos os animais positivos por meio de sorologia ou parasitológico, deverão ser eutanasiados baseando-se na Resolução Nº 1.000, de 11 de maio de 2012, do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), que dispõe sobre os procedimentos e métodos de eutanásia em animais (BRASIL, 2012; BRASIL, 2014).

No ano de 2016, uma nova droga baseada em miltefosina (Milteforan® Virbac) teve seu registro autorizado por meio da Nota Técnica Conjunta nº 001/2016 MAPA/MS para o uso veterinário, no tratamento de LVC, uma vez que esse fármaco não é uma droga utilizada para o tratamento da doença em humanos e, de acordo com as evidências científicas geradas até o momento, não apresenta eficácia para ser incorporada no protocolo terapêutico da leishmaniose visceral (BRASIL, 2016).

Desde então, relatos de eficácia clínica e laboratorial na terapia da LVC com essa droga têm sido realizados (ARAÚJO; DE SOUZA COSTA; RISSO, 2018; SANTOS NOGUEIRA et al., 2019). Contudo, o tratamento tem custo elevado e necessita de monitoração constante por um profissional médico veterinário, podendo ainda ocorrer recidivas dos sinais clínicos (ABBIATI et al., 2019).

3.1.5 Programa de Controle

A OMS também considera que o controle da leishmaniose não pode ser alcançado através de uma intervenção isolada, pois a transmissão da enfermidade

se mantém em um complexo sistema biológico que envolve o hospedeiro humano, o parasito, o vetor e o reservatório animal (OMS, 2010).

Nesse sentido, o programa de vigilância e controle da LV no Brasil baseia-se em medidas dirigidas à população humana, com diagnóstico e tratamento precoce desses casos; ao controle do vetor através de inquéritos e investigações entomológicas e aplicação de inseticida contra os flebotomíneos; e ao controle do reservatório canino, realizando o inquérito sorológico e eliminação de cães soropositivos (BRASIL, 2014).

Tendo em vista as dificuldades de controle da doença, as recomendações de vigilância e controle são realizadas através de uma análise da situação epidemiológica e definição das áreas de transmissão ou de risco, que indica a metodologia das ações a serem adotadas em cada área a ser trabalhada. Para tanto, os municípios são estratificados conforme o número médio de casos num período consecutivo de três anos: “sem transmissão” (número médio de casos = 0), “transmissão esporádica” (número médio > 0 e $< 2,4$), “transmissão moderada” (número médio $\geq 2,4$ e $< 4,4$) e “transmissão intensa” (número médio $\geq 4,4$) (BRASIL, 2019a).

Essa abordagem utilizada para a classificação de risco pelo Serviço de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) não leva em conta as incertezas em torno do número médio de casos e a variabilidade em torno dos fatores de risco, podendo ser incapaz de reconhecer e tratar totalmente as dependências espaciais dos dados (COURTEMANCHE; SONEJI; TCHERNIS 2015), podendo subestimar o risco em vários municípios com transmissão de LV moderada a intensa, sugerindo que outras estratégias de análise sejam utilizadas para identificar potenciais fatores de risco e destinar as ações de controle (MACHADO et al., 2019).

Esses fatores de risco estão associados à existência de reservatórios domésticos e silvestres e aos aspectos ambientais, incluindo aspectos físicos de utilização do espaço habitado, constituindo um grande desafio na execução das práticas de estratégias de controle da LV (GONTIJO; MELO, 2004).

Outros fatores que podem contribuir para um melhor entendimento do processo de transmissão da doença, servindo de subsídio para a tomada de decisão em saúde são os indicadores de vulnerabilidade socioeconômica e ambiental, que permite a identificação de áreas particularmente distintas, com características

socioeconômicas próprias (TOLEDO et al., 2017). Essa associação da incidência da LV e os indicadores de vulnerabilidade, como escolaridade, baixa renda, infraestrutura precária e de saneamento básico, tem sido observada em vários estudos (ARAÚJO et al., 2013; ALMEIDA; WERNECK, 2014; TELES et al., 2015; AMARO, 2016; HOUWELING, et al., 2016; FREITAS ROCHA, et al., 2018).

Ao avaliar do sistema de vigilância da leishmaniose visceral humana no Brasil, no período de 2011 a 2015, Costa (2018) observou que as ações direcionadas para a redução da transmissão da LV não vêm surtindo o efeito desejado, apesar dos esforços e dos recursos empenhados na execução do programa de vigilância e controle da LV.

Visando intensificar as ações da vigilância e controle da LV, a SVS/MS publicou uma nota informativa (Nota Informativa Nº 24/2019) com orientações para a elaboração de um plano de ação para intensificação da vigilância e controle da LV. Esse plano é um instrumento que consolida as principais linhas de ação para fortalecer a vigilância e o controle das leishmanioses nos municípios, devendo ser elaborado a partir das orientações e diretrizes publicadas pelo Ministério da Saúde. Além disso, deve apresentar os indicadores de processo para avaliar seu progresso, assim como os indicadores epidemiológicos e operacionais para monitorar a doença e os avanços na qualidade dos serviços prestados e das informações disponíveis (BRASIL, 2019c).

3.2 *Geoprocessamento na análise espacial em Saúde*

O geoprocessamento é definido como um conjunto de tecnologia voltadas para a coleta e organização de informações espaciais com determinado objetivo, executadas por sistemas de softwares específicos para cada aplicação (KRIEGER et al., 2003). Para manipular essas informações espaciais, utiliza-se técnicas computacionais, utilizando de conversão e gerenciamento de banco de dados, modelagem digital do terreno, digitalização da informação, cartografia automatizada, processamento de imagens, estatísticas espaciais e informações geográficas em uma base de dados georreferenciada (BARCELLOS; BASTOS, 1996)

Os primeiros relatos da utilização do geoprocessamento na área de saúde foram na década de 50, quando computadores de grande porte foram utilizados para o planejamento urbano e posterior análise ambiental. Desde então, essas técnicas têm facilitado a integração de parâmetros ambientais e dados de saúde no

desenvolvimento de modelos de monitoramento e controle de endemias permitindo uma melhor caracterização e quantificação da exposição, seus possíveis determinantes e os agravos à saúde (BAVIA et al., 2011). Além disso, apesar do aspecto aparentemente estático de um mapa, ele reflete complexos sociais, históricos, geográficos e ambientais (MEDRONHO et al., 2009).

A análise espacial pode ser dividida em três grupos, segundo o seu propósito principal, sendo eles a visualização, onde o mapeamento de eventos de saúde é a ferramenta primária; a análise exploratória de dados, útil no desenvolvimento de padrões espaciais e relações entre mapas; e a modelagem, que é utilizada para testar hipóteses ou estimar relações, como, por exemplo, entre a incidência de uma determinada doença e variáveis ambientais (GATRELL; BAYLEI, 1996).

O geoprocessamento permite que camadas de informações sejam criadas e sobrepostas agregando diversos sistemas de informação, que são independentes entre si, além de permitir a adição de outras informações possibilitando assim a visualização de áreas com maior risco de transmissão (ARAÚJO, 2011).

Na Leishmaniose Visceral, o georreferenciamento dos dados tem sido utilizados para identificação de áreas de risco para a ocorrência da doença baseadas em incidência humana, soroprevalência canina e densidade vetorial, além de avaliação da existência de associação entre áreas de ocorrência da doença humana e canina (CAMARGO-NEVES et al., 2001; ALMEIDA; MEDRONHO; WERNECK, 2011; ARAÚJO et al., 2013; ALMEIDA; WERNECK, 2014; BERRY; BERRANG-FORD, 2016; ANDRADE-FILHO et al., 2017; BERMUDI et al, 2018; CASTRO et al., 2018; D'ANDREA; GUIMARANHÃES, 2018; BOAZ et al., 2019).

Sendo assim, a utilização de estratégias de georreferenciamento para identificação de áreas de risco para a Leishmaniose Visceral, são de fundamental importância na construção de estratégias em saúde pública para controle e vigilância dessa doença parasitária (CONCEIÇÃO ARAÚJO, 2017).

4 METODOLOGIA

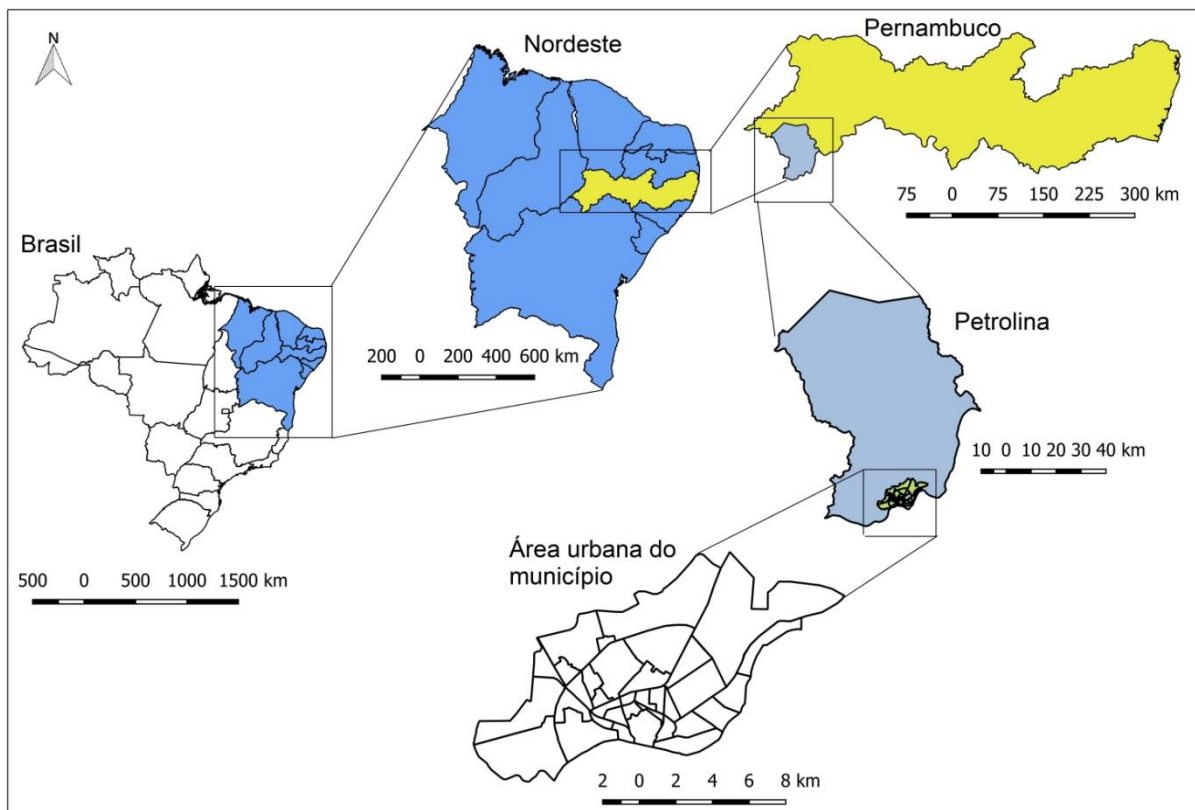
4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo ecológico, retrospectivo, e de característica transversal, através dos dados dos casos de Leishmaniose Visceral Humana (LVH) e Leishmaniose Visceral Canina (LVC) notificados entre 2014 e 2018.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no município de Petrolina, que se situa a $-9^{\circ} 23' 55''$ de Latitude sul e $-40^{\circ} 30' 03''$ de longitude oeste, localizado na Mesorregião do São Francisco Pernambucano. Possui uma área de 4.561,87 km². Em sua divisão administrativa, o município possui 33 Bairros, 04 Distritos e 04 Subdistritos. Possui um clima classificado como Semiárido quente, com chuvas escassas e mal distribuídas, com temperatura média anual de 26,9°C (IBGE, 2010).

Figura 6: Mapa de localização geográfica da área de estudo. Petrolina, Pernambuco, Brasil.



Fonte: Autor (Malha territorial IBGE)

4.3 Amostra

A amostra foi composta por todos os casos confirmados de Leishmaniose visceral humana e canina ocorridos no município de Petrolina-PE, e que foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e no Gerenciador de Ambiente Laboratorial de Pernambuco (GAL/PE) durante o período

de 2014 a 2018. Tendo como critérios de inclusão os casos novos de Leishmaniose visceral, e de exclusão os casos registrados em duplicidade e casos com incompletude de endereços.

4.4 *Coleta de dados*

Os dados dos casos de LVH foram obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) da secretaria municipal de saúde do município de Petrolina, onde foram considerados apenas os casos humanos confirmados, obedecendo a um dos critérios de confirmação (clínico laboratorial ou clínico epidemiológico).

Os casos de LVC, por sua vez, foram obtidos através da base de dados dos inquéritos realizados no município, bem como dados de demanda espontânea atendidos pelo centro de controle de zoonoses, como ações do programa de vigilância e controle de LV registrados no Gerenciador de Ambiente Laboratorial de Pernambuco (GAL/PE). Foram considerados apenas os casos caninos confirmados, obedecendo aos critérios estabelecidos pelo manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral (Critério laboratorial, critério clínico epidemiológico e cão Infectado).

4.5 *Análise epidemiológicas*

Foi realizada uma análise epidemiológica descritiva (frequência relativa e absoluta) dos casos de LVH, descrevendo as características sociodemográficas e clínicas. Para isso, foram utilizadas as seguintes variáveis: Sexo, Faixa Etária, Raça, Escolaridade e Zona de ocorrência, tipo de entrada, critério de confirmação, coinfeção com HIV e evolução do caso.

4.6 *Regressão segmentada na análise de série temporal*

Para analisar a série temporal de tendência da incidência de casos humanos e da soroprevalência canina, foi utilizada a regressão segmentada na análise de série temporal.

- a) A taxa de incidência anual de LVH foi calculada com base no número de casos no local e ano/ população no local e ano X 100 mil habitantes;
- b) Para obtenção da taxa de soroprevalência anual de LVC, foi tomada como base a proporção de um cão para cinco pessoas de acordo com o Manual de

Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Dessa forma, foi calculada com número de casos no local e ano/ (população no local e ano/5) X 10 mil;

- c) Taxa de incidência de LVH do período (2014-2018) foi a média de casos no local/ população do meio do período (2016) X 100 mil habitantes.
- d) Taxa de incidência de LVC no período (2014-2018) foi a média de casos no local/ (população do meio do período (2016) /5) X 100 mil habitantes. Os dados populacionais foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE);

A análise de tendência foi realizada com o emprego do modelo de regressão por pontos de inflexão (*join point regression model*). Esse modelo avaliou se uma linha com múltiplos segmentos é estatisticamente melhor para descrever a evolução temporal de um conjunto de dados quando comparada com uma linha reta ou com menos segmentos. As tendências foram classificadas em crescente, decrescente ou estacionária. E em seguida será calculado o percentual de variação anual (APC, *Annual Percent Change*), onde foi considerado o intervalo de confiança de 95% e significância de 5%.

4.7 Análises Espaciais

A análise espacial foi realizada apenas para casos ocorridos na zona urbana do município, e foi dividida em duas fases: i) estatística espacial por área para identificação de aglomerados de maior risco. ii) estatística espacial de pontos com estimador de densidade.

Na primeira fase foi utilizado o número de casos de Leishmaniose visceral humana e canina por bairros da área urbana para análise de área, onde foram realizadas análises de acordo com as taxas de incidência de LVH e Soroprevalência da LVC. Além disso, realizou-se correções das taxas LV dos bairros, realizando com a aplicação do modelo bayesiano empírico local, com o objetivo de diminuir a variabilidade das estimativas ao restringir a flutuação aleatória ocasionada pelos eventos raros e baixas populações sob-risco. A aplicação desse modelo justificou-se pela possível existência de subnotificação de casos de leishmaniose visceral no município.

Em seguida, a taxa de incidência suavizada foi submetida à análise da dependência espacial com o emprego da estatística de Moran Global e teste de pseudossignificância. O Índice de Moran varia entre -1 e +1, sendo que os valores

próximos de zero indicam aleatoriedade espacial, os valores positivos sugerem autocorrelação espacial positiva e os valores negativos, autocorrelação espacial negativa. Uma vez constatada dependência espacial global, foi aplicada a estatística local de Moran (Local Index of Spatial Association – LISA). A partir do LISA, cada bairro foi posicionado em um quadrante do diagrama de espalhamento Moran: Q1- alto/alto (valores positivos e médias positivas), Q2- baixo/baixo (valores negativos e médias negativas), Q3- alto/baixo (valores positivos e médias negativas) e Q4- baixo/alto (valores negativos e médias positivas).

Baseados nos resultados obtidos do gráfico de espalhamento de Moran e do LISA, foram confeccionados os mapas temáticos Moran Map, considerando apenas as áreas cujos índices de Moran foram significativos ($P < 0,05$).

Ainda na primeira etapa, foi utilizada a estatística de varredura espacial (SATSCAN) com o modelo de probabilidade discreto de Poisson para a identificação dos aglomerados espaciais de maior risco de ocorrência, considerando-se como unidade de análise os bairros da área urbana do município de Petrolina. Essa técnica permitiu a identificação do risco relativo de ocorrência dos eventos.

A estatística de varredura estabelece uma janela circular flexível no mapa, posicionada sobre cada um dos vários centróides e cujo raio r será estabelecido em 50% da população total sob risco. Se a janela incluir o centróide de um vizinho, então toda área do setor será considerada inclusa. A flexibilidade da janela justifica-se por não se saber o tamanho do cluster a priori, visto que a população sob risco não é homogênea geograficamente. O teste para identificar aglomerados baseou-se no método de máxima verossimilhança, cuja hipótese alternativa foi a de que existe um risco elevado no interior da janela em comparação com o exterior (KULDORF, 1997). As simulações de Monte Carlo foram utilizadas para a obtenção dos valores de p . Foram considerados significativos os aglomerados com p valor $< 0,05$.

Na segunda fase, foi realizada a estatística espacial estimador de densidade (estatística de densidade de Kernel) utilizando o método quártico com raio adaptativo para a identificação das áreas de maior risco de transmissão da leishmaniose visceral humana e canina. Essa técnica permite uma interpolação de dados, em que uma distribuição de pontos é transformada em uma superfície de densidade, indicando aglomeração de casos, caso exista (BAILEY; GATREL, 1995).

Por se tratar de uma análise de pontos, foi necessário a utilização de endereços completos dos casos para coleta das coordenadas geográficas (Latitude

e longitude) realizada através da utilização de GPS GarminEtrex®. Para essa análise foi utilizado como critério de exclusão os casos que possuíam endereços incompletos ou inexistentes.

Após a coleta, foi elaborado um Sistema de Informações Geográficas (SIG), composto pela malha territorial do município de Petrolina (elemento gráfico) e a planilha com os casos de leishmaniose (elemento não gráfico).

Para as análises espaciais foram utilizados os softwares Joinpoint Regression 4.5.0.1 (National Cancer Institute, USA), Terra View 4.2.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, Brazil), GeoDa 1.10.0.8 (University of Illinois at Urbana-Champaign, USA) e QGIS 2.14.11 (Open Source Geospatial Foundation, USA). E as malhas territoriais necessárias para a confecção dos mapas foram provenientes do IBGE.

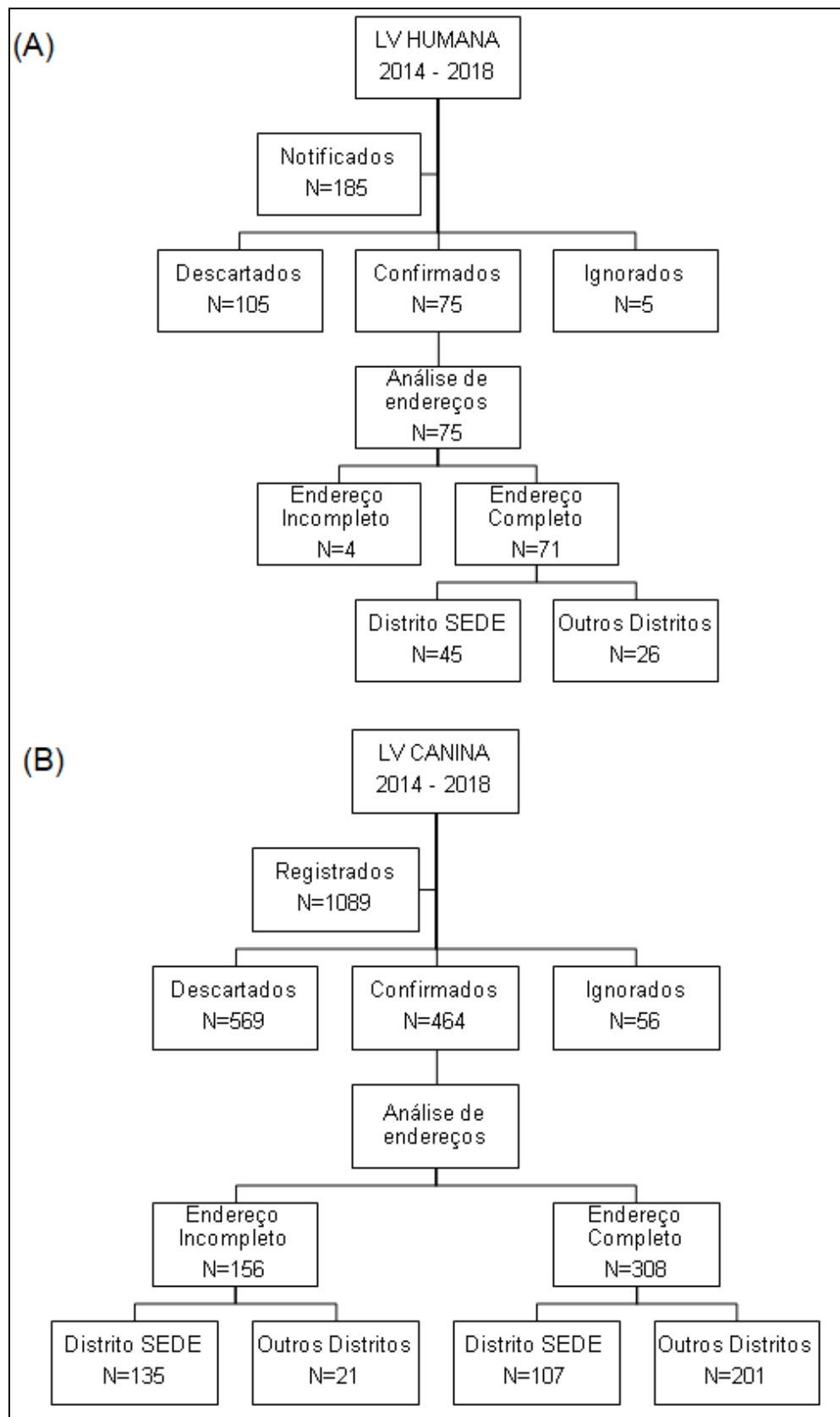
4.8 Aspectos éticos e legais

Esse estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Vale do São Francisco com parecer CAAE nº 11787019.3.0000.5196.

5 RESULTADOS

No período de 2014 a 2018, foram notificados 185 casos de Leishmaniose Visceral Humana sendo 75 deles (40,54%) confirmados. Desses, 71 possuíam endereço completo, sendo 45 registros correspondentes à zona urbana do distrito sede (Figura 7 A). Em animais, não havia registros dos anos 2014 e 2015, incluindo-se, desse modo, apenas o período 2016-2018, onde foram registrados um total de 1089 cães suspeitos, com confirmação de 42,60% (n=464), dentre os casos confirmados, 107 possuíam endereço completo localizados na zona urbana do município, o que representou apenas 23,06% dos casos confirmados (Figura 7 B). Dos registros com endereço completo, observou-se que os casos humanos se concentraram no distrito sede e os casos em cães concentraram-se nos demais distritos (63,38% e 65,26%, respectivamente).

Figura 7: Diagrama de inclusão/exclusão de casos de LV Humana e canina no estudo. Petrolina, Pernambuco, Brasil.



A taxa de incidência de LV no período foi de 4,46/10 mil habitantes em humanos e de 13,79/10 mil em cães. Ao longo da série temporal, a taxa em humanos mostrou declínio progressivo, passando de 6,75/100 mil em 2014 para 3,20/100 mil em 2018 (APC -17,8%). Por outro lado, a incidência canina apresentou oscilação, alcançando 37,59/10 mil em 2017 e tendência estacionária (Tabela 1).

Tabela 1: Evolução temporal das taxas de incidência de leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018) no município de Petrolina, Pernambuco, Brasil.

Ano	LV em humanos			LV em cães		
	nº	População humana	Incidência/100 mil	nº	População canina ¹	Incidência/10 mil
2014	22	326017	6.75		- ²	
2015	17	331951	5.12		- ²	
2016	14	337683	4.15	127	67537	18.80
2017	11	343219	3.20	258	68644	37.59
2018	11	343865	3.20	79	68773	11.49
2014-2018	75	1682735	4.46	464	336547	13.79
Joinpoint regression model		APC -17,8% IC95% -25,0 a 10,0 P<0,001			APC -21,8 IC95% -99,9 a 76,6 P=0,7	
Tendência		Decrescente			Estacionária	

Legenda: LV- Leishmaniose Visceral; ¹Adotou-se a estimativa de 1 cão para cada 5 humanos; ²Sem registros municipais disponíveis.

A tabela 2 mostra as características epidemiológicas sociodemográficas e clínicas dos casos confirmados de Leishmaniose visceral humana ocorridos no município de Petrolina-PE. Dentre as características, verificamos que 64,00% (n=48) eram indivíduos do sexo masculino, 30,67% (n=23) com idade inferior a 5 anos de idade, 65,33% (n=49) eram de raça/cor da pele parda, e 16% (n=12) possuíam menos de 8 anos de estudos concluídos (Ensino Fundamental), no entanto é importante destacar que essa variável de escolaridade obteve um alto índice de casos em que não se aplicava 38,67% (n=29), devido à grande quantidade de crianças acometidas que não estavam em idade escolar. Em relação a zona de ocorrência, pôde-se observar uma predominância dos casos na área urbana do município com 73,33% (n=55), já na área rural esse valor foi correspondente a 24% (n=18). Quando avaliada as características clínicas, 93,33% (n=70) foram classificados como casos novos, e 74,67% (n=56) foram confirmados por métodos

laboratoriais. A coinfeção com o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) foi de 14,67% (n=11). A taxa de cura foi 89,33% (n=67) e a de letalidade de 4% (n=3).

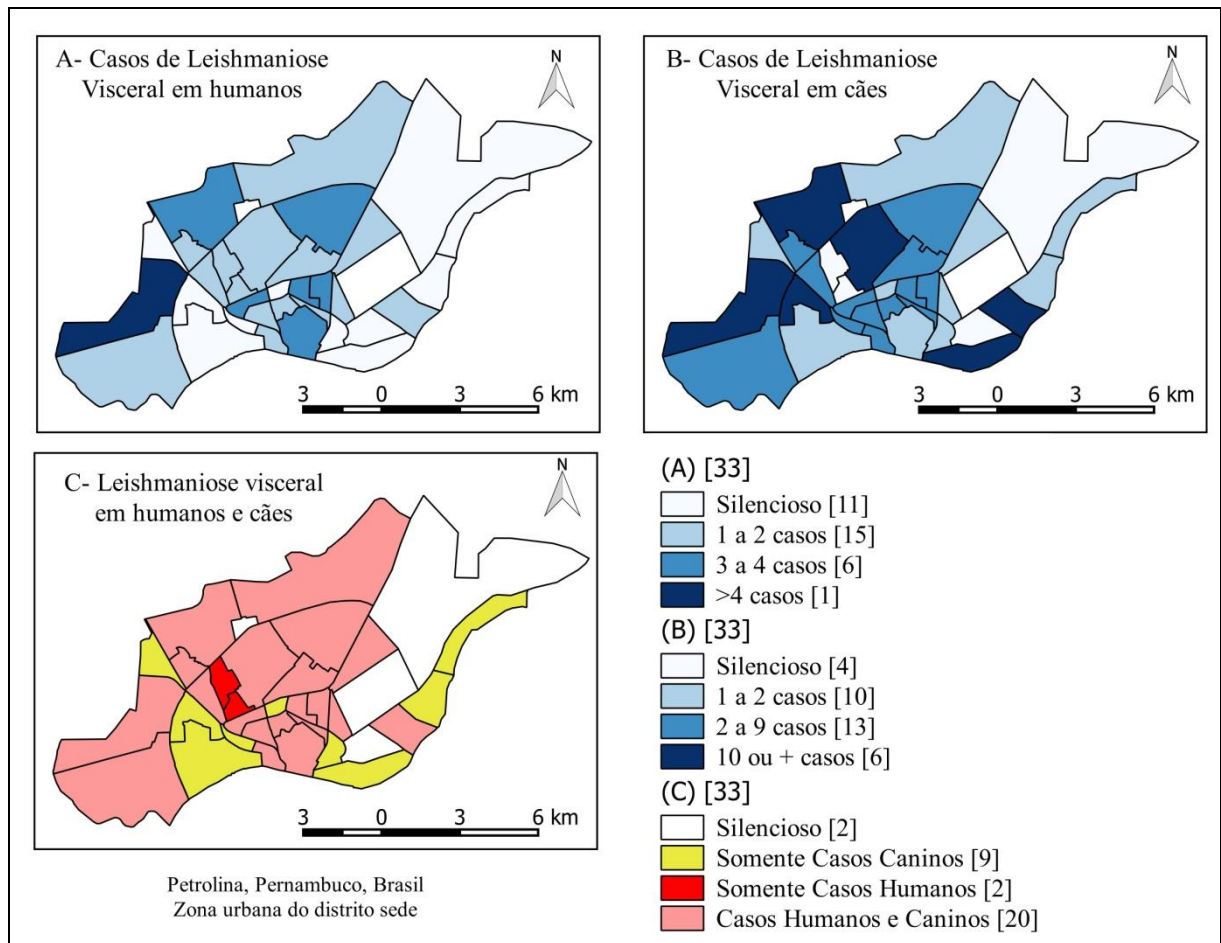
Tabela 2: Características sociodemográficas e clínicas dos casos confirmados de Leishmaniose visceral humana (2014-2018) no município de Petrolina, Pernambuco, Brasil.

Variáveis	F		M		Total	
	n= 27 (36,00 %)		n=48 (64,00 %)		n=75 (100,00%)	
	n	%	n	%	n	%
Cor/Raça						
Amarela	0	0.00	1	2.08	1	1.33
Branca	2	7.41	4	8.33	6	8.00
Parda	18	66.67	31	64.58	49	65.33
Preta	2	7.41	4	8.33	6	8.00
Ign/Branco	5	18.52	8	16.67	13	17.33
Faixa Etária						
<5 anos	13	48.15	10	20.83	23	30.67
5-9 anos	3	11.11	8	16.67	11	14.67
10-14 anos	1	3.70	3	6.25	4	5.33
15-19 anos	0	0.00	1	2.08	1	1.33
20-39 anos	2	7.41	16	33.33	18	24.00
40-59 anos	7	25.93	6	12.50	13	17.33
60 anos e +	1	3.70	4	8.33	5	6.67
Escolaridade						
Analfabeto	1	3.70	1	2.08	2	2.67
< 8 anos	2	7.41	10	20.83	12	16.00
≥ 8 anos	1	3.70	6	12.50	7	9.33
Não se aplica	15	55.56	14	29.17	29	38.67
Ign/Branco	8	29.63	17	35.42	25	33.33
Zona						
Periurbana	0	0.00	1	2.08	1	1.33
Rural	6	22.22	12	25.00	18	24.00
Urbana	21	77.78	34	70.83	55	73.33
Ign/Branco	0	0.00	1	2.08	1	1.33
HIV/LV						
Ign/Branco	6	22.22	13	27.08	19	25.33
Não	15	55.56	30	62.50	45	60.00
Sim	6	22.22	5	10.42	11	14.67
Tipo de Entrada						
Caso Novo	26	96.30	44	91.67	70	93.33
Ignorado	0	0.00	4	8.33	4	5.33
Recidiva	1	3.70	0	0.00	1	1.33

Critério de Confirmação						
Clínico-Epidemiológico	8	29.63	11	22.92	19	25.33
Laboratorial	19	70.37	37	77.08	56	74.67
Evolução						
Abandono	0	0.00	1	2.08	1	1.33
Cura	25	92.59	42	87.50	67	89.33
Óbito por LV	1	3.70	2	4.17	3	4.00
Óbito por outras causas	1	3.70	0	0.00	1	1.33
Transferência	0	0.00	1	2.08	1	1.33
Ign/Branco	0	0.00	2	4.17	2	2.67

Na análise exploratória espacial dos casos (Figura 8), 22 localidades registraram casos humanos confirmados com destaque para o bairro São Gonçalo que apresentou 06 casos durante o período. Já os casos caninos foram identificados em 29 localidades, sendo os de maior ocorrência a Pedra do Bode (n=67), João de Deus (n=28), Jatobá (n=27), São Gonçalo (n=19), Antonio Cassimiro (n=17) e Cohab Massangano (n=10). Nas localidades Cidade Universitária, Zona Militar e Boa esperança não foram identificados casos humanos e nem caninos, sendo assim consideradas áreas silenciosas.

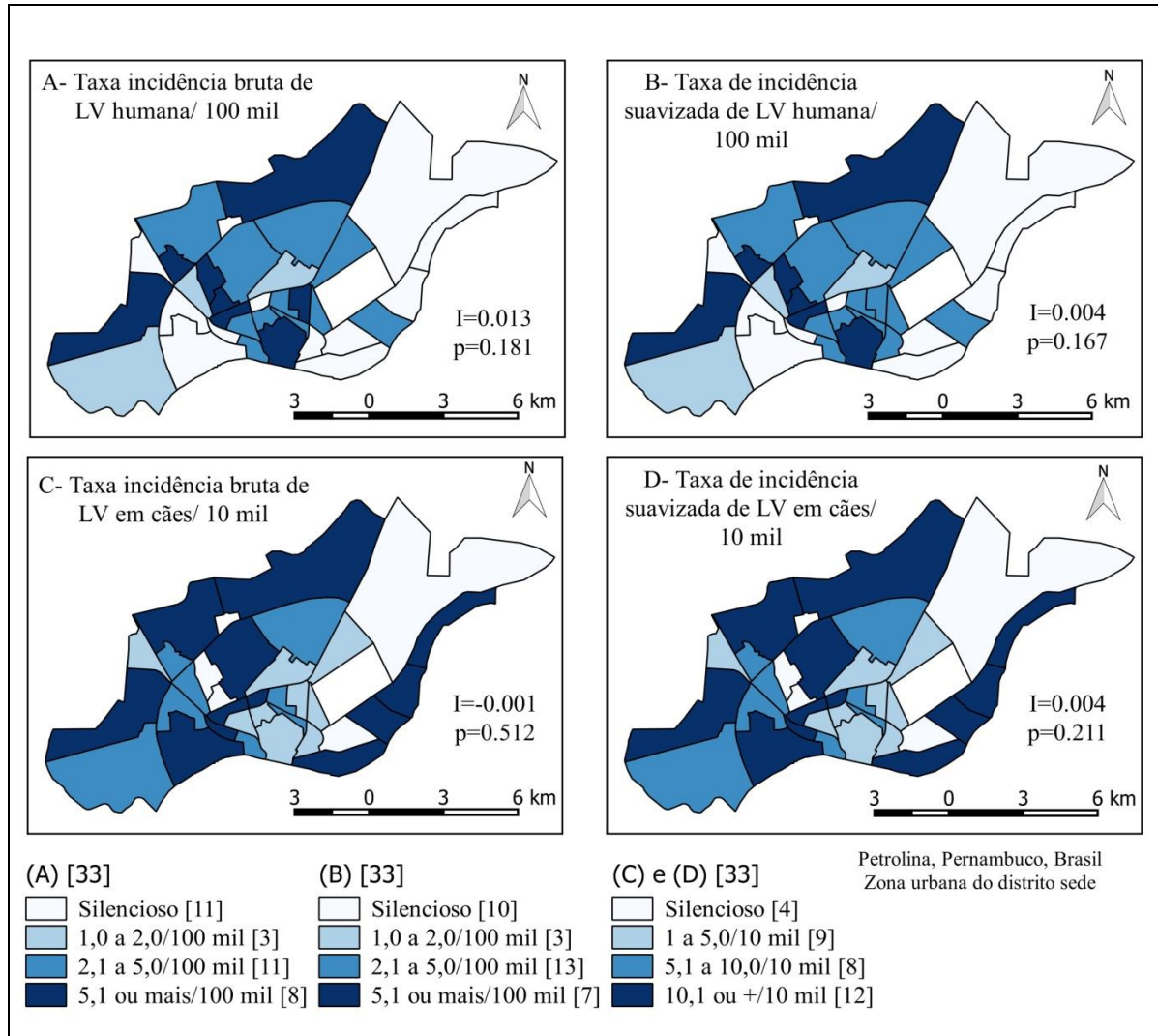
Figura 8: Análise espacial exploratória da ocorrência Leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.



A distribuição espacial na Figura 9 mostra as taxas de incidência bruta (A e C) suavizadas (B e D). As maiores taxas brutas em humanos foram verificadas nos bairros Jardim Maravilha (26,13/100 mil), Topázio (17,91/100 mil), Ouro Preto (10,60/100 mil) e São Gonçalo (9,23/100 mil). Após a suavização, observou-se redução da taxa no bairro Areia Branca (5,82/100 mil para 4,08/100 mil) e o bairro São José, que era classificado como silencioso, apresentou uma taxa esperada de 4,08/100 mil. Adicionalmente, a estatística de Moran global não apontou dependência espacial (Figura 9).

Em cães, as maiores taxas foram observadas em Pedra do Bode (660,62/100 mil), Carneiro (151,40/100 mil) e Jatobá (44,99/100 mil). A suavização não trouxe mudança na classificação dos bairros. A estatística de Moran não apresentou dependência espacial (Figura 9).

Figura 9: Taxa de incidência de Leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018), bruta e corrigida pelo modelo bayesiano empírico local. Petrolina, Pernambuco, Brasil.



Na estatística de varredura espacial dos casos humanos, foram identificados 02 aglomerados, no entanto nenhum deles foi estatisticamente significativo ($p \geq 0,05$). O aglomerado 1 é composto por dois bairros, sendo eles o Jardim Maravilha e Ouro Preto, apresentando risco relativo de 4,17. Já o aglomerado 2 é composto por apenas pelo bairro do São Gonçalo, e apresenta risco relativo de 2,42 conforme mostrado na Tabela 3 e ilustrado na Figura 10. Já nos casos caninos foram identificados 06 aglomerados, sendo que apenas 03 apresentaram significância estatística, sendo eles o aglomerado 1 composto pelo bairro Pedra do Bode apresentando risco relativo de 82,54, o aglomerado 2 composto por 04 localidades (Carneiros, Jatobá, Zona Militar e Serrote do Urubu) com risco relativo de 4,74, e

aglomerado 3 composto por 06 localidades (Serrote do Urubu, Boa Esperança, Carneiros, Loteamento Recife, Zona Militar e Jatobá) com risco relativo de 2,25 (Tabela 3).

Figura 10: Estatística de varredura espacial na identificação de áreas de risco para Leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.

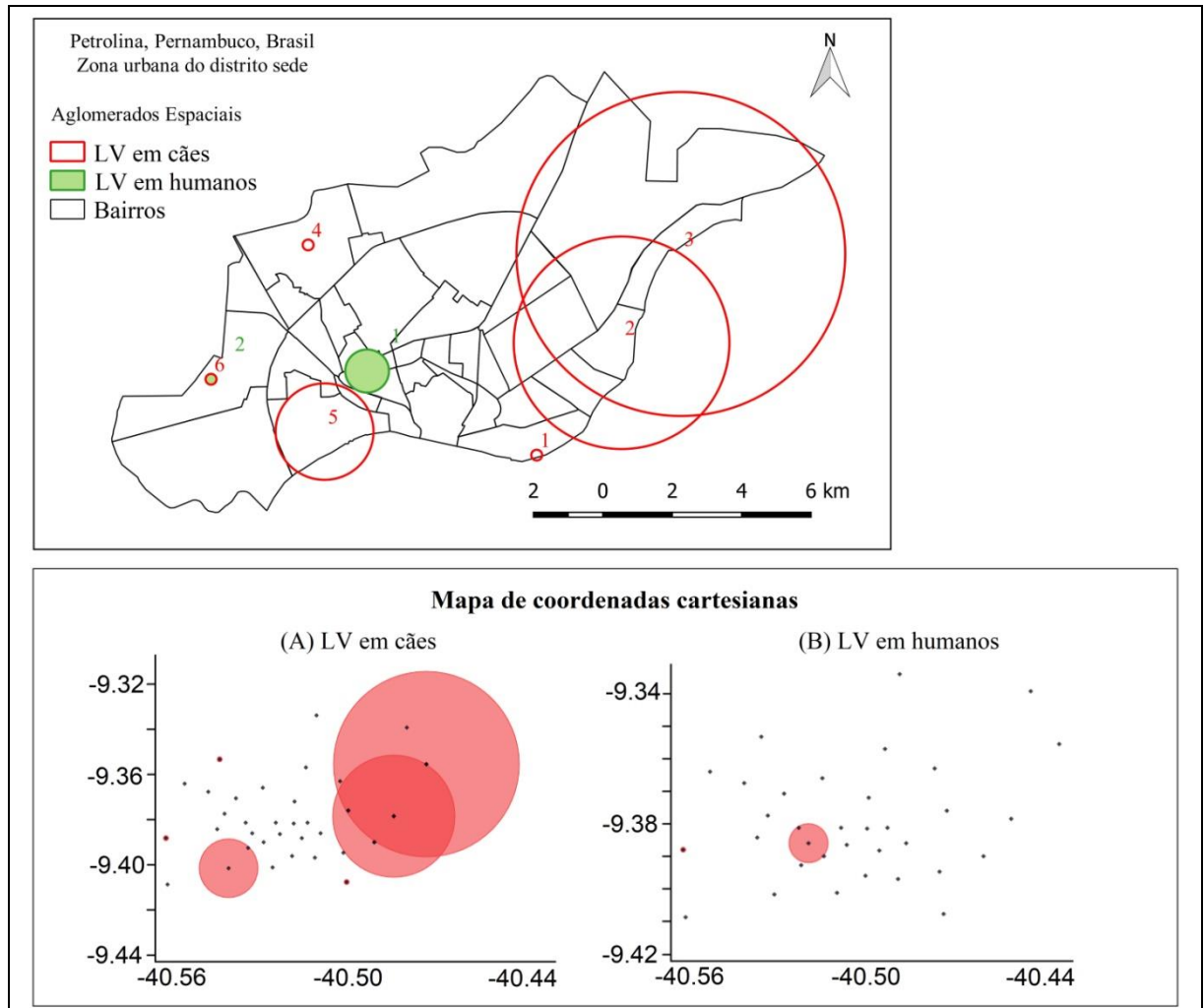
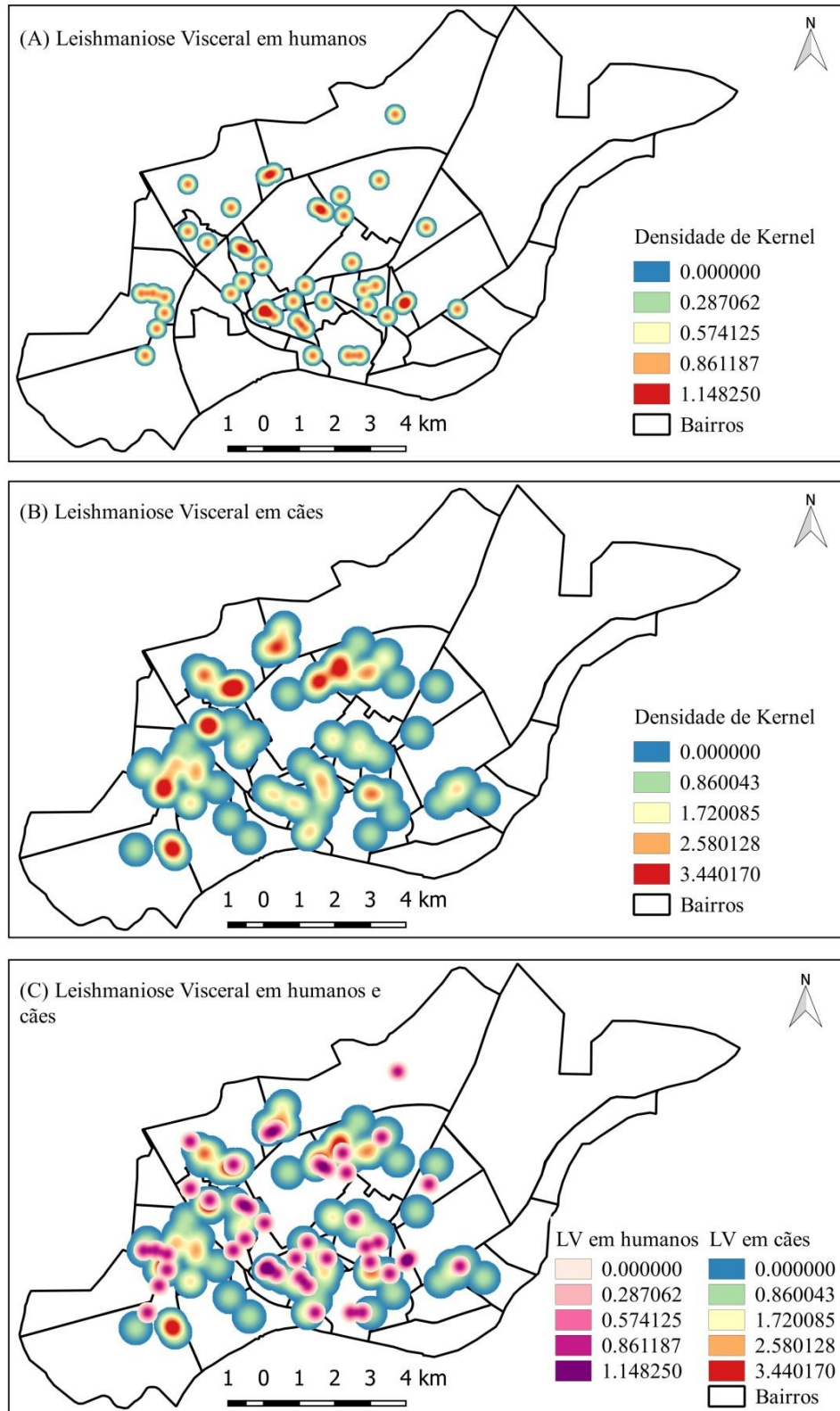


Tabela 3: Aglomerados espaciais de risco para Leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.

(A)Leishmaniose Visceral em humanos				
Cluster	Bairros	Nº de casos	Risco relativo	P valor
1	Jardim Maravilha Ouro preto	6	4,74	0,122
2	São Gonçalo	6	2,42	0,856
(A)Leishmaniose Visceral em cães				
Cluster	Bairros	Nº de casos	Risco relativo	P valor
1	Pedra do bode Carneiros	67	82,54	<0,001
2	Jatobá Zona Militar Serrote do Urubu	30	4,74	<0,001
3	Serrote do Urubu Boa Esperança Carneiros Loteamento Recife Zona Militar Jatobá	32	2,25	0,005
4	João de Deus	28	1,59	0,641
5	Distrito Industrial Palhinhos	6	2,41	0,842
6	São Gonçalo	19	1,35	0,997

Embora seja observada uma distribuição espacial de casos por toda a extensão territorial do município estudado, é possível observar, através da análise espacial da estimativa de densidade de kernel, a existência de áreas de maior concentração dos casos de leishmaniose visceral no município de Petrolina, estimando a magnitude de acontecimentos dessa doença. As áreas que apresentaram uma alta intensidade para os casos foram realçadas em vermelho “hot spot”, sendo possível a observação de áreas focais para LVH e LVC com predominância nos bairros da região Centro-Oeste com áreas de maior intensidade na área periférica do município (Figura 11).

Figura 11: Estimativa de densidade de Kernel da ocorrência de leishmaniose visceral Leishmaniose humana (2014-2018) e canina (2016-2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.



Durante o processo de geoprocessamento foi realizada uma análise exploratória dos fatores ambientais encontrados no município de Petrolina, onde foram encontrados diversos fatores ambientais que contribuem para a ocorrência e disseminação da LV, sobretudo, fatores associados com as condições precárias de saneamento básico e destinação inadequada de resíduos (Figura 12 e 13). Outras características que chamam a atenção é o elevado número de animais soltos que andam pelas ruas dos bairros livremente (cães errantes), bem como a criação de animais para a subsistência (galinhas e porcos) no peridomicílio (Figura 14 e 15).

Figura 12: Condições precárias de saneamento básico encontradas no Bairro São Gonçalo, Petrolina, Pernambuco, Brasil.



Fonte: Autor

Figura 13: Destinação inadequada de resíduos encontrada no Bairro Carneiros, Petrolina, Pernambuco, Brasil.



Fonte: Autor

Figura 14: Animais soltos (cães errantes) encontrados no Bairro Jatobá, Petrolina, Pernambuco, Brasil.



Fonte: Autor

Figura 15: Criação de animais para a subsistência no peridomicílio no Bairro Loteamento Recife, Petrolina, Pernambuco, Brasil.



Fonte: Autor

6 DISCUSSÃO

Os resultados encontrados no estudo mostram que o ciclo zoonótico da Leishmaniose Visceral encontra-se estabelecido no município de Petrolina, com presença de casos humanos e caninos nas áreas urbanas e rurais. No entanto observa-se uma maior ocorrência na área urbana, demonstrando o processo de urbanização da doença no município foco do nosso estudo.

A LV tem assumido esse novo perfil de urbanização desde os primeiros grandes surtos epidêmicos no Nordeste brasileiro, há quase quatro décadas, sendo caracterizada como uma endemia urbana de pequenas, médias e também grandes cidades do País (WERNECK, 2010; CARDIM et al, 2016). Essa urbanização tem sido observada e discutida em diferentes regiões do Brasil, tais como Barreira-BA, Aracaju-SE, Fortaleza-CE, Montes Claros-MG, Rio de Janeiro-RJ, entre outras, e tem sido relacionada ao crescimento populacional desordenado e a ação antropogênica que tem causado rápidas alterações ambientais que são favoráveis para a proliferação do vetor da LV, tais como a transformação do ambiente natural, sobretudo, pela substituição desses para a realização de atividades industriais e

agropecuárias (GÓES, JERALDO, OLIVEIRA, 2014; DA CONCEIÇÃO ARAÚJO, 2017; ABRANTES et al., 2018; ALMEIDA et al., 2020; SILVA et al., 2020; LACERDA et al., 2021).

No município de Petrolina, esse crescimento populacional tem sido observado através de dados da estimativa populacional do IBGE, onde apresentou uma taxa de crescimento populacional de 22,25% (2010 - 2021), e esse aumento expressivo do contingente populacional deve-se as características econômicas e culturais da região, que destaca-se como polo da agricultura e do agronegócio, com ênfase na fruticultura irrigada (MUNIZ FILHO, 2020; IBGE, 2020). Segundo Taura et al. (2011), o município de Petrolina registrou uma perda de 17,74% da cobertura vegetal para áreas de agropecuária de aproximadamente de 808 km². A substituição dessa cobertura vegetal favorece a alteração da composição e interação de sua fauna levando a modificações e adaptações na biologia de vetores e hospedeiros de doenças como a leishmaniose.

A taxa de incidência de LVH no período estudado apresentou um declínio progressivo, contrário aos dados obtidos em análise temporal no estado de Pernambuco, onde apresentou uma tendência de crescimento de 8,4% no período de 2007 a 2017 (ANDRADE; SOUZA; CARMO, 2020). No entanto, em outros estados do nordeste, foi observado uma redução no número de casos confirmados (2016 – 2019), como os estados do Maranhão, Piauí, Ceará e Bahia, que apresentaram declínio de 33,7%, 32,83%, 11,02% e 10,6%, respectivamente (CARNEIRO; BARBOSA; CRISTINO, 2021).

O comportamento estacionário da taxa de incidência da LVC pode ser um indicador de que as medidas de controle e vigilância da doença têm apresentado um efeito limitado na redução do número de casos caninos. Alguns municípios do Brasil mostraram inúmeras dificuldades na execução das atividades do Programa de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral, tais como o grande número de animais assintomáticos, a resistência dos proprietários em relação ao procedimento de eutanásia, a rápida substituição dos cães, acurácia limitada dos métodos diagnósticos utilizados na população canina e a demora entre o resultado reagente e a eutanásia (ZUBEN; DONALÍSIO, 2016).

Outro ponto que vale destacar é a base de cálculo da taxa de incidência na doença canina, que pode ter os dados populacionais subestimados, devido a inexistência de um censo canino no município. De acordo com Silva e Belo (2015) a

realização do censo canino é de grande importância para o conhecimento da população animal do município e para o planejamento e monitoramento da eficácia das estratégias das ações de saúde pública e prevalência de zoonoses. Nesse estudo, a população canina, foi estimada através da população humana do IBGE, utilizando a proporção de um cão para cinco pessoas (BRASIL, 2014).

Ao avaliar o perfil epidemiológico, a doença caracterizou-se, por acometer, principalmente, indivíduos do sexo masculino e crianças com idade inferior a 5 anos, dado que corrobora com pesquisas realizadas no Brasil (BARATA et al., 2013; URSINE et al., 2016; CARDIM, et al., 2016; SOUZA; RAMALHO; MELO, 2018; ROCHA, et al., 2018). Não existe uma explicação científica para uma possível suscetibilidade ao sexo, apesar de a literatura apontar o sexo masculino como o mais acometido e relaciona-lo a hipóteses como exposição vetorial, provavelmente em função de desempenharem atividades ocupacionais (CALDAS, et al., 2013; ORTIZ; ANVERSA, 2015), e fatores hormonais presentes a partir da puberdade (GUERRA-SILVEIRA; ABAD-FRANCH, 2013). A alta incidência dos casos de LV no sexo masculino tem sido observada em 6 países de alta transmissão, com 89% dos casos no Brasil e na Etiópia, 69% no Nepal, 68% no Quênia, 65% no Paraguai e 63% na Somália (OMS, 2021).

Já as crianças demonstraram ser mais suscetíveis a infecção pela LV em decorrência da imaturidade da imunidade humoral e celular destes indivíduos (PEREIRA; LOPES; NEVES, 2015; SILVA, et al., 2017b; LIMA, et al., 2018).

A variável escolaridade apresentou um maior número de casos registrados como “não se aplica”, que pode ser justificado pelo número de pessoas infectadas que se encontra abaixo da idade escolar, conforme observado na variável faixa etária. Dentre as pessoas em idade escolar, o maior percentual foi observado em analfabetas ou com grau de escolaridade baixo (≤ 8 anos). Um estudo realizado em Belo Horizonte-MG, verificou que uma pessoa que nunca frequentou uma escola, ou que se classifica como analfabeto, tem oito vezes mais chances de ser acometido por leishmaniose visceral do que um indivíduo alfabetizado (BORGES et al., 2008). Esse resultado chama a atenção para a escolaridade como um fator de proteção que diminui o risco de adoecimento leishmaniose visceral.

A coinfeção com o HIV foi observada em 14,67% dos casos confirmados, dado superior à taxa do Brasil que foi de 11,1% (OPAS, 2020). Em um estudo realizado em um período anterior (2007 a 2013), nessa mesma região, foi

identificada uma taxa de 14,5%, mostrando que essa taxa de coinfeção se mantém estável na região (ARAÚJO et al., 2016a). Tal dado corrobora as informações reportadas à OMS, onde, globalmente, as taxas de infecção por HIV entre novos casos de LV geralmente permanecem estáveis, mesmo em situações de diminuição da incidência de LV em áreas de co-endemicidade de HIV e LV (OMS, 2021).

O tratamento foi satisfatório com 89,33% de taxa de cura, devido principalmente ao diagnóstico precoce e tratamento oportuno. Essa taxa encontra-se superior quando comparada ao estado Pernambuco e a região Nordeste que é de 73,78% e 71,15%, respectivamente (ANDRADE; SOUZA; CARMO, 2020; RIBEIRO et al., 2021). No entanto esse dado ainda se encontra abaixo da taxa sugerida pela Organização Pan-Americana de Saúde no Plano de ação para fortalecer a vigilância e o controle da leishmaniose nas Américas 2017-2022, que defende uma taxa de cura mínima de 95% (OPAS, 2017).

A letalidade encontrada nesse estudo está abaixo da média dos demais países da América, que gira em torno de 7,7% (OPAS, 2020). A mortalidade por leishmaniose é considerada potencialmente evitável e geralmente está associada à desnutrição, diagnóstico tardio e infecção pelo HIV (NUNES et al., 2019). No entanto, na última década, o diagnóstico tardio foi apontado como fator principal do aumento na taxa de letalidade para a LV em diversas regiões do País (BRASIL, 2014). Em um estudo realizado na Tunísia Central, observou que um tempo igual ou superior a 15 dias entre o início dos sintomas e o início do tratamento favorece um mau prognóstico, sendo considerado um fator de risco relacionado à morte ou gravidade para de crianças com leishmaniose visceral (BEM HELEL et al., 2017).

Na análise exploratória pôde-se observar 20 bairros que, durante o período em análise, foram identificados com casos humanos e caninos, evidenciando a estreita relação entre a doença humana e a canina. Alguns estudos epidemiológicos têm observado essa sobreposição e/ou correlação espacial entre locais com incidência de casos humanos e soroprevalência canina em áreas urbanas (CAMARGO-NEVES et al., 2001; CARNEIRO, et al., 2004 ;TEXEIRA-NETO et al., 2014; TELES et al., 2015; URSINE et al., 2016; COSTA et al., 2018; LUZ et al., 2021). Esse dado confirma a importância dos cães como principais reservatórios domésticos, sendo fundamentais na manutenção do ciclo epidemiológico uma vez que os casos caninos precedem os casos humanos (ROSALES; YANG, 2006).

Algumas áreas foram identificadas como silenciosas, considerando a ausência de casos humanos e caninos nas localidades. Essa informação chama a atenção para a necessidade de uma investigação de casos de cães assintomáticos e/ou subnotificação dos casos humanos. Os cães assintomáticos contribuem para as áreas endêmicas silenciosas, uma vez que podem manter o ciclo de transmissão da LV na mesma proporção, ou até em proporção superior aos cães sintomáticos, pois permanecem como fonte de infecção sem serem identificados, interferindo na eficácia das medidas de controle (LAURENTI et al., 2013; PORTELA et al., 2019). Estudos onde analisaram a soroprevalência canina da Leishmaniose Visceral no município de Petrolina demonstraram uma detecção significativa de cães assintomáticos sorologicamente positivos, onde apresentaram percentuais de soroprevalência de 62,6% (PORTELA et al., 2016) e 39,3% (ARAÚJO et al., 2016b).

Há de se considerar que no município de Petrolina, o inquérito canino é realizado anualmente de maneira sazonal, tendo como base casos humanos notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no ano anterior, ou por investigação de cães sintomáticos por meio de demanda espontânea ou captura de animais errantes pelo Centro de Controle de Zoonoses (CCZ). Não sendo realizado o inquérito amostral em áreas sem casos humanos, como preconizado no Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (BRASIL, 2006). A estratégia de inquéritos em áreas com e sem transmissão da Leishmaniose Visceral em municípios de transmissão moderada ou intensa para LV, como é o caso de Petrolina-PE, é de grande importância para a investigação epidemiológica oportuna no monitoramento relacionado à LV.

Já a subnotificação dos casos humanos da doença pode estar relacionada ao desenvolvimento de sintomas inespecíficos e, muitas vezes, tardios, o que torna o diagnóstico clínico complexo, exibindo sinais e sintomas comuns a outras patologias como doença de Chagas, malária, febre tifoide, dentre outras (GONTIJO & MELLO, 2004). No nosso estudo foi utilizada a suavização do modelo bayesiano empírico visando corrigir essas subnotificações ocasionais de casos, onde o número de bairros silenciosos para LVH reduziu após a aplicação desse método.

Na estatística de varredura espacial foram identificados clusters de maior risco para transmissão da LV em humanos e caninos através. Todavia a ausência ou inconsistências nos endereço no momento da notificação de casos de LV em humanos e durante o levantamento canino, foi um fator limitante na análise espacial

do comportamento real da doença no município, em especial nos casos da LVC uma vez que os cães que vivem em situação de rua capturados pelo Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) possuíam registro de endereço na sede (Rua do Matadouro, Bairro Pedra do Bode), e não no local de captura, o que ocasionou um cluster de risco nessa região. Do ponto de vista da gestão da política pública de vigilância e controle da LV, há de se avaliar que a ausência desses endereços impede a identificação real das áreas de riscos de transmissão distribuídas pelo espaço geográfico, limitando os planejamentos das ações de controle e vigilância.

Uma possibilidade para viabilizar a localização dos endereços corretos é o registro e identificação dos animais no momento da captura, realizando o vínculo epidemiológico do caso com o local onde a transmissão aconteceu. Em 1990, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a World Society for the Protection of Animals (WSPA) publicaram o primeiro o guia de orientação para o manejo populacional canino, contendo as estratégias para registro e identificação dos cães, visando subsidiar o planejamento e a implementação de esquemas de gestão e ou controle de zoonoses transmitidas por esses animais (OMS; WSPA, 1990). Há diversas formas de identificação utilizadas em cães, podendo ser utilizados tanto isoladamente quanto em conjunto, dentre eles, os mais comuns são os microchips, tatuagens e plaquinhas acopladas em coleiras. O mais aplicável dependerá, em parte, das condições do local e, em parte, onde for aplicado (ICAM, 2019).

Os agrupamentos espaciais da LV encontrados no nosso estudo podem estar relacionados a fatores sociais e ambientais que puderam ser observados durante a análise ambiental exploratória nas áreas de clusters. Nos bairros onde se encontraram esses agrupamentos espaciais foram identificadas áreas com criação de animais domésticos (cães, porcos, galinhas, entre outros) em seu peridomicílio, cães em situação de rua, deficiência de esgotamento sanitário, acúmulo de lixo, entre outros fatores que favorecem a transmissão da LV.

Em um estudo retrospectivo transversal dos casos humanos no período de 2001 a 2010, no município de Petrolina foi observado a presença de cães semi-domiciliados, aves (galinhas domésticas), porcos e equídeos nas proximidades e, às vezes, nos quintais das casas, principalmente em locais onde havia lixo acumulado (MAIA et al., 2013).

Borges et al. (2009) associaram o aumento no risco de transmissão da LV à presença de diferentes animais, onde a presença de galinhas, patos, pássaros e

roedores eleva esse risco para LV em 1,47; 4,18; 1,57 e 1,81 vezes, respectivamente. Já a presença de cães, o risco de seus tutores se infectarem foi de equivalente a 2,17 vezes, podendo aumento a depender do número de animais no domicílio.

A existência de cães soltos e errantes representa um desafio no controle da LV, uma vez que esses animais estão mais expostos às picadas de flebotomíneos quando comparados com os cães domiciliados, sendo a sua prevalência conseqüentemente maior, além de contribuir para a expansão geográfica da doença. Estudos realizados no território brasileiro têm comprovado essa positividade sorológica em cães errantes maior do que em cães domiciliados (FRAGA et al., 2012; BELO et al., 2015; MELO et al., 2018; EVARISTO et al., 2021).

Já a ausência de rede de esgoto, coleta de lixo inadequada, terrenos baldios com vegetação alta e matéria orgânica em decomposição, também podem estar associadas à manutenção da LV, pois criam condições favoráveis ao desenvolvimento de formas imaturas e à manutenção do vetor no ambiente (BIGELLI; OLIVEIRA JR.; TELES, 2012). Estima-se que a risco de adquirir a LV em áreas sem rede de esgoto ou sem coleta de lixo adequada possa ser quatro e seis vezes maior, respectivamente, do que aquela em áreas que possuem serviço sanitário adequado (COSTA et al., 2005).

Mesmo considerando toda estrutura metodológica utilizada neste estudo, é necessário destacar a existência de limitações, dentre as quais se destaca a utilização de dados secundários cuja qualidade depende da correta alimentação do sistema de informações do município, sobretudo, na ausência ou incompletude dos endereços. No entanto, a identificação dos padrões epidemiológicos e espaço-temporal de casos humanos e caninos, poderão contribuir para o desenvolvimento de uma visão geográfica integrada da doença, além de auxiliar na tomada de decisão em saúde pública.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LV encontra-se estabelecida no município de Petrolina apresentando uma distribuição em seu território. E através dessa análise espacial dos casos de LV humana e canina, foi possível identificar as áreas de risco de transmissão para essa

doença, podendo assim direcionar as ações de prevenção e controle de maneira mais específica, priorizando as atividades nas áreas que apresentam risco elevado.

A utilização da tecnologia para configuração espacial e temporal da Leishmaniose visceral no município de Petrolina, trouxe uma possibilidade viável de um modelo que pode promover melhorias no entendimento da dinâmica e comportamento da doença no território municipal, subsidiando o planejamento das medidas de vigilância e controle da LV. Através desse modelo pôde-se verificar não apenas as suas potencialidades com vista na promoção de políticas públicas, mas também as fragilidades dos serviços de saúde que podem trazer viés para os resultados das análises.

É essencial que a gestão municipal desenvolva e implemente gradativamente um Plano Operacional para reorganizar as ações de controle da doença no município, evidenciando a necessidade de qualificação dos registros, bem como a avaliação de indicadores entomológicos tendo em vista a presença de condições ambientais favoráveis para a proliferação do vetor.

Por fim, se faz necessário uma constante atualização dos profissionais de saúde, principalmente dos médicos e enfermeiros da atenção primária onde estão localizadas as áreas de maior risco de transmissão, para que consigam identificar precocemente os casos suspeitos e os tratamentos ocorram de forma oportuna.

REFERÊNCIAS

- ABBIATI, T.C. et al. Leishmaniose visceral canina: Relato de caso. **PUBVET**, v. 13, p. 152, 2019
- ABRANTES, T.R. et al. Fatores ambientais associados à ocorrência de leishmaniose visceral canina em uma área de recente introdução da doença no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, 2018.
- AKHOUNDI, M. et al. A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004349, 2016.
- ALMEIDA, A.S.; ANDRADE MEDRONHO, R.; WERNECK, G.L. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 84, n. 5, p. 681-687, 2011.
- ALMEIDA, A.S.; WERNECK, G.L. Prediction of high-risk areas for visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. **International journal of health geographics**, v. 13, n. 1, p. 13, 2014.
- ALMEIDA, C.P. et al. Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em Fortaleza, Ceará, 2007-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.
- ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PloS one**, v. 7, n. 5, p. e35671, 2012.
- AMARO, A.Y.G. **Situação Epidemiológica da leishmaniose visceral humana e da infecção canina na zona urbana de Araguaína-TO, 2007 a 2014**. Dissertação (Mestrado Profissional) Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, 2016. 70 f.
- AMÓRA, S.S.A. et al. Monitoring of *Lutzomyia longipalpis* Lutz & Neiva, 1912 in an area of intense transmission of visceral leishmaniasis in Rio Grande do Norte, Northeast Brazil. **Revista brasileira de parasitologia veterinária**, v. 19, n. 1, p. 39-43, 2010.
- ANDRADE, A.W.F.; SOUZA, C.D.F.; CARMO, R.F. Analysis of spatial clustering, time trend, social vulnerability and risk of human visceral leishmaniasis in an endemic area in Brazil: an ecological study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 114, n. 8, p. 575-584, 2020.
- ANDRADE-FILHO, J.D. et al. Occurrence and Probability Maps of *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia cruzi* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in Brazil. **Journal of medical entomology**, v. 54, n. 5, p. 1430-1434, 2017.
- ANSELIN, L. Exploring spatial data with GeoDaTM: a workbook. **Center for spatially integrated social science**, 2005.

ARAÚJO FILHO, N.A.; SHERLOCK, I.A. Nota sobre a presença da *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) na Ilha Grande, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 14, n. 1, p. 81-83, 1981.

ARAÚJO, A.C. et al. Visceral leishmaniasis in Petrolina, state of Pernambuco, Brazil, 2007-2013. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, 2016a.

ARAÚJO, A.C. et al. Epidemiological aspects and risk factors for infection by *Leishmania infantum chagasi* in dogs from municipality of Petrolina, Northeastern Brazil. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 3, p. 41-48, 2016b.

ARAÚJO, C.M.C.; SOUZA COSTA, A.; RISSO, J.M.R. Uso da miltefosina como terapia combinada em leishmaniose visceral canina—relato de caso. **Enciclopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.15 n.27; p.106-116, 2018.

ARAÚJO, E.; SILVA, R.; HONER, M. Comportamento de *Lutzomyia longipalpis*, vetor principal da leishmaniose visceral americana, em Campo Grande, Estado do Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 4, p. 420-425, 2007.

ARAÚJO, V.E.M. **Análise da distribuição espaço-temporal da leishmaniose visceral e perfil clínico-epidemiológico dos casos e óbitos, Belo Horizonte, Minas Gerais, 1994 a 2009**. Tese (Doutorado em Ciências) Programa de Pós-Graduação em Parasitologia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG. 2011. 208 f.

ARAÚJO, V.E.M. et al. Relative risk of visceral leishmaniasis in Brazil: a spatial analysis in urban area. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 11, p. e2540, 2013.

BAILEY, T.C.; GATRELL, A.C. **Análise de dados espaciais interativos**. Essex: Longman Scientific & Technical, 1995.

BANETH, G.; SOLANO-GALLEGO, L. Leishmaniasis. In: GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. p. 735-748.

BANETH, G. et al. Canine leishmaniosis—new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. **Trends in parasitology**, v. 24, n. 7, p. 324-330, 2008.

BARATA, R.A. et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in a reemerging focus of intense transmission in Minas Gerais State, Brazil. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

BARCELLOS, C.; BASTOS, F.I. Geoprocessamento, ambiente e saúde: uma união possível? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 12, p. 389-397, 1996.

- BAVIA, M.E. et al. Geotecnologias na identificação de fatores ambientais relacionados à ocorrência da leishmaniose visceral americana em Conde, Bahia, Brasil. 2011. **Rev. Bras. Saúde Prod. An.**, Salvador, v.12, n.4, p.949-960 out/dez, 2011.
- BECK, L.R.; LOBITZ, B.M.; WOOD, B.L. Remote sensing and human health: new sensors and new opportunities. **Emerging infectious diseases**, v. 6, n. 3, p. 217, 2000.
- BELO, V.S. et al. Population estimation methods for free-ranging dogs: a systematic review. **PLoS One**, v. 10, n. 12, p. e0144830, 2015.
- BEN HELEL, K. et al. Risk factors for mortality of children with zoonotic visceral leishmaniasis in Central Tunisia. **PloS one**, v. 12, n. 12, p. e0189725, 2017.
- BERMUDI, P.M.M. et al. Spatio-temporal analysis of the occurrence of human visceral leishmaniasis in Araçatuba, State of São Paulo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 4, p. 452-460, 2018.
- BERRY, I.; BERRANG-FORD, L.. Leishmaniasis, conflict, and political terror: A spatio-temporal analysis. **Social Science & Medicine**, v. 167, p. 140-149, 2016.
- BIGELI, J.G.; OLIVEIRA JÚNIOR, W.P.; TELES, N.M.M. Diagnosis of Leishmania (Leishmania) chagasi infection in dogs and the relationship with environmental and sanitary aspects in the municipality of Palmas, state of Tocantins, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, p. 18-23, 2012.
- BOAZ, R. et al. Integration of animal health and public health surveillance sources to exhaustively inform the risk of zoonosis: An application to visceral leishmaniasis data in Brazil. **Spatial and spatio-temporal epidemiology**, v. 29, p. 177-185, 2019.
- BORGES, B.K.A. et al. Presença de animais associada ao risco de transmissão da leishmaniose visceral em humanos em Belo Horizonte, Minas Gerais. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 1035-1043, 2009.
- BORGES, B.K.A. et al. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 777-784, 2008.
- BRANDÃO, E. et al. Neglected tropical diseases in Brazilian children and adolescents: data analysis from 2009 to 2013. **Infectious diseases of poverty**, v. 6, n. 1, p. 154, 2017.
- BRASIL. Portaria Interministerial Nº 1.426, de 11 de julho de 2008. Proíbe o tratamento de leishmaniose visceral canina com produtos de uso humano ou não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, 14 de julho de 2008.
- BRASIL. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Revista de Saúde Pública**. v. 44, n. 1, p. 200-202, 2010.

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

BRASIL. Resolução Nº 1000, de 11 de maio de 2012. Dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências. Conselho Federal de Medicina Veterinária. Brasília, DF, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília : Ministério da Saúde, 1. ed., 5. reimpr. 120 p.: il. 2014.

BRASIL. Nota Técnica Conjunta nº 001/2016 MAPA/MS. Informa sobre o tratamento de cães com leishmaniose visceral e sua implicação nas ações de vigilância e controle dessa doença em humanos. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Ministério da Saúde. Brasília, DF, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Brasília : Ministério da Saúde. 3 ed. p. 503-522. 2019a.

BRASIL Ministério da Saúde. DATASUS – Informações de Saúde, Epidemiológicas e Morbidade: banco de dados. 2019b [Internet] [acesso em 02 de junho de 2019] Disponível em:
<<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29878153>>

BRASIL. Nota Informativa Nº 24/2019 - CGDT/DEVIT/SVS/MS. Orientações para a elaboração de Plano de Ação para Intensificação da Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Brasília, DF, 15p. 2019c.

CALDAS, A.J.M. et al. Perfil das crianças com leishmaniose visceral que evoluíram para óbito, falha terapêutica e recidiva em hospital de São Luís, Maranhão. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 14, n. 2, 2013.

CAMARGO, L. M.; BARCINSKI, M. A. Leishmanioses, feridas bravas e kalazar. **Ciência Cultura**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 34-37, 2003.

CAMARGO-NEVES, V.L.F.et al. Utilização de ferramentas de análise espacial na vigilância epidemiológica de leishmaniose visceral americana-Araçatuba, São Paulo, Brasil, 1998-1999. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, p. 1263-1267, 2001.

CARDIM, M.F.M.; GUIRADO, M.M.; DIBO, M.R.; CHIARAVALLI NETO, F. Leishmaniose visceral no estado de São Paulo, Brasil: análise espacial e espaço-temporal. **Revista Saúde Pública** 2016; 40-8.

CARNEIRO, A.J.A.A.; BARBOSA, V.A.C.; CRISTINO, E.F. A epidemiologia da Leishmaniose Visceral no Nordeste do Brasil: uma breve revisão narrativa: The epidemiology of Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil: a brief narrative review. **Archives of Health**, v. 2, n. 4, p. 1319-1322, 2021.

CARNEIRO, D.D.M.T. Identificação de áreas de risco para a leishmaniose visceral americana, através de estudos epidemiológicos e sensoriamento remoto orbital, em Feira de Santana, Bahia, Brasil (2000-2002). **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 28, n. 1, p. 19-19, 2004.

CASTRO, C.O. et al. Distribuição geográfica dos casos de Leishmaniose Visceral Canina no município do Rio De Janeiro, RJ, entre os anos de 2011 e 2014. **Hygeia**, v. 14, n. 27, p. 89-98, 2018.

CESSE, E.A.P. et al. Organização do espaço urbano e expansão do calazar. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 1, n. 2, p.167-76, 2001.

CONCEIÇÃO ARAÚJO, D. Análise espacial dos casos humanos de leishmaniose visceral. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 24, n. 2, p. 71-75, 2017.

COSTA CH, VIEIRA JB. Mudanças no programa de controle da leishmaniose visceral no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 4, n. 2, p. 223-228, 2001.

COSTA, C.H.N. et al. Household structure and urban services: neglected targets in the control of visceral leishmaniasis. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 99, n. 3, p. 229-236, 2005.

COSTA, C.H.N. et al. Kala-azar is a slow-motion systemic inflammatory response syndrome: lessons from death. In: **International Congress Of Immunology**. 2007. p. 21-25.

COSTA, D.N.C.C. et al. Canine visceral leishmaniasis in Araçatuba, state of São Paulo, Brazil, and its relationship with characteristics of dogs and their owners: a cross-sectional and spatial analysis using a geostatistical approach. **BMC veterinary research**, v. 14, n. 1, p. 229, 2018.

COSTA, J.N.G. **Avaliação do sistema de vigilância da leishmaniose visceral humana no Brasil, 2011 – 2015**. Dissertação (Mestrado Acadêmico) Pós Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal de Tocantins. Palma, TO, 65 f., 2018.

COURTEMANCHE, C.; SONEJI, S.; TCHERNIS, R. Modeling Area-Level Health Rankings. **Health services research**, v. 50, n. 5, p. 1413-1431, 2015.

DA CONCEIÇÃO ARAÚJO, D. Análise espacial dos casos humanos de leishmaniose visceral. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 24, n. 2, p. 71-75, 2017.

D'ANDREA, L.A.Z; GUIMARÃES, R.B. A importância da análise de distribuição espacial da leishmaniose visceral humana e canina para as ações de vigilância em saúde. **Hygeia**, v. 14, n. 28, p. 121-138, 2018.

DANTAS-TORRES, F. Situação atual da epidemiologia da leishmaniose visceral em Pernambuco. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, p. 537-541, 2006.

DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO-FILHO, S.P. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 4, p. 352-356, 2006.

DANTAS-TORRES, F. et al. Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in the state of Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 6, p. 733-736, 2010.

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. Observações preliminares sobre a importância comparativa do homem, do cão e da raposa (*Lycalopex vetulus*) como reservatórios da *Leishmania donovani*, em área endêmica de calazar no Ceará. **O hospital**, v. 48, p. 61-76, 1955.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**, v. 27, n. 5, p. 305-318, 2004.

DINIZ, L.F.B.; SOUZA, C.D.F; CARMO, R.F. Epidemiology of human visceral leishmaniasis in the urban centers of the lower-middle São Francisco Valley, Brazilian semiarid region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 4, p. 461-466, 2018.

DONOVAN, C. On the possible occurrence of trypanosomiasis in India. **British Medical Journal**, v. 2, p. 79, 1903.

DUARTE, M.I.S.; BADARÓ, R.S. Leishmaniose visceral (calazar). In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 4.ed. São Paulo: Atheneu, p. 1707-36, 2009.

EVARISTO, A.M.C.F. et al. Comparison of serological and molecular tests to investigate *Leishmania* spp. infections in stray dogs from an area of intense visceral leishmaniasis transmission in Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 30, 2021.

FARIA, A.R.; ANDRADE, H.M. Diagnóstico da leishmaniose visceral canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. **Revista Pan-Amazônica Saúde**, v.3, n.2, p.47-57, 2012.

FEITOSA, M. A. C.; CASTELLÓN, E. G. Fauna de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) em fragmentos de floresta ao redor de conjuntos habitacionais na cidade de Manaus, Amazonas, Brasil. I. Estratificação vertical. **Acta Amaz.**, v. 36, n. 4, p. 539-548, 2006.

FIGUEIREDO, M.J.F.M. et al. Fatores de risco e classificação clínica associados à soropositividade para leishmaniose visceral canina. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v.15, n.1, p.102-106, jan./mar. 2014.

FONSECA, A.M. **Diagnóstico de leishmaniose visceral utilizando proteínas de leishmania infantum com função desconhecida**. 2013. Dissertação (Mestrado) Instituto de Ciência Biológicas. Universidade Federal de Minas Gerais.

FORATTINI, O.P.; RABELLO, E.X.; PATTOLI, D.G.B. Sobre o encontro de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) no estado de São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 4, p. 99-100, 1970.

FRAGA, D.B.M. et al. Temporal distribution of positive results of tests for detecting *Leishmania* infection in stray dogs of an endemic area of visceral leishmaniasis in the Brazilian tropics: A 13 years survey and association with human disease. **Veterinary parasitology**, v. 190, n. 3-4, p. 591-594, 2012.

FREITAS ROCHA, A.T. et al. Visceral leishmaniasis and vulnerability conditions in an endemic urban area of Northeastern Brazil. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 112, n. 7, p. 317-325, 2018.

GALARDO, A.K.R. et al. Primeira ocorrência de *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *longipalpis* Lutz & Neiva, 1912 (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) no Estado do Amapá, Brasil. **Biota Amazônia (Biote Amazonie, Biota Amazonia, Amazonian Biota)**, v. 3, n. 2, p. 179-183, 2013.

GATRELL, A. C.; BAILEY, T. C. Interactive spatial data analysis in medical geography. **Social Science & Medicine**, v. 42, n. 6, p. 843-855, 1996.

GÓES, M.A.O.; JERALDO, V.L.S.; OLIVEIRA, Alex Santana. Urbanização da leishmaniose visceral: aspectos clínicos e epidemiológicos em Aracaju, Sergipe, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 9, n. 31, p. 119-126, 2014.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 7, n. 3, p.338-349, 2004.

GUERRA-SILVEIRA, F.; ABAD-FRANCH, F. Viés sexual na epidemiologia das doenças infecciosas: padrões e processos. **PloS one**, v. 8, n. 4, pág. e62390, 2013.

HOUWELING, T.A.J. et al. Socioeconomic inequalities in neglected tropical diseases: a systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 5, p. e0004546, 2016.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Monografias municipais. Petrolina. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/2980/momun_ne_pe_petrolina.pdf> Acesso em: 04 de maio de 2019.

ICAM. International Companion Animal Management. **Humane dog population management guidance**. 2019. 104 p.

IKEDA-GARCIA, F.A.; MARCONDES, M. Métodos de diagnóstico da leishmaniose visceral canina. **Clínica Veterinária**, São Paulo, ano 12, n. 71, p.34-42, 2007.

KRIEGER, N. et al. Race/ethnicity, gender, and monitoring socioeconomic gradients in health: a comparison of area-based socioeconomic measures—the public health disparities geocoding project. **American journal of public health**, v. 93, n. 10, p. 1655-1671, 2003.

KULLDORFF, M.A. Spatial Scan statistic. **Communications in Statistics: Theory and Methods**, v. 26, p. 1481-1496, 1997.

LACERDA, A.F.A. et al. Clinical, epidemiological and transmission cycle aspects of leishmaniasis urbanization in Barreiras, Bahia, Brazil. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, v. 36, p. 100395, 2021.

LAINSON, R. The Neotropical Leishmania species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 2, p. 13–32, 2010.

LAMOUNIER, V.V. et al. Leishmaniose visceral canina autóctone em área indene no Centro Oeste de Minas Gerais, Brasil. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 11, n. 3, p. 179-184, 2017.

LARSSON, C. E; LUCAS,R. **Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, p. 313-344.2016.

LAURENTI, M.D. et al. Asymptomatic dogs are highly competent to transmit Leishmania (Leishmania) infantum chagasi to the natural vector. **Veterinary parasitology**, v. 196, n. 3-4, p. 296-300, 2013.

LEISHMAN, W. B. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. **British medical journal**, v. 1, n. 2213, p. 1252, 1903.

LIMA, M.E.S. et al. Perfil epidemiológico de crianças internadas com leishmaniose visceral em um Hospital Universitário do Maranhão. **Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped**, v. 18, n. 1, p. 15-20, 2018.

LIMA, V.L.C. et al. Utilização de Sistema de Informações Geográficas na Rotina de Controle da Dengue. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v.29, n.3, p.13, 2006.

LINDOSO, J.A.L.; LINDOSO, A.A.B.P. Neglected tropical diseases in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 51, n. 5, p. 247-253, 2009.

LUCENA, R.V.; SANTOS MEDEIROS, J. Caracterização epidemiológica da leishmaniose visceral humana no Nordeste brasileiro, entre 2010 e 2017. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 14, n. 4, 2018.

LUZ, J.G.G. et al. Human visceral leishmaniasis in Central-Western Brazil: Spatial patterns and its correlation with socioeconomic aspects, environmental indices and canine infection. *Acta Tropica*, v. 221, p. 105965, 2021.

MACHADO, G. et al. Revisiting area risk classification of visceral leishmaniasis in Brazil. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 2, 2019.

MAHAJAN, R. et al. Combination treatment for visceral leishmaniasis patients coinfecting with human immunodeficiency virus in India. **Clinical infectious diseases**, v. 61, n. 8, p. 1255-1262, 2015.

MAIA, C. S. The perception of the risk factors associated with American Visceral Leishmaniasis in Petrolina, Pernambuco, Brazil. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 7, n. 4, p. 19-25, 2013.

MARCONDES, C. B. Entomologia médica e veterinária. In: **Entomologia médica e veterinária**. 2ª ed. São Paulo, Editora Atheneu, 526 p. 2011.

MARTINS-MELO, F.R. et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS one**, v. 9, n. 4, p. e93770, 2014.

MEDRONHO, R. A. **Epidemiologia**. 2º Ed. São Paulo: Atheneu. 2009.

MELO, M.N. Leishmaniose visceral no Brasil: desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 13, n. S1, p. 41-45, 2004.

MELO, S.N. et al. Prevalence of visceral leishmaniasis in A population of free-roaming dogs as determined by multiple sampling efforts: A longitudinal study analyzing the effectiveness of euthanasia. **Preventive veterinary medicine**, v. 161, p. 19-24, 2018.

MICHALICK, M.S.M.; RIBEIRO, R.R, da SILVA, S.M. Leishmaniose Visceral America. In: NEVES, David Pereira, et al., **Parasitologia humana**. 13. ed. São Paulo: Atheneu, 2016. p. 69 – 90.

MIGONE, LE. Un cas de kala-azar á Asuncion (Paraguay). **Bull. Soc. Pathol. Exot.** v. 6, p 118-120, 1913.

MISSAWA, N. A.; LIMA, G. B. M. Distribuição espacial de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) e *Lutzomyia cruzi* (Mangabeira, 1938) no estado de Mato Grosso. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 39, p. 337-340, 2006.

MUNIZ FILHO, A. Juazeiro (BA) e Petrolina (PE)-cidades médias fronteiriças no Sertão do São Francisco, Brasil. **Terr@ Plural**, v. 14, p. 1-21, 2020.

NICOLLE, Ch. Recherches sur le kala-azar enterprises à l'Institut Pasteur de Tunis. **Arch Inst Pasteur Tunis**, p. 97-112, 1908.

NICOLLE, Ch; COMTE, C. H. Origine canine du Kala-azar. **Bull Soc Pathol Exot**, v. 1, p. 299-301, 1908.

NOLI, C.; SARIDOMICHELAKIS, M.N. An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*). **The Veterinary Journal**, v. 202, n. 3, p. 425-435, 2014.

NUNES, B.E.B.R. et al. Social determinants of mortality due to visceral leishmaniasis in Brazil (2001-2015): an ecological study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2019.

OLIVEIRA COELHO, T. **Ocorrência e análise da infecção natural de espécies da subfamília *Phebotominae* na Fercal, Distrito Federal, Brasil**. Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina Tropical) - Universidade de Brasília. Brasília-DF, 2017. 115 p.

OLIVEIRA, T.F. **Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral humana no estado de Mato Grosso do Sul**. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2017:1-74.

OLIVEIRA, V.V.G.; ALVES, L.C.; SILVA JUNIOR, V.A. Transmission routes of visceral leishmaniasis in mammals. **Ciência Rural**, v. 45, n. 9, p. 1622-1628, 2015.

OLIVEIRA-DE-ANDRADE, A. R. et al. Spatial distribution and environmental factors associated to phlebotomine fauna in a border area of transmission of visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Parasites & Vectors**, v. 7, 2014.

OMS/WSPA. **Guidelines for dog population management**. World Health Organization, 1990. 120 p.

OMS. Organização Mundial de Saúde First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. **World Health Organ Tech Rep Ser**. 172p. 2010.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Leishmaniasis. 2019 Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>> Acesso em: 02 de junho de 2019.

OMS. Global leishmaniasis surveillance: 2019–2020, a baseline for the 2030 roadmap. **Weekly Epidemiological Record**, v. 96, n. 35, p. 401-419, 2021.

OPAS. **Plan de acción para fortalecer la vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas 2017-2022**. Departamento de Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud. 2017. 70 p.

OPAS. Leishmanioses: informe epidemiológico das Américas. N. 9. 2020. 11 p.

ORTIZ, R.C.; ANVERSA, L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 97-104, 2015.

PAHO. Plan of action for the elimination of neglected infectious diseases and post-elimination actions 2016–2022. 2016 Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31439/CD55-R9-e.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> acesso em 05 de maio de 2019.

PALUMBO, E. Visceral leishmaniasis in children: a review. **Minerva pediatrica**, v. 62, n. 4, p. 389-395, 2010.

PENNA, H.A. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brasil Médico**, v. 48, p. 949–950, 1934.

PEREIRA, M.D.; LOPES, J.D.; NEVES, M.G.C. Leishmaniose Visceral em criança: um relato de caso sobre a recidiva da doença. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 26, n. 03/04, 2015.

PERNAMBUCO. **Plano Integrado de Ações para o Enfretamento às Doenças Negligenciadas no Estado de Pernambuco/ SANAR – 2015 – 2018**. Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Recife: Secretaria Estadual de Saúde, 46p., 2015.

PORTELA, R.D. et al. Leishmania infantum-derived lipophosphoglycan as an antigen in the accurate serodiagnosis of canine leishmaniasis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 9, p. e0007720, 2019.

RAMOS, W.R. et al. Anthropoc effects on sand fly (Diptera: Psychodidae) abundance and diversity in an Amazonian rural settlement, Brazil. **Acta tropica**, v. 139, p. 44-52, 2014.

REBÊLO, J.M.M. et al. Flebotomíneos (Diptera, *Psychodidae*) de área endêmica de leishmaniose na região dos cerrados, Estado do Maranhão, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, p. 623-630, 1999.

RESENDE, M.C. et al. Seasonal variation of *Lutzomyia longipalpis* in Belo Horizonte, state of Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 1, p. 51-55, 2006.

RIBEIRO, C.J.N. et al. Space-time risk cluster of visceral leishmaniasis in Brazilian endemic region with high social vulnerability: An ecological time series study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 1, p. e0009006, 2021.

RIBEIRO, R.R. et al. Canine leishmaniasis: an overview of the current status and strategies for control. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

ROCHA, L.L.L. et al. Leishmaniose visceral canina na microrregião serrana dos quilombos, leste alagoano, Alagoas, Brasil. **Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 12, n. 22, p. 169, 2016.

ROCHA, M.A.N. et al. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in State of Alagoas, Northeast, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 78, p. 609-614, 2018.

ROGERS, D. et al. Cachexial fever in India associated with Cunninham-Leishman-Donovan bodies'. **British Medical Journal**, n. 2, p. 644-5, 1904.

ROSALES, J.C.; YANG, H. M. Modelo matemático para descrever transmissão de leishmaniose. **Trends in Computational and Applied Mathematics**, v. 7, n. 2, p. 337-346, 2006.

ROSS, Ronald. Note on the bodies recently described by Leishman and Donovan. **British medical journal**, v. 2, n. 2237, p. 1261, 1903.

SALES, D.P. et al. Aspectos Epidemiológicos da Leishmaniose Visceral Canina e Humana no Estado do Maranhão, Brasil (2009-2012). **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 24, n. 3, 2017.

SANTOS NOGUEIRA, F. et al. Use of miltefosine to treat canine visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in Brazil. **Parasites & vectors**, v. 12, n. 1, p. 79, 2019.

SAPORITO, L. et al. Visceral leishmaniasis: Host-parasite interactions and clinical presentation in the immunocompetent and in the immunocompromised host. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 8, p. e572–e576, 2013.

SCHIMMING, B.C. et al. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, p. 1-17, 2012.

SHAW, J.J. Taxonomy of the genus *Leishmania*: present and future trends and their implications. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.89, n.3, p.471-478, 1994.

SILVA, F.T.S. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina. **Revista Trópica – Ciências Agrárias e Biológicas**. v.1, n.1, p.20. 2007.

SILVA, J.G.D. et al. Infecção natural de *Lutzomyia longipalpis* por *Leishmania* sp. em Teresina, Piauí, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 1715-1720, 2007.

SILVA, C.J.; BELO, M.A. Censo canino e felino: sua importância no controle de zoonoses na cidade de Cacoal–RO. **Enciclopédia Biosfera**, v. 11, n. 21, 2015.

SILVA, R.B.S. et al. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral canina na zona rural do semiárido paraibano e análise de técnicas de diagnóstico. **Pesq. Vet. Bras**, v. 36, n. 7, p. 625-629, 2016.

SILVA, K.B.M. et al. Análise espacial da leishmaniose visceral no município de Palmas, Tocantins, Brasil. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**. v. 13, n. 25, p. 18-29, 2017a.

- SILVA, P.L.N. et al. Epidemiologia da leishmaniose visceral em crianças no município de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. **Revista Cubana de Enfermería**, v. 33, n. 4, 2017b.
- SILVA, F.S. et al. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in the municipality of Montes Claros-MG. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 43, p. e55223-e55223, 2021.
- SOUSA, J.M.D.S.; RAMALHO, W.M.; MELO, M.A. Demographic and clinical characterization of human visceral leishmaniasis in the State of Pernambuco, Brazil between 2006 and 2015. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 5, p. 622-630, 2018.
- TAURA, T.A. et al. Sensoriamento remoto na análise da expansão do uso e ocupação do solo em Petrolina-PE. In: **Embrapa Semiárido-Artigo em anais de congresso (ALICE)**. In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE SENSORIAMENTO REMOTO, 15., 2011, Curitiba. Anais. São José dos Campos: INPE, 2011.
- TEIXEIRA-NETO, R.G. et al. Canine visceral leishmaniasis in an urban setting of Southeastern Brazil: an ecological study involving spatial analysis. **Parasites & vectors**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2014.
- TELES, A.P.S. et al. Fatores de risco associados à ocorrência da leishmaniose visceral na área urbana do município de Campo Grande/MS. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**. v. 11, n. 21, p. 35–48, 2015.
- TOLEDO, C.R.S. et al. Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 1-11, 2017.
- TROY, G. C. American Leishmaniasis. In: BONAGURA; TWEDT. **Kirk's Current Veterinary Therapy XIV**. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009.
- URSINE, R.L. et al. Human and canine visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, p. 505-511, 2016.
- WERNECK GL. Expansão geográfica da leishmaniose no Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*2010; 26(4):644-5.
- WERNECK, G.L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? **Caderno de Saúde Pública**, v. 32, n. 6, 2016.
- ZUBEN, A.P.B; DONALÍSIO, M.R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, 2016.

ANEXO A

Trans R Soc Trop Med Hyg 2020; **00**: 1–10
doi:10.1093/trstmh/traa024



Analysis of spatial clustering, time trend, social vulnerability and risk of human visceral leishmaniasis in an endemic area in Brazil: an ecological study

Acácio W. F. Andrade^a, Carlos D. F. Souza^b, Rodrigo F. Carmo^{a,c,*}

^aPós-Graduação em Ciências da Saúde e Biológicas, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Av. José de Sá Maniçoba, s/n, Centro, Petrolina-PE, 56304-917, Brazil; ^bFaculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas Av. Manoel Severino Barbosa, Bom Sucesso, Arapiraca-AL, 57309-005, Brazil; ^cPós-Graduação em Biociências, Universidade Federal do Vale do São Francisco Av. José de Sá Maniçoba, s/n, Centro, Petrolina-PE, 56304-917, Brazil

*Corresponding author: Tel.: 55 87 2101 6862; E-mail: rodrigo.carmo@univasf.edu.br

Received 12 September 2019; revised 08 January 2020; editorial decision 04 March 2020; accepted 13 March 2020

Background More than 95% of visceral leishmaniasis (VL) cases in Latin America occur in Brazil, most of them in the northeast. The objective of this study was to identify spatial clusters with the highest risks of VL and to analyse the temporal behaviour of the incidence and the effects of social vulnerability on the disease transmission dynamic in northeastern Brazil.

Methods All confirmed cases registered as residents in the state of Pernambuco during the period from 2007 to 2017 were analysed. The local empirical Bayesian method was applied and the association -between the VL incidence rate and municipal social vulnerability was tested via classic multivariate regression.

Results A total of 1186 new cases were registered during the study period. Spatial analysis showed heterogeneous distribution, with the highest rates observed in the São Francisco and Sertão mesoregions. Moreover, the main factors associated with VL were urban infrastructure, income and work.

Conclusions It was observed that spatial and temporal techniques are important tools for defining risk areas for VL, in conjunction with the evaluation of indexes of social vulnerability, which was shown to be an important factor for comprehending associations with VL in the state of Pernambuco.

Keywords: epidemiology, Kala-azar, spatial analysis, spatiotemporal analysis, visceral leishmaniasis

Introduction

Visceral leishmaniasis (VL) is a chronic systemic disease caused by intracellular protozoa of the genus *Leishmania*, which is widely distributed worldwide. In the Indian subcontinent, Asia and Africa, VL is caused by *Leishmania donovani* and is an anthroponotic disease (interhuman transmission). In the Americas, *Leishmania infantum* (syn. *Leishmania chagasi*) is the species involved, presenting a zoonotic transmission, where the domestic dog (*Canis familiaris*) is the main reservoir, constituting the main source of infection of sandflies.¹

Approximately 1 million new cases of leishmaniasis occur annually worldwide, leading to 26 000 to 65 000 deaths, with developing countries being most affected by the disease.² Owing to geographic expansion and increased occurrence, the World Health Organization (WHO) has come to consider VL as one of six priority tropical endemics.³

Brazil is one of the six countries in which >90% of global cases are concentrated.⁴ Between 2010 and 2017, a total of 29 754 cases were registered in Brazil, representing an incidence of 1.83/100 000. Distribution of VL in Brazil occurs in a heterogeneous manner and is concentrated in the north (3.80/100 000 inhabitants) and northeast (3.58/100 000 inhabitants) regions. During the same period, Pernambuco registered 948 cases (3.19% of cases in the country), for an incidence rate of 1.27/100 000 inhabitants.⁵

Owing to the fact that it is a vector-borne disease, its dynamic is influenced by diverse factors, including environmental and social determinants,⁶ disorganized occupation of geographic space, social vulnerability, poverty and poor living conditions, nutrition and environmental sanitation.⁷ Thus, spatial analysis based on a combination of VL incidence and indicators of vulnerability allows for the identification of particularly distinct

Analysis of spatial clustering, time trend, social vulnerability, and risk of human visceral leishmaniasis in an endemic area in Brazil: an ecological study.

Acácio W. F. de Andrade¹, Carlos D. F. de Souza², Rodrigo F. do Carmo^{1,3*}

¹Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Biológicas, Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, Pernambuco, Brasil.

²Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca, Alagoas, Brasil.

³Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, Pernambuco, Brasil.

**Corresponding Author:*

Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo. Colegiado de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Vale do São Francisco. Av. José de Sá Maniçoba, s/n – Centro, Petrolina-PE, 56304-917. Phone: 55 87 2101-6862. E-mail: rodrigo.carmo@univasf.edu.br

E-mail addresses:

Acácio Willian Faustino de Andrade (acacioandrade89@hotmail.com)

Carlos Dornels Freire de Souza (carlos.freire@arapiraca.ufal.br)

Rodrigo Feliciano do Carmo (rodrigo.carmo@univasf.edu.br)

ABSTRACT

Background: More than 95% of Visceral Leishmaniasis (VL) cases in Latin America occurs in Brazil, most of them located in the northeast. The objective of this study was to identify spatial clusters with the highest risks of VL and to analyze temporal behavior of incidence and the effects of social vulnerability on the disease transmission dynamic in Northeastern Brazil. Methods: All confirmed cases registered in residents of the state of Pernambuco during the period from 2007 to 2017 were analyzed. The local empirical Bayesian method was applied, and the association between VL incidence rate and municipal social vulnerability was tested via classic multivariate regression. Results: A total of 1,186 new cases were registered during the study period. Spatial analysis showed heterogeneous distribution, with the highest rates observed in the São Francisco and Sertão mesoregions. Moreover, the main factors associated with VL were urban infrastructure, income, and work. Conclusions: It was thus observed that spatial and temporal techniques are important tools for defining risk areas for VL, in conjunction with evaluation of indexes of social vulnerability, which was shown to be an important factor for comprehending association with VL in the state of Pernambuco.

KEY WORDS: Epidemiology. Kala-azar. Visceral Leishmaniasis. Spatial Analysis. Spatiotemporal analysis.

1. INTRODUCTION

Visceral Leishmaniasis (VL) is a chronic systemic disease caused by intracellular protozoa of the genus *Leishmania*, which is widely distributed worldwide. In the Indian subcontinent, Asia and Africa, VL is caused by *Leishmania donovani* and is a anthroponotic disease (inter-human transmission). In the Americas, *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*) is the specie involved, presenting a zoonotic transmission, where the domestic dog (*Canis familiaris*) is the main reservoir, constituting the main source of infection of the sandflies.¹

Approximately 1 million new cases of leishmaniasis occur annually worldwide, leading to 26,000 to 65,000 deaths, with developing countries being the ones most affected by the disease.² Owing to geographic expansion and increased occurrence, the World Health Organization (WHO) has come to consider VL as 1 of 6 priority tropical endemics.³

Brazil is 1 of the 6 countries in which more than 90% of global cases are concentrated.⁴ Between 2010 and 2017, a total of 29,754 cases were registered in Brazil, representing an incidence of 1.83/100,000. Distribution of VL in the country occurs in a heterogeneous manner, and it is concentrated in the North (3.80/100,000 inhabitants) and Northeast (3.58/100,000 inhabitants) Regions. During the same period, Pernambuco registered 948 cases (3.19% of cases in the country), and an incidence rate of 1.27/100,000 inhabitants.⁵

Owing to the fact that it is a vector-borne disease, its dynamic is influenced by diverse factors, with environmental and social determinants,⁶ disorganized occupation of geographical space, social vulnerability, poverty and poor living conditions, nutrition, and environmental sanitation standing out.⁷

In this manner, spatial analysis based on the combination of VL incidence and indicators of vulnerability allows for identification of particularly distinct areas, which have their own socioeconomic characteristics, and it is capable of contributing to a better understanding of the disease transmission process and providing assistance to healthcare decision making.⁸

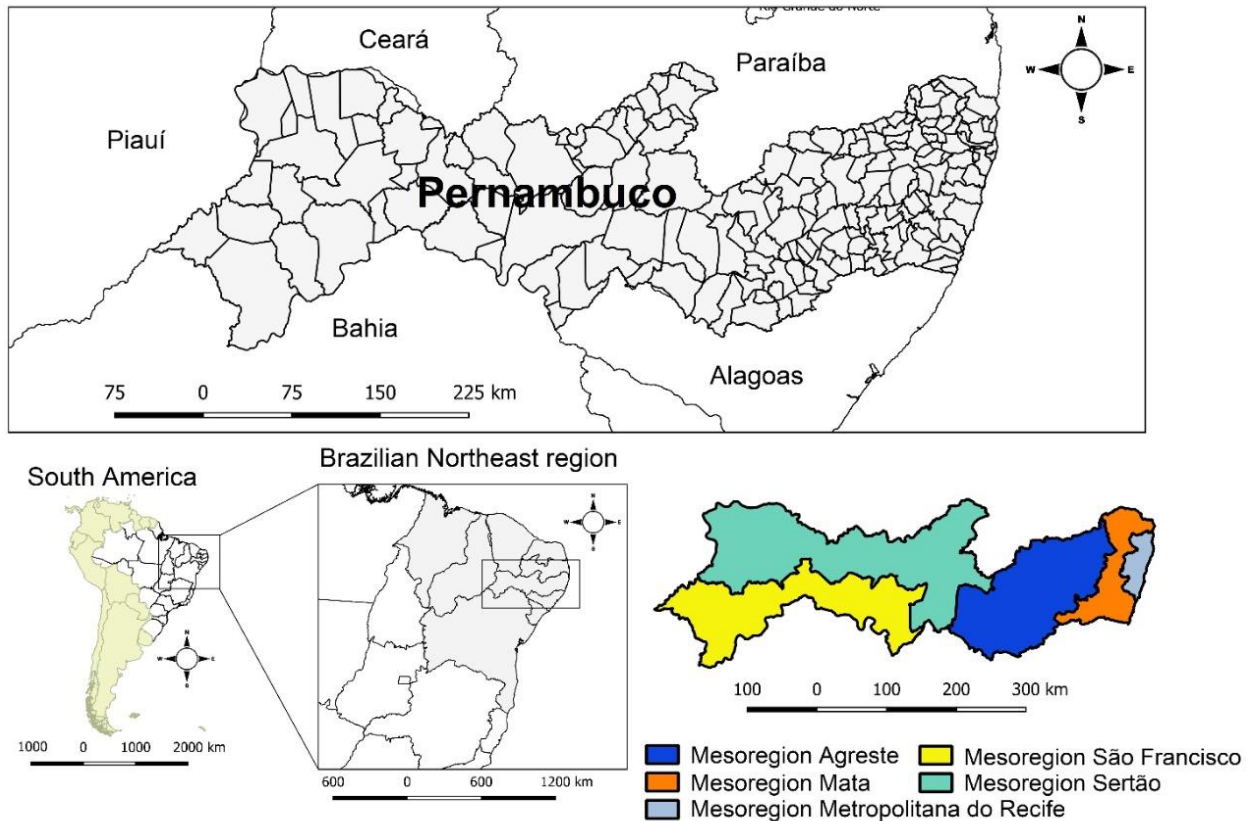
Based on these premises, the aims of the present study were to identify spatial clusters with the highest risks of VL, to analyze temporal behavior of incidence and the effects of social vulnerability on the disease transmission dynamic in the state of Pernambuco, Brazil.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Study area

This study was carried out in the state of Pernambuco, which is located in the Northeast Region of Brazil. Pernambuco has shown significant population growth in recent years, from 8.7 million in 2007 to 9.4 million in 2017. Pernambuco is distributed throughout 185 municipalities (184 on the mainland and 1 on the island of Fernando de Noronha) and is divided into five mesoregions: Sertão, São Francisco, Agreste, Mata and Metropolitana do Recife (Figure 1).^{9,10}

Figure 1. Geographic location of the study area. Pernambuco, Brazil.



2.2. Data source

This is a mixed ecological study involving all confirmed cases of human VL in residents of Pernambuco during the period 2007-2017 (11 years), retrieved from the National Notifiable Diseases Information System (<http://datasus.saude.gov.br/>). The population data needed to calculate incidence rates were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). In this study we did not analyze the vector due to the non-availability of official data for all municipalities of the state.

In order to characterize cases, sociodemographic variables (sex, age range, and level of schooling) and clinical variables (entry type, confirmation criteria, coinfection with HIV, and case evolution) were collected. Statewide incidence rate was calculated by sex, and classification of transmission intensity by municipality.

Transmission intensity was calculated through the average of annual cases recorded in the last five years. The municipalities were classified as: silent (0 cases), sporadic transmission (0.1 to < 2.4 cases), moderate transmission (2.4 to < 4.4 cases) and intense transmission (≥ 4.4 cases).¹¹

The Social Vulnerability Index (SVI) of the municipalities of Pernambuco was also collected, corresponding to the year 2010. SVI was designed by the Institute of Applied Economic Research (IPEA, acronym in Portuguese) (<http://www.ipea.gov.br>) to indicate contexts of vulnerability and social exclusion within Brazilian territory. It is made up of 16 variables grouped into the following 3 domains: ¹²

a) Urban infrastructure domain (3 variables): i) Percentage of people in households with inadequate water supply and sanitary sewage; ii) Percentage of the population residing in urban households without trash collection service; iii) Percentage of people residing in households with per capita income less than half minimum wage who spend more than 1 hour to reach workplace, out of the total number of people who are employed and vulnerable and who return from work daily;¹²

b) Human capital domain (8 variables): i) Mortality up to 1 year of age; ii) Percentage of children between 0 and 5 years of age who do not attend school; iii) Percentage of people between 6 and 14 years of age who do not attend school; iv) Percentage of women between 10 and 17 years of age who have had children; v) Percentage of head-of-household mothers who have not completed primary school and who have at least 1 child under 15 years of age, out of the total number of head-of-household mothers; vi) Illiteracy rate in the population age 15 years or over; vii) Percentage of children residing in households none of whose residents have completed primary

school; viii) Percentage of people between 15 and 24 years of age who do not study, do not work, and have a per capita household income less than or equal to half minimum wage (in 2010), out of the total population in this age range;¹²

c) Income and work domain (5 variables): i) Proportion of people with per capita household income less than or equal to half minimum wage (in 2010); ii) Unemployment rate in the population age 18 years or over; iii) Percentage of people age 18 years or over who have not completed primary schooling and are informally employed; iv) Percentage of people in households with per capita income less than or equal to half minimum wage (in 2010) and dependent on elderly individuals; v) Activity rate of people between 10 and 14 years of age.¹²

SVI varies from 0 to 1, with values closer to 1 representing higher degrees of social vulnerability in the municipality. Municipalities are stratified into the following 5 levels of vulnerability: very low (SVI 0 to 0.200), low (SVI 0.201 to 3.00), medium (SVI 0.301 to 0.400), high (SVI 0.401 to 0.500), and very high (SVI > 0.501).¹²

Municipalities were grouped according to degree of social vulnerability (very low, low, medium, high, or very high) in each domain (overall SVI, urban infrastructure SVI, human capital SVI, and income and work SVI), and annual incidence rate was subsequently calculated for each level and domain.¹²

2.3. Data analysis

The study population was initially characterized with the use of simple descriptive analysis (relative and absolute frequency).

Trend analysis of incidence rates was carried out with the use of a joinpoint regression model. Trends were classified as increasing, decreasing, or stationary.

The annual percent change (APC) was calculated, considering the following parameters: minimum 0 joins, maximum 3 joins, model selection based on Monte Carlo permutation test (4,499 permutations), high correlation of year-based errors, confidence interval of 95% and significance of 5%.

Spatial analysis was subdivided into 2 moments: i) rate correction and ii) spatial statistics to identify higher-risk clusters. Correction of municipal rates of VL was carried out by the application of a local empirical Bayesian model, with the objective of decreasing variability of estimates by restricting random fluctuation caused by rare events and small populations at risk¹³. The objective of this model is to identify a posteriori distribution (unobserved quantities of a given phenomenon), based on the application of Bayes' theorem, involving sample data (likelihood function), and the application of a set of observed data (a priori distribution).^{13,14}

The smoothed incidence rates were subsequently submitted to spatial dependence analysis with the use of global Moran statistics and pseudo-significance test. Once spatial dependence was established, local Moran statistics (Local Index of Spatial Association [LISA]) were applied. Based on the results obtained from the Moran graphs and LISA, thematic Moran maps were developed, considering only areas whose Moran indexes were significant ($P < 0.05$). Furthermore, SVI and its domains were also submitted to exploratory spatial analysis.

The association between leishmaniasis incidence rate and municipal social vulnerability was initially tested with the use of classic multivariate regression (ordinary least square [OLS]). Model residues were submitted to spatial dependence analysis by global Moran statistics to evaluate the need for incorporation of a spatial component of the regression model, in accordance with the decision model proposed by Luc Anselin.¹⁵ Once this was established, Lagrange multiplier tests were applied

to define the most appropriate spatial model for the dataset, whether spatial lag model (assigns an unknown value to the response variable Y) or spatial error model (considers the spatial component as noise to be removed). Finally, residues of spatial models should be submitted to Moran statistics again to verify spatial independence. In addition to this criterion, the following were employed to evaluate the quality of the final model: Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC), log-likelihood, and the coefficient of determination (R^2).

Analyses made use of Joinpoint Regression 4.5.0.1 (National Cancer Institute, USA), Terra View 4.2.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, Brazil), GeoDa 1.10.0.8 (University of Illinois at Urbana-Champaign, USA), and QGIS 2.14.11 (Open Source Geospatial Foundation, USA) software. The territorial mesh required for making the maps was provided by the IBGE.

2.4. Ethics statement

The study did not require research ethics committee approval because it used public-domain aggregate secondary data and no individual patients were identifiable.

3. RESULTS

In the studied period (2007-2017), 1,186 cases of VL were diagnosed in Pernambuco, 63.7% ($n=756$) in males, 50.93% ($n=604$) in individuals under 15 years of age, 32.47% ($n = 385$) with up to 8 years of schooling, and 91.48% ($n=1,085$) disease cases. The rate of coinfection with HIV was 5.91% ($n=70$), which was slightly higher in men than in women (6.22% and 5.35%, respectively). The cure rate (73.78% in the present study) was defined as the percentage of cases that were discharged by cure in the information system.¹¹ Mortality rate was 7.84% ($n=93$).

Only 5 cases of abandoned treatment were registered, all of which were in the male sex (Table 1).

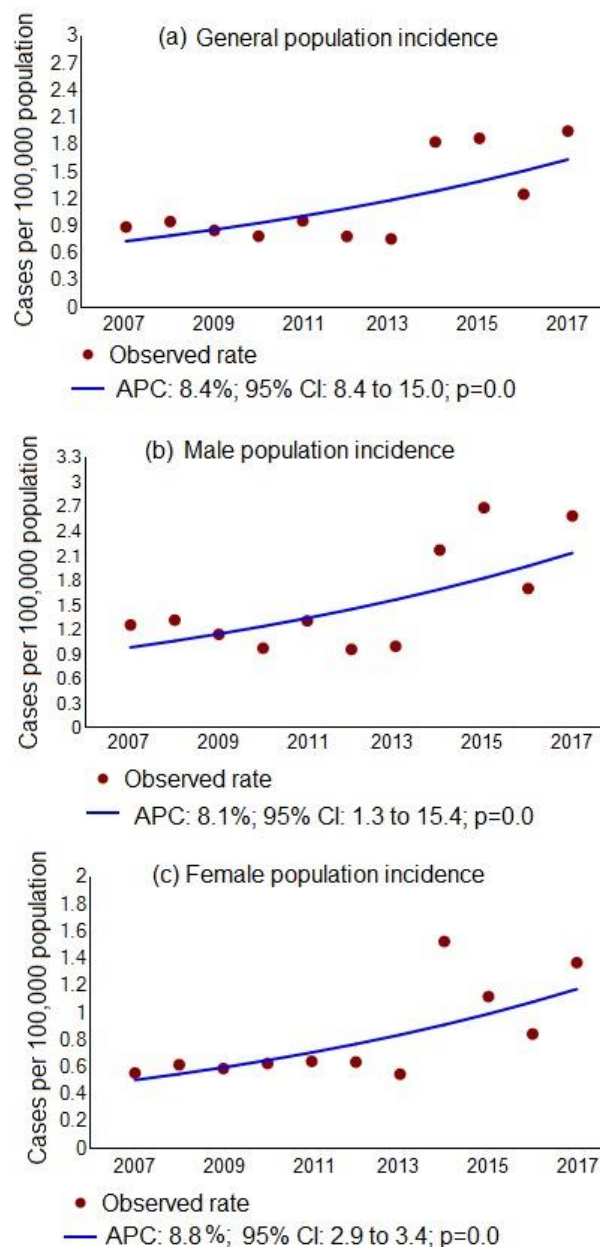
Table 1. Sociodemographic and epidemiological characterization of human visceral leishmaniasis cases. Pernambuco, Brazil, 2007–2017.

Variable	Male 756 (63.7%)		Female 430 (36.3%)		Total 1,186 (100.0%)	
	n	%	n	%	n	%
Age range						
< 15 years	308	40.74	296	68.84	604	50.93
15 to 59 years	393	51.98	113	26.28	506	42.66
≥ 60 years	55	7.28	21	4.88	76	6.41
Schooling						
Unknown/left blank	180	23.81	78	18.14	258	21.75
≤ 8 years	279	36.90	106	24.65	385	32.47
> 8 years	51	6.75	21	4.88	72	6.07
Not applicable	246	32.54	225	52.33	471	39.71
Entry type						
Unknown/left blank	33	4.37	10	2.33	43	3.63
New case	684	90.47	401	93.25	1085	91.48
Recurrence	29	3.84	11	2.56	40	3.37
Transfer	10	1.32	8	1.86	18	1.52
Confirmation criteria						
Unknown/left blank	1	0.13	0	0.00	1	0.08
Laboratory	540	71.43	323	75.12	863	72.77
Clinical-epidemiological	215	28.44	107	24.88	322	27.15
Coinfection with HIV						
Unknown/left blank	241	31.88	133	30.93	374	31.53
Yes	47	6.22	23	5.35	70	5.91
No	468	61.90	274	63.72	742	62.56
Evolution						
Unknown/left blank	88	11.64	37	8.60	125	10.54
Cure	545	72.09	330	76.75	875	73.78
Abandoned	5	0.66	0	0.00	5	0.42
Death due to VL	60	7.94	33	7.67	93	7.84
Death of other cause	21	2.78	8	1.86	29	2.45
Transfer	37	4.89	22	5.12	59	4.97

To assess the incidence rate trend over the time series, we used the joinpoint regression model. The joinpoint regression model showed an increase of 8.4% (95%CI: 8.4 to 15.0; $P < 0.01$) in statewide incidence rate, going from 0.9/100,000 in

2007, to 1.9/100,000 in 2017. Incidence in males grew 8.1% (95%CI: 1.3 to 15.4; $P<0.01$) throughout the time series, going from 1.2/100,000 to 2.6/100,000 between 2007 and 2017. Although incidence was lower in the female population, annual percentage growth was slightly higher (8.8%; 95%CI: 2.9 to 3.4; $P<0.01$), increasing from 0.56/100,000 to 1.37/100,000 between 2007 and 2017 (Figure 2).

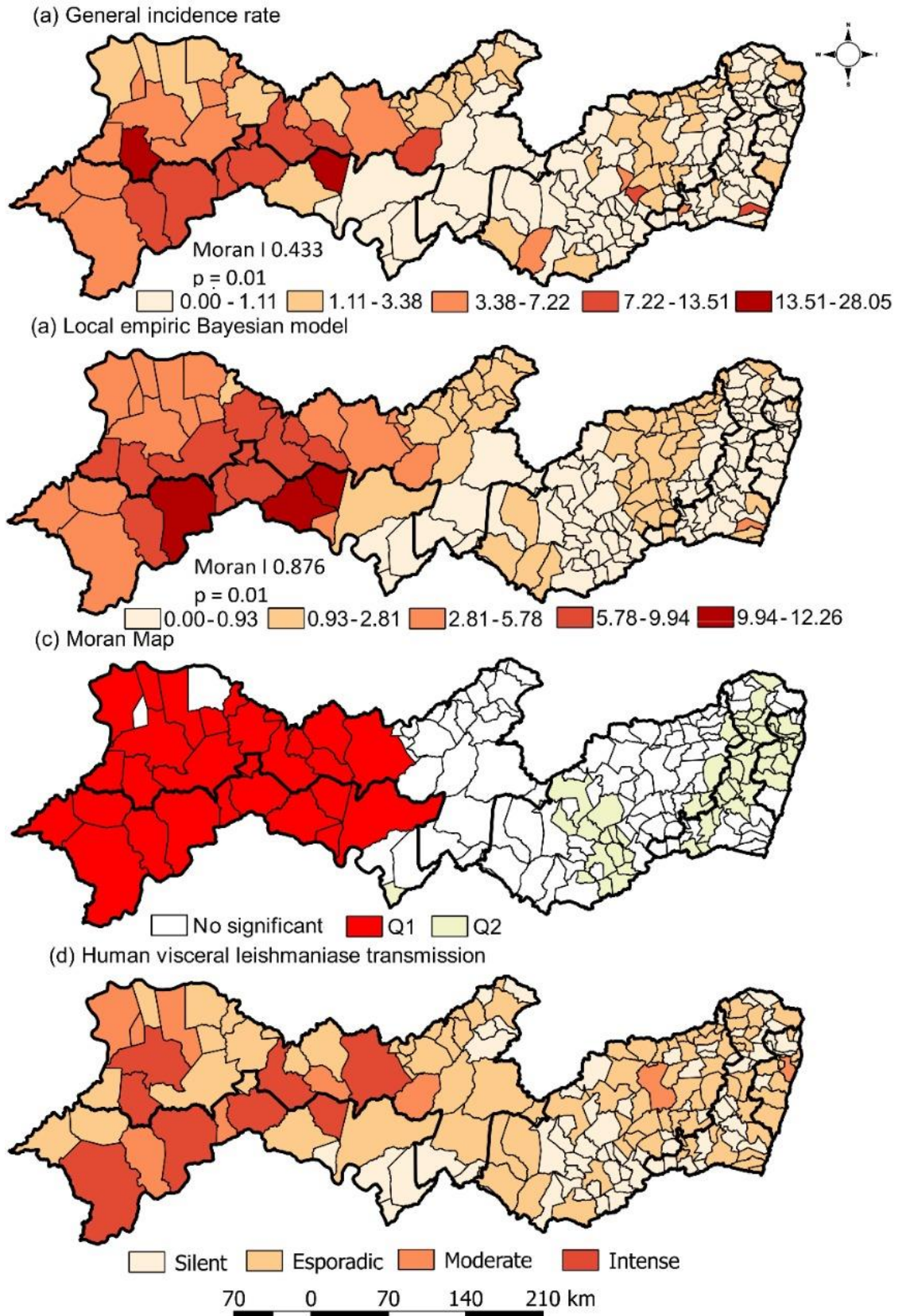
Figure 2. Temporal evolution of human visceral leishmaniasis, overall and by sex. Pernambuco, Brazil, 2007–2017.



The municipalities of Petrolina (n=149; 4.43/100,000), Salgueiro (n=83; 13.15/100,000), Santa Maria da Boa Vista (n=55; 12.56/100,000), and Ouricuri (n=52; 7.21/100,000), situated in the São Francisco and Sertão mesoregions (in the Western part of the state), registered 28.58% of all cases statewide. The highest raw rates were registered in the municipalities of Carnaubeira da Penha (28.05/100,000; n=37), Santa Cruz (21.51/100,000; n=33), Betânia (13.51/100,000; n=18), and Salgueiro (13.15/100,000; n=83). Following Bayesian smoothing, the top 4 positions were held by Carnaubeira da Penha (12.25/100,000), Belém do São Francisco (11.34/100,000), Santa Maria da Boa Vista (11.05/100,000), and Salgueiro (9.94/100,000). Moran statistics showed spatial dependence of the raw rates (I Moran 0.433; P=0.01) and smoothed rates (I Moran 0.876; P=0.01) with the highest rates observed in the São Francisco and Sertão mesoregions (in the West). Moreover, 28 municipalities were located in the Q1 quadrant of the Moran spreading diagram. Together, these municipalities were responsible for 56.7% (n=673) of disease cases during the study period (Figure 3).

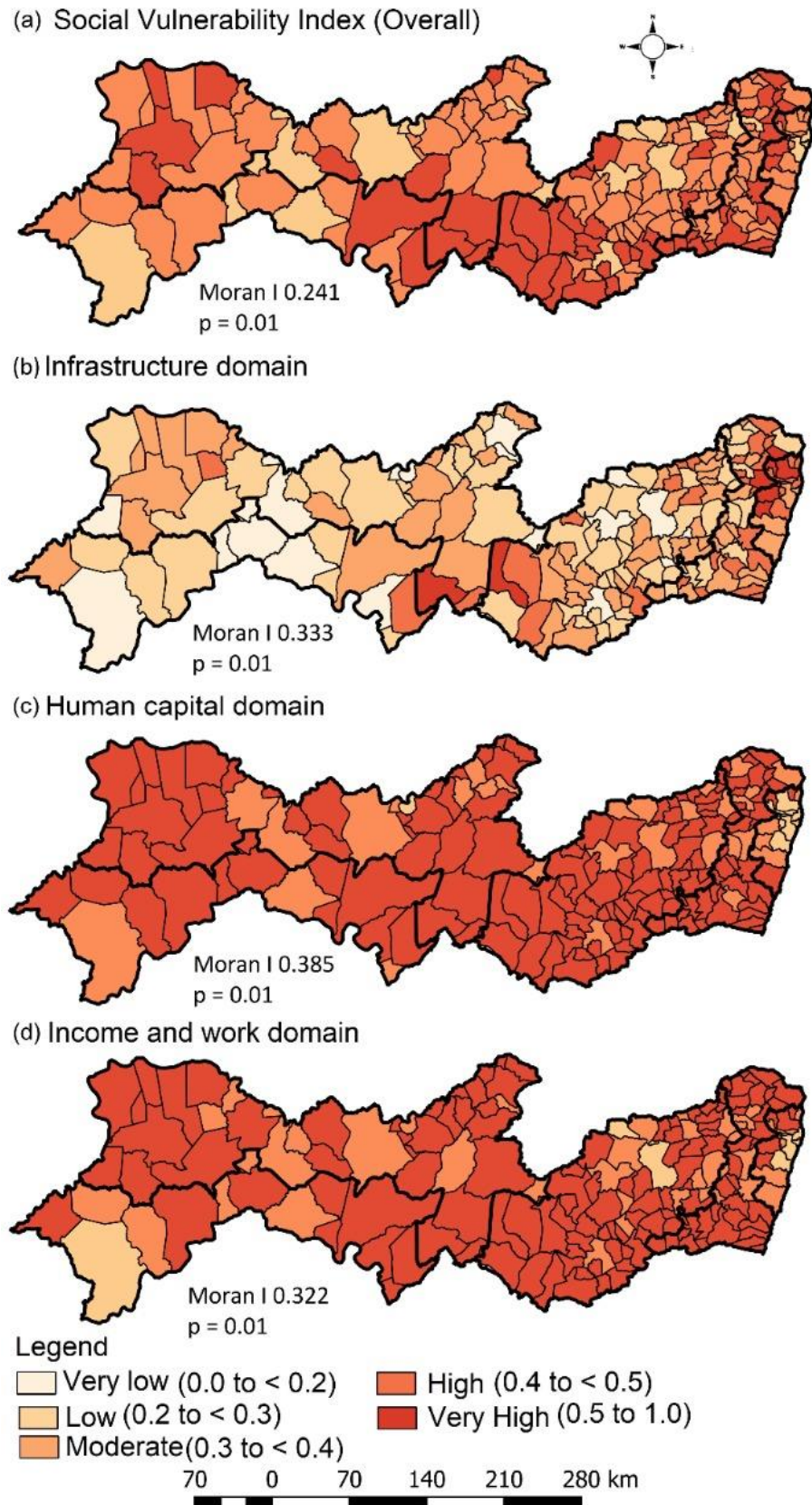
When analyzing leishmaniasis transmission, considering the average number of cases over the past 5 years (2013–2017), 40.54% (n=75) of municipalities were classified as silent; 50.28% (n=93) as sporadic transmission; 4.86% (n=9) as moderate transmission; and 4.32% (n=8) intense transmission. Of the municipalities with intense transmission, only Santa Cruz is located in the *agreste* region of the state; the others are in the São Francisco and Sertão mesoregions of Pernambuco, namely, Cabrobó, Ouricui, Santa Maria da Boa vista, Carnaubeira da Penha, Serra Talhada, Salgueiro, and Petrolina, with the latter 2 featuring the most intense transmission (case averages of 10.8 and 15.8, respectively) (Figure 3).

Figure 3. Spatial distribution of human visceral leishmaniasis incidence rates: a) raw, b) smoothed by local empirical Bayesian model, c) Moran map, and d) intensity. Pernambuco, Brazil, 2007–2017.



Social vulnerability was classified as high in terms of overall SVI (0.471), average in the urban infrastructure domain (0.322), and very high in the domains of human capital (0.552) and income and work (0.539). Exploratory analysis indicated a high number of municipalities with very high overall vulnerability (n=58) and very high vulnerability in the human capital (n=143) and income and work (n=135) domains. The urban infrastructure domain was the one that represented the highest number of municipalities with very low (n=22) or low (n=60) social vulnerability. Moreover, global Moran statistics showed spatial dependency in the 4 indicators (Figure 4).

Figure 4. Spatial distribution of Social Vulnerability Index and its components. Pernambuco, Brazil, 2010.



In the OLS model, the urban infrastructure domain and 6 disaggregated variables showed association with leishmaniasis incidence in Pernambuco. Global Moran statistics of OLS residues showed spatial dependence ($I = 0.274$; $P = 0.01$) and there was, thus, a need to incorporate a spatial regression model. In this manner, Lagrange multiplier tests, robust version, indicated the spatial lag model as the one to be utilized ($P < 0.001$). Following incorporation of the spatial model, the urban infrastructure and income and work domains presented significant association. In disaggregated analysis, 6 variables presented association; 2 in the urban infrastructure domain (percentage of people in households with inadequate water supply and sanitary sewage and percentage of people residing in households with per capita income less than half minimum wage who spend more than 1 hour to reach workplace, out of the total number of people who are employed and vulnerable and who return from work daily), 1 in the human capital domain (percentage of children residing in households none of whose residents have completed primary school), and 3 in the income and work domain (proportion of people with per capita household income less than or equal to half minimum wage, percentage of people age 18 years or over who have not completed primary schooling and are informally employed, and activity rate of people between 10 and 14 years of age). The lowest values of the Akaike information criterion (AIC) and Bayesian information criterion (BIC), as well as the highest values of R^2 and log-likelihood, confirmed that the spatial lag model was the most appropriate for the analysis in question (Table 2).

The joinpoint regression model indicated an increasing trend in VL incidence in municipalities with moderate to high vulnerability in terms of overall SVI (APC 9.3% and 7.0%, respectively), in municipalities with high to very high vulnerability in terms of human capital SVI (8.1% and 8.3%, respectively), and in municipalities with high

vulnerability in terms of income and work SVI (APC 12.3%). On the other hand, with respect to urban infrastructure SVI, the increasing trend was observed in municipalities with very low and low levels of vulnerability (APC 8.4% and 9.5%, respectively) (Table 3).

Table 2. Ordinary least square (OLS) and spatial lag models, between incidence coefficient and domains of social vulnerability.Pernambuco,Brazil,2007-2017.

Variable	OLS Model		Spatial Lag Model	
	Coefficient	P value	Coefficient	P value
Urban infrastructure domain	-6.45644	< 0.001	-4.68908	< 0.001
a) Percentage of people in households with inadequate water supply and sanitary sewage.	-0.05183	< 0.001	-0.02686	0.016
b) Percentage of the population residing in urban households without trash collection service.	0.037082	0.165	-0.00155	0.935
c) Percentage of people residing in households with per capita income less than half minimum wage who spend more than 1 hour to reach workplace, out of the total number of people who are employed and vulnerable and who return from work daily.	-0.14108	< 0.001	-0.06488	0.009
Human capital domain	1.78061	0.515	1.25314	0.473
a) Mortality up to 1 year of age.	0.021425	0.494	-0.00013	0.995
b) Percentage of children between 0 and 5 years of age who do not attend school.	0.045301	0.056	0.011979	0.483
c) Percentage of people between 6 and 14 years of age who do not attend school.	-0.00732	0.919	-0.01859	0.719
d) Percentage of women between 10 and 17 years of age who have had children.	0.0438	0.716	0.005954	0.944
e) Percentage of head-of-household mothers who have not completed primary school and who have at least 1 child under 15 years of age, out of the total number of head-of-household mothers.	0.019409	0.390	0.007803	0.628
f) Illiteracy rate in the population age 15 years or over.	-0.17953	0.005	-0.05174	0.268
g) Percentage of children residing in households none of whose residents have completed primary school.	-0.11872	0.002	-0.06265	0.022
h) Percentage of people between 15 and 24 years of age who do not study, do not work, and have per capita household income less than or equal to half minimum wage (in 2010), out of the total population in this age range.	-0.0866	0.128	-0.05072	0.211
Income and work domain	-0.659755	0.831	4.32842	0.013
a) Proportion of people with per capita household income less than or equal to half minimum wage.	0.198633	< 0.001	0.024863	0.009
b) Unemployment rate in the population age 18 years or over.	-0.09449	0.094	0.040713	0.802
c) Percentage of people age 18 years or over who have not completed primary schooling and who are informally employed.	0.101885	0.025	0.032433	0.032
d) Percentage of people in households with per capita income less than or equal to half minimum wage (in 2010) and dependent on elderly individuals.	-0.30158	0.013	0.087213	0.901
e) Activity rate of people between 10 and 14 years of age.	-0.09471	0.007	0.025099	0.038
Model evaluation criteria	OLS Model		Spatial Lag Model	
Akaike information criterion (AIC)	784.263		690.799	
Bayesian information criterion (BIC)	839.009		748.766	
Log-likelihood	-375.132		-327.4	
Coefficient of determination (R ²)	0.485548		0.709510	
I Moran	0.2740 (p < 0.001)		-0.0015 (p = 0.445)	

Table 3. Incidence trend of human visceral leishmaniasis per 100,000 inhabitants by Social Vulnerability Index.

Variable	Number of municipalities	Cases	Annual Percentage Change	(95% CI*)	Trend
Social Vulnerability Index (Overall)					
Very low	1	-	-	-	-
Low	-	-	-	-	-
Medium	23	444	9.3	(3.4 to 15.5)	Increasing
High	103	528	7.0	(0.2 to 14.2)	Increasing
Very high	58	214	7.8	(-3.7 to 20.7)	Stable
Infrastructure domain					
Very low	22	390	8.4	(1.5 to 15.9)	Increasing
Low	60	360	9.5	(3.6 to 15.7)	Increasing
Medium	62	346	5.8	(-5.6 to 18.5)	Stable
High	33	83	8.1	(-4.3 to 22.1)	Stable
Very High	8	7	-37.2	(-63.1 to 6.9)	Stable
Human capital domain					
Very low	1	-	-	-	-
Low	8	52	0.7	(-11.9 to 15.1)	Stable
Medium	-	-	-	-	-
High	33	435	8.1	(2.0 to 14.6)	Increasing
Very high	143	699	8.3	(0.1 to 17.2)	Increasing
Income and work domain					
Very low	1	-	-	-	-
Low	0	-	-	-	-
Medium	8	254	3.8	(-3.4 to 11.6)	Stable
High	41	315	12.3	(6.4 to 12.6)	Increasing
Very high	135	613	8.0	(-0.2 to 16.2)	Stable

*95% CI: 95% confidence interval.

4. DISCUSSION

VL is considered endemic in Pernambuco, presenting an increasing statewide incidence rate during the study period. Findings that stood out include the epidemiological profile, which was predominant in male sex, young age ranges, and low levels of schooling. Spatial analysis showed heterogeneous distribution with priority areas in the *sertão* and *São Francisco* regions of the state. Moreover, the main associated social factors were urban infrastructure, income, and work.

The disease is characterized by the fact that it mainly affects male individuals and children in age ranges under 15 years, which is in agreement with other studies carried out in Brazil.^{16,17} There are clearly social and epidemiological factors that

contribute to differences in disease prevalence between the sexes in endemic areas. This fact can be explained due to the higher frequency of males who are exposed to the vector during the work period in endemic areas. Nonetheless, studies suggest that biological factors, such as sex hormones and the immune system, may increase VL susceptibility in men.¹⁸ With respect to age range, however, studies have attributed the higher occurrence of infection in children to their immunological immaturity and nutritional status.¹⁹

Schooling was also an important factor, considering the number of cases with low levels of schooling. This result draws attention to schooling as a protective factor which decreases the disease risk of VL,²⁰ in view of the fact that the higher the level of schooling, the better the education in health and the higher the potential for epidemiological control.²¹

Of all cases confirmed in the state of Pernambuco, 5.91% presented coinfection with HIV, showing similarity to data obtained in studies carried out in the state during the period 2006 to 2015, which reported coinfection in 5.6%.²² These findings alert to the clinical-epidemiological relationship between VL and HIV, highlighting the testing of individuals with VL for HIV, especially in endemic areas.

Notwithstanding the disease's severity, 73.78% of VL cases evolved to cure, similar to findings in the municipality of Feira de Santana, Bahia, where the cure rate was 74.7%.²³ This proportion, however, is still lower than that suggested by the Pan American Health Organization, which defends a minimum cure rate of 95% of patients treated.²⁴

Mortality found in this study is in line with the average in other countries in the Americas, which is approximately 7.55%,²⁵ and lower than that found in other states in the Northeast Region of Brazil, such as Alagoas, where mortality reached 11.55%

between the years of 2007 and 2012,²⁶ and Sergipe, where it was 12.3% between 2007 and 2016.²⁷ It is well known that VL has a high mortality rate if it is not treated promptly. Early diagnosis, supported by a healthcare network that is efficient in diagnosing VL, is, thus, a fundamental factor for decreasing mortality.

Given the need to define priority areas for intervention, the Ministry of Health has established a standard of classification for VL transmission, considering the past 5 years of the historical series studied.¹¹ The municipalities classified as intense transmission in this study are Santa Cruz, Ouricuri, Santa Maria da Boa Vista, Carnaubeira da Penha, Serra Talhada, Salgueiro, and Petrolina, all of which were located in the Q1 quadrant of the Moran diagram. In 2015, these municipalities were included in the priority list for VL in the Program for Combating Neglected Diseases (SANAR Program), whose objective is to reduce the number of cases and eliminate disease transmission statewide.²⁸ This risk classification of VL transmission used by the Ministry of Health may underestimate risk in several municipalities with moderate to intense VL transmission, suggesting that other analysis strategies should be used to identify potential risk factors.²⁹ It is noteworthy that several priority municipalities have high territorial area, which makes it a challenge for surveillance and disease control services. In a study conducted in large Brazilian municipalities (Campinas, Bauru, Goiânia, Campo Grande, Fortaleza and Belo Horizonte), it was observed that structural difficulties, insufficient human, material and financial resources, among others, make it impossible to comply with all actions advocated by the Ministry of Health's Visceral Leishmaniasis Surveillance and Control Program³⁰.

The highest rates were concentrated in the *sertão* and *São Francisco* regions of Pernambuco, as described by other authors.^{6,31} Even though this region does not have a favorable environment for the majority of species of VL vectors, *Lutzomyia*

longipalpis has been found to adapt to survive in areas previously considered non-receptive, which is the case in the Northeast region of Brazil, becoming the main vector of the disease in the state.³² In the municipality of Petrolina, located in the São Francisco region, 107 cases of VL were confirmed between 2010 and 2016, with an average of 14 cases per year, presenting a mortality rate of 2.8%.³³ This process of vector and wild reservoir adaptability has been supported by environmental imbalances caused by anthropization and urbanization processes in cities, which has led to destruction of natural habitats.³⁴ Migratory flow and disorganized urbanization have been reported as factors that may have contributed to the spreading of this disease in states such as Maranhão³⁵ and São Paulo.³⁶

Social factors have also contributed to both the maintenance and expansion of VL transmission. Diverse investigations have indicated a spatial correlation between areas with high disease incidence and areas with less urban infrastructure and precarious living conditions, identifying them as important social determinants of the disease.^{37,38} In this study, the overall SVI was classified as high and the domains of urban infrastructure and income and work showed significant associations with the incidence of leishmaniasis in Pernambuco.

When performing disaggregated analysis, associations were observed in relation to per capita income of less than half minimum wage, low levels of schooling, and the presence of inadequate sanitary sewage. An ecological investigation conducted in Belo Horizonte, Minas Gerais, during the period from 2007 to 2009, observed an association between relative risk of VL and indicators of income and schooling in the Health Vulnerability Index.³⁹

Spatial correlations between VL incidence and socioeconomic indicators have also been observed in Teresina, Piauí, in a study carried out between the years of

2001 and 2006, where illiteracy rate and low income acted as social determinants of the disease in urban space.⁴⁰

The association between deficiencies in basic sanitation infrastructure and the increase in the number of VL cases was verified in a study carried out in the urban area of the municipality of Campo Grande, Mato Grosso do Sul, finding a significant negative trend ($p < 0.05$) with density of the sanitary sewage network.⁴¹

The manual on Visceral Leishmaniasis Surveillance and Control includes environmental sanitation as a preventative measure for the disease, with the objective of altering environmental conditions that are favorable to the establishment of vector breeding grounds, such as the presence of trash and sewage exposed to the environment, which leave organic deposits, a source of nutrition during the larva phase.¹¹

Even considering the robust methodological framework adopted by this study, it is necessary to highlight the existence of limitations, including the use of secondary data whose quality depends on correct input in municipal information systems; there is evidence of fragility in register quality, especially in smaller municipalities, which often face difficulties in leishmaniasis surveillance. On the other hand, it is important to highlight that this is the first study that addresses in depth the temporal, spatial, and social determinants of VL components in Pernambuco. The set of knowledge of this research will allow the implementation of improvements in the VL surveillance system in the state of Pernambuco.

5. CONCLUSIONS

Our results show that evaluation of indexes of social vulnerability was an important factor for comprehending association with VL in the state of Pernambuco.

The use of equity indicators is, therefore, recommended for planning VL surveillance actions, with the prioritization of areas for control actions. From this point of view, we have understood that the implementation of public policies will be necessary to reduce the risk of this disease and that it is indispensable to plan interdisciplinary and intersectorial actions.

Authors' contributions:

CDFS and RFC conceived and implemented the study; AWFA and CDFS carried out the analysis and interpretation of the data; AWFA drafted the manuscript; RFC critically revised and approved the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by the State of Pernambuco Research Foundation (FACEPE) (PBPG-1107-4.06/18).

Competing interests

No conflicts of interest exist.

Ethical approval

The submission is original work and is not under review at any other publication.

Funding

This work was supported by the State of Pernambuco Research Foundation (FACEPE) (PBPG-1107-4.06/18).

Competing interests

No conflicts of interest exist.

Ethical approval

The submission is original work and is not under review at any other publication.

REFERENCES

1. World Health Organization. *The Control of the Leishmaniasis: Report of a Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases*. Geneva; 2010.
2. World Health Organization. Leishmaniasis. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. [Accessed May 12, 2019].
3. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS/OMS. Plan of action for the elimination of neglected infectious diseases and post-elimination actions 2016–2022. *68th Session of the regional committee of who for the Americas*. 2016:4.
4. Alvar J, Vélez ID, Bern C, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE*. 2012;7(5).
5. Brasil. Ministério da Saúde - DATASUS. Leishmaniose Visceral. DATASUS – Informações de Saúde, Epidemiológicas e Morbidade: banco de dados. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29878153..> [Accessed 6 May 2019].
6. Soares ENL, Lima FAL de, Silva ARM da, et al. Perfil epidemiológico da Leishmaniose Visceral Humana nas Regiões de Saúde do estado de Pernambuco no período de 2004 a 2013. *Rev. da Univ. Val. do Rio Verde*.

- 2016;14(1):908-20.
7. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol.* 2006;22(12):552-7.
 8. Toledo CRS de, Almeida AS de, Chaves SA de M, S, et al. Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. *Cad Saúde Pública.* 2017;51(49):1-11.
 9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística -IBGE. Cidades. Panorama. 2018. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe>. [Accessed 10 May 2019].
 10. Pernambuco. Base de dados do Estado. Divisão Geopolítica. <http://www.bde.pe.gov.br/estruturacaogeral/mesorregioes.aspx>. [Accessed 10 December 2019].
 11. Brasil. Ministério da Saúde. *Manual de Vigilância e Controle Da Leishmaniose Visceral.* 1. ed., 5. Brasília; 2014.
 12. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - IPEA. *Atlas Da Vulnerabilidade Social Nos Municípios Brasileiros.* IPEA. (Marco AC, Bárbara OM, eds.). Brasília; 2015.
 13. Souza WV, Barcellos CC, Brito AM, Carvalho MS, Cruz OG, Albuquerque M de FM, Alves KR, Lapa TM. Aplicação de modelo bayesiano empírico na análise espacial da ocorrência de hanseníase. *Revista de Saúde Pública.* 2001;35(5):474-480.
 14. Catelan D, Lagazio C, Biggeri A. A hierarchical Bayesian approach to multiple testing in disease mapping. *Biometrical J.* 2010;52(6):784-97.
 15. Anselin L. Exploring Spatial Data with GeoDa : A Workbook. *Center for Spatially Integrated Social Science.* 2005:245.
 16. dos Reis LL, Balieiro AA da S, Fonseca FR, et al. Changes in the epidemiology

- of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2017;50(5):638-45.
17. Rocha MAN, Matos-Rocha TJ, Ribeiro CMB, et al. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in State of Alagoas, Northeast, Brazil. *Brazilian J. Biol.* 2018;78(4):609-14.
 18. Lockard RD, Wilson ME, Rodríguez NE. Sex-related differences in immune response and symptomatic manifestations to infection with *Leishmania* species. *J. Immunol. Res.* 2019;2019:14.
 19. Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB. Visceral leishmaniasis: Clinical and epidemiological features of children in an endemic area. *J. Pediatr.* 2004;80(2):141-6.
 20. Borges BKA, Silva JA da, Haddad JPA, et al. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2008;24(4):777-84.
 21. Oliveira EN, Pimenta AM. Epidemiological profile of people with visceral leishmaniasis in the municipality of Paracatu, Brazil from 2007 to 2010. *REME Rev. Min. Enferm.* 2014;18(2):365-70.
 22. Sousa JM dos S, Ramalho WM, De Melo MA. Demographic and clinical characterization of human visceral leishmaniasis in the State of Pernambuco, Brazil between 2006 and 2015. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2018;51(5):622-3
 23. Maia HAA da S, Alvaia MA, Silva IBD, et al. Perfil Epidemiológico dos casos de Leishmaniose Visceral em Feira de Santana, Bahia, no período de 2001 a 2015. *Rev. Saúde Coletiva da UEFS.* 2018;8:70-4.
 24. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS/OMS. *Plan de Acción*

Para Fortalecer La Vigilancia y Control de Las Leishmaniasis En Las Américas 2017-2022.; 2017.

25. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS/OMS. Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas. *Informe de Leishmanioses Nº 7 - Março, 2019*. 2019;(7):8.
26. Rocha TJM, da Silva KKM, de Oliveira VC, et al. Perfil epidemiológico relacionado aos casos de letalidade por leishmaniose visceral em Alagoas: Uma análise entre os anos de 2007 a 2012. *Rev. Ciências Farm. Básica e Apl.* 2015;36(1):17-20.
27. Albuquerque Santos M de, Rodrigues SLC, Nascimento ALF, et al. Leishmaniose Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos e óbitos no estado de Sergipe. *Rev. Epidemiol. e Control. Infecção*. 2018;8(4):428-34.
28. Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Plano Integrado de Ações para o Enfretamento às Doenças Negligenciadas no Estado de Pernambuco/ SANAR. 2015:46.
29. Machado G, Alvarez J, Bakka HC, et al. Revisiting area risk classification of visceral leishmaniasis in Brazil. *BMC Infect. Dis.* 2019;19(2):1-9.
30. von Zuben APB, Donalísio MR. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. *Cad. Saude Publica*. 2016;32(6):1-11.
31. Dantas-torres F, Brandão-Filho SP. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco Geographical expansion of visceral leishmaniasis in the State of Pernambuco. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2006;39(4):352-6.

32. Dantas-torres F, Andrade AJ De, Emanuela K, et al. Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in the State of Pernambuco. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2010;43(6):733-6.
33. Diniz LFB, de Souza CDF, do Carmo RF. Epidemiology of human visceral leishmaniasis in the urban centers of the lower-middle São Francisco Valley, Brazilian semiarid region. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2018;51(4):461-6.
34. Cardim MFM, Rodas LAC, Dibo MR, et al. Introducao e expansao da Leishmaniose visceral americana em humanos no estado de Sao Paulo, 1999-2011. *Rev. Saúde Pública.* 2013;47(4):691-700.
35. Furtado AS, Nunes FBB de F, Santos AM dos, et al. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. *Cien. Saude Colet.* 2015;20(12):3935-42.
36. Cardim MFM, Guirado MM, Dibo MR, et al. Visceral leishmaniasis in the state of Sao Paulo, Brazil: Spatial and space-time analysis. *Rev. Saude Publica.* 2016;50:1-11.
37. de Freitas Rocha AT, De Espindola GM, Soares MRA, et al. Visceral leishmaniasis and vulnerability conditions in an endemic urban area of Northeastern Brazil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2018;112(7):317-25.
38. de Arruda RMF, Cardoso DT, Teixeira-Neto RG, et al. Space-time analysis of the incidence of human visceral leishmaniasis (VL) and prevalence of canine VL in a municipality of southeastern Brazil: Identification of priority areas for surveillance and control. *Acta Trop.* 2019;197(June):105052.
39. de Araújo VEM, Pinheiro LC, de Almeida MCM, et al. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013;7(11).

40. de Almeida AS, Medronho RDA, Werneck GL. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piaui State, Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*. 2011;84(5):681-7.
41. Teles APS, Ayres FM, Local D. Risk Factors Associated With the Occurrence of Visceral Leishmaniasis. *Rev. Bras. Geogr. Médica e da Saúde*. 2015;11(21):35-48.

APÊNDICE A

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise espacial dos casos de leishmaniose visceral humana e canina como instrumento de apoio à gestão de saúde no município de Petrolina, Pernambuco, Brasil.

Pesquisador: Rodrigo Feliciano do Carmo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 11787019.3.0000.5196

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.501.587

Apresentação do Projeto:

1. Trata-se de emenda do projeto intitulado Análise espacial dos casos de leishmaniose visceral humana e canina como instrumento de apoio à gestão de saúde no município de Petrolina, Pernambuco, Brasil, já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, com o número de CAAE:11787019.3.0000.5196, onde o pesquisador principal solicita a retirada do nome da pesquisadora Fernanda Maria Gomes Andrade Lima, e inclusão da pesquisadora ELIENE APARECIDA CERQUEIRA MATOS. A mesma foi devidamente cadastrada na pesquisa, através da Plataforma Brasil e o projeto contempla todas as seções essenciais para a análise ética. A emenda solicitada foi devidamente aceita por este Comitê de Ética.

Objetivo da Pesquisa:

2. A emenda solicitada não altera os objetivos da proposta.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

3. A emenda solicitada não altera os riscos e benefícios da proposta.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

4. A emenda solicitada não altera os comentários e considerações sobre a pesquisa, vinculados à proposta original.

Endereço: Avenida José de Sá Maniçoba, s/n

Bairro: Centro

CEP: 56.304-205

UF: PE

Município: PETROLINA

Telefone: (87)2101-6896

Fax: (87)2101-6896

E-mail: cep@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



Continuação do Parecer: 3.501.587

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

5. A emenda solicitada não altera os termos de apresentação obrigatória da proposta.

5.1 Foi realizada a inclusão do termo de sigilo e confidencialidade da pesquisadora ELIENE APARECIDA CERQUEIRA MATOS.

Recomendações:

6. Recomenda-se a aprovação da emenda solicitada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

7. A emenda atende satisfatoriamente a todos os critérios de análise ética e recomendamos a sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

É com satisfação que informamos formalmente a V^a. Sr^a. que a emenda do projeto ANÁLISE ESPACIAL DOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA E CANINA COMO INSTRUMENTO DE APOIO À GESTÃO DE SAÚDE NO MUNICÍPIO DE PETROLINA, PERNAMBUCO, BRASIL foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVASF. A partir de agora, portanto, o vosso projeto pode dar segmento à fase prática ou experimental. Informamos ainda que no prazo máximo de 1 (um) ano a contar da data inicial da pesquisa deverá ser enviado a este comitê um relatório sucinto sobre o andamento da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1388061_E1.pdf	27/06/2019 14:54:09		Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3390622.pdf	27/06/2019 14:37:44	ACACIO WILLIAN FAUSTINO DE ANDRADE	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_resposta_CEP.pdf	27/06/2019 14:37:23	ACACIO WILLIAN FAUSTINO DE ANDRADE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP_.pdf	27/06/2019 14:36:23	ACACIO WILLIAN FAUSTINO DE ANDRADE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JUSTIFICATIVA.pdf	12/04/2019 11:40:52	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito

Endereço: Avenida José de Sá Maniçoba, s/n

Bairro: Centro

CEP: 56.304-205

UF: PE

Município: PETROLINA

Telefone: (87)2101-6896

Fax: (87)2101-6896

E-mail: cep@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



Continuação do Parecer: 3.501.587

Orçamento	orcamento.pdf	12/04/2019 11:40:24	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	compromisso.pdf	12/04/2019 11:40:12	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_Rodrigo.pdf	12/04/2019 11:40:01	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Eliene_TERMO.pdf	12/04/2019 11:39:50	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARLOS_TERMO.pdf	12/04/2019 11:39:42	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ACACIO_TERMO.pdf	12/04/2019 11:39:32	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.pdf	12/04/2019 11:39:19	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	12/04/2019 11:39:09	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	12/04/2019 11:38:54	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PETROLINA, 12 de Agosto de 2019

Assinado por:

**Rebeca Mascarenhas Fonseca Barreto
(Coordenador(a))**

Endereço: Avenida José de Sá Maniçoba, s/n
Bairro: Centro **CEP:** 56.304-205
UF: PE **Município:** PETROLINA
Telefone: (87)2101-6896 **Fax:** (87)2101-6896 **E-mail:** cep@univasf.edu.br