

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Parasitologia

HELEN MARIEL BIAZUSSI

LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO TOCANTINS:
padrões espaciais, espaço-temporais, temporais e fatores associados ao óbito

Belo Horizonte
2025

HELEN MARIEL BIAZUSSI

**LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO TOCANTINS:
padrões espaciais, espaço-temporais, temporais e fatores associados ao óbito**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor(a) em Ciências.

Orientadora: Dra. Mariângela Carneiro

Coorientadora: Dra. Fernanda do Carmo Magalhães

Belo Horizonte
2025

043

Biazussi, Helen Mariel.

Leishmaniose Visceral no Estado do Tocantins: padrões espaciais, espaço-temporais, temporais e fatores associados ao óbito [manuscrito] / Helen Mariel Biazussi. – 2025.

136 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Dra. Mariângela Carneiro. Coorientadora: Dra. Fernanda do Carmo Magalhães.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Parasitologia.

1. Parasitologia. 2. Leishmaniose Visceral /mortalidade. 3. Incidência. I. Carneiro, Mariângela. II. Magalhães, Fernanda do Carmo. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 576.88/.89



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

TÍTULO DA TESE:

"LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO TOCANTINS: PADRÕES ESPACIAIS, ESPAÇO TEMPORAIS, TEMPORAIS E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO"

ALUNA: HELEN MARIEL BIAZUSSI

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia **vinete e oito de março de 2025**, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação Parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes Doutores:

João Gabriel Guimarães Luz

Membro externo - UFR

Vinicius Silva Belo

Membro externo - UFSJ

Wendel Coura Vital

Membro externo - UFOP

Camila Stefanie Fonseca de Oliveira

Membro interno -UFMG

Fernanda do Carmo Magalhães

Coorientadora - UFMG

Mariângela Carneiro

Orientador - UFMG

Belo Horizonte, 28 de março de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Mariangela Carneiro, Professora do Magistério Superior**, em 01/04/2025, às 07:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Wendel Coura Vital, Usuário Externo**, em 23/04/2025, às 13:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda do Carmo Magalhães, Usuária Externa**, em 24/04/2025, às 11:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vinícius Silva Belo, Usuário Externo**, em 25/04/2025, às 09:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Gabriel Guimarães Luz, Usuário Externo**, em 27/04/2025, às 23:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Camila Stefanie Fonseca de Oliveira, Professora do Magistério Superior**, em 30/04/2025, às 15:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 4048860 e o código CRC B3FFCC62.

Dedico esse trabalho à todas as vítimas de LV, humanas e caninas, em especial, ao bebê de 1 ano e 4 meses que estava internado na UTI pediátrica do Hospital da Ilha em São Luís-MA em março de 2022. Jamais esquecerei de quando me sentei ao lado de sua mãe para prestar condolências, e por instantes, ficamos ali, paradas, olhando seu pequeno corpo dentro de um saco preto, aguardando a funerária buscar. Ele tinha LV. Ele sofreu muito. Ele morreu precocemente por uma doença negligenciada.

Aos cães, Clark e Scott, abandonados e com LVC. Tentei tratá-los, curar suas feridas, mas não consegui. A doença foi cruel com eles.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à *Deus*, pela força, sabedoria e saúde por chegar até aqui.

Ao meu marido Jayrton, por ser meu companheiro de vida e maior incentivador de toda minha vida pessoal e profissional. Lá em 2020, quando eu sonhava em fazer um doutorado, estávamos em meio ao caos da pandemia COVID-19, e ele disse que seria minha oportunidade de pleitear a vaga na UFMG, pois a seleção para entrada no programa era on-line, e assim, eu poderia ter a oportunidade de participar, visto que morávamos no Tocantins, e se deslocar até Belo Horizonte seria algo muito difícil. Ele me “*obrigou*” a olhar a lista de orientadores e buscar quem trabalhava com LV. Lá encontrei minha querida orientadora profa. Mariângela Carneiro e enviei um e-mail para ela. Profa. Mariângela me dispensou, pois já havia se aposentado da UFMG. Jayrton me “*obrigou*” novamente a enviar e-mail pedindo uma oportunidade, me disponibilizando a trabalhar da forma que ela achasse melhor, e assim, profa. Mariângela e eu começamos a trocar ideias para o projeto de seleção. Eu ainda não acreditava no meu potencial para ingressar em um Programa de Pós-Graduação nível 7, pois era “*só*” uma estudante egressa da Universidade Federal do Tocantins, mas Jayrton estava lá, me “*obrigando*” a *tentar, tentar, tentar, e tentar novamente*, mostrando que eu era “*capaz sim*”! Ele estava certo! Sempre está! *Muito obrigada, amo você!*

À minha querida orientadora Mariângela, *muito obrigada!* Por ter acreditado, por ter me dado oportunidade, por ser uma verdadeira orientadora. Uma pessoa amável, sábia, compreensiva, empática! Importa contar que nos conhecemos pessoalmente apenas quatro anos após eu ingressar no doutorado! E isso não foi um empecilho para nossa grande parceria.

À minha coorientadora Fernanda do Carmo Magalhães, sempre atenciosa e disposta a me ensinar, teve tanta paciência comigo! Nossa amizade teve tanta conexão que até engravidamos no mesmo período, rsrs. *Muito obrigada!!!*

Aos colaboradores dessa tese, Diogo Tavares e prof. David Soeiro. *Muito obrigada* pela grande parceria, por acreditar e confiar no meu trabalho. Diogo, quanta paciência você teve comigo! Suas aulas me ensinaram tanto.

À minha amiga de vida e de doutorado, Isabela Ávila. Tivemos momentos ótimos de estudos e aprendizagens. Você me ajudou muito, principalmente nessa etapa final. *Muito obrigada!* Precisamos nos conhecer pessoalmente.

Ao meu filho Téó, que nasceu durante o doutorado. Meu pequeno cientista que irá crescer e ver esse grande trabalho que a mãe dele fez. *Muito obrigada* por me salvar dos meus dias de depressão e ansiedade. *Amo você!*

Aos meus pais Danilo e Rose, por sempre acreditar em mim e buscar o melhor da vida financeira para me permitir estudar, mesmo após eu ter casado. Nunca me abandonaram. Minha mãe quando escolheu meu nome buscou um que ficasse bonito para vir acompanhado de “Doutora”. *Muito obrigada! Amo vocês!*

Aos meus irmãos Elton e Franciele e à minhas sobrinhas (o), em especial à Pietra, hoje também ingressa em um doutorado. Pietra não ajudou com a tese, mas quando eu fazia mestrado ela lavou muito tubo de ensaio comigo. Tenho certeza de que a ajuda no passado influenciou na construção do presente. *Muito obrigada!*

Meus colegas do grupo LABDIP, em especial Fabrício, Selma, Thais e Juliana. Todos contribuíram de alguma forma para este trabalho. *Muito obrigada!*

À querida Sumara, que me acolheu desde o primeiro e-mail, e disse que eu poderia me inscrever para seleção sim!!!, pois ela iria falar com Mariângela para abrir uma exceção e aceitar me orientar, na condição de que eu seria a última orientanda dela (sabemos que não fui a última, rsrs)! *Muito obrigada!*

Ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia do ICB/UFMG, na pessoa da sua coordenadora Profa. Dra. Hélida Monteiro de Andrade.

Por último, mas não menos importante, agradeço imensamente à FAPEMIG, pela bolsa de fomento durante dois anos, permitindo a continuidade no doutorado. *Muito obrigada!*

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é um problema urgente de saúde pública com ampla distribuição no Brasil e rápida expansão no estado do Tocantins. O objetivo deste estudo foi analisar a distribuição espacial, espaço-temporal e temporal das taxas de incidência e mortalidade e os fatores associados ao óbito por LV no Tocantins. Realizou-se estudos ecológicos e uma coorte histórica dos casos Incidentes confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). As unidades espaciais de análise foram as oito regiões de saúde do estado. O primeiro capítulo analisou a distribuição espacial e espaço-temporal das taxas de incidência de LV, por município do Tocantins, entre 2000 e 2022. Foram realizadas análises de Moran Global, Moran Local, Varredura espaço-temporal e Elipse de Distribuição Direcional das médias das taxas de incidência por município, em cinco quadriênios e um triênio. No segundo capítulo realizou-se uma análise temporal de tendência e sazonalidade das taxas de incidência, por região de saúde do Tocantins, entre 2000 e 2022. Foi realizada análise temporal de sazonalidade e GAM temporal. O terceiro capítulo aborda a distribuição espacial e espaço-temporal das taxas de mortalidade e os fatores prognósticos associados ao óbito por LV no Tocantins, por meio de Moran Global, Moran Local e Varredura espaço-temporal das médias das taxas de mortalidade e regressão logística multinível, entre 2010 e 2019. Este estudo observou oscilações nas taxas de incidência anuais de LV no Tocantins, com aumento após 2004 e queda após 2012. A taxa de incidência média para todo o período foi de 17,4 casos/100.000 habitantes. A distribuição espacial e espaço-temporal mostrou-se heterogênea, com áreas de maior risco para LV principalmente na região norte do estado. Até 2003, os casos se concentravam nas regiões mais centrais do estado, com deslocamento posterior e permanência nas regiões centro-norte do Tocantins. A doença apresentou sazonalidade, principalmente entre os meses de abril e junho. As taxas de mortalidade por LV são distribuídas de forma heterogênea no Tocantins. Os óbitos foram associados à idade (≤ 1 ano e > 60 anos) e manifestações clínicas como fenômenos hemorrágicos, esplenomegalia e coinfeção pelo HIV. A LV é persistente em algumas regiões do Tocantins e os achados neste estudo sugerem a necessidade de estratégias individualizadas para estas regiões. A identificação de possíveis sazonalidades permite o planejamento de ações preventivas regulares e antecipadas, como intensificação do controle do vetor, campanhas de educação em saúde e mobilização comunitária. Os resultados também reforçam a necessidade de ações voltadas aos grupos vulneráveis, por meio do fortalecimento da atenção primária à saúde, capacitação das equipes multiprofissionais e acesso oportuno ao diagnóstico e tratamento. A promoção de melhorias nas condições de vida da população deve ser parte integrante das estratégias de controle da LV. Adicionalmente, a aplicação de ferramentas estatísticas pode ser incorporada às rotinas de vigilância epidemiológica. A formação continuada das equipes técnicas responsáveis pelo monitoramento também é uma ação estratégica.

Palavras-Chave: leishmaniose visceral; incidência; áreas prioritárias; modelagem de dados temporais; mortalidade; fatores prognósticos.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is an urgent public health problem with widespread distribution in Brazil and rapid expansion in the state of Tocantins. The aim of this study was to analyze the spatial, spatiotemporal, and temporal distribution of incidence and mortality rates, as well as the factors associated with death due to VL in Tocantins. Ecological studies and a historical cohort of confirmed incident cases reported in the Notifiable Diseases Information System (SINAN) were conducted. The spatial units of analysis were the eight health regions of the state. The first chapter analyzed the spatial and spatiotemporal distribution of VL incidence rates by municipality in Tocantins between 2000 and 2022. Global Moran's I, Local Moran's I, space-time scan analysis, and directional distribution ellipse analysis of average incidence rates per municipality were performed across five four-year periods and one three-year period. The second chapter conducted a temporal trend and seasonality analysis of VL incidence rates by health region of Tocantins from 2000 to 2022. Seasonality analysis and temporal generalized additive models (GAM) were applied. The third chapter addresses the spatial and spatiotemporal distribution of mortality rates and the prognostic factors associated with death due to VL in Tocantins, using Global Moran's I, Local Moran's I, space-time scan analysis of average mortality rates, and multilevel logistic regression, between 2010 and 2019. This study observed fluctuations in annual VL incidence rates in Tocantins, with an increase after 2004 and a decline after 2012. The average incidence rate for the entire period was 17.4 cases per 100,000 inhabitants. Spatial and spatiotemporal distribution was heterogeneous, with higher-risk areas for VL mainly in the northern region of the state. Until 2003, cases were concentrated in the more central regions of the state, with a subsequent shift and persistence in the central-northern regions of Tocantins. The disease showed seasonality, especially between April and June. VL mortality rates were heterogeneously distributed in Tocantins. Deaths were associated with age (≤ 1 year and > 60 years) and clinical manifestations such as hemorrhagic phenomena, splenomegaly, and HIV coinfection. VL remains persistent in certain regions of Tocantins, and the findings of this study suggest the need for tailored strategies for these areas. Identifying potential seasonal patterns allows for the planning of regular and proactive preventive actions, such as intensified vector control, health education campaigns, and community mobilization. The results also reinforce the need for actions targeting vulnerable groups through the strengthening of primary health care, training of multiprofessional teams, and timely access to diagnosis and treatment. Improving living conditions should be an integral part of VL control strategies. Additionally, the application of statistical tools can be incorporated into routine epidemiological surveillance. Ongoing training of technical teams responsible for monitoring is also a strategic measure.

Keywords: visceral leishmaniasis; incidence; priority áreas; temporal data modeling; mortality; prognostic factors.

LISTA DE FIGURAS

MATERIAL E MÉTODOS

Figura 1 - A) Mapa do Brasil com destaque para o estado do Tocantins. B) Mapa do estado do Tocantins dividido em oito regiões de saúde 31

Figura 2 - Biomas Amazônia e Cerrado presentes nas regiões de saúde do Tocantins 32

CAPÍTULO I

Figura 1 - Fluxograma da população estudada 36

Figura 2 - Distribuição dos casos incidentes de LV no Tocantins, BR (2000-2022) 40

Figura 3 - Taxas de incidência bruta anual da LV no Tocantins, BR (2000-2022) 41

Figura 4 - Taxa de incidência média bruta da LV no Tocantins, por período e município, entre 2000 e 2022 44

Figura 5 – Taxa de incidência média suavizada da LV no Tocantins, por período e município, entre 2000 e 2022 46

Figura 6 - Áreas prioritárias para vigilância da LV no Tocantins, BR (2000-2022) 47

Figura 7 - Análise de risco-espço temporal dos casos incidentes da LV no Tocantins, no primeiro período (2000-2010) 48

Figura 8 - Análise de risco-espço temporal dos casos incidentes da LV no Tocantins, no primeiro período (2011-2022) 49

Figura 9 - Elipse de distribuição direcional das taxas de incidência média da LV, por períodos, no Tocantins, BR (2000-2022) 50

CAPÍTULO II

Figura 1 - Casos incidentes de LV, por região de saúde do Tocantins, BR (2000-2022) 67

Figura 2 - Séries temporais e média móvel da LV no estado de Tocantins- Brasil, de 2000 a 2022 68

Figura 3 - Análise da Incidência Média Mensal de LV (Linha Azul) e Sazonalidade no Estado do Tocantins - Brasil, 2000-2022) 69

Figura 4 - Gráfico de sazonalidade mensal e Índice Médio Sazonal da LV no estado de Tocantins- Brasil, 2000-2022 69

Figura 5 - Análise da Incidência Média Mensal de LV (Linha Azul) e Sazonalidade por região de saúde, no estado do Tocantins-Brasil, 2000-2022 71

Figura 6 - Índice Sazonal Médio da LV, por região de saúde, no estado Tocantins, BR (2000-2022) 73

Figura 7 - Curvas suavizadas do efeito do tempo sobre o risco de ocorrência de LV de acordo com dados do modelo GAM temporal para todo o estado do Tocantins, BR (2000-2022) 75

Figura 8 - Curvas suavizadas do efeito do tempo sobre o risco de ocorrência de LV, de acordo com dados modelos GAM temporal, para as regiões de saúde do Tocantins 77

CAPÍTULO III

Figure 1 - Characterization of the study area. (A) Map of Brazil divided into regions with emphasis on the state of Tocantins. (B) State of Tocantins divided into health regions 02

Figure 2 - Crude Mortality rates of visceral leishmaniasis per 100.000 inhabitants in Tocantins, Brazil, per health region. The red color gradient indicates the concentration of VL incidence in the municipalities 04

Figure 3 - Spatial distribution of the Moran Local Index of visceral leishmaniasis mortality in Tocantins municipalities, 2010–2019. The colors indicate the spatial autocorrelation between the municipalities and their neighbors according to the high and low rates of mortality VL 05

Figure 4 - Frequency by periods of visceral leishmaniasis mortality in which the municipalities were classified as high-high in the Moran local index analysis in Tocantins, (2010-2019) 06

Figure 5 - Spatio-temporal clusters of risk of visceral leishmaniasis mortality in Tocantins municipalities (2010-2019) 07

Figure 6 - Residual effect of VL deaths for each health region in Tocantins, according to basic model 1 and covariate-adjusted model 2 09

LISTA DE TABELAS

MATERIAL E MÉTODOS

Tabela 1- Caracterização das regiões de saúde do Tocantins	31
--	----

CAPÍTULO I

Tabela 1 - Variáveis sociodemográficas dos casos incidentes de LV no Tocantins, BR (2000-2022)	41
--	----

Tabela 2 - Manifestações clínicas dos casos incidentes de LV no Tocantins, BR (2000-2022)	42
---	----

Tabela 3 - Variáveis de diagnóstico e tratamento dos casos incidentes de LV no Tocantins, BR (2000 e 2022)	43
--	----

CAPÍTULO II

Tabela 1 - Municípios e ocorrência de casos de LV nas regiões de saúde do Tocantins, BR (2000-2022)	67
---	----

Tabela 2 - Resultados do modelo de série temporal para Leishmaniose Visceral no estado de Tocantins-Brasil e variável de regiões do estado, 2000 a 2022	76
---	----

CAPÍTULO III

Table 1 - Annual mortality rate per 100,000 inhabitants and lethality rate of visceral leishmaniasis (VL) in Tocantins, BR (2010-2019)	03
--	----

Table 2 - Factors associated with death from VL. The results of multilevel logistic regression with an empty model (intercept) and a full model	08
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

DTN Doenças Tropicais Negligenciadas

ELISA *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)

HIV *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LISA *Local Indicators of Spatial Association* (Indicadores Locais de Associação Espacial)

LT Leishmaniose Tegumentar

LM Leishmaniose Mucosa

LV Leishmaniose Visceral

LVC Leishmaniose Visceral Canina

MS Ministério da Saúde

OMS Organização Mundial da Saúde

PAHO *Pan American Health Organization* (Organização Pan-Americana de Saúde)

PCLV Programa de Controle da Leishmaniose Visceral

PCR *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase)

RIFI Reação de Imunofluorescência Indireta

RR Risco relativo

SINAN Sistema de Informação de Agravos de Notificação

WHO *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 Leishmaniose visceral	18
2.2 Epidemiologia da LV	20
2.3 Incidência e mortalidade por LV no Tocantins	23
2.4 Análise espacial, espaço-temporal e temporal para estudo da LV	24
3 JUSTIFICATIVA	27
4 OBJETIVOS	29
4.1 Objetivos específicos	29
5 MATERIAL E MÉTODOS	30
6 PRODUTOS DA TESE	34
CAPÍTULO I – Distribuição espacial e espaço-temporal da leishmaniose visceral no Tocantins (2000-2022)	35
CAPÍTULO II – Estudo da dinâmica temporal da leishmaniose visceral no Tocantins (2000-2022)	63
CAPÍTULO III – Padrões espaciais, espaço-temporais e fatores associados à mortalidade por leishmaniose visceral em um estado do norte do Brasil	86
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	99
REFERÊNCIAS	101
APÊNDICES	110
ANEXOS	132

1 INTRODUÇÃO

A LV é uma doença tropical negligenciada (DTN) endêmica em 98 países e está presente nos cinco continentes (Alvar *et al.*, 2012). É conhecida como calazar e pode ser fatal em mais de 95% dos casos se não tratada. Os principais sintomas são febre intermitente, fraqueza, palidez, esplenomegalia e hepatomegalia. É causada por protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania* e transmitida por fêmeas de insetos flebótomos (World Health Organization [WHO], 2023).

A maioria dos casos de LV ocorre no Brasil, África Oriental e Índia. Estima-se que 50.000 a 90.000 novos casos de LV ocorram anualmente no mundo, com apenas 25-45% notificados à Organização Mundial da Saúde (WHO, 2023). Nos últimos cinco anos, foram registrados em média cerca de 2.850 casos de LV nas Américas, sendo 94% deles no Brasil (Organização Pan-Americana da Saúde [OPAS], 2024a).

Entre os anos de 2001 e 2020, foram notificados 63.966 casos de LV no Brasil, com uma taxa de incidência acumulada de 33,53 casos por 100.000 habitantes (Melo *et al.*, 2023). As regiões brasileiras que apresentaram maiores taxas de incidência no estudo mencionado são: norte (74 casos por 100.000 habitantes) e nordeste (66 casos por 100.000 habitantes). Os estados Tocantins e Maranhão, respectivamente, tiveram as maiores taxas de incidência no período avaliado (371 e 157 casos por 100.000 habitantes).

A LV no país adaptou-se às áreas urbanas e periurbanas, e como consequência, afetou diretamente na endemicidade e na efetividade das ações de controle (Cerbino Neto; Werneck; Costa, 2009). O perfil epidemiológico da doença no país mudou em decorrência da urbanização crescente e desorganizada, manejo incorreto do solo e precárias condições de vida (Reis *et al.*, 2017). Os fatores ambientais também desempenham um papel importante na dinâmica da transmissão da LV e podem explicar, parcialmente, a sua expansão geográfica (Marcondes; Rossi, 2013). No Tocantins, o elevado número de casos é correlacionado ao clima tropical e à elevada pobreza (Oliveira *et al.*, 2019).

A expansão da LV no Tocantins pode ser explicada ainda por associação das taxas de incidência à temperatura noturna, umidade do ar, índice de vegetação e precipitação (Reis *et al.*, 2019). Além disso, fatores que influenciam a mobilidade e o comércio, como o deslocamento de pessoas e mercadorias por rodovias e ferrovias,

podem contribuir para a propagação e manutenção da doença no estado, facilitando a disseminação do vetor e o aumento do risco de infecção (Sevá *et al.*, 2017).

Quanto à mortalidade, foram registrados 4.158 óbitos por LV no Brasil entre 2001 e 2015, e uma taxa de mortalidade de 0,15/100.000 habitantes. As maiores taxas de mortalidade foram registradas na região Nordeste (0,30/100.000 habitantes), seguida pelas regiões Norte (0,26/100.000 habitantes) e Centro-Oeste (0,25/100.000 habitantes) (Nunes *et al.*, 2020). As disparidades na distribuição de renda, pobreza, baixa escolaridade e condições precárias de moradia foram os determinantes associados à maior mortalidade por LV no Brasil (Nunes *et al.*, 2020). No mesmo estudo, os autores identificaram as taxas de mortalidade por estado, e assim, observaram que o Tocantins apresentou a maior (271 óbitos; taxa de mortalidade de 1,43/100.000 habitantes).

Um trabalho que analisou mortalidade por LV no Brasil entre 1990-2016 mostrou que o Tocantins apresentou a maior taxa de mortalidade (135,7/100.000 por habitantes) entre todos os estados brasileiros no ano de 2016. Assim como Oliveira *et al.* (2019) observou um coeficiente de letalidade de 4,8% no Tocantins no período de 2007 a 2017.

O diagnóstico precoce e a implementação de medidas terapêuticas eficazes são estratégias fundamentais para reduzir a letalidade dos pacientes com LV. Além disso, a definição de áreas prioritárias fornece fortes evidências para o planejamento e monitoramento da vigilância e controle da doença (Martins-Melo *et al.*, 2014).

A compreensão da distribuição espacial das taxas de incidência e mortalidade, das áreas de risco e o comportamento temporal da LV no Tocantins é extremamente importante, pois pode fornecer orientações para o desenvolvimento de medidas de controle e vigilância efetivas e direcionadas. O presente estudo teve como objetivo geral, analisar a distribuição espacial, espaço-temporal e temporal das taxas de incidência e mortalidade por LV no Tocantins, bem como conhecer os fatores prognósticos associados ao óbito pela doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

As leishmanioses estão entre as dez principais DTN, sendo que mais de 1 bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas e correm risco de infecção para essas enfermidades (WHO, 2025). São consideradas um complexo de doenças zoonóticas causadas por protozoários flagelados do gênero *Leishmania* (Ross, 1903) e transmitidos pela picada de fêmeas de flebotomíneos do gênero *Phlebotomus* (Rondani, 1840) e *Lutzomyia* (França, 1924) (Europa, Norte da África, Oriente Médio, Ásia e parte da América do Sul), tendo como reservatório diversas espécies de animais domésticos e silvestres (Marchi *et al.*, 2019; Steverding, 2017; Torres-Guerrero *et al.*, 2017).

As características clínicas das leishmanioses incluem uma variedade de manifestações com diferentes graus de gravidade que se relacionam com as espécies de *Leishmania* envolvidas e da resposta imune do hospedeiro (Torres-Guerrero *et al.*, 2017). De forma geral, as leishmanioses apresentam três formas clínicas: Leishmaniose Visceral (LV), Leishmaniose tegumentar (LT) e Leishmaniose mucosa (LM) (Brasil, 2017; Steverding, 2017). Essas enfermidades são endêmicas em 99 países, sendo 89 deles para LT, 80 para LV e 71 para as duas formas clínicas (LT e LV) (OPAS, 2024b).

A LT é uma doença infecciosa, não contagiosa que acomete pele e mucosas, e no Brasil, as principais espécies responsáveis pela infecção são *L. (Viannia) braziliensis* (Vianna, 1911), *L. (V.) guyanensis* (Floch, 1954) e *L. (Leishmania) amazonensis* (Lainson; Shaw, 1972) (Brasil, 2017; Carvalho *et al.*, 2019). Diferentes espécies de flebotomíneos atuam como vetores no ciclo de transmissão da doença no país, como *Lutzomyia flaviscutellata* (Mangabeira Filho, 1942), *Lu. whitmani* (Antunes; Coutinho, 1939), *Lu. umbratilis* (Ward; Fraiha, 1977), *Lu. intermedia* (Lutz; Neiva, 1912), *Lu. wellcomei* (Fraiha; Shaw; Lainson, 1971) e *Lu. migonei* (França, 1920) (Brasil, 2017). Brasil, Colômbia e Peru são os três países das Américas do total de nove que notificam 85% dos casos de LT (OPAS, 2024b). No período entre 2001 e 2023, um total de 1.105.545 casos de LC e LM foram notificados à OPAS na região das Américas, correspondendo a uma média de 52.645 casos por ano (OPAS, 2024a). A LC é a forma clínica mais comum de leishmaniose no Brasil, sendo responsável por mais de 90% dos casos no país (Vasconcelos *et al.*, 2018). As formas cutânea e

mucosa difusa podem causar deformidade e desfiguração, se não forem tratadas (OPAS, 2024b).

A LV ocorre em áreas tropicais e subtropicais, sendo considerada a forma clínica mais grave dentre as leishmanioses podendo evoluir para óbito em mais de 90% dos casos, se não for devidamente tratada (OPAS, 2024c; Volpedo *et al.*, 2021). Índia, Sudão, Brasil e Quênia são os quatro países que concentram 68% dos casos de LV em nível mundial (OPAS, 2024b).

Há registro de coinfecção *Leishmania*-HIV em 42 países, o que torna a leishmaniose uma doença ainda mais complexa, visto que gera dificuldade no manejo clínico e terapêutico (OPAS, 2024b).

O diagnóstico precoce e tratamento adequado são fundamentais para prevenir complicações que podem ser causadas pelas formas cutânea e mucosa e diminuir a mortalidade por LV. Quando o paciente tem um diagnóstico correto, consegue-se estabelecer um tratamento específico, limitando a evolução da doença, com o alívio dos sinais e sintomas e, ainda, melhora da qualidade de vida (Brasil, 2017; OPAS, 2024b; Volpedo *et al.*, 2021).

2.1 Leishmaniose visceral

A LV é uma doença parasitária e sistêmica que afeta principalmente crianças menores de cinco anos e adultos maiores de 50 anos, bem como pessoas com comorbidades e condições que suprimem a imunidade, como o HIV/Aids (OPAS, 2024c). Conhecida também como calazar (ou *Kala-azar*), essa parasitose pode causar alta letalidade se não tratada, devido aos seus efeitos sistêmicos (Burza; Croft; Boelaert, 2018). No Brasil, a LV é causada pelo protozoário *Leishmania infantum* (Nicolle, 1908) e transmitida principalmente por flebotomíneos fêmeas da espécie *Lutzomyia longipalpis* (Lutz; Neiva, 1912) (Brasil, 2017; Ready, 2014). No entanto, a espécie *Lu. cruzi* (Mangabeira Filho, 1938) também é considerada como vetor na região Centro-Oeste do Brasil (Almeida *et al.*, 2015; Andrade-Filho *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 1998).

Acredita-se que o primeiro relato de LV nas Américas e no Brasil foi o de Migone, em 1913, em que foi detectado formas amastigotas de *Leishmania* em um

indivíduo no Paraguai que havia trabalhado na construção da ferrovia São Paulo-Corumbá, no Mato Grosso do Sul, Brasil (Brasil, 2017; Lainson, 2010; Migone, 1913).

As espécies de *Leishmania* possuem duas formas morfológicas: promastigotas e amastigotas. As promastigotas são encontradas nos flebotomíneos que atuam como hospedeiros invertebrados (vetores). As amastigotas são encontradas nos hospedeiros vertebrados (Brasil, 2014; Burza; Croft; Boelaert, 2018). Algumas espécies de animais podem atuar como reservatório no ciclo da LV, como o cão doméstico [*Canis familiaris* (Linnaeus, 1758)] no ambiente urbano e raposas e marsupiais no ambiente silvestre (Lainson et al, 1987; Brasil, 2014). Gatos domésticos também são encontrados infectados por *Leishmania infantum* (Silva et al., 2010; Sousa et al., 2019).

O inseto denominado flebotomíneo responsável pela transmissão da LV, é conhecido popularmente como mosquito palha, tatuquira ou birigui. A espécie do vetor da LV no Brasil, *Lu. longipalpis*, apresenta uma grande adaptação ao ambiente urbano, tipos de vegetação, clima e fontes de alimentação (Brasil, 2014; Costa et al., 2013; Afonso et al., 2017). Esse vetor pode ser encontrado no interior dos domicílios, peridomicílios e em abrigos de animais domésticos, sendo que seu ciclo biológico ocorre no ambiente terrestre com quatro fases de desenvolvimento: ovo, larva (quatro estádios), pupa e adultos (Brasil, 2014; Costa et al., 2013). Locais que apresentem substrato úmido no solo e com alto teor de matéria orgânica, são os escolhidos pelas fêmeas, após a cópula, para postura de ovos, no intuito de garantir a alimentação das larvas (Brasil, 2014). As fêmeas são hematófagas obrigatórias e a atividade dos flebotomíneos é crepuscular e noturna (Brasil, 2014).

Os primeiros sinais clínicos e sintomas descritos em pacientes com LV são febre, hepatoesplenomegalia, perda de peso e baixos níveis de eritrócitos e leucócitos, bem como plaquetas. Em casos mais graves, observa-se edema, hemorragias, icterícia e desnutrição (Brasil, 2014; Burza; Croft; Boelaert, 2018). O óbito geralmente é determinado por sepse devido a infecção secundária, sangramento excessivo por perda de plaquetas, anemia grave e rápida perda de peso (Brasil, 2014; Volpedo et al., 2021).

O diagnóstico de LV pode ser baseado no critério-clínico epidemiológico ou laboratorial. O exame parasitológico permite a identificação de formas amastigotas do parasito, em material biológico obtido, preferencialmente, da medula óssea, linfonodo

ou baço (Brasil, 2014; Brasil, 2023). A punção aspirativa do baço oferece maior sensibilidade (90-95%) para demonstração do parasito. A punção aspirativa da medula óssea é recomendada por ser um procedimento mais seguro (Brasil, 2014; Brasil, 2023). Outros testes diagnósticos são utilizados, entre eles, os testes rápidos imunocromatográficos, Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), Ensaio imunoenzimático (ELISA) e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR - Polymerase Chain Reaction (Romero e Boelaert, 2010; Brasil, 2014; Brasil, 2023).

Em relação ao tratamento para LV, no Brasil, os medicamentos utilizados são o antimoniato pentavalente e a anfotericina B. No entanto, para se fazer a escolha de qual medicamento será utilizado, deve ser levado em consideração a faixa etária, presença de gravidez e comorbidades do indivíduo. Para gestantes, pacientes que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes, a anfotericina B lipossomal é a única opção no tratamento (Brasil, 2011; Brasil, 2024). O uso sequencial de anfotericina B após antimoniato pode causar efeitos colaterais graves, como toxicidade hepática, cardíaca e renal (Brasil, 2011; Brasil, 2024; Volpedo *et al.*, 2021).

As formas de prevenção e controle da LV incluem diagnóstico precoce e tratamento de casos humanos, triagem e eutanásia de cães soropositivos, controle vetorial e educação em saúde (Brasil, 2014). Uma alternativa para o controle da LV seria o uso de coleiras impregnadas de deltametrina em cães domésticos não reagentes para *Leishmania* sp. ou em tratamento para reduzir contato com flebótomos e o risco de infecção (Kazimoto *et al.*, 2018, Alves *et al.*, 2020).

2.2 Epidemiologia da LV

Foram registrados 73.092 novos casos de LV na região das Américas entre 2001 e 2023, com média anual de 3.178 casos (OPAS, 2024a). Em 2023, houve uma tendência de crescimento de casos na Argentina (65%) e no Paraguai (68%) e redução no Brasil, Colômbia e Venezuela. No entanto, observa-se uma expansão da doença dentre os países e nas áreas de fronteira internacional no Cone Sul (OPAS, 2024a).

O Brasil é o país que continua a apresentar maior carga de LV das Américas, notificando 91% (1.461/1.604) dos casos registrados em 2023 para a região (OPAS, 2024a). Entre 2007 e 2024 foram registrados 56.878 casos de LV no país, sendo

30.361 notificações na região Nordeste, 10.875 na Sudeste, 10.455 na Norte, 5.003 na Centro-Oeste e 184 no Sul (Brasil, 2024b). O coeficiente de incidência de LV em 2022 foi de 0,83 por 100.000 habitantes no Brasil, a taxa de letalidade atingiu 11% no mesmo ano e 173 óbitos de LV foram registrados no país em 2022 (Brasil, 2024c, Brasil, 2024d, Brasil, 2024e).

Em relação aos fatores associados a infecção por *L. infantum* em humanos nas Américas, uma revisão sistemática e meta-análise conduzida entre 1980 e 2011, encontrou que o sexo masculino foi associado à LV em estudos que usaram o teste cutâneo de *Leishmania* para diagnóstico, bem como naqueles cujo desfecho foi a doença clínica. No entanto, o oposto ocorreu quando o diagnóstico sorológico foi aplicado. Indivíduos mais jovens apresentaram menor frequência de infecção em comparação aos adultos, porém foram mais propensos à doença. Embora com diferentes níveis de evidência e de heterogeneidade, a presença de cães no domicílio, maior soropositividade canina em áreas próximas, menor status socioeconômico e áreas com alta cobertura de vegetação foram fatores associados à infecção por *L. infantum* (Belo *et al.*, 2013).

Uma revisão sistemática foi conduzida com objetivo de descrever os fatores associados à ocorrência de epidemias de LV em humanos em áreas urbanas no Brasil, entre 1980 e 2019. Os resultados mostraram que os fatores climáticos, ambientais e indicadores de estrutura social urbana foram descritos como influenciadores dos surtos de LV nas regiões Norte e Nordeste do país. Sexo masculino e idade foram relacionadas a uma maior chance de desenvolver LV nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste. Indicadores relacionados aos vetores mostraram correlação positiva com a incidência de LV em estudos na região Nordeste. Nas regiões Sudeste e Nordeste, estudos revelaram que a presença de cães apresentou correlação positiva com LV (Cruz *et al.*, 2021).

O estudo publicado em 2013 por Belo e colaboradores, foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise e meta-regressão dos fatores associados à LV nas Américas, entre 2011 e 2024 (Duarte *et al.*, 2025). Semelhante aos resultados encontrados por outros autores, homens e crianças apresentaram uma incidência maior de LV sintomática. Além disso, baixas condições socioeconômicas e de vida, bem como a ocorrência anterior de LV humana e canina, foram contribuintes significativos para manutenção da doença. No entanto, houve uma falta de evidências

suficientes para alegar que a presença de cães ou aves nas casas eleva o risco de LV (Duarte *et al.*, 2025). De acordo com os autores, atualizar os fatores associados à LV humana é essencial para elaborar estratégias de prevenção e controle mais eficazes e reduzir o impacto da doença em populações vulneráveis (Duarte *et al.*, 2025).

As maiores taxas de mortalidade por LV no país são observadas em homens, crianças de 1 ano e moradores da região Nordeste. Já as maiores taxas de letalidade são observadas em homens, idosos de 70 anos e moradores da região Sul do Brasil (Martins-Melo *et al.*, 2014).

Uma revisão sistemática analisou estudos conduzidos na América Latina, sobre os potenciais preditores de prognóstico adverso e óbito por LV. Os preditores mais fortes identificados foram: icterícia, trombocitopenia, hemorragia, coinfeção por HIV, diarreia, idade <5 e idade >40–50 anos, neutropenia grave, dispneia e infecções bacterianas. Edema e baixa concentração de hemoglobina também foram associados a resultados desfavoráveis (Belo *et al.*, 2014).

Coorte histórica conduzida com 18.501 casos de LV notificados ao SINAN no Brasil, entre 2007 e 2011, mostrou que os fatores associados ao óbito por LV foram: sangramento, esplenomegalia, edema, fraqueza, icterícia, coinfeção *Leishmania*–HIV, infecção bacteriana, e idade ($\leq 0,5$ anos, $> 0,5$ e ≤ 1 , > 19 e ≤ 50 , > 50 e < 65 , ≥ 65) (Coura-Vital *et al.*, 2014).

Baixa escolaridade, indisponibilidade de leitos de emergência e profissionais de saúde podem estar relacionados ao risco de morte por LV. Sugere-se então a influência prejudicial de condições de acesso limitado aos serviços de saúde pública. Portanto, um fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil como um todo e com parte dos recursos direcionada para capacitação dos profissionais de saúde, incluindo serviços e profissionais, pode auxiliar no controle de mortalidade e letalidade pela LV no país (Cota *et al.*, 2021).

A LV é uma doença zoonótica primariamente rural, mas desde o início da década de 1980, tem apresentado um caráter urbano, espalhando-se para as áreas metropolitanas de grandes e médias cidades, incluindo capitais, ocorrendo em todas as regiões geográficas do Brasil (Harhay *et al.*, 2011; Vilela *et al.*, 2011; Melo *et al.*, 2023). Alguns fatores podem ter contribuído com a dispersão da LV no Brasil, como baixa renda, baixo nível educacional, moradia precária, baixa condição de saneamento ambiental, adaptação do vetor, movimentos migratórios, desmatamento,

urbanização e áreas com intensa ação antrópica (Falcão de Oliveira *et al.*, 2020; Harhay *et al.*, 2011; Nina *et al.*, 2023).

Entre 1990 e 2016, observou-se um aumento da carga de LV no Brasil, e esse aumento pode estar associado às dificuldades em controlar a transmissão da doença (Bezerra *et al.*, 2018). No período de 2001 a 2020, verificou-se que o número de municípios que notificaram casos de LV aumentou, demonstrando a expansão territorial da doença no Brasil (Melo *et al.*, 2023).

2.3 Incidência e mortalidade por LV no Tocantins

Tocantins é o mais novo dos 26 estados do Brasil e possui características que propiciam a ocorrência de LV, como o bioma Cerrado que abrange 88% do seu território e 12% do bioma Amazônia. Nesses biomas é descrito que o vetor da LV, *Lutzomyia longipalpis* é encontrado com grande abundância (Afonso *et al.*, 2017; Reis *et al.*, 2019). Além disso, entre 2007 e 2014, áreas desmatadas no estado apresentaram correlação positiva com casos humanos e maiores taxas de incidência de LV (Afonso *et al.*, 2017). No mesmo estudo, foi identificada uma correlação positiva significativa de casos humanos (2000-2015) e área com influência urbana, floresta ombrófila e áreas de tensão ecológica (Afonso *et al.*, 2017).

Do total de casos registrados na região Norte do Brasil entre 2007 e 2024, 46% (4.831/10.455) foram notificados no estado do Tocantins (TO), demonstrando a importância do estado na ocorrência de LV nessa região brasileira (Brasil, 2025a). Foram notificados 303 óbitos por LV no Tocantins entre 2000 e 2022 (Brasil, 2024c). A taxa de letalidade variou de 1,6% em 2000 a 7% em 2022, com pico de 13% em 2004 nessa unidade federativa (Brasil, 2024d).

O Tocantins apresentou municípios com alta taxa de mortalidade em um estudo que avaliou municípios brasileiros utilizando dados do *Global Burden of Disease* (GBD), para o período de 2001 a 2018. Esses dados podem estar associados às mudanças ambientais, como agricultura e desmatamento próximo aos centros urbanos, além de atividades de mineração e processos migratórios (Vieira-Duarte *et al.*, 2024).

Na estratificação de risco da LV por município de infecção no Brasil no triênio 2021 a 2023, os municípios Couto Magalhães, Carmolândia e Araguaína foram classificados como “transmissão muito intensa” no Tocantins. Outros nove municípios

do estado foram classificados como “transmissão intensa” no mesmo triênio, incluindo a capital (Palmas). Sendo eles ordenados pelo valor do índice composto da LV (ICLV): Monte Santo do Tocantins, Aragominas, Palmas, Presidente Kennedy, Chapada da Natividade, Pau D'Arco, Porto Nacional, Ponte Alta do Tocantins, Ananás (Brasil, 2024e).

Um estudo que analisou a dinâmica da distribuição espaço-temporal da LV no Brasil no período de 2007 a 2020, destacou que na região Norte do país foram encontrados municípios com incidência maior ou igual a 50 casos/100.000 habitantes, incluindo Carmolândia no Tocantins. Na análise da distribuição do Índice Composto da Leishmaniose Visceral (ICLV) do estudo, Palmas foi uma das capitais classificadas com risco intenso nos triênios 2010-2012 e 2018-2020 (Nina *et al.*, 2023).

Portanto, nota-se que o Tocantins apresenta fatores que favorecem a ocorrência da LV como mudanças ambientais devido às atividades agrícolas e à construção de usinas hidrelétricas (Afonso *et al.*, 2017). Sendo assim, constatou-se a necessidade de mais estudos no estado para a compreensão dos padrões encontrados na transmissão da LV, além da identificação de áreas prioritárias para o estabelecimento de medidas de controle e prevenção dessa enfermidade.

2.4 Análise espacial, espaço-temporal e temporal para estudo da LV

Ao se analisar a distribuição espacial de uma enfermidade por meio de técnicas de geoprocessamento, é possível monitorar áreas com importância epidemiológica, além de se conseguir orientação adequada para medidas de prevenção, controle e vigilância, que servem como uma ferramenta para tomada de decisão confiável, garantindo que os recursos sejam otimizados (Marchi *et al.*, 2019; Freitas *et al.*, 2024). Este campo de estudo se concentra em entender os padrões de agrupamento geográfico, bem como os fatores que influenciam a ocorrência da doença (Freitas *et al.*, 2024).

Variadas ferramentas de análise espacial e espaço-temporal são utilizadas para analisar diferentes variáveis de ocorrência de eventos relacionados à saúde, especialmente à LV, indicando áreas prioritárias e guiando intervenções. Entre elas pode-se citar estudos que analisaram os padrões espaciais e os determinantes socioeconômicos e ambientais da leishmaniose visceral canina (LVC) (Freitas *et al.*, 2024); a relação espacial entre bioma e risco de LV, e a influência ambiental ao vetor

e na paisagem local (Machado et al., 2020); a distribuição espacial da infecção por *L. infantum* entre cães (Silva et al., 2023); a distribuição espacial e espaço-temporal dos padrões endêmicos e epidêmicos na ocorrência de LV (Cruz et al., 2022), LV humana correlacionada com a soropositividade da LV canina (Luz et al., 2021) e identificação de áreas prioritárias para vigilância e controle da LV (Barbosa et al., 2014).

Alguns estudos conduzidos no Brasil utilizaram a metodologia de análise espacial e/ou espaço-temporal para aspectos da LV. Um estudo realizado nos municípios brasileiros, entre 2001 e 2018, investigou a distribuição da mortalidade por LV no país e identificou áreas de alta prioridade e alto risco para estratégias de intervenção. Índice de Moran Global e análise de Moran local (*Local Indicator of Spatial Association* - LISA) foram utilizados. Como resultado, foi observado que as maiores taxas de mortalidade e *clusters* foram em municípios localizados na região Nordeste e nos estados de Tocantins e Roraima (região Norte), Mato Grosso do Sul (região Centro-Oeste) e Minas Gerais (região Sudeste). Houve um aumento no número de municípios classificados como alta prioridade do primeiro triênio (n = 434) para o último triênio (n = 644), de acordo com o LISA. A análise espaço-temporal identificou 21 clusters de alto risco para mortalidade por LV (Vieira-Duarte et al., 2024).

Na Bahia, um estudo investigou e comparou padrões espaço-temporais de LT e LV de 2007 a 2020, e suas correlações com fatores extrínsecos. As ferramentas de análises univariadas de Moran I para identificar pontos da incidência de cada doença, e análises bivariadas de Moran I para identificar associações locais entre a incidência logarítmica de LV e LT, foram utilizadas. Observou-se que a incidência de LT e LV em humanos apresentou diferentes padrões de dispersão espacial, influenciados por fatores ambientais, climáticos e socioeconômicos. A LV foi positivamente relacionada à cobertura de cerrado na análise espacial local. Foram identificadas áreas com predominância de casos de LT e LV e os fatores que influenciam sua incidência, destacando áreas de risco que poderiam ser priorizadas para campanhas de vigilância epidemiológica e prevenção (Sevá et al., 2023).

O estudo do comportamento de uma doença ao longo do tempo tem como objetivo identificar os períodos de maior risco para sua ocorrência, visando ações de prevenção e detecção precoce. Os resultados podem revelar, além de flutuações aleatórias, tendências históricas ou seculares, variações cíclicas não sazonais, variações sazonais e alterações irregulares (Medronho, 2011).

De acordo com Alonso e McCormick (2012), as séries temporais podem ser analisadas a partir de três componentes principais: tendência, sazonalidade e anomalias. A sazonalidade avalia os padrões e períodos específicos em que certos eventos, como epidemias, tendem a ocorrer de forma recorrente ao longo do tempo. Esse componente das séries temporais ajuda a identificar variações que se repetem em intervalos regulares, como estações do ano ou meses específicos. No caso das epidemias, a sazonalidade pode revelar tendências relacionadas a fatores climáticos, comportamentais ou ambientais, que influenciam o aumento ou diminuição da incidência da doença em determinados períodos. Já as anomalias são identificadas com base nas tendências e variações sazonais, indicando um aumento inesperado de morbidade e mortalidade em comparação aos valores previstos.

Um estudo investigou a tendência temporal para a letalidade dos casos de LV notificados no Brasil de 2007 a 2017. Foi utilizada uma função de suavização na variável ano, por meio de um Generalized Additive Models (GAM). A função de suavização do modelo GAM mostrou uma tendência linear e crescente para a letalidade ao longo do tempo, com um aumento médio anual da letalidade de 4% (Cota *et al.*, 2021).

Portanto, estudos que avaliem a distribuição espacial, espaço-temporal e temporal de LV são necessários para se entender a ocorrência da doença em uma localidade, no intuito de auxiliar na criação de medidas profiláticas eficazes no combate a LV no Brasil e em especial no Tocantins.

3 JUSTIFICATIVA

A LV é uma DTN de grande importância no contexto de saúde pública. Possui alta letalidade e tem demonstrado rápida expansão e urbanização. A doença é bem distribuída no Brasil, tendo o maior número de casos nos estados pertencentes, principalmente, à região nordeste. Entretanto, no período de 2007 a 2014, a Região Norte ultrapassou a Nordeste devido ao elevado número de casos notificados no estado do Tocantins (Reis *et al.*, 2019),

O Tocantins é o estado mais novo da federação, criado em 1988. Possui 139 municípios e, sua capital, Palmas, foi construída no centro geográfico do estado. Concentra grande economia, desde à época da construção da capital até os dias atuais, devido ao potencial agropecuário e a presença da importante rodovia BR-153 (Belém-Brasília) que o atravessa.

A emancipação do Tocantins atraiu grande fluxo migratório de pessoas de todas as regiões do país e com isso, promoveu a expansão dos centros urbanos, uso do solo e desmatamento sem um planejamento adequado. Sabe-se que tais situações, quando somadas ao tipo de vegetação, fatores climáticos, sociais e econômicos devem ser considerados no contexto da LV (Reis *et al.*, 2019).

A taxa de mortalidade acumulada da doença no estado do Tocantins, entre 2001 e 2015, foi a maior do país (1,43/100,000hab) (Nunes *et al.*, 2020). Já Oliveira e colaboradores (2020) observaram um coeficiente de letalidade de 4,8% no Tocantins no período de 2007 a 2017. Estudos realizados por Toledo e colaboradores (2017) citam 1.096 casos de LV notificados em Araguaína, município do Tocantins, no período de 2007 a 2012 e observaram um grande aglomerado de casos na área urbana central e outros aglomerados menores nas áreas periféricas.

Os expostos acima demonstram a necessidade de realização de ações efetivas relacionadas ao controle e prevenção da doença no Tocantins. Além disso, sabe-se que a mortalidade por LV pode ser evitável, uma vez que pode ser associada à desnutrição, diagnóstico tardio e inadequadas condições de vida, consequentemente, os resultados desta pesquisa podem ressaltar a necessidade dos esforços pelo poder público em melhorar essas condições sociais e atenção à saúde da população. Com isso, entende-se a relevância em analisar os dados epidemiológicos disponíveis

sobre a LV no Tocantins, a fim de caracterizar áreas de risco e demonstrar como a doença e mortalidade se comportaram no estado ao longo da série histórica.

Este trabalho se destaca por seu caráter inovador e abrangente ao integrar análises espaciais, espaço-temporais e temporais das taxas de incidência e mortalidade por LV em um estado endêmico como o Tocantins. Ao utilizar métodos estatísticos avançados, como regressão logística multinível e varreduras espaço-temporais, em uma série histórica extensa (2000 a 2022), o estudo oferece uma compreensão aprofundada da dinâmica da doença no território. Diferencia-se ainda por identificar padrões sazonais, áreas de maior risco e fatores prognósticos associados ao óbito, o que permite subsidiar políticas públicas mais direcionadas e eficazes. Ao propor estratégias territorializadas e voltadas a grupos vulneráveis, com foco na vigilância, prevenção e atenção à saúde, a pesquisa contribui de forma concreta para o enfrentamento da LV e para a redução de sua carga sobre a população tocantinense.

4 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo geral, analisar a distribuição espacial, espaço-temporal e temporal das taxas de incidência e mortalidade por LV no Tocantins, bem como conhecer os fatores prognósticos associados ao óbito pela doença.

4.1 Objetivos específicos

Capítulo I

- Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos de LV no Tocantins entre os anos de 2000 e 2022;
- Analisar a distribuição espacial e espaço-temporal das taxas de incidência de LV no Tocantins, por município, entre os anos de 2000 e 2022.

Capítulo II

- Analisar a tendência temporal das taxas de incidência de LV, por região de saúde do Tocantins, entre 2000 e 2022
- Investigar a tendência sazonal das taxas de incidência de LV, por região de saúde do Tocantins, entre 2000 e 2022.

Capítulo III

- Avaliar a distribuição espacial das taxas de mortalidade da LV no Tocantins, entre os anos de 2010 e 2019;
- Descrever a distribuição espaço-temporal das taxas de mortalidade da LV no Tocantins, entre os anos de 2010 e 2019;
- Analisar os fatores prognósticos associados ao óbito por LV no Tocantins, entre 2010 e 2019;

5 MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizados três estudos sobre a LV no Tocantins, em diferentes períodos. O primeiro trata-se de um estudo ecológico da distribuição espacial e espaço-temporal das taxas de incidência da LV, por município, entre os anos de 2000 e 2022. O segundo estudo possui o mesmo recorte temporal do anterior, porém, faz uma análise temporal sazonal e GAM temporal das taxas de incidência mensais da LV, por região de saúde. O terceiro é um estudo misto, ecológico e coorte histórica retrospectiva dos casos incidentes, que investiga a distribuição espacial e espaço-temporal das taxas de mortalidade e os fatores associados ao óbito por LV, por municípios do Tocantins, entre os anos de 2010 e 2019.

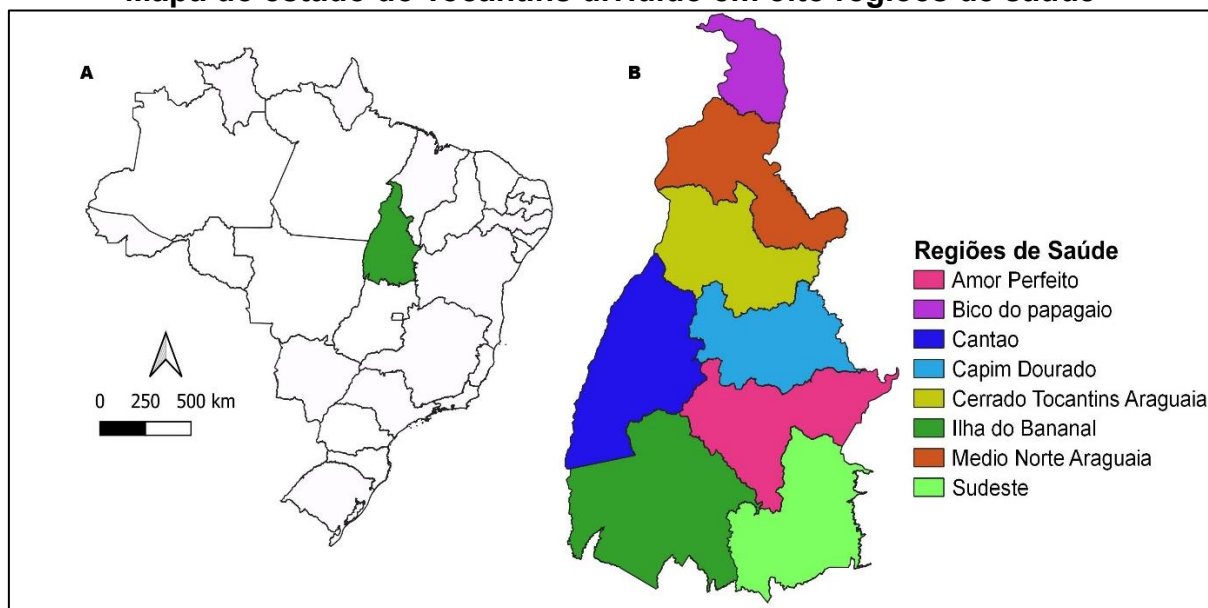
5.1 Área de estudo

O estado do Tocantins está localizado na região norte do Brasil (Fig. 1A). Possui cento e trinta e nove municípios, divididos em oito regiões de saúde, cuja finalidade é integrar a organização, o planejamento e a execução de ações e serviços de saúde, conforme Decreto n.º 7.508/2011 (Brasil, 2011).

As regiões de saúde do Tocantins são: Amor Perfeito (13 municípios), Bico do Papagaio (24), Cantão (15), Capim Dourado (14), Cerrado Tocantins Araguaia (23), Ilha do Bananal (18), Médio Norte Araguaia (17) e Sudeste (15) (Fig. 1B).

Tais regiões são heterogêneas quanto ao tamanho populacional e número de municípios. A região Sudeste possui a menor média populacional (5.842 ± 5.009) enquanto a maior pertence à região Capim Dourado (26.836 ± 79.530) (Tabela 1). Em relação ao número de municípios, Amor perfeito possui o menor ($n=13$) e o maior ocorre na região Bico do Papagaio ($n=24$).

Figura 1 - A) Mapa do Brasil com destaque para o estado do Tocantins. B) Mapa do estado do Tocantins dividido em oito regiões de saúde



Fonte: IBGE (2022) e SES/TO (2015) – Adaptado pela autora

Tabela 1 - Características das regiões de saúde do Tocantins

Região de Saúde	Média populacional* ±dp	População (Mín-Máx)**	Nº de municípios
Amor Perfeito	9.038 ± 16.776	(1.164-64.418)	13
Bico do Papagaio	8.205 ± 7.188	(1.961-31.918)	24
Cantão	8.450 ± 12.589	(1.501-52.360)	15
Capim Dourado	26.836 ± 79.530	(1.783-302.692)	14
Cerrado Tocantins Araguaia	6.569 ± 7.860	(1.874-34.233)	23
Ilha do Bananal	9.857 ± 19.229	(1.470-85.125)	18
Médio Norte Araguaia	16.376 ± 40.043	(2.201-171.301)	17
Sudeste	5.842 ± 5.009	(1.626-17.739)	15
TOTAL	10.873 ± 30.440	(1.164-302.692)	139

dp: desvio padrão

*Média da população por região de saúde, entre 2000 e 2022. Base populacional: censo 2022 (IBGE).

**População mínima e máxima por município, entre todos os municípios que compõem cada região de saúde.

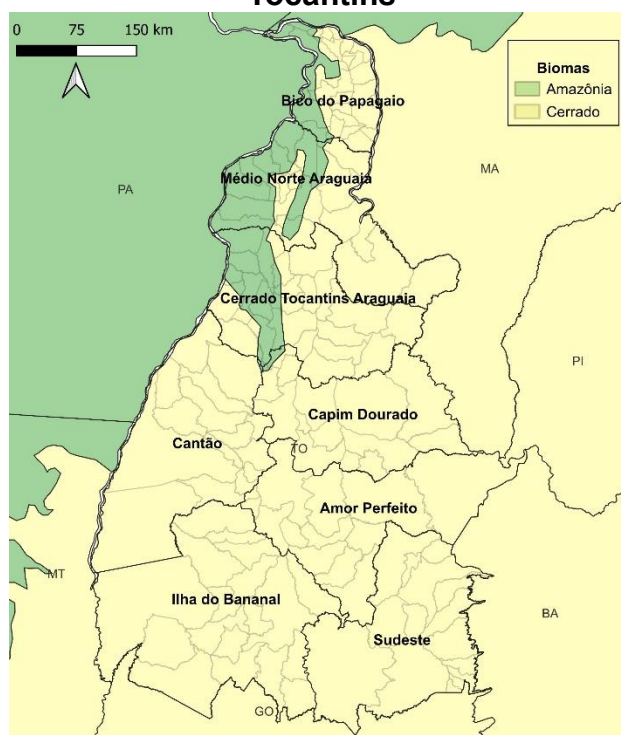
Fonte: IBGE (2022) e SES/TO (2015)

O Tocantins possui extensão territorial de 277.423,627 km², população de 1.511.459 habitantes, renda mensal per capita de R\$1.060 reais e um índice de desenvolvimento humano (IDH) de 0,699, que ocupa a 14^a posição no ranking do país (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE], 2022).

Embora pertença formalmente à região Norte, o Tocantins encontra-se na zona de transição geográfica entre o cerrado e a floresta amazônica (Fig. 2). O bioma

Amazônia ocupa cerca de 9% do território do estado, o restante (91%) é ocupado pelo bioma Cerrado. Ao norte do estado, está o bioma Cerrado-Amazônia, que anteriormente, era considerada uma zona de transição entre as florestas úmidas da bacia amazônica e as terras semiáridas do nordeste brasileiro, mas, atualmente, há propostas para que seja incluída como área de transição entre as florestas úmidas e o cerrado (Silva, 2007).

Figura 2 - Biomas Amazônia e Cerrado presentes nas regiões de saúde do Tocantins



Fonte: IBGE (2022) e SES/TO (2015) – Adaptado pela autora

O Tocantins está sob domínio do clima tropical semiúmido, predominante na região central do Brasil, caracterizado por ocorrer um período estacional seco e outro chuvoso (Collicchio et al., 2022). Apresenta normalmente uma estação com estiagem de cerca de quatro a cinco meses (maio a setembro), e a ocorrência de chuvas concentradas no verão (outubro a abril).

O território tocantinense possui valores médios anuais de chuva entre 1250 e 2050 mm. A maior parte do estado recebe valores médios anuais entre 1650 e 1850 mm. Já as porções centro-leste, sudeste e sul, possuem valores inferiores a 1650 mm. Possui uma média geral de temperatura do ar de 24,9°C. Os meses mais quentes são agosto, setembro e outubro, com valores médios respectivos de 26,6°C; 27,7°C e

26,4°C. Já os meses com temperaturas menores são janeiro (23,9°C), fevereiro (23,9°C) e março (24°C) (Roldão; Ferreira, 2019).

Mais da metade do território do Tocantins (50,25%) são áreas de preservação, unidades de conservação e bacias hídricas, onde se incluem santuários naturais como a Ilha do Bananal, considerada a maior ilha fluvial do mundo e os parques estaduais do Cantão, do Jalapão, do Lajeado e o Monumento Nacional das Árvores Fossilizadas, entre outros (Tocantins, 2025).

5.2 Fonte de dados

Os dados sobre a LV no Tocantins foram obtidos através de microdados do SINAN – versão TABWIN. Os dados fornecidos são registrados a partir da suspeita clínica da LV e adicionados na ficha de investigação individual para LV (Anexo). Esta possui campos a serem preenchidos como a unidade de saúde notificadora, endereço de residência do paciente, idade, sexo, escolaridade, ocupação, data de início dos sintomas, data de notificação e manifestações clínicas. Durante o acompanhamento do paciente, outros dados são acrescentados, como os resultados de exames laboratoriais, data de início e fármacos utilizados no tratamento e a evolução do caso.

5.3 Dados Secundários da população

Os dados da população por município e área de saúde foram obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), por meio do censo demográfico de 2010 para a análise do terceiro capítulo e censo 2022 para as análises dos capítulos I e II, além das estimativas populacionais dos demais anos.

5.4 Aspectos Éticos

Este estudo utiliza dados secundários e todas as informações são de domínio público, sem identificação dos participantes, e dados agregados por município. Sendo assim, não houve necessidade de ser submetido a Comitê de Ética em Pesquisa conforme Resolução no 510, de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde.

6 PRODUTOS DA TESE

A partir dos dados notificados de LV e da população residente no Tocantins, foram realizados três estudos que estão descritos nos capítulos I, II e III.

Capítulo I: Estudo ecológico da distribuição espacial, espaço-temporal e temporal das taxas de incidência da LV no Tocantins, entre os anos de 2000 e 2022. Foram realizadas análises de Moran Global, Moran Local, Varredura espaço-temporal e Elipse de Distribuição Direcional das médias das taxas de incidência por município, em cinco quadriênios e um triênio.

Capítulo II: Estudo ecológico com taxas de incidência mensais e anuais para as oito regiões de saúde do Tocantins, entre 2000 e 2022. Foi realizada análise temporal de sazonalidade e GAM temporal.

Capítulo III: Estudo ecológico e coorte histórica retrospectiva da distribuição espacial e espaço-temporal das taxas de mortalidade, por município e fatores associados aos óbitos por LV no Tocantins, entre os anos de 2010 e 2019. Foram realizadas análises de Moran Global, Moran Local e Varredura espaço-temporal das médias das taxas de mortalidade, em cinco biênios. Para os fatores associados ao óbito, realizou-se a regressão logística multinível, considerando as regiões de saúde como primeiro nível.

CAPÍTULO I – DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E ESPAÇO-TEMPORAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO TOCANTINS (2000-2022)

1 MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo ecológico com casos incidentes de LV no Tocantins, notificados por município de residência, entre os anos de 2000 e 2022. Foram calculadas taxas de incidência anuais, por município, e posteriormente, foram realizadas taxas de incidência média para seis períodos, sendo cinco quadriênios (2000-2003; 2004-2007; 2008-2011; 2012-2015; 2016-2019) e um triênio após início da COVID-19 (2020-2022).

1.1 Banco de dados

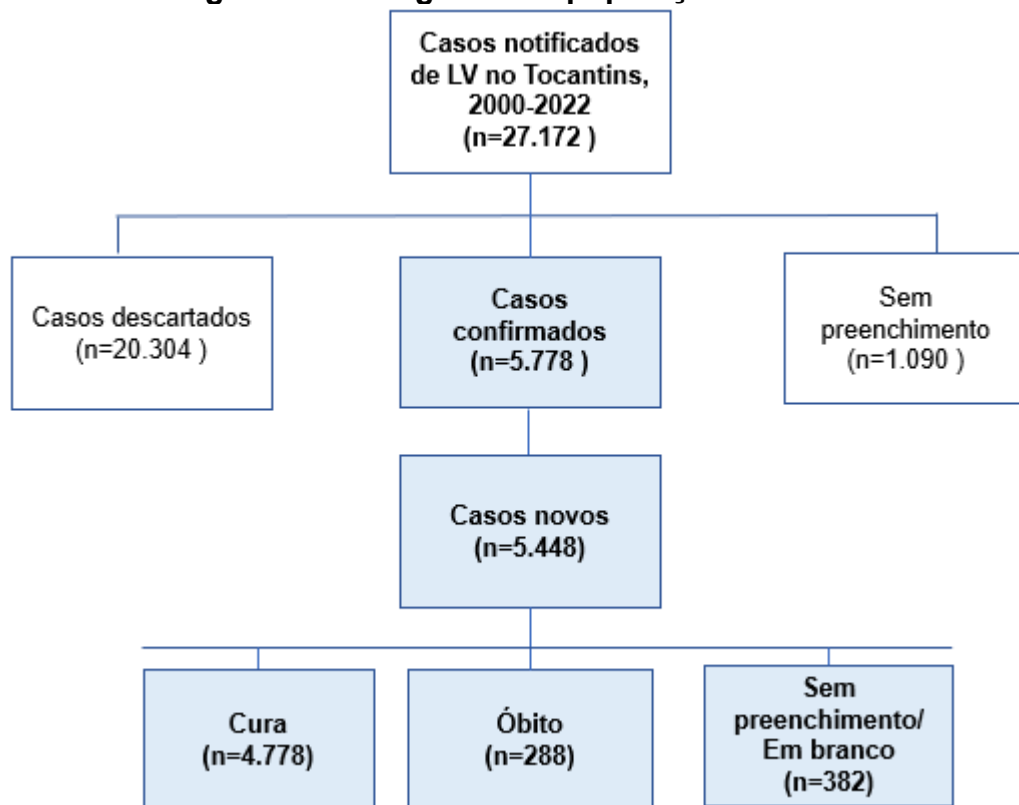
Durante o período analisado neste estudo, houve duas versões das Fichas de Notificação da LV disponibilizadas no SINAN: 2000-2006 e 2007-2022 (Anexos). Sendo assim, foi necessário criar um banco de dados único com as mesmas variáveis para análise. Para realizar a junção dos bancos de dados foi utilizado o programa Microsoft Office Excel 2013.

O banco da primeira versão tem algumas variáveis diferentes da segunda, como por exemplo, os tipos de “evolução da doença”. No primeiro banco considera-se apenas “cura”, “óbito” ou “ignorado”. Já para o segundo banco existem outras variáveis de desfecho como “abandono”, “óbito por outras causas” e “transferência”. A variável “tuberculose” não existe no segundo banco, mas sim, “outras infecções”. Sendo assim, foi utilizado dicionário das duas versões para conferir as variáveis e unificá-las ou excluí-las, caso não fosse relevante. Tanto a ficha de notificação quanto o dicionário de microdados estão disponíveis no site do SINAN para a versão a partir de 2007. Para a versão anterior foi solicitado via e-mail para o ministério da saúde, por meio do endereço eletrônico disponibilizado no site do SINAN.

1.2 População do Estudo

Entre 2000 e 2022, foram notificados no SINAN 27.172 casos suspeitos de LV no Tocantins (Fig. 1). Destes, foram confirmados para LV 5.778 casos (21,3%), foram descartados 20.304 (74,7%) e 1.090 (4,0%) estavam sem preenchimento da classificação final (confirmado ou descartado). Dos casos confirmados, optou-se por trabalhar apenas com os casos novos, uma vez que a incidência é o indicador mais sensível para entender a propagação e a distribuição temporal e espacial da doença (Last, 2001). Totalizou-se assim, um número amostral de 5.448 (94,2%) casos. Foram utilizados os dados por local de residência do paciente.

Figura 1 - Fluxograma da população estudada



1.3 Análise estatística

A análise descritiva dos dados foi realizada utilizando-se o pacote estatístico STATA versão 16.0 (StataCorp,2016) e o programa Microsoft Office Excel 365. Nesta etapa, extraiu-se as informações relevantes das variáveis, bem como, quantificou-se a variabilidade presente nos dados. Para apresentar estes resultados foram elaborados tabelas e gráficos.

Essa análise incluiu cálculos de frequência para as variáveis sociodemográficas, clínicas, laboratoriais, de diagnóstico e tipo de tratamento. Foram também calculadas as taxas de incidência anuais, de acordo com ano de notificação, para todo o estado, utilizando dados populacionais obtidos no IBGE, por meio do censo demográfico de 2022 e estimativas populacionais dos demais anos (IBGE, 2022).

1.4 Análise espacial e espaço-temporal

Optou-se por dividir o estudo em cinco quadriênios e um triênio, sendo eles: 2000-2003; 2004-2007; 2008-2011; 2012-2015; 2016-2019 e 2020-2022.

1.4.1 Taxas de incidência

Foram calculadas médias das taxas de incidência bruta de cada período, por município, identificado dentro da região de saúde do estado. Posteriormente, essas taxas de incidência média foram suavizadas pelo Método de Bayes Local.

A suavização foi realizada com o intuito de reduzir a flutuação aleatória e facilitar a posterior análise dos dados espaciais, visto que áreas com pequenas populações e poucos casos podem implicar grande variação em suas taxas.

Os cálculos da Suavização Espacial Bayesiana Empírica foram realizados por meio do software GeoDa versão 1.10 (ASU, GeoDa Center for Geospatial Analysis and Computation, Arizona, EUA). Para a plotação das taxas foi utilizado o Software Qgis versão 3.38 e os indicadores foram apresentados em 5 intervalos de classes iguais. As malhas territoriais para confecção dos mapas foram retiradas do site do IBGE.

1.4.2 Índice de Moran Global Univariado

Foi avaliada a possibilidade de autocorrelação espacial positiva ou negativa, por meio do Índice de Moran Global Univariado com as significâncias estatísticas identificadas por meio de simulações de Monte Carlo com 999 permutações (Anselin, 1995). Utilizou-se matriz de vizinhança de primeira ordem (*Queen*).

O índice de Moran Global analisa padrões espaciais de dados de área sobre as taxas de incidência para cada quadriênio/triênio, e os resultados são apresentados em um valor que varia de -1,0 até +1,0. O valor -1,0 indica autocorrelação espacial negativa (disperso), enquanto +1,0 indica uma autocorrelação espacial positiva (agrupado); um valor de 0,0 ou muito próximo de 0,0 refere-se a distribuições aleatórias (Moran, 1948).

1.4.3 Indicadores Locais de Associação Espacial

Para a identificação de diferentes padrões nas unidades de análise e que apresentem locais em que a dependência espacial seja mais pronunciada, é utilizado-se os Indicadores Locais de Associação Espacial – LISA (*Local Indicators of Spatial Association*). Esses indicadores foram utilizados para a identificação de aglomerados espaciais, sendo eles determinados para cada quadriênio/triênio. O Índice de Moran Local ou LISA apresenta um valor normalizado (valores dos atributos subtraídos de sua média e divididos pelo desvio-padrão) para cada área, permitindo a identificação de aglomerados de áreas com padrões de significância para a associação espacial. A análise LISA decompõe o valor do Índice Global de Moran, refletindo o valor da unidade de análise e se associado a seus vizinhos e mostra a presença ou ausência de valores positivos (Anselin, 1995).

Os resultados do LISA são apresentados em quatro quadrantes: áreas de maior prioridade com unidades adicionadas no Quadrante 1 - alta/alta (valores positivos, médias positivos); áreas de menor prioridade com unidades adicionadas no Quadrante 2 - baixa/baixa (valores negativos, médias negativos); áreas prioritárias intermediárias com unidades agregadas no Quadrante 3 - alta/baixa (valores positivos, médias negativos) e quadrante 4 - baixa/alta (valores negativos, médias negativos). As duas primeiras categorias representam áreas de concordância e as duas últimas áreas de transição (Anselin, 1995). As unidades sob análise no LISA com valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativo.

1.4.4 Análise de Varredura Espaço-Temporal

Para a análise de aglomerados de risco das taxas de incidência da LV, os *clusters* espaço-temporais foram estabelecidos a partir de dados anuais e por município, com a técnica de varredura espaço-temporal, considerando uma distribuição de probabilidade de *Poisson* e nível de significância de 5%. O Software utilizado foi o *Satscan* versão 9.4.4 (Kulldorff, 1997). Para comparar os diferentes municípios, por meio de simulações de Monte Carlo, foram calculados os valores de risco relativo (RR) de ocorrência de LV para cada *cluster* em relação às suas localidades vizinhas.

A estatística de varredura foi realizada para dois períodos: 2000-2010 e 2011-2022. Inicialmente foi realizado para o período todo, mas optou-se pela divisão, pois permite maior sensibilidade na detecção de *clusters* (Kulldorff, 1997). Ajustou-se a técnica para que não ocorresse sobreposição geográfica dos aglomerados, aglomerados de tamanho máximo igual a 50% da população exposta, conjuntos circulares e 999 replicações. Este modelo considera apenas o espaço em que os casos ocorreram (Abrams; Kleinman, 2007).

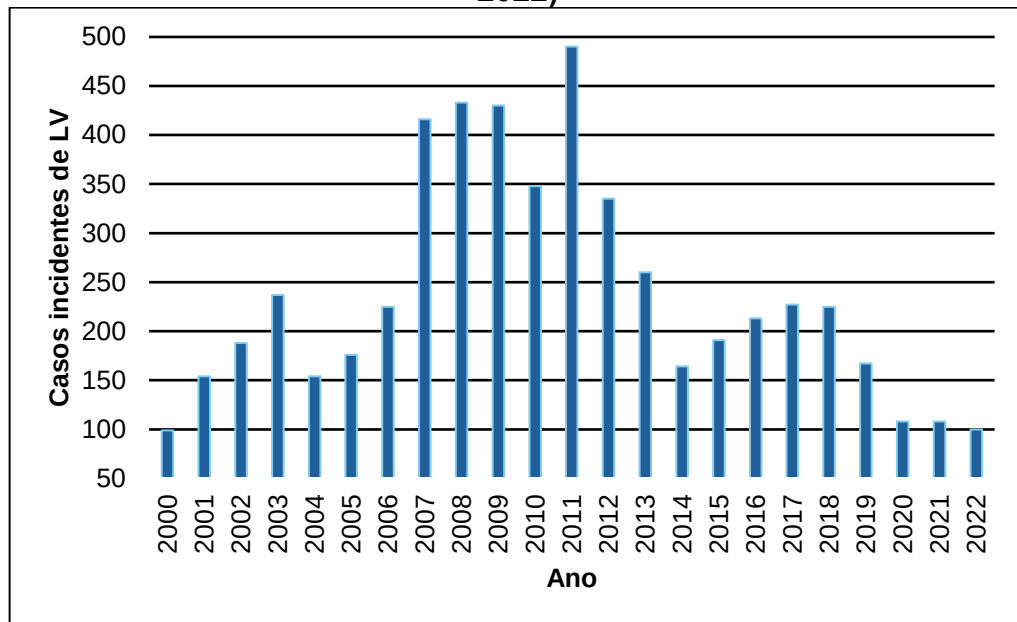
1.4.5 Elipse de Distribuição Direcional

A Elipse de Distribuição Direcional foi utilizada identificar a direção predominante, o padrão de dispersão e a concentração geográfica das taxas de incidência de LV e seu deslocamento (Câmara *et al.*, 2001). Para a aplicação da distribuição direcional foi utilizado o Software QGIS® versão 3.38. Foi construída a elipse de distribuição direcional em cada quadriênio/triênio, a fim de verificar as regiões e a direção de maior concentração das taxas de incidência da LV.

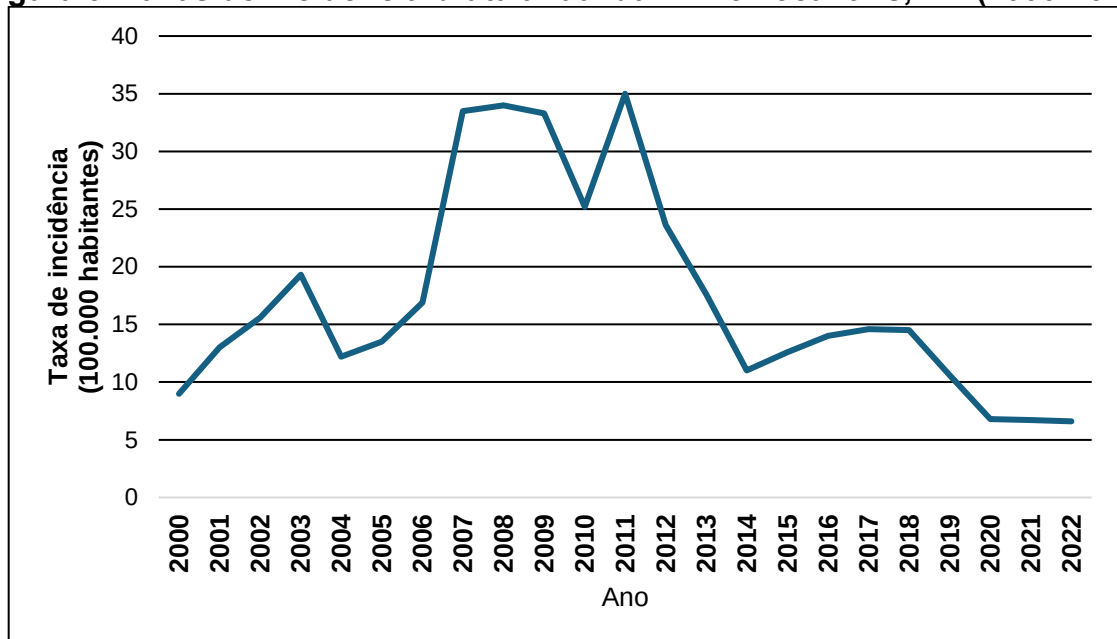
2 RESULTADOS

Entre os anos 2000 e 2022 foram confirmados no SINAN 5.448 casos incidentes de LV no Tocantins (Fig. 2).

Figura 2 - Distribuição dos casos incidentes de LV no Tocantins, BR (2000-2022)



A taxa de incidência média para todo o período foi de 17,4 casos/100.000 habitantes. Houve oscilações entre as taxas de incidência anuais, sendo crescente após 2004 e decrescente após 2012. A menor taxa de 6,6 casos/100.000 habitantes foi para o ano de 2022 e a maior com 35 casos/100.000 habitantes em 2011 (Fig. 3).

Figura 3 -Taxas de incidência bruta anual da LV no Tocantins, BR (2000-2022)

Em relação às variáveis sociodemográficas (Tabela 1), a LV acometeu mais o sexo masculino (59%), raça parda (77%), faixa etária entre 1 e 10 anos (54%), e pessoas com menor nível de escolaridade (36%).

Tabela 1 - Variáveis sociodemográficas dos casos incidentes de LV no Tocantins, BR (2000-2022)

Variável	Frequência (%)	Em Branco/ Ignorado
Sexo		
Feminino	2.212 (41%)	
Masculino	3.235 (59%)	
Idade		
Média $\pm$ dp	18,3 $\pm$ 20,3	
Mediana	8,0 (2,0 – 31,0)	
Máximo	94	
Mínimo	0,0	
Faixa etária (anos)		13 (0,2%)
≤ 1	941 (1,3%)	
> 1 e ≤ 10	2.007 (37%)	
> 10 e ≤ 20	556 (10%)	
> 20 e ≤ 40	1.047 (19,2%)	
> 40 e ≤ 60	624 (11,5%)	
> 60	260 (4,8%)	
Raça		287 (5,3%)
Parda	4.219 (77,4%)	
Branca	585 (10,7%)	
Preta	271 (5,0%)	
Amarela	57 (1,1%)	
Indígena	29 (0,5%)	

Escolaridade	496 (9,1%)
Analfabeto	87 (1,6%)
Ensino Fundamental	1.955 (35,9%)
Ensino Médio	895 (16,4%)
Ensino Superior	43 (0,8%)
Não se aplica*	1.972 (36,2%)

* Crianças menores de cinco anos ou em processo de alfabetização

Quanto aos sinais e sintomas, 94,7% dos casos apresentavam febre, seguido de fraqueza (79,4%), emagrecimento (67,5%), esplenomegalia (64,3%), hepatomegalia (55,3%). Cerca de 4% dos casos possuíam coinfeção pelo HIV (Tabela 2).

Tabela 2 - Manifestações clínicas dos casos incidentes de LV no Tocantins, BR (2000-2022)

Variável	Frequência (%)	Em Branco/ Ignorado
Febre		16 (0,3%)
Sim	5.137 (94,7%)	
Não	272 (5%)	
Fraqueza		47 (0,9%)
Sim	4.267 (79,4%)	
Não	1.059 (19,7%)	
Emagrecimento		37 (0,7%)
Sim	3.630 (67,5%)	
Não	1.707 (31,8%)	
Esplenomegalia		101 (1,9%)
Sim	3.485 (64,3%)	
Não	1.830 (33,8%)	
Hepatomegalia		113 (2,1%)
Sim	2.998 (55,3%)	
Não	2.306 (42,6%)	
Tosse		43 (0,8%)
Sim	2.453 (45,8%)	
Não	2.860 (53,4%)	
Edema		35 (0,8%)
Sim	680 (16,1%)	
Não	3.500 (83%)	
Icterícia		67 (1,6%)
Sim	650 (15,4%)	
Não	3.498 (83%)	
Processos infecciosos		223 (5,3%)
Sim	554 (13,1%)	
Não	3.438 (81,6%)	
Fenômenos hemorrágicos		62 (1,5%)
Sim	160 (3,8%)	
Não	3.993 (94,7%)	
Coinfeção pelo HIV		857 (16%)
Sim	222 (4,2%)	

Não 4.258 (79,8%)

Sobre o critério de confirmação, 90,6% dos casos tiveram confirmação laboratorial, representado por 67,9% de exames de reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e 18,9% ao parasitológico (Tabela 3). Sobre o protocolo terapêutico, receberam o *antimonial pentavalente* 72,4% dos casos. A *anfotericina b lipossomal* foi utilizada em 11,6% dos casos, enquanto a *anfotericina b* em 9,6% deles. Uma pequena parcela dos casos (3,6%) não recebeu nenhum tipo de droga. Em relação à evolução da doença, 87,7% dos casos foram considerados curados e 4,1% evoluíram ao óbito por LV. Casos não preenchidos ou ignorados representam 8,2% dos dados.

Tabela 3 - Variáveis de diagnóstico e tratamento dos casos incidentes de LV no Tocantins, BR (2000 e 2022)

Variável	Frequência (%)	Em Branco/ Ignorado
Parasitológico		14 (0,3%)
Sim	1.019 (18,9%)	
Não	218 (4,1%)	
Não realizado	4.125 (76,7%)	
IFI		23 (0,4%)
Sim	3.660 (67,9%)	
Não	333 (6,2%)	
Não realizado	1.372 (25,5%)	
Critério de diagnóstico		
Laboratorial	3.819 (90,6%)	
Clínico-Epidemiológico	392 (9,4%)	
Tratamento		9 (0,2%)
Antimonial Pentavalente	3.801 (72,4%)	
Anfotericina b	504 (9,6%)	
Pentamidina	19 (0,4%)	
Anfotericina b lipossomal	607 (11,6%)	
Outras	125 (2,4%)	
Não Utilizada	187 (3,6%)	
Evolução (n=5.448)		449 (8,2%)
Cura	4.778 (87,7%)	
Óbito por LV	221 (4,1%)	

2.1 Análise espacial e espaço-temporal

Para a análise espacial e espaço-temporal, utilizou-se taxas de incidência por município.

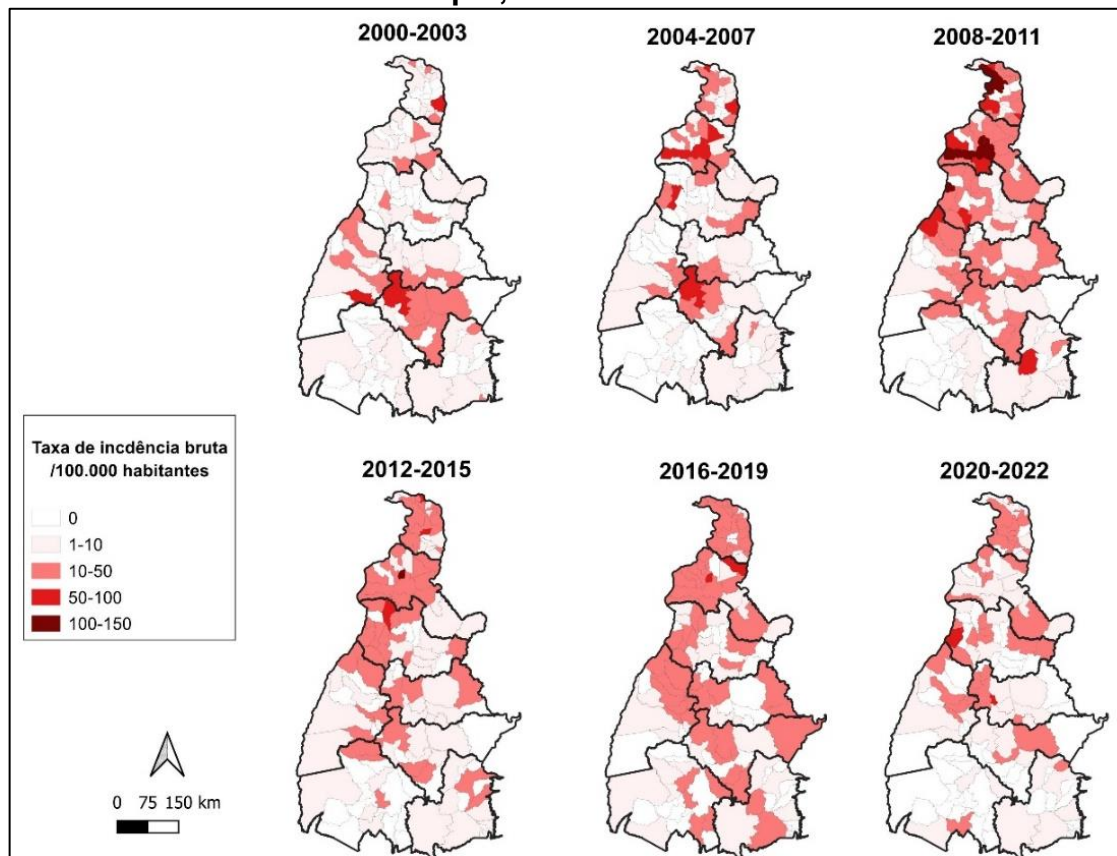
2.1.1 Taxas de incidência bruta por município do Tocantins

As taxas de incidência bruta (Fig. 4) superiores a 50 casos/100.000 habitantes no primeiro quadriênio (2000-2003) ocorreram nos municípios de Porto Nacional, Cristalândia e Tocantinópolis. Estes pertencem às regiões de saúde Amor Perfeito, Cantão e Bico do Papagaio, respectivamente.

Para o segundo quadriênio (2004-2007) os municípios destaques foram Buriti do Tocantins, Araguaína, Wanderlândia, Pequizeiro, Tocantinópolis e Porto Nacional. Às regiões destaques foram novamente Bico do Papagaio e Amor Perfeito. As regiões de saúde Cerrado Tocantins Araguaia e Médio Norte Araguaia possuem municípios com maiores taxas no segundo e terceiro quadriênio (2008-2011).

O município de Carmolândia, localizado na região Médio Norte Araguaia, apresentou a maior taxa de incidência bruta no terceiro, quarto e quinto quadriênio. No triênio (2020-2022), as taxas reduziram consideravelmente, mas ainda permaneceram altas, municípios como Couto Magalhães (Cerrado Tocantins Araguaia) e Lajeado (Capim Dourado) apresentaram as duas maiores taxas.

Figura 4 - Taxa de incidência média bruta da LV no Tocantins, por período e município, entre 2000 e 2022



2.1.3 Taxas de incidência suavizadas

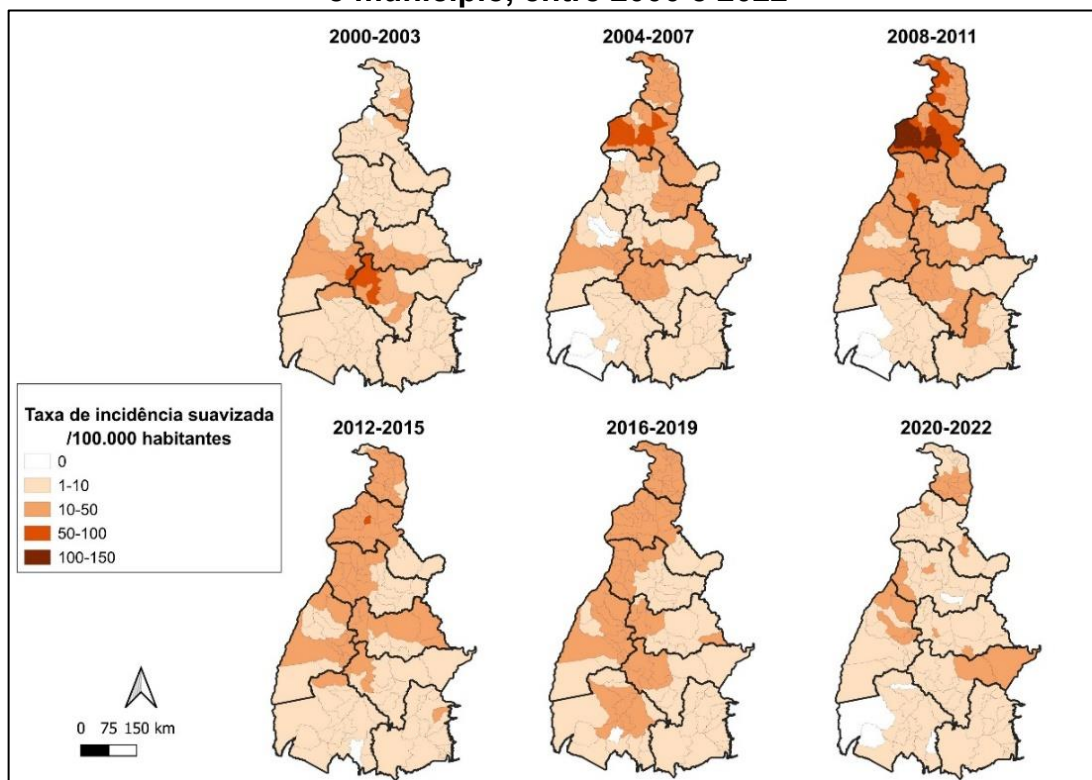
Ao suavizar as taxas de incidência (Fig. 5), no primeiro quadriênio (2000-2003) os municípios com maiores taxas de incidência foram Porto Nacional, Cristalândia, Tocantinópolis, Paraíso de Tocantins e Buriti do Tocantins. No segundo quadriênio (2004-2007), as maiores taxas concentraram-se, principalmente, em municípios das regiões Médio Norte Araguaia e Bico do Papagaio.

No terceiro quadriênio (2008-2011) ocorreram as maiores taxas de incidência média de todos os períodos estudados. Quatro municípios foram destaques: Muricilândia, Carmolândia, Santa Fé e Araguaína, todos pertencentes à região de saúde Médio Norte Araguaia.

No quarto quadriênio (2012-2015) e quinto quadriênio (2016-2019) houve uma redução das taxas em relação aos períodos anteriores, mas que continuaram predominante em municípios localizados ao norte do estado como Araguaína, Muricilândia e Carmolândia, pertencentes principalmente às regiões Bico do Papagaio e Médio Norte Araguaia.

No último período, o triênio 2020 a 2022, as taxas tiveram uma queda esperada, com predomínio nos municípios de Couto Magalhães e Juarina (Cerrado Tocantins Araguaia), Araguanã (Médio Norte Araguaia), Araguacema (Cantão) e Santa Terezinha do Tocantins (Bico do Papagaio).

Figura 5 - Taxa de incidência média suavizada da LV no Tocantins, por período e município, entre 2000 e 2022



O Índice de Moran Global apresentou valores positivos e estatisticamente significativos ($p < 0,05$), o que indica a presença de autocorrelação espacial positiva e dependência espacial entre as taxas de incidência para LV no Tocantins. Os valores do Moran Global Univariado I para os seis períodos foram, respectivamente: 0,053; 0,088; 0,193; 0,195; 0,221, 0,140.

A análise LISA das taxas de incidência suavizadas para LV, por município, no Tocantins, revelou que houve municípios com significância estatística para autocorrelação espacial positiva e valores positivos em localidades vizinhas Q1 (+/+) (Fig.6).

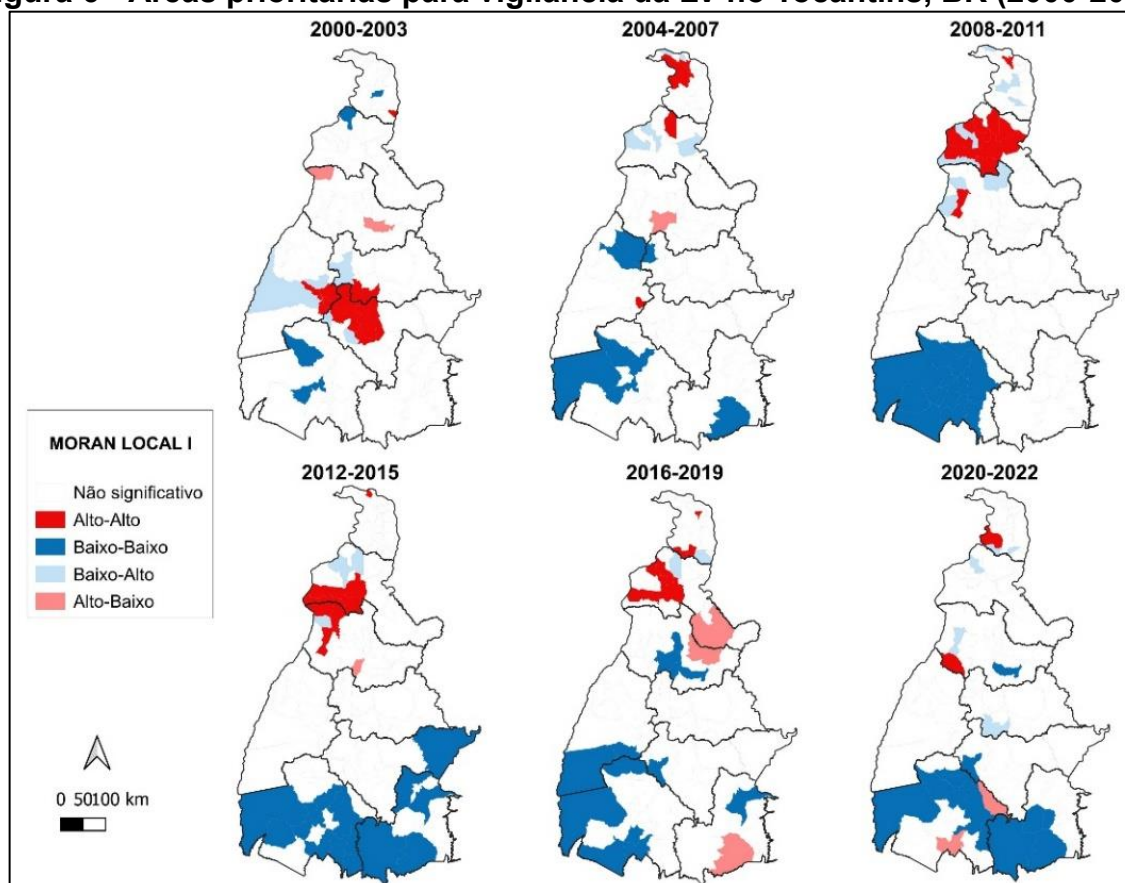
No primeiro quadriênio (2000-2003), nove municípios pertencentes às regiões de saúde Cantão ($n=4$), Amor Perfeito ($n=3$), Bico do Papagaio ($n=1$), e Capim Dourado ($n=1$) foram considerados com alta prioridade para LV. Para o segundo quadriênio (2004-2007), quatro municípios com alta prioridade foram identificados. Estes pertencem às regiões Bico do Papagaio ($n=2$), Cantão ($n=1$) e Médio Norte Araguaia ($n=1$).

No terceiro quadriênio (2008-2011), onze municípios de alta prioridade foram identificados, dos quais pertencem à região Médio Norte Araguaia ($n=9$), Bico do

Papagaio (n=1) e Cerrado Tocantins Araguaia (n=1). Para o quarto quadriênio (2012-2015) observou-se sete municípios com alta prioridade, distribuídos na região Médio Norte Araguaia (n=3), Cerrado Tocantins Araguaia (n=3) e Bico do Papagaio (n=1).

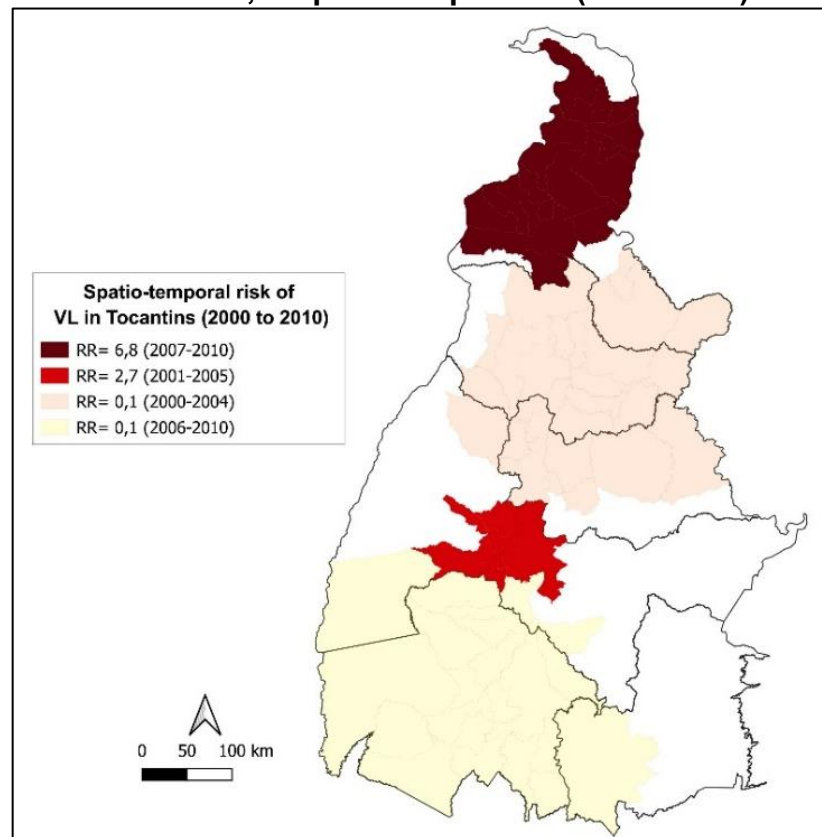
No quinto quadriênio (2016-2019), receberam a classificação de alta prioridade para LV sete municípios, distribuídos nas regiões Médio Norte Araguaia (n=4) e Bico do Papagaio (n=3). No triênio (2020-2022) dois municípios foram classificados como alta prioridade, pertencentes às regiões Bico do Papagaio e Cerrado Tocantins Araguaia.

Figura 6 - Áreas prioritárias para vigilância da LV no Tocantins, BR (2000-2022)



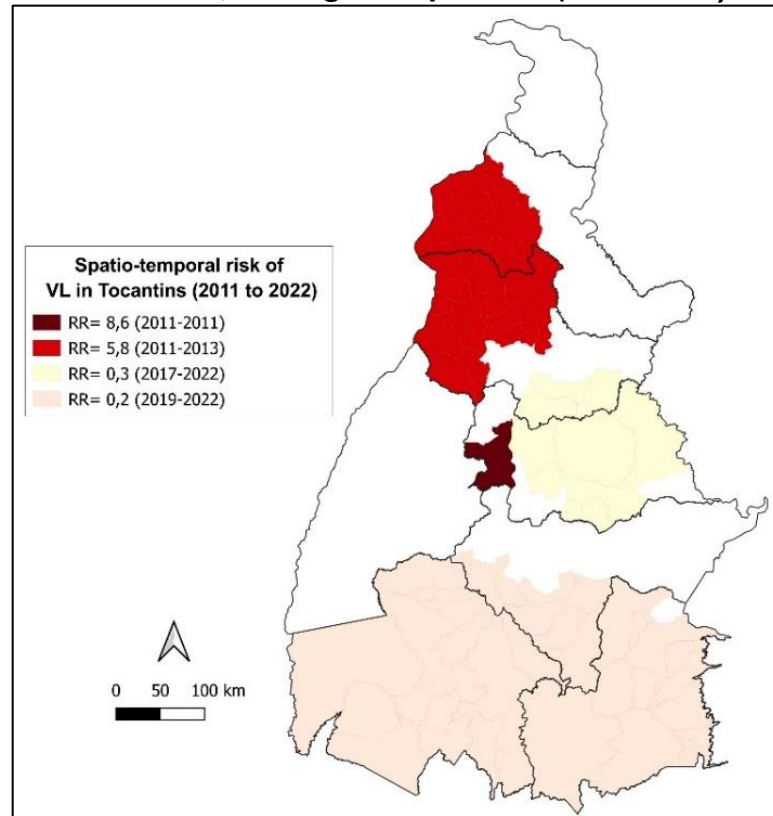
A análise de varredura espaço-temporal identificou aglomerados de risco para LV nos dois períodos avaliados (2000-2010 e 2011-2022) (Fig.7). No primeiro período (2000-2010), foram identificados dois aglomerados de alto risco, sendo um aglomerado com risco relativo de 2,7 entre os anos de 2001 e 2005 em municípios pertencentes às regiões Capim Dourado, Cantão e Amor Perfeito. Entre os anos de 2007 e 2010, houve o segundo aglomerado de risco, com risco relativo de 6,8 em municípios pertencentes às regiões Médio Norte Araguaia e Bico do Papagaio.

Figura 7 - Análise de risco-espço temporal dos casos incidentes da LV no Tocantins, no primeiro período (2000-2010)



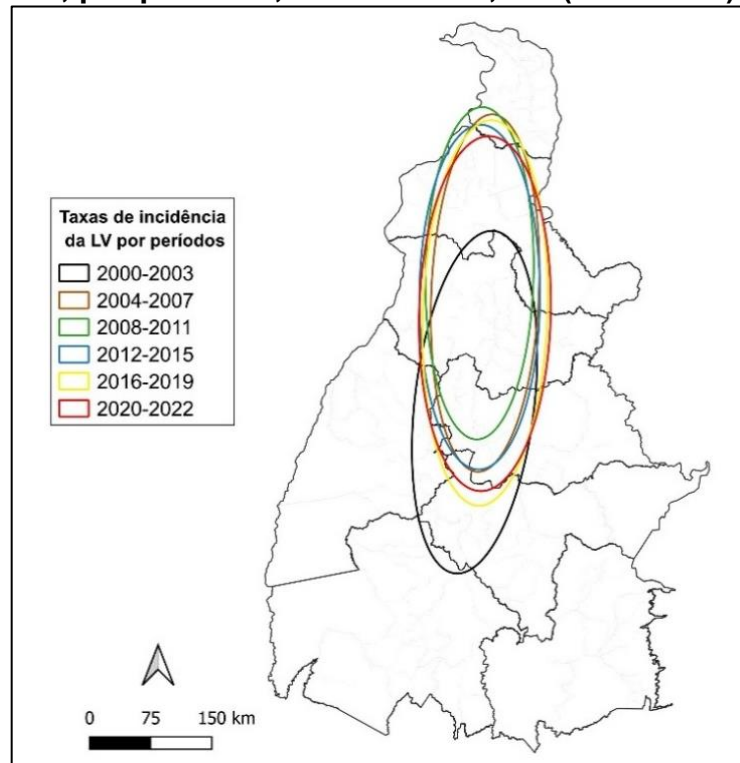
No segundo período (2011-2022), a análise de risco espaço-temporal demonstrou dois aglomerados de risco (Fig. 8). O primeiro com risco relativo de 8,6 em 2011 nas regiões Médio Borte Araguaia e Cerrado Tocantins Araguaia. O segundo aglomerado apresentou risco apenas para o município de Miracema do Tocantins (RR=5,8), entre os anos de 2011 e 2013, pertencente à região Capim Dourado.

Figura 8 - Análise de risco-espço temporal dos casos incidentes da LV no Tocantins, no segundo período (2011-2022)



Foi construída a elipse de distribuição direcional em cada quadriênio/triênio (Fig. 9). Foi possível verificar as regiões e a direção de maior concentração dos casos de LV no Tocantins.

Figura 9 - Elipse de distribuição direcional das taxas de incidência média da LV, por períodos, no Tocantins, BR (2000-2022)



Apenas primeiro quadriênio (2000-2003) que a direção da elipse se concentra na região central do estado, incluindo as regiões de saúde Cerrado Tocantins Araguaia, Capim Dourado, Amor Perfeito e Cantão.

Nos demais períodos, as elipses se deslocam e englobam regiões de saúde Bico do Papagaio, Médio Norte Araguaia, Cerrado Tocantins Araguaia e Capim Dourado, demonstrando a permanência da concentração de casos por vários anos nessas regiões.

3 DISCUSSÃO

Os principais resultados do estudo indicam heterogeneidade na distribuição espacial das taxas de incidência de LV no Tocantins, municípios com autocorrelação espacial positiva de alta prioridade e áreas de risco para LV.

3.1 Perfil clínico-epidemiológico dos casos de LV no Tocantins

Os dados do presente estudo mostram semelhanças com outros estudos que apresentam a maior frequência de casos de LV no sexo masculino, em estados brasileiros das regiões centro-oeste (Ávila *et al.*, 2024), nordeste (Ribeiro *et al.*, 2021) e ao nível nacional (Coura-Vital *et al.*, 2014) (Graepp-Fontoura *et al.*, 2020). A raça parda foi mais prevalente, assim como em outros municípios brasileiros como Fortaleza/CE (Almeida *et al.*, 2020) e Cametá/PA (Miranda *et al.*, 2021). A baixa escolaridade foi descrita como fator associado a infecção por leishmaniose no Brasil (Reis *et al.*, 2017) (Graepp-Fontoura *et al.*, 2020). A faixa etária mais acometida foi até 10 anos, porém, a literatura menciona a categoria de idade entre 1 e 4 anos, como a mais frequente, segundo Duarte *et al.*, (2022) em Belo Horizonte/MG, no estado de Alagoas (Braz *et al.*, 2021) e no estado do Tocantins (Oliveira *et al.*, 2019).

O fato de o sexo masculino ser o mais acometido talvez esteja relacionado à maior exposição à picada do vetor (Araújo *et al.*, 2016). Já as crianças, possivelmente, devido à proximidade com a criação de animais domésticos, aliada à imaturidade do sistema imunológico, desnutrição e exposição aos vetores (Ortiz; Anversa, 2015).

Outros achados neste estudo já observados na literatura incluem o diagnóstico principal pelo método RIFI e terapêutica com o fármaco antimonial pentavalente (Ávila *et al.*, 2024). Em contrapartida, em Belo Horizonte/MG, a anfotericina B lipossomal foi usada em 36,4% dos tratados, enquanto o antimonial pentavalente foi a segunda medicação mais utilizada, em apenas 18,80% dos casos (Silva *et al.*, 2020).

Os principais sinais e sintomas relatados foram a febre, fraqueza, emagrecimento, esplenomegalia e hepatomegalia, também já relatados no Brasil Coura-Vital *et al.*, (2014) e no município brasileiro Bauru/SP (Ortiz; Anversa, 2015).

3.2 Taxas de incidência da LV no Tocantins

As taxas de incidência anuais no Tocantins decresceram de 35 casos/100.000 habitantes em 2011 para 6,6 casos/100.000 habitantes para o ano de 2022, com uma média de 17,4 casos/100.000 habitantes. Graepp-Fontoura *et al.*, (2020) observaram uma taxa de incidência média anual maior para o estado do Tocantins entre 2006 e 2015 (24,1 casos/100.000 habitantes). No estudo mencionado, o Tocantins ficou à frente de outros estados importantes para LV, como Mato Grosso do Sul e Maranhão, Piauí, Ceará e Pará

Percebeu-se neste estudo que apesar de ocorrer a redução dos casos e das taxas de incidência nos últimos anos no estado do Tocantins, a LV permanece em determinadas áreas e indica necessidade de reforços de vigilância e controle, principalmente em municípios da região de saúde Médio Norte Araguaia, ao norte do estado. O município de Araguaína, por exemplo, possui o maior número de casos do Tocantins em todo período avaliado, bem como, é o terceiro município brasileiro com maior número de casos de LV no Brasil, entre 2007 e 2024 (Brasil, 2025a).

Araguaína é referência na área da saúde para diversos municípios, inclusive para estados vizinhos como Pará e Maranhão, por possuir o Hospital de Doenças Tropicais (HDT) da Universidade Federal do Norte do Tocantins, que recebe grande rotatividade de pacientes para tratar doenças infectocontagiosas, incluindo a LV. Esse cenário com grande fluxo de pessoas pode contribuir para expansão da LV, uma vez que essa demanda populacional requer um crescimento urbano planejado, a fim de evitar o avanço ao habitat natural do vetor e a infraestrutura básica e sanitária (Toledo *et al.*, 2017).

O estado do Tocantins apresenta os biomas Amazônia e Cerrado, sendo que o bioma Amazônia ocorre mais ao norte do estado. Um estudo realizado na região nordeste do Brasil afirma que a LV é mais prevalente nos biomas Cerrado e Amazônia (Machado *et al.*, 2020). Uma comparação de vários ecossistemas da região Norte do Brasil revelou que houve maior prevalência de LV em cães domésticos no bioma amazônico (Costa *et al.*, 2015).

As chuvas da floresta tropical, influenciam fortemente na pluviosidade e umidade nessa região do estado, podendo contribuir para incidência da LV (Reis *et al.*, 2019). Além disso, sabe-se que o aumento da temperatura está associado à uma maior densidade dos flebotomíneos, e consequentemente, promove o maior contato

entre vetor e hospedeiro, corroborando assim para a propagação da doença (Galati *et al.*, 2015).

Outro fator importante a destacar é a presença da rodovia federal BR-153 “Belém-Brasília”, que atravessa o estado do Tocantins. A rodovia tem grande importância para o escoamento da soja e gado, economias fortes no estado. De acordo com Cardim *et al.*, (2016), o fluxo de pessoas, mercadorias e serviços por ferrovias e, especialmente, por rodovias, parece ter um papel de destaque na expansão da LV no estado de São Paulo. Outros autores também discutem a proximidade à gasodutos e rodovias (Sevá *et al.*, 2017) como determinantes da LV em áreas endêmicas do Brasil, além do desmatamento (Santos *et al.*, 2021).

Importa discutir ainda que o fato de Araguaína concentrar o maior número de casos de LV, pode ser em decorrência da eficiência de notificações e diagnóstico. Araguaína possui duas Unidades Básicas de Saúde (UBS) que ofertam testes rápidos para LV. Após avaliação médica e preenchimento da ficha de notificação na UBS mais próxima da residência, o paciente com suspeita de LV é encaminhado para uma das UBS de referência. Na unidade, realiza-se o exame e emissão do laudo no mesmo dia, e em caso de resultado positivo, o paciente é encaminhado HDT para início o tratamento (Araguaína, 2025). Um trabalho realizado em Pernambuco demonstrou que a probabilidade de detecção da LV tende a ser menor para municípios mais distantes dos centros de notificação e que não receberam suporte técnico ou treinamento (Machado *et al.*, 2020).

A redução dos casos, pode ser em decorrência de ações de controle de reservatórios. Morais *et al.*, (2020) realizaram um trabalho no município de Belo Horizonte (MG) no período de 2006 a 2013. Este estudo investigou o efeito dos indicadores de controle de reservatórios caninos realizados pelo programa de controle da LV canina, sobre as taxas de LV humana. Foi detectada uma correlação entre a LVH e a ação de controle nos cães, indicando que as taxas de incidência nos humanos diminuiriam ao longo do tempo, e demonstrando o alcance dos objetivos propostos pelo município no programa de controle da LV, inclusive na redução do número de óbitos.

Para Azevedo, Lorenz e Chiaravalloti-Neto (2019), as taxas de incidência se diluem quando analisados em escala estadual, classificando a LV como uma doença focal, onde a epidemiologia local pode diferir amplamente. Esta informação corrobora

para observações feitas no presente estudo, pois quando analisados os municípios do Tocantins de forma isolada, nota-se municípios sem casos, bem como, municípios com taxas de incidência altas para LV.

As altas taxas de incidência por município observadas coincidem com trabalhos realizados anteriormente em nível de Brasil. O município de Carmolândia, citado neste trabalho com taxas de incidência superiores à 50 casos/100.000 habitantes em quatro quadriênios também é mencionado no trabalho de Nina *et al.*, (2023) com taxas semelhantes.

Taxas de incidência superiores à 100 casos/100.000 habitantes foram observadas em municípios como Muricilândia, Carmolândia, Santa Fé e Araguaína, no terceiro quadriênio. Outra pesquisa também identificou municípios brasileiros com taxas de incidência para LV semelhantes no estado do Mato Grosso do Sul (Silva Neto *et al.*, 2020). A ocorrência de fenômenos climáticos extremos, como o *El Niño* e *La Niña*, segundo os autores, foi relatada como uma das possíveis influências para aumento ou diminuição da taxa de incidência de LV no estado.

O uso de taxas de incidência suavizadas, com base na abordagem bayesiana, reduziu a instabilidade das taxas brutas, causada pela baixa frequência de casos em pequenas áreas. Assim, em combinação com outras técnicas de modelagem estatística espacial e espaço-temporal, essa abordagem demonstra sua utilidade na identificação de áreas com maior risco de LV, podendo ser aplicada na vigilância e no controle da doença em ambientes urbanos com distribuição espacial desigual (Silva *et al.*, 2017a).

3.3 Análise espacial e espaço-temporal

Quando avaliado o agrupamento geral das taxas de incidência suavizadas da LV no Tocantins pelo Índice de Moran Global e Local, foi possível observar a presença de autocorrelação espacial positiva estatisticamente significativas, com municípios identificados com alta prioridade para medidas de intervenção, majoritariamente, na região de saúde Médio Norte Araguaia, demonstrando assim a permanência da doença na região norte do estado.

Os dados encontrados nesta pesquisa corroboram com outro estudo que identificou o Tocantins com o maior número de municípios classificados como de alta

prioridade, bem como, todo seu território predominantemente identificado como de alta prioridade, entre 2001 e 2020 (Melo *et al.*, 2023).

O município de Couto Magalhães, mencionado entre as maiores taxas de incidência no último triênio (2020-2022), foi classificado com risco muito intenso de transmissão de LV, segundo dados Ministério da Saúde (Brasil, 2025b), no mesmo período. Este documento ainda menciona a classificação de risco “intenso” para transmissão da LV outros municípios importantes já destacados nessa pesquisa, como por exemplo, Araguaína, Darcinópolis, Aragominas e Angico.

Nina e colaboradores (2023) observaram ainda cinco municípios do Tocantins classificados com transmissão muito intensa em vários períodos, sendo eles Araguaína (2007-2009, 2010-2012, 2013-2015), Juarina, (2010-2012), Carmolândia (2007-2009, 2016-2018), Sampaio (2013-2015) e Cachoeirinha (2013-2015).

A análise de varredura espaço-temporal identificou áreas de risco de adoecer por LV no Tocantins. Observou-se maior risco em boa parte dos municípios das regiões Médio Norte Araguaia e Bico do Papagaio entre 2007 e 2010 ($RR=6,8$). Essas regiões fazem divisa com estados importantes, já conhecidos como endêmicos para LV como Maranhão e Pará, que possuem altas taxas de incidência e áreas prioritárias o que podem contribuir para expansão da doença para o Tocantins (Nina *et al.*, 2023).

A região central do estado, em municípios vizinhos e na capital Palmas, também apresentou um risco espaço-temporal ($RR=2,7$) entre 2001 e 2005. Foi observado em Palmas, que a ocorrência de LV está relacionada à vulnerabilidade social e ao processo de urbanização da cidade (Nina *et al.*, 2023). Com a expansão da ocupação territorial da capital, a população de baixa renda foi deslocada para as áreas periféricas da cidade, onde há condições favoráveis à instalação e manutenção da LV (Silva *et al.*, 2017b). No LISA, no primeiro quadriênio (2000-2003), também se observou aglomerados de risco na região central.

Diversos fatores contribuíram para o processo de urbanização e, consequentemente, para a propagação da doença em Palmas. Entre eles, destacam-se ações relacionadas à construção da capital, o desbravamento das matas, os hábitos culturais da população, como a prática de manter animais soltos nas ruas e quintais, o intenso fluxo migratório e a ausência de infraestrutura sanitária básica (Jayme *et al.*, 2016)

No segundo período, o município de Miracema do Tocantins, sozinho, apresentou um *cluster* de risco entre 2011 e 2013 ($RR=8,6$). Este fato pode ter acontecido em decorrência de um surto pontual naquele local (Kulldorff, 1997). Este município é vizinho da capital e possui estratificação de risco “alto” para transmissão da LV, entre 2020 e 2022 (Brasil, 2025b). No ano de 2011, o município apresentou a maior taxa de incidência bruta de todo período avaliado (112 casos/100.000 habitantes), sendo que anteriormente, a maior incidência foi de 10 casos/100.000 habitantes em 2007. Posteriormente, as taxas reduziram consideravelmente e chegou a 5.6 casos/100.000 habitantes em 2022.

Um estudo realizado em Sergipe, nos anos de 2010 a 2015, identificou uma dispersão difusa dos casos de LV. Apesar de ter havido uma redução da incidência em 2012, possível consequência das ações de vigilância do estado, alguns municípios sergipanos permaneceram notificando casos novos, o que configura áreas de persistência e de transmissão ativa da doença (Araújo *et al.*, 2016).

Quanto à elipse de distribuição direcional, assim como no LISA, observou-se uma diferença na distribuição dos casos no primeiro quadriênio (2000-2003), concentrado na região centro-sul do estado. Para os demais períodos, as elipses se deslocaram e concentraram-se nas regiões de saúde Capim Dourado, Cerrado Tocantins Araguaia e Médio Norte Araguaia. A elipse de distribuição direcional mostra que uma maior densidade populacional pode favorecer a transmissão de doenças nessas áreas (Cruz *et al.*, 2022).

O transporte de cães infectados, provenientes das várias regiões brasileiras com transmissão de LV, pode ter contribuído para a introdução e expansão da doença para outras áreas, bem como a circulação de pessoas, animais e produtos entre municípios de uma mesma área endêmica também podem ter contribuído (Thomaz-Soccol *et al.*, 2009).

3.4 Limitações e vantagens desse estudo

Apesar da LV ser uma doença de notificação compulsória no Brasil, ainda ocorre subnotificação de casos, principalmente devido a inespecificidade de sinais e sintomas, o que compromete os cálculos das taxas de incidência.

Algumas variáveis como “Classificação final”, que incluem os casos confirmados, descartados ou sem preenchimento e o “Tipo de entrada” (Caso Novo, Recidiva, Transferência e Ignorado) não são preenchidas após o desfecho do caso, o que aumenta o número de valores perdidos (*missing*) e pode prejudicar a análise.

Entretanto, a abordagem bayesiana empírica local para suavização das taxas de incidência. Este método estima a média da incidência local de cada município e considera a incidência dos municípios vizinhos. Logo, as taxas geradas são corrigidas, suavizadas e menos instáveis.

4 CONCLUSÕES

O perfil clínico-epidemiológico dos casos de LV no Tocantins indica maior acometimento em indivíduos do sexo masculino, de raça parda, com idade entre 1 e 10 anos e menor nível de escolaridade. Os sinais clínicos mais frequentes observados foram febre, fraqueza, emagrecimento e esplenomegalia.

As taxas de incidência apresentaram oscilações ao longo do período analisado, com aumento após 2004 e queda progressiva a partir de 2012, observando-se redução e estabilidade entre 2020 e 2022.

As áreas prioritárias e de maior risco relativo situam-se ao norte do estado, com destaque para as regiões do Médio Norte Araguaia e Bico do Papagaio. A análise por Elipse de Distribuição Direcional demonstrou que, até 2003, os casos se concentravam nas regiões mais centrais do estado, com deslocamento posterior e permanência nas regiões centro-norte do Tocantins

REFERÊNCIAS

- ABRAMS, Allyson M.; Kleinman, Ken P. **A SaTScan macro accessory for cartography (SMAC) package implemented with SAS software**. *International journal of health geographics* vol. 6, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-072X-6-6>
- ALMEIDA, Clarice P. et al. **Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em Fortaleza, Ceará, 2007-2017**. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.29(5), 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742020000500002>
- ANSELIN, Luc. Local Indicators of Spatial Association-LISA. **Geographical Analysis**, v. 27, n. 2, p. 93–115, 3 set. 1995.
- ARAÚJO, Andreina C., et al. **Visceral leishmaniasis in Petrolina, state of Pernambuco, Brazil, 2007-2013**, *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v.58, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658029>
- ARAGUAÍNA, Prefeitura de Araguaína. (2025). **Araguaína avança no combate à Leishmaniose Visceral em humanos com oferta de teste rápido em unidades básicas de referência**. Disponível em: <<https://www.araguaina.to.gov.br/araguaina-avanca-no-combate-a-leishmaniose-visceral-em-humanos-com-oferta-de-teste-rapido-em-unidades-basicas-de-referencia-4>> Acesso em 07 de janeiro de 2025.
- ÁVILA, Isabela R. et al. **Clinical-epidemiological aspects and prognostic factors associated with death from visceral leishmaniasis between the years 2010 to 2019 in the Central-West region of Brazil**. *Parasitology International*, n.98, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2023.102824>
- AZEVEDO, Thiago. S.; LORENZ, Camile.; CHIARAVALLLOTI-NETO, Francisco. **Risk mapping of visceral leishmaniasis in Brazil**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v.52, p. 1-5, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0240-2019>
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Leishmaniose Visceral**. 2025a. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/leishmaniose-visceral>> Acesso em 10 de janeiro de 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratificação de risco da leishmaniose visceral por município de infecção. Brasil, 2020 a 2022**. 2025b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/svsa/leishmaniosevisceral/estratificacaolv_20a22.pdf/view> Acesso em 06 de janeiro de 2025.
- BRAZ, Beatriz M. A. et al. **Demographic and spatial study of visceral leishmaniasis in the state of Alagoas, Brazil, during 2007-2018**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 54, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0610-2020>

CARDIM, Furtado M. et al. **Leishmaniose visceral no estado de São Paulo, Brasil: análise espacial e espaço-temporal**. *Revista de Saúde Pública*. v.50, n.48, p.1-11, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050005965>

COSTA, Andrea P. da. et al. **Environmental Factors and Ecosystems Associated with Canine Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil**. *Vector-Borne Zoonotic Diseases*. v.15, p.765–774, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1089/vbz.2015.1866>

COURA-VITAL, Wendel; ARAÚJO, Valéria E.; REIS, Ivaldo A.; AMÂNCIO, Frederico F.; REIS, Alexandre B.; CARNEIRO, Mariangela. **Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil**. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 8(12), p. 3374, 2014.

CRUZ, Cleya da S. S. et al. **Spatial and spatiotemporal patterns of human visceral leishmaniasis in an endemic southeastern area in countryside Brazil**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 55, p. e0702-2021, 2022. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0702-2021>.

DUARTE, Rafael V. et al. **Influence of climatic variables on the number of cases of visceral leishmaniasis in an endemic urban area**, *JoGHEP*. v.2, 2022. DOI: <https://doi.org/10.52872/001c.36750>.

GALATI, Eunice A. B. et al. **Mudanças climáticas e saúde urbana**. *Revista USP*, São Paulo, Brasil, n. 107, p. 79–90, 2015. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9036.v0i107p79-90>

GRAEPP-FONTOURA, Iolanda. et al. **Epidemiological aspects and spatial patterns of human visceral leishmaniasis in Brazil**. *Parasitology* vol. 147(14), p. 1665-1677, 2020. DOI <https://doi.org/10.1017/S0031182020001754>

GRASSLY, Nicholas C.; FRASER, Christophe. **Seasonal infectious disease epidemiology**. *Proceedings. Biological sciences* vol. 273, p. 2541-50, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3604>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). SIDRA. **Censo Demográfico 2022**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-demografico/demografico-2022/inicial>> Acesso em 15 de março de 2025

JAYME, Matheus S. et al. **Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose Visceral em Palmas, Tocantins no período de 2007 –2014**. *Revista de Patologia do Tocantins*. v. 3(1), 2016.

KULLDORFF, Martin. **A Spatial Scan Statistic: Communications in Statistics. Theory and Methods**, 26, 1481-1496. 1997
DOI: <https://doi.org/10.1080/03610929708831995>

LAST, John M. **A Dictionary of Epidemiology**. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2001.

LUZ, João Gabriel. G. et al. **Visceral leishmaniasis in a Brazilian endemic area: an overview of occurrence, HIV coinfection and lethality.** *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 60, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201860012>.

MACHADO, Carolina A.L. et al. **Spatial analysis and epidemiological profile of visceral leishmaniasis, northeastern Brazil: A cross-sectional study.** *Acta Tropica*. v.208, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105520>.

MELO, Saulo N. et al. **Spatio-temporal relative risks and priority areas for visceral leishmaniasis control in Brazil, between 2001 and 2020.** *Acta Tropica*, v. 242, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.106912>.

MIRANDA, Cláudia do S. et al. **Spatial distribution of human visceral leishmaniasis cases in Cametá, Pará, Eastern Amazon, Brazil,** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v.54, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0220-2021>.

MORAIS, Maria. Helena. F. et al. A. **Ações de controle da leishmaniose visceral: indicadores epidemiológicos para avaliação de sua efetividade em uma área urbana brasileira.** *Cadernos de Saúde Pública*. v.36, n.6, p.1-10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00060219>

MORAN, P. A. P. The interpretation of statistical maps. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 10, n. 2, p. 243–251, 1948.

NINA, Larissa N. da S. et al. **Distribuição espaço-temporal da leishmaniose visceral no Brasil no período de 2007 a 2020.** *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 47, p. e160, 2023. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.160>.

OLIVEIRA, Maria Luiza; NASCIMENTO, Luiz Sérgio; CARVALHO, Eduardo Alves; MACHADO, Francisco Afonso. **Análise epidemiológica da leishmaniose visceral no Estado do Tocantins no período de 2007 a 2017.** *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 9, n. 4, p. 316-322, 2019. DOI: <https://doi.org/10.17058/v9i4.13743>

ORTIZ, Rafael.C.; ANVERSA, Laís. **Epidemiology of visceral leishmaniasis in Bauru, São Paulo, Brazil, 2004-2012:a descriptive study.** *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 24(1), p. 97-104, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000100011>

REIS, Luiz Lima. et al. **Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 50, p. 638-645, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0243-2017>

REIS, Luiz Lima. et. **Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climáticos e ambientais no Estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 35, p. 1–14, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00047018>

RIBEIRO, Caique J. 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(1), 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009006>

SANTOS, Cléber V.B. et al. **Does deforestation drive visceral leishmaniasis transmission? A causal analysis.** *Proceedings of The Royal Society B Biological Sciences*. V.288, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1098/rspb.2021.1537>

SEVÁ, Ana da P. et al. **Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil.** *PLoS Negligencie Tropical Diseases*, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005353>. PMID: 28166251.

SILVA NETO, Antonio. Brandão. et al. **Effects of El Niño-Southern oscillation on human visceral leishmaniasis in the Brazilian State of Mato Grosso do Sul.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 115, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760190298>

SILVA, Thais A. M. et al. **Spatial and temporal trends of visceral leishmaniasis by mesoregion in a southeastern state of Brazil, 2002-2013.** *Plos Neglected Tropical Diseases*, v. 11, n. 10, p. 2017a. Doi: 10.1371/journal.pntd.0005950

SILVA, Karolyne 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, 2017b. DOI: <https://doi.org/10.14393/Hygeia132502>

SILVA, Thais A.M. et al. **Prognostic factors associated with death from visceral leishmaniasis: a case-control study in Brazil.** *Transaction Royal Society Tropical Medicine Hygiene*, v.114(5), p.346-354, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa010>. PMID: 32118274.

TOLEDO, Celina R. S. et al. **Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana na área urbana brasileira.** *Revista de Saúde Pública*, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006532>

THOMAZ-SOCCOL, Vanete. et al. **Casos alóctones de leishmaniose visceral canina no Paraná, Brasil: implicações epidemiológicas.** *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*. v.18, n.3, p.46-51, 2009. DOI: <https://doi.org/10.4322/rbpv.01803008>

CAPÍTULO II – ESTUDO DA DINÂMICA TEMPORAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO TOCANTINS (2000-2022)

1 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise exploratória e descritiva dos casos incidentes de LV no Tocantins, entre 2000 e 2022. Realizou-se análise temporal que identificou sazonalidade e tendência das taxas de incidência, mensais e anuais de LV, em todo estado e por região de saúde. A construção da análise de série temporal foi feita considerando a importância da compreensão do padrão sazonal das doenças para a implementação de medidas eficazes de controle (Grassly; Fraser, 2006). Além disso, foram realizadas análises de tendências para avaliar se houve aumento ou redução do número de casos notificados de LV no período investigado.

1.1 Organização dos dados

Durante o período analisado neste estudo, houve duas versões das Fichas de Notificação da LV disponibilizadas no SINAN: 2000-2006 e 2007-2022 (Anexos). Sendo assim, foi necessário criar um banco de dados único com as mesmas variáveis para análise. Para realizar a junção dos bancos de dados foi utilizado o programa Microsoft Office Excel 2013.

Sendo assim, foi utilizado dicionário das duas versões para conferir as variáveis e unificá-las ou excluí-las, caso não fosse relevante. Tanto a ficha de notificação quanto o dicionário de microdados estão disponíveis no site do SINAN para a versão a partir de 2007. Para a versão anterior foi solicitado via e-mail para o ministério da saúde, por meio do endereço eletrônico disponibilizado no site do SINAN.

1.2 Caracterização da população de estudo

Entre 2000 e 2022, foram notificados no SINAN 27.172 casos suspeitos de LV no Tocantins, por local de residência. Destes, foram confirmados 5.778 casos (21,3%), 20.304 (74,7%) foram descartados e 1.090 (4,0%) estavam sem preenchimento do desfecho da doença. Dos casos confirmados, optou-se por trabalhar apenas com os casos novos, totalizando um número amostral de 5.448 (94,2%).

1.3 Área de estudo

O estudo foi realizado com as oito regiões de saúde presentes no estado do Tocantins: Amor Perfeito, Bico do Papagaio, Capim Dourado, Cantão, Cerrado Tocantins Araguaia, Ilha do Bananal, Médio Norte Araguaia e Sudeste. As informações sobre população dos municípios foram retiradas do censo de 2022 (IBGE, 2022).

1.4 Análise descritiva e de séries temporais

Análise descritiva e exploratória dos dados, construção de gráficos e os testes estatísticos foram realizados utilizando o software R Core Team 4.3.0. Para análise descritiva e exploratória utilizou-se os pacotes dplyr (Müller et al., 2018), tidyr (Wickham; Henry, 2020). E para construção da série temporal tidyverse (Wickham et al., 2019), lme4 (Zeileis; Hothorn, 2002), forecast (Hyndman et al., 2023) e trend (Pohlert, 2023).

Inicialmente, foram criados gráficos de linhas para ilustrar a série temporal das taxas de incidência da LV no Tocantins. A taxa de incidência bruta foi calculada com base no número de novos casos de leishmaniose reportados entre 2000 e 2022, dividindo-se esse número pela população em risco durante o mesmo período. A fórmula utilizada para o cálculo da taxa de incidência é:

$$\text{Taxa de Incidência} = \text{Número de Novos Casos} / \text{População em Risco} \times 10^n$$

As médias móveis foram utilizadas para suavizar flutuações na série temporal, permitindo a identificação de tendências subjacentes. A média móvel de 12 meses foi utilizada, utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Média Móvel} = (X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_{12}) / 12$$

Onde, $X_1, X_2, \dots, X_{12}$ representam os valores mensais dos 12 meses anteriores.

Foram realizadas as análises de sazonalidade para as oito regiões de saúde do estado, incluindo o Teste de Tendência Sazonal Mann-Kendall (Teste de Hirsch-Slack) para avaliar tendência e sazonalidade nas séries. Foram fornecidos a

Estatística de Teste (S) (estatística de Mann-Kendall) que indica a direção e a magnitude da tendência e valor de significância ($p < 0,05$).

O teste de Wald-Wolfowitz foi utilizado para verificar a independência e a estacionariedade da série temporal, utilizando pacotes específicos como *tseries* ou *stats*. Neste teste foram calculados a estatística do teste e o valor de significância ($p < 0,05$). O valor p indica a probabilidade de obter os dados observados, assumindo que a hipótese nula (de que não há independência ou a série não é estacionária) seja verdadeira.

Foi calculado o Índice Sazonal Médio (ISM) para destacar padrões sazonais da LV e fornece uma visão média do comportamento da série temporal ao longo de diferentes períodos do ano. O índice sazonal médio para cada período foi obtido dividindo a média de cada período sazonal pela média global. Neste trabalho, o ISM foi calculado dividindo as taxas mensais de incidência da LV pela média móvel.

Foi gerado um gráfico de subséries, que proporciona uma visão diferenciada do ISM, possibilitando observar o comportamento dos dados dentro de cada mês a partir de sua variação e média ao longo dos anos, tornando-se uma importante ferramenta para compreensão do padrão sazonal da doença em estudos epidemiológicos

1.5 Modelo Aditivo Generalizado (GAM)

Os modelos GAM foram ajustados a fim de verificar a forma da associação da ocorrência da LV ao longo do período de estudo 2000 a 2022. As variáveis resposta foram os casos notificados e confirmados em cada ano de notificação, com distribuição de Poisson e Binomial Negativa. O preditor linear dos modelos foi formado pela variável ano de notificação com uma função de suavização (*spline*) e termo *offset*, sendo o logaritmo natural da população exposta em cada ano de notificação.

Foram ainda, ajustados os modelos GAM temporais com termo de interação da variável ano de notificação suavizada com a variável categórica de região de saúde (variável com oito níveis: Amor Perfeito, Bico do Papagaio, Capim Dourado, Cantão, Cerrado Tocantins Araguaia, Ilha do Bananal, Médio Norte Araguaia e Sudeste).

Todas as análises foram feitas no *software R* utilizando como pacotes principais: *mgcv*, *mgcViz* e *tidyverse*.

Foi realizado o diagnóstico do modelo GAM garantindo a robustez, a precisão e a validade das inferências realizadas. Primeiramente, foram avaliadas as medidas de resumo do modelo: *Akaike Information Criterion* (AIC) e significância estatística (Wood, 2006). Depois foram avaliados o diagnóstico gráfico do modelo que permitiu a visualização dos resíduos e dos efeitos suavizados, por meio da função *plot()* do pacote *mgcv* do *software R*. O Gráfico de Resíduos teve como objetivo verificar se existia padrões nos resíduos que indicavam um bom ajuste do modelo, com resíduos distribuídos aleatoriamente ao redor de zero. A presença de padrões (como resíduos que aumentam ou diminuem sistematicamente com os valores ajustados) sugeriram que o modelo não capturou completamente a variabilidade dos dados e foram descartados (Wood, 2006; Wood, 2017).

2 RESULTADOS

Dos 5.448 casos confirmados de LV no Tocantins entre 2000 e 2022, quando observados por região de saúde, a região Médio Norte Araguaia apresenta 37,3% (n=2.031) dos casos (Fig. 1). As regiões Bico do Papagaio e Capim Dourado apresentam o mesmo valor (n=882). A região com menor número de casos é a sudeste (n=117). As regiões Bico do Papagaio, Cantão e Médio Norte Araguaia apresentaram casos de LV em todos os seus municípios (Tabela 1).

Figura 1 - Casos incidentes de LV, por região de saúde do Tocantins, BR (2000-2022)

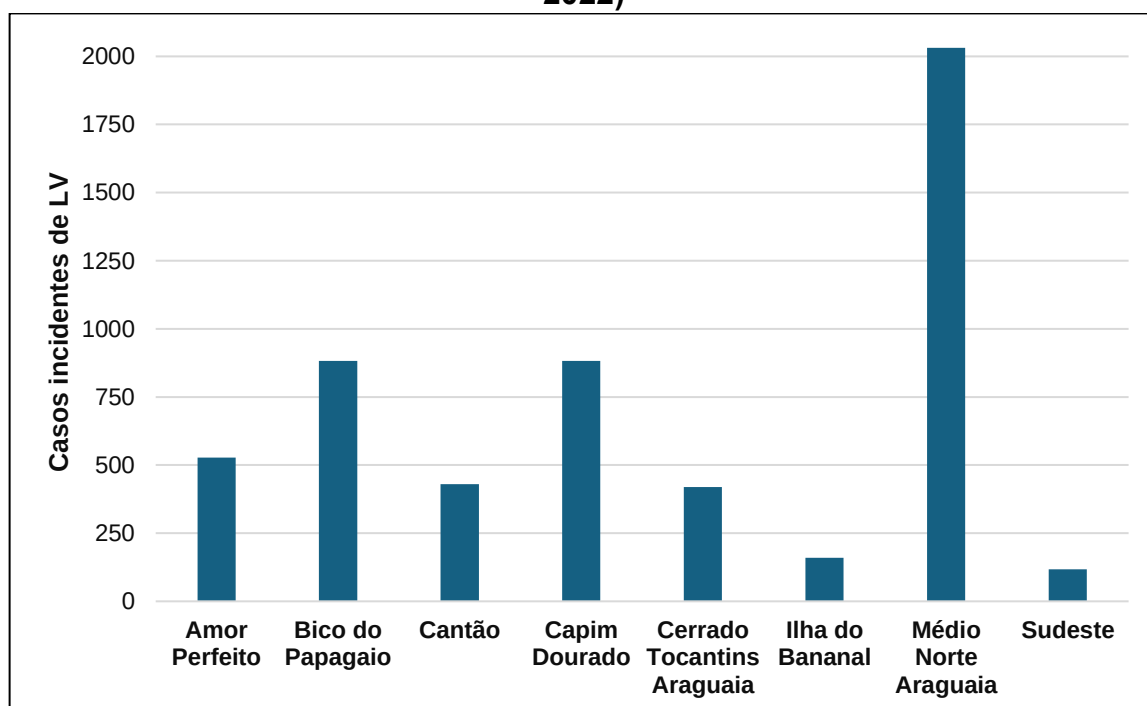


Tabela 1 - Municípios e ocorrência de casos de LV nas regiões de saúde do Tocantins, BR (2000-2022)

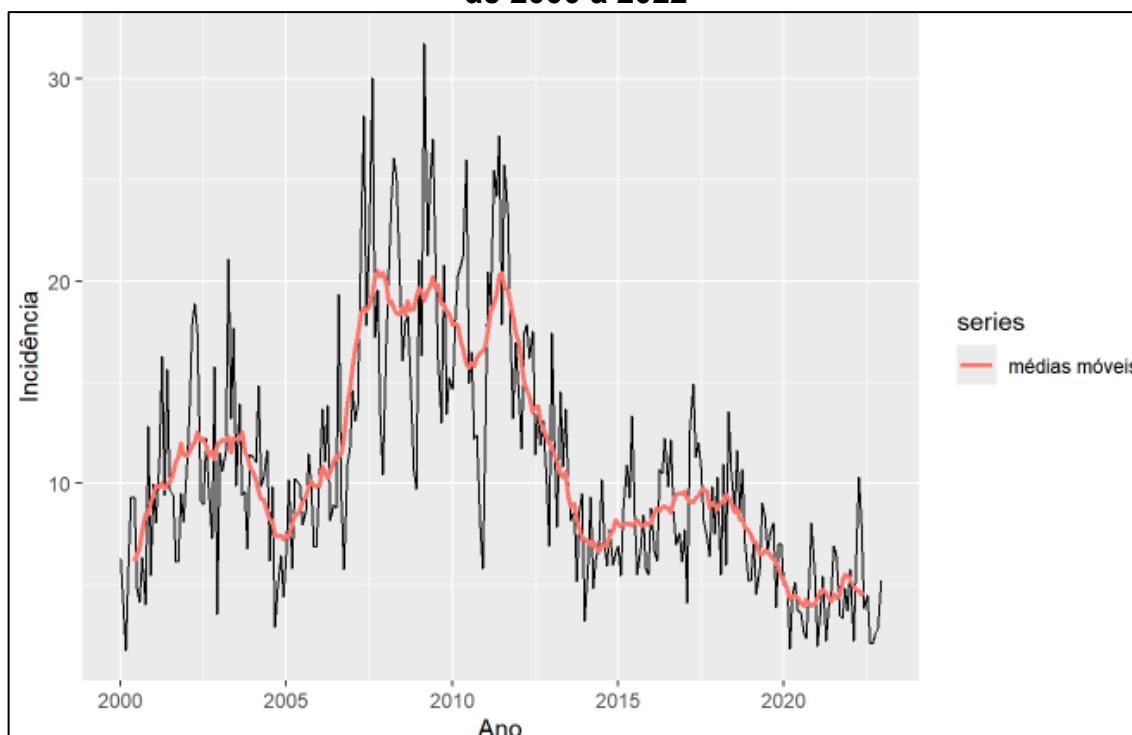
Região de Saúde	Municípios com casos LV n (%)	Nº de casos de LV
Amor Perfeito	12 (92,3%)	527
Bico do Papagaio	24 (100%)	882
Cantão	15 (100%)	430
Capim Dourado	13 (92,8%)	882
Cerrado Tocantins Araguaia	22 (95,6%)	419
Ilha do Bananal	17 (94,4%)	160
Médio Norte Araguaia	17 (100%)	2.031
Sudeste	13 (86,6%)	117
TOTAL	133 (95,6%)	5.448

1.1 Análise temporal de sazonalidade

Para análise temporal de sazonalidade, inicialmente calculou-se as taxas de incidência mensais (Fig. 2), médias moveis anuais (Fig. 3) e o ISM (Fig. 4), para todo estado. A análise mostrou que a LV no Tocantins teve as maiores taxas de incidências nos meses entre abril e junho (Fig. 3) e médias móveis com tendência crescente a partir de 2005 ($p < 0,05$) e queda a partir de 2011 (Fig. 2).

Já o ISM, mostrou que as taxas de incidência para todo o estado começam a crescer a partir de março, sendo que nos meses entre abril e junho estão presentes os maiores índices. A partir de setembro ocorre uma queda das taxas, que permanecem menores até fevereiro (Fig. 4).

Figura 2 - Série temporal e média móvel da LV no estado de Tocantins- Brasil, de 2000 a 2022



A série de registros de LV no estado de Tocantins apresentou tendência decrescente (Z-valor -6.4271, $p < 0,001$) do coeficiente de incidência quando avaliado todo o período (Tabela 2). Verificou-se tendência não estacionária de 2000 a 2022, sugerindo uma dependência ou autocorrelação, com tendências ou variações sazonais significativas (Z-valor 12.646, $p < 0,0001$).

Figura 3 - Análise da Incidência Média Mensal de LV (Linha Azul) e Sazonalidade no Estado do Tocantins - Brasil, 2000-2022)

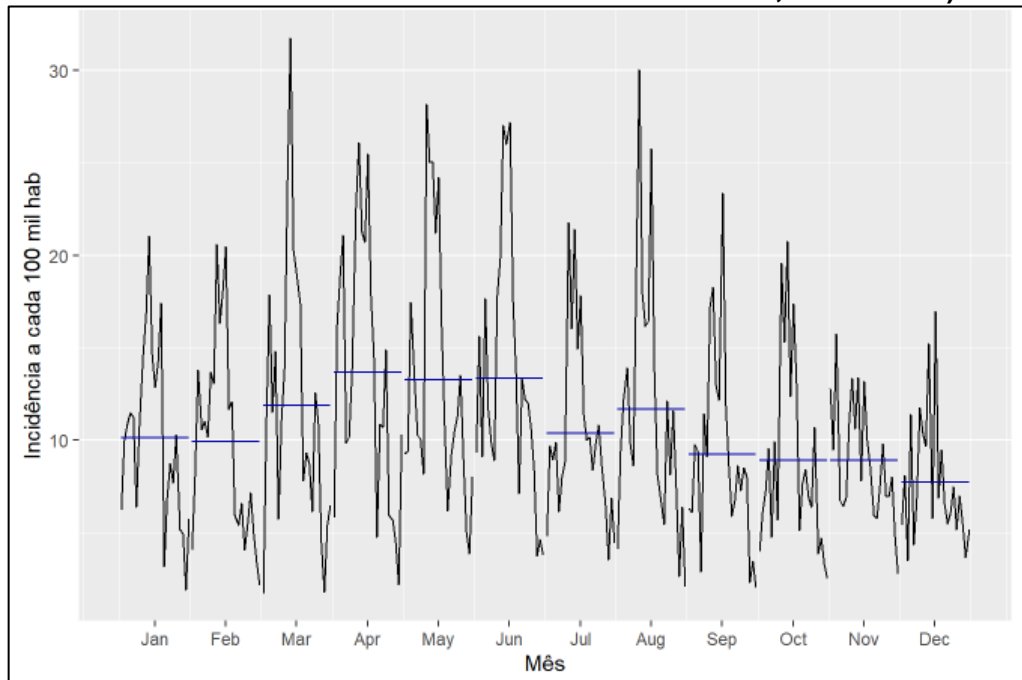
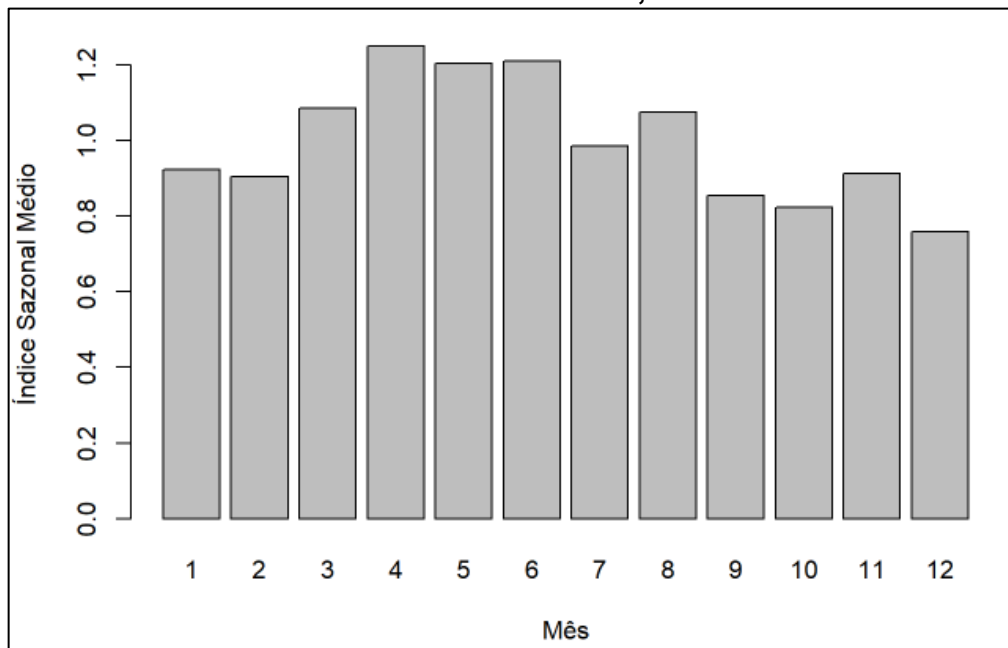


Figura 4 - Gráfico de sazonalidade mensal e Índice Médio Sazonal da LV no estado do Tocantins- Brasil, 2000-2022



Quanto a análise temporal de sazonalidade por regiões de saúde, observou-se um padrão sazonal das taxas de incidência no mês de abril na maioria das regiões (Fig. 5). As regiões de saúde que mais se diferem são Ilha do Bananal, localizada na

porção sudoeste do estado, com maior taxa de incidência no mês de setembro e a região Sudeste, no mês de janeiro.

Sobre as incidências médias mensais (Fig. 5), os meses de abril, maio e junho se mostram frequente entre as regiões de saúde. Apenas a região de saúde Sudeste que manteve as maiores médias entre os meses de dezembro e janeiro.

O ISM (Fig. 6) mantém o padrão de sazonalidade para o mês de abril entre a maioria das regiões de saúde, mas difere discretamente das taxas de incidências e taxas de incidência médias, com maiores índices nos meses de maio e junho. Os meses de agosto e novembro em algumas regiões de saúde, localizadas mais ao norte do estado (Cerrado Tocantins Araguaia e Médio Norte Araguaia) também apresentam maior ISM nessas regiões.

Figura 5 - Análise da Incidência Média Mensal de LV (Linha Azul) e Sazonalidade por região de saúde, no estado do Tocantins-Brasil, 2000-2022

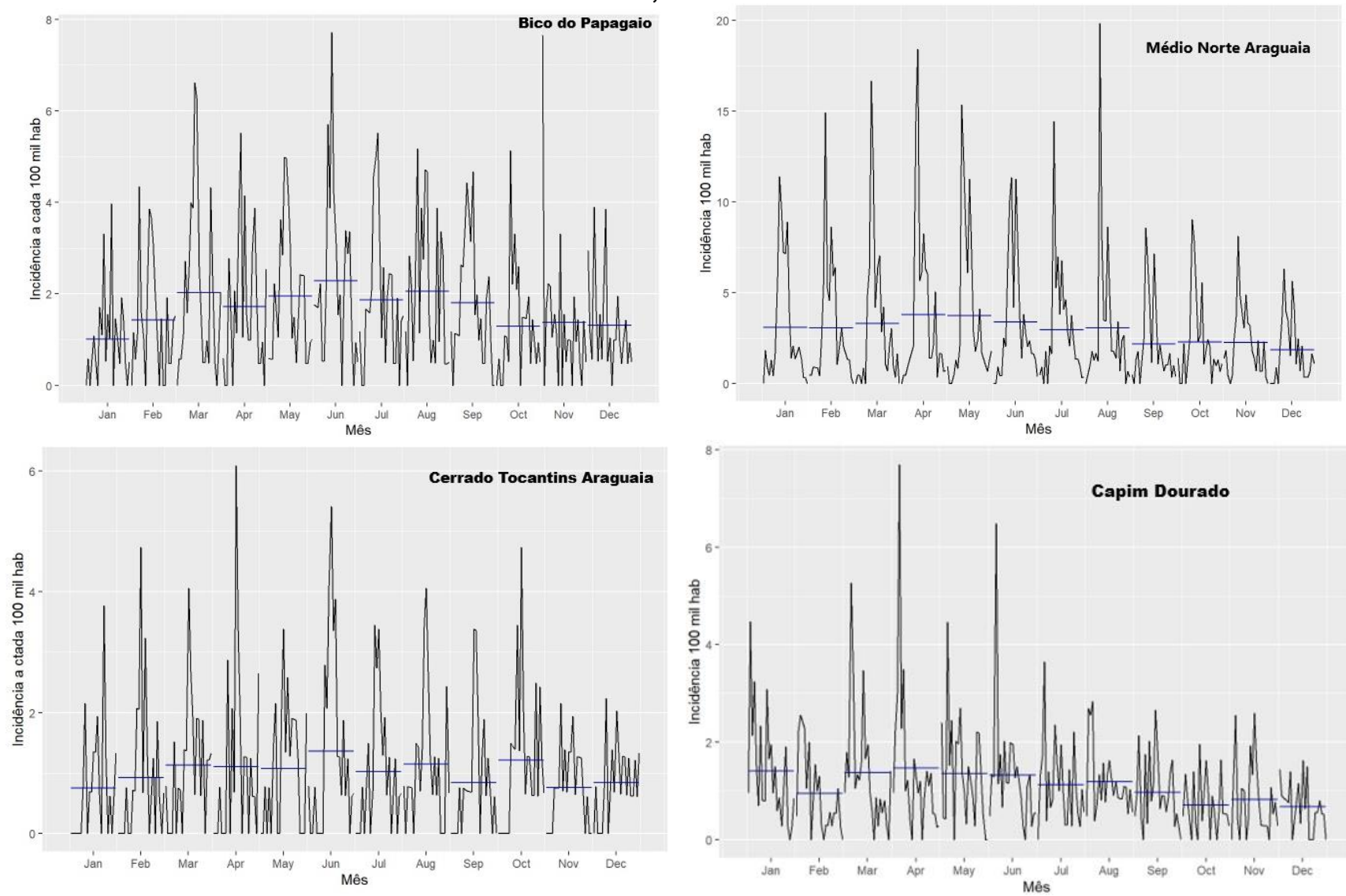


Figura 5 – continuação. Análise da Incidência Média Mensal de LV (Linha Azul) e Sazonalidade por região de saúde, no estado do Tocantins-Brasil, 2000-2022

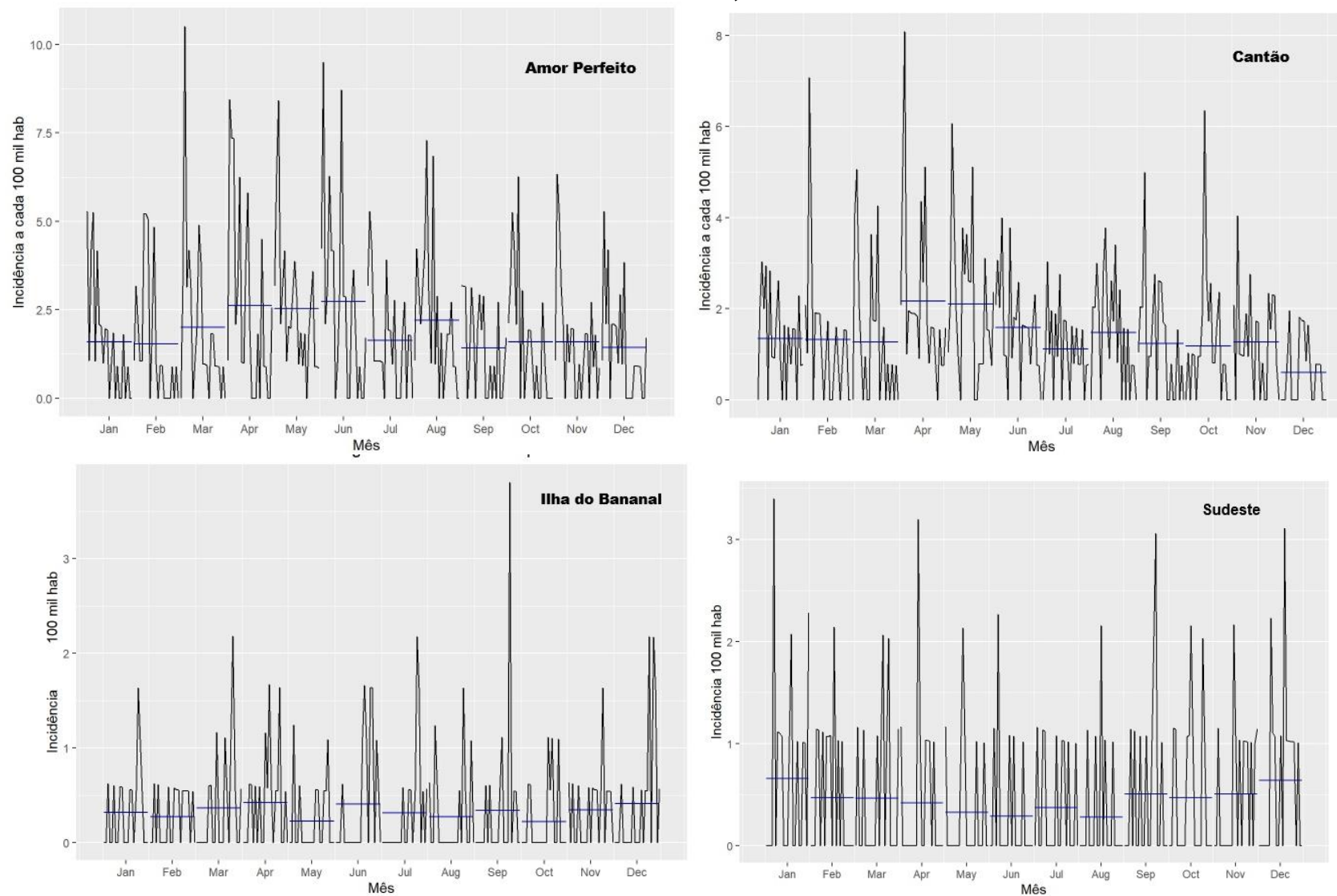


Figura 6 - Índice Sazonal Médio da LV, por região de saúde, no estado Tocantins, BR (2000-2022)

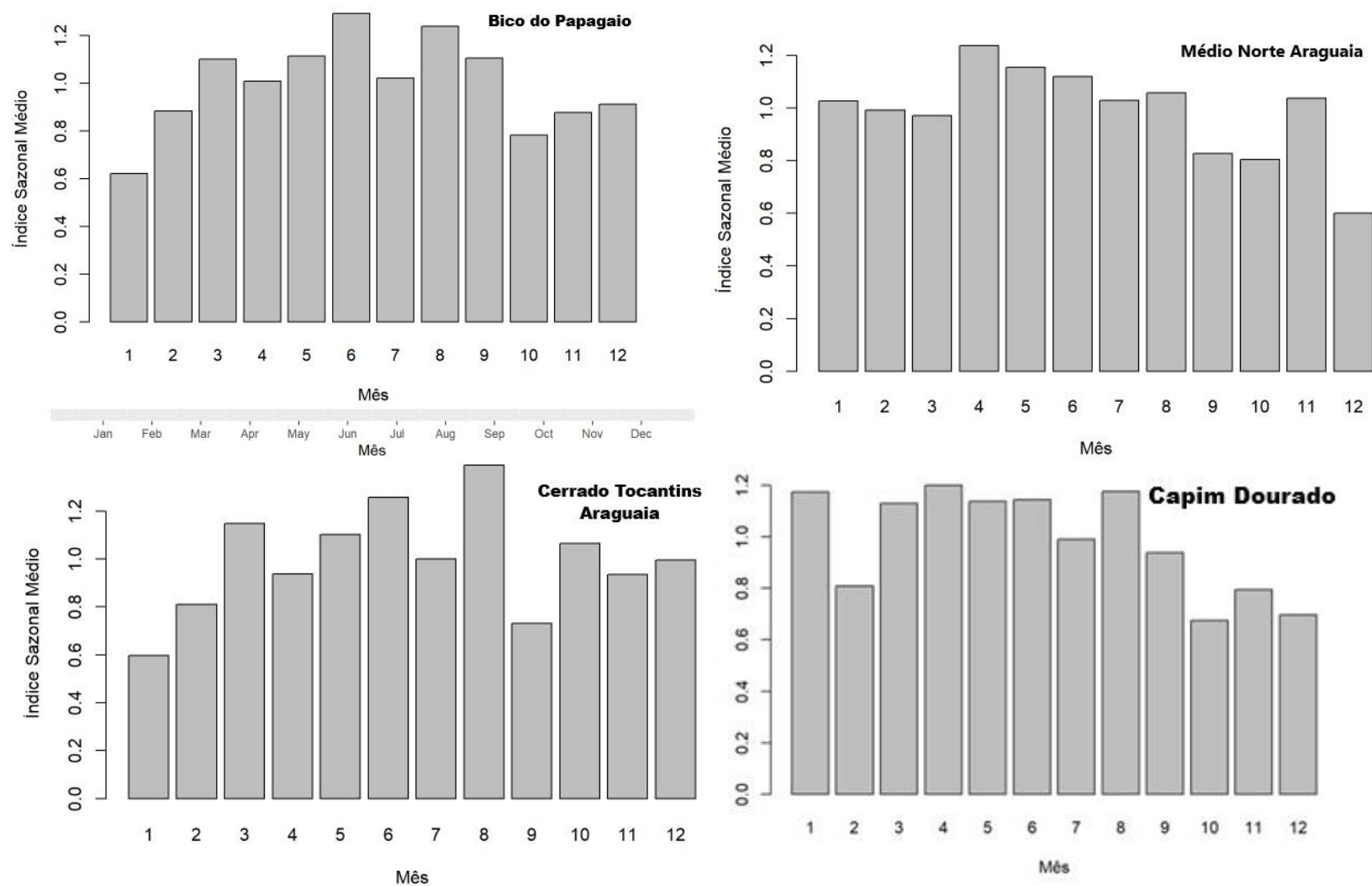
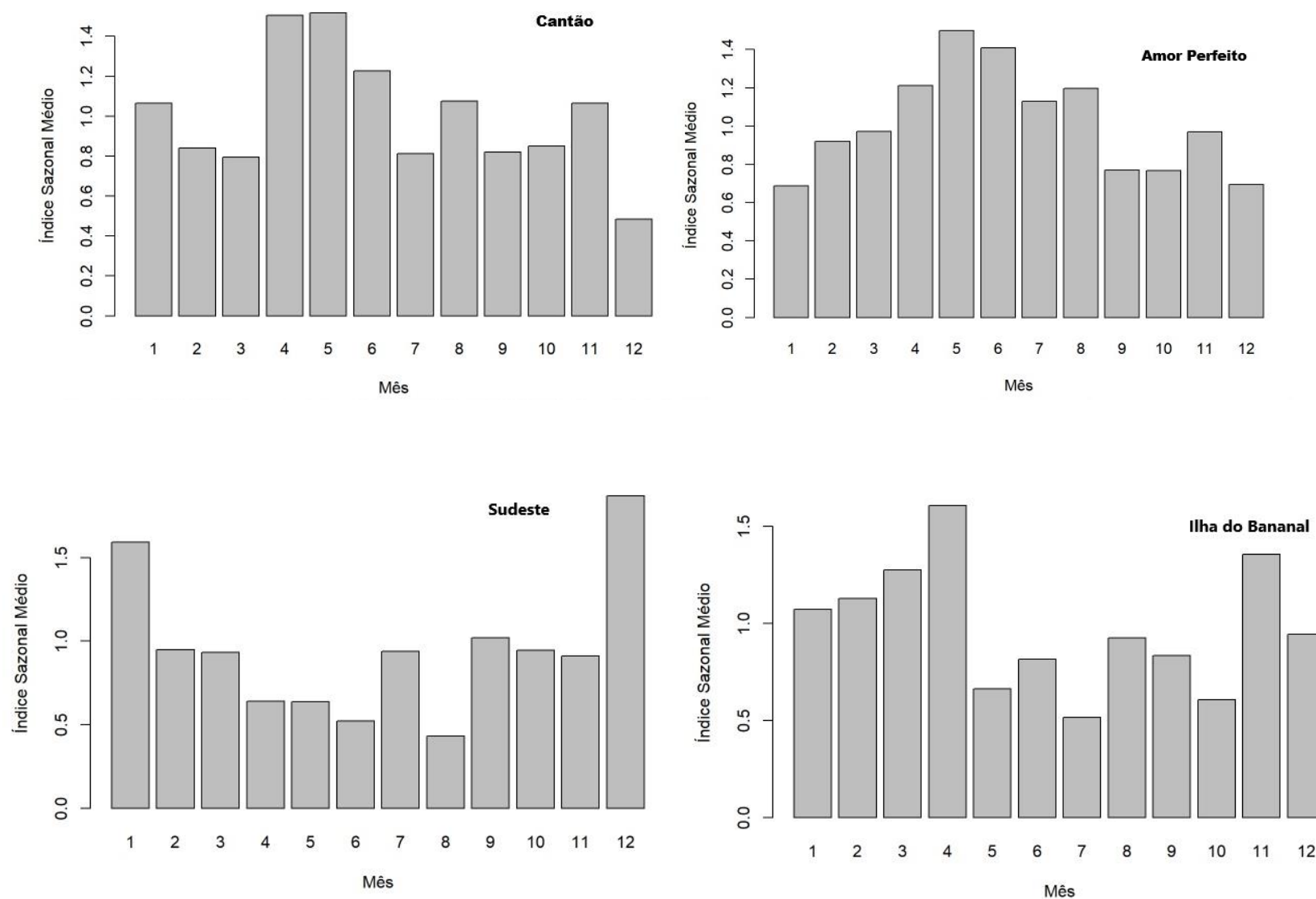


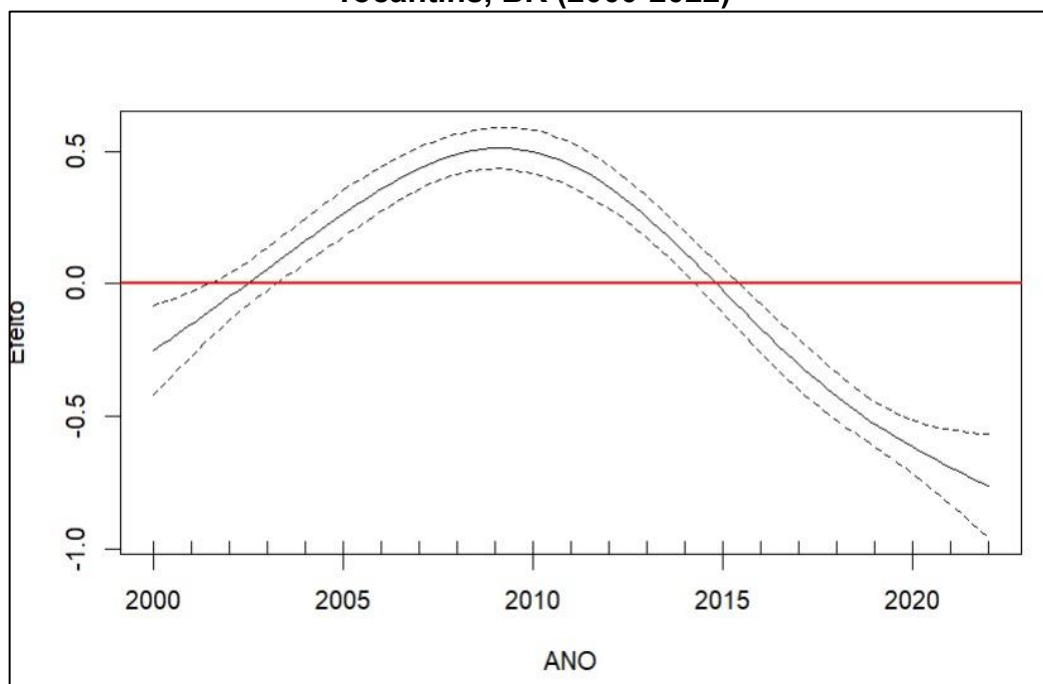
Figura 6 - continuação. Índice Sazonal Médio da LV, por região de saúde, no estado do Tocantins, BR (2000-2022)



2.2 Modelo Aditivo Generalizado

A curva suavizada das taxas de LV no Tocantins ao longo do tempo foi obtida por meio do GAM, utilizando a distribuição de Poisson e Binomial negativo para a resposta variável “número de casos”. Para as curvas estimadas de risco de ocorrência de LV ao longo do tempo, obtida através de modelos de GAM, utilizou-se a distribuição Binomial Negativa, que apresentou melhor ajuste, comparada à distribuição de Poisson. Observa-se que de forma global, no período estudado, incidência a partir dos anos 2000, com pico entre 2008 e 2010, e queda a partir de 2011 até 2022 para todo o estado do Tocantins (Fig. 7).

Figura 7 - Curvas suavizadas do efeito do tempo sobre o risco de ocorrência de LV de acordo com dados do modelo GAM temporal para todo o estado do Tocantins, BR (2000-2022)



Ao avaliar as regiões de saúde, observou-se um padrão semelhante, com tendência de queda nos casos a partir dos anos 2000 nas regiões Amor Perfeito e Capim Dourado (Fig. 8) ($p < 0,001$). Em contrapartida, as regiões Bico do Papagaio, Cantão e Médio Norte Araguaia apresentaram um padrão semelhante, com aumento nas taxas de incidência a partir dos anos 2000. Esse crescimento se manteve elevado entre 2009 e 2011, seguido por uma queda a partir de 2015. Ao se analisar o período

de 2000 a 2022 como um todo, essas regiões mostraram uma tendência decrescente ($p < 0,05$), como pode ser visualizado na Tabela 2.

As regiões da Ilha do Bananal e Cerrado Tocantins Araguaia, apresentaram uma distribuição temporal diferente das demais, com tendência crescente das taxas incidência ($p < 0,05$) (Tabela 2). A região Ilha do Bananal apresentou tendência crescente das taxas incidência principalmente a partir do ano de 2010, com um pico no ano de 2017 (Fig. 8).

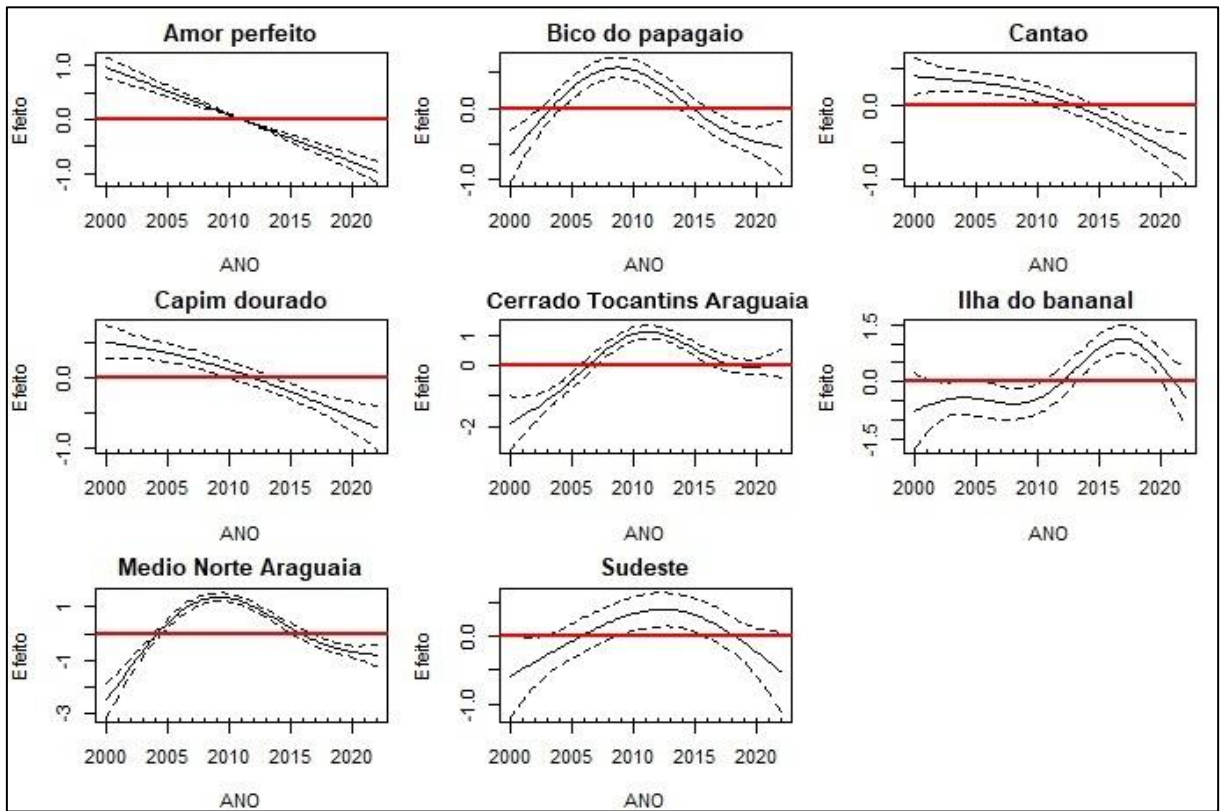
No que diz respeito à estacionariedade da série temporal, a única região que o teste demonstrou não significância foi a região Sudeste, com um valor de p igual a 0,1189 (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados do modelo de série temporal para Leishmaniose Visceral no estado de Tocantins-Brasil e variável de regiões do estado, 2000 a 2022

Região	Z-value ^a	p-valor	Z-value ^b	p-valor
Tocantins	-6.4271	< 0,001	12.646	< 0,0001
Amor Perfeito	-10.901	< 0,001	7.0459	< 0,0001
Bico do Papagaio	-2.8654	0.004	8.2518	< 0,0001
Cantão	-7.045	< 0,001	5.3158	< 0,0001
Capim Dourado	-6.8858	< 0,001	9.0232	< 0,0001
Cerrado Tocantins Araguaia	2.2433	0.025	9.1025	< 0,0001
Ilha do Bananal	2.5152	0.012	4.3225	< 0,0001
Médio Norte Araguaia	-1.2363	0.216	13.899	< 0,0001
Sudeste	-0.8029	0.422	1.5594	0.1189

^a Mann-Kendall trend test (Hirsch-Slack test), ^b Wald-Wolfowitz test

Figura 8 - Curvas suavizadas do efeito do tempo sobre o risco de ocorrência de LV, de acordo com dados modelos GAM temporal, para as regiões de saúde do Tocantins



3 DISCUSSÃO

Até onde se sabe, esse trabalho é o primeiro a estudar as análises temporais de sazonalidade e tendência da LV no Tocantins. Os resultados demonstraram que a LV apresenta um comportamento sazonal no estado e uma tendência decrescente de casos a partir de 2011.

3.1 Análise Temporal de Sazonalidade

As maiores taxas de incidência ocorreram nos meses entre abril e junho. A queda das taxas acontece a partir de setembro e mantém-se mais baixas até fevereiro. O aumento das taxas ocorre após o fim do período chuvoso (março) e seguem altas até agosto, a partir desse mês, o clima começa a ser mais quente e seco, e consequentemente ocorre uma diminuição das taxas de incidência no estado.

Existem evidências do impacto das mudanças climáticas nas doenças transmitidas por vetores (López; Müller; Sione; 2018; Del Carro *et al.*, 2020). Mudanças na temperatura e umidade, especialmente em áreas endêmicas da doença, podem agravar a leishmaniose, pois estão diretamente ligadas ao ciclo natural da doença e à capacidade de sobrevivência do vetor (Salomón *et al.*, 2012; Rajesh; Sanjay, 2013).

Estudo ecológico foi conduzido para explorar a influência fatores antropogênicos, ambientais e climáticos na expansão da LV no Vale do Rio Doce, Minas Gerais, entre 2001 e 2018. As variáveis que contribuíram para a distribuição da LV no Vale do Rio Doce foram: índice da presença humana no ambiente (62,6%), isotermalidade (28,1%), precipitação durante o mês mais chuvoso (6,4%) e temperatura durante o mês mais quente (3,8%). De acordo com os autores, cenários futuros de mudanças climáticas mostraram áreas adequadas para o aumento da LV ao longo do tempo e a manutenção da doença em locais já considerados endêmicos (Monteiro *et al.*, 2024).

Semelhante à esta pesquisa, na Itália foi observada associação entre aumento da incidência de LV e a temperatura, principalmente com relação ao verão, e associação inversa com precipitações, principalmente durante a primavera (Moirano *et al.*, 2021).

Em contrapartida, um estudo realizado no Tocantins entre 2007 e 2014 apontou que ocorreu um aumento nas taxas de incidência da LV na medida em que aumentaram os valores de precipitação anual, umidade, índice de vegetação melhorado e temperatura noturna. Houve uma relação inversa para a elevação e temperatura diurna (Reis *et al.*, 2019). É sabido que mudanças climáticas na precipitação, umidade e temperatura atmosférica influenciam as atividades comportamentais e o ciclo de vida dos vetores e hospedeiros reservatórios das leishmanioses (Gage *et al.*, 2008; Ready, 2010).

Quando comparada as regiões de saúde, sete das oito regiões possuem as maiores médias móveis entre os meses de abril e junho. Apenas a região de saúde sudeste apresentou médias móveis e maiores taxas de incidência para os meses de dezembro e janeiro. No estudo de Reis e colaboradores (2019), esta região apresentou municípios presentes em *clusters* com correlação entre taxa de incidência e elevação, precipitação e temperatura diurna. Essa região possui dois municípios com menores médias de temperaturas no estado entre 1985 e 2016 (Roldão; Ferreira, 2019) e regiões com predominância de áreas inclinadas e montanhosas (Collicchio; Rocha, 2022).

Um estudo realizado entre os anos de 2006 e 2009 por Zhao e colaboradores (2021), utilizando GAM e combinando mapas de correlatos ambientais, meteorológicos e socioeconômicos revelou que fatores como mudanças em pastagens/florestas, temperatura, umidade relativa e densidade populacional estão significativamente associados à prevalência de LV na China central. Apesar dessa pesquisa não ter avaliado esses fatores mencionados, pode ser que algo semelhante tenha influenciado nas maiores taxas de incidência e maiores médias mensais acumuladas na região Sudeste serem em meses diferentes quando comparadas às demais. Logo, análises mais detalhadas podem ser pertinentes para entender essa diferença em uma única região de saúde do estado.

Quanto a sazonalidade nas demais regiões, principalmente ao norte do estado, importa discutir a presença dos dois importantes biomas presentes no Tocantins, o bioma Cerrado e o bioma Amazônia. Um estudo realizado com estados pertencentes a região nordeste do Brasil mostrou que a maioria dos casos de LV foi notificada em municípios pertencentes aos biomas Cerrado e Amazônia (Machado *et al.*, 2020). Embora a Amazônia e o Cerrado sejam distintos em termos de paisagem e clima,

ambos os biomas são vizinhos e possuem ampla variedade de espécies de flebotomíneos (Shaw; Rangel, 2018).

Além disso, o processo contínuo de desmatamento na Amazônia está transformando algumas áreas dentro deste bioma em áreas com características de Cerrado (Senna *et al.*, 2014). Por sua vez, isto pode favorecer a presença de *L. longipalpis*, considerando que esta espécie está bem adaptada a áreas com ambientes quentes e secos (Andrade-Filho *et al.*, 2017).

3.2 Análise Temporal de Tendência – GAM temporal

Em relação a análise GAM, a tendência crescente das taxas de incidência da LV no Tocantins ocorreu a partir dos anos 2000, com as maiores taxas de incidência em meados de 2010. Depois surge uma tendência de queda até 2022. A redução das taxas de incidência pode estar relacionada às medidas adotadas pelo Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV) do Ministério da Saúde, que mantém ações de controle voltadas ao vetor, ao reservatório e ações de redução da letalidade para a população humana. Porém, apesar de esforços e recursos empregados, a literatura, em geral aponta que essas ações ainda são insuficientes por diferentes fatores (Werneck, 2016).

Os mesmos dados são semelhantes quando observados por região de saúde, exceto Ilha do Bananal, que apresentou tendência crescente a partir de 2010, com pico nas taxas de incidência em 2017 e posterior queda. O aumento da doença nessa região a partir de 2010 pode ser em decorrência de um acordo entre indígenas e o Ministério Público Federal, realizado em 2009, que permitiu a criação de gado dentro do Parque Indígena do Araguaia, localizado na Ilha do Bananal. Entretanto, os indígenas arrendavam suas terras, ilegalmente, a produtores rurais não-indígenas. Em 2024, cerca de 100 mil cabeças de gado foram retiradas da ilha (Santos; Teixeira, 2025).

Sabe-se que municípios com maior proporção de área agrícola e de pastagem são mais propensos a serem invadidos pela LV, de acordo com uma pesquisa realizada em Pernambuco (Machado *et al.*, 2023). A conversão de áreas florestais em pastagens pode alterar os ecossistemas locais e favorecer o aparecimento de vetores e reservatórios da doença (Costa *et al.*, 2013; Andrade Filho *et al.*, 2017). Áreas de

criação de bovinos frequentemente resulta em ambientes ricos matéria orgânica e propícios para a proliferação de flebotomíneos, além de mudanças na mobilidade e comércio local facilitando a disseminação do parasita e dos vetores, aumentando a incidência da leishmaniose em novas áreas (Lima Junior *et al.*, 2021).

Por fim, apesar da tendência decrescente das taxas de incidência da LV no Tocantins, mais estudos estatísticos que considerem diversos fatores devem ser feitos para avaliar o comportamento da doença, não só à nível de estado, mas a nível de municípios e das regiões, a fim de conhecer particularidades dessas localidades e entender possíveis influências para permanência e expansão da LV.

3.3 Limitações do estudo

Observou-se um padrão sazonal das taxas de incidência no mês de abril nas regiões de saúde, exceto Ilha do Bananal e Sudeste. Porém, é necessário cautela quanto aos resultados da análise de sazonalidade, uma vez que os dados trabalhados foram referentes à data de notificação dos casos, e não da exposição, e a LV possui um tempo longo de incubação. Portanto, análises complementares como associação de dados entomológicos e ambientais ou uma modelagem de defasagem podem reduzir essa possível limitação.

4 CONCLUSÕES

Ao considerar o período de 2000 a 2022 de forma agregada, identificou-se uma tendência decrescente nas taxas de incidência em nível estadual. A região da Ilha do Bananal, no entanto, apresentou tendência crescente a partir do ano de 2010. Verificou-se um padrão sazonal das taxas de incidência, com pico no mês de abril na maioria das regiões de saúde. No entanto, algumas regiões apresentaram comportamentos distintos: a região da Ilha do Bananal registrou maior taxa de incidência no mês de setembro, enquanto a região Sudeste apresentou esse pico em janeiro.

No teste de estacionariedade da série temporal, apenas a região de saúde Sudeste não apresentou significância estatística, ou seja, não é estacionária, o que pode sugerir mudanças reais no comportamento das taxas de incidência da LV longo do tempo. Em contrapartida, os testes de sazonalidade podem ter sido afetados por essa tendência de longo prazo, sendo necessário cautela na interpretação dos dados e aplicação de outras técnicas estatísticas para decompor a série ou associar à outras variáveis, como ambientais e entomológicas.

Por fim, as regiões de saúde Amor Perfeito e Capim Dourado demonstraram uma tendência de queda nas taxas de incidência a partir dos anos 2000. Em contrapartida, as regiões Bico do Papagaio, Cantão e Médio Norte Araguaia apresentaram tendência crescente a partir desse mesmo período, com um patamar elevado de incidência entre os anos de 2009 e 2011, seguido por uma redução a partir de 2015.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE FILHO, J.D. et al. **Occurrence and probability maps of *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia cruzi* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in Brazil.** *J Med Entomol.* v.54, p. 1430–1434, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/jme/tjx094> PMID:28472338
- COLLICCHIO, E. et al. *Cenários Prospectivos de Mudanças Climáticas para o estado do Tocantins.* Capítulo 6. 31p. In COLLICCHIO, Erich; ROCHA, Humberto R. da. (Org.) **Agricultura e mudanças do clima no Estado do Tocantins: vulnerabilidades, projeções e desenvolvimento** [livro eletrônico]. Editora Universitária: Palmas, 2022. 438p.
- COSTA, P.L. et al. **Ecology of *Lutzomyia longipalpis* in an area of visceral leishmaniasis transmission in north-eastern Brazil.** *Acta Trop.* v.126, p.99–102, 2013. DOI <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.01.011>
- DEL CARRO, K.B. et al. **Assessing geographic and climatic variables to predict the potential distribution of the visceral leishmaniasis vector *Lutzomyia longipalpis* in the state of Espírito Santo, Brazil.** *PLoS One.* v.15(9), 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238198>
- GAGE, K.L. et al. **Clima e doenças transmitidas por vetores.** *Am J Prev Med.* v.35, p.436–50, 2008.
- HYNDMAN, R. et al. **forecast: Forecasting functions for time series and linear models.** *R package version 8.21.1*, 2023. Disponível em: <https://pkg.robjhyndman.com/forecast/> Acesso em 14 de março de 2025
- LIMA JUNIOR, M.S.D.C. et al. **Sand Fly Fauna, Spatial Distribution of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae), and Climate Factors in Dourados, Brazil.** *J Med Entomol.* v.58, p.1952–1957, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/jme/tjab022>
- LÓPEZ M.S.; MÜLLER, G.V.; SIONE, W.F. **Analysis of the spatial distribution of scientific publications regarding vector-borne diseases related to climate variability in South America.** *Spat Spatiotemporal Epidemiol.* v.26, p.35-93, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sste.2018.04.003>.
- MACHADO, C.A.L. et al. **Patterns and drivers of Human Visceral Leishmaniasis in Pernambuco (Brazil) from 2007 to 2018.** *PLoS Negl Trop Dis.* v.17(2), 2023. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011108>
- MACHADO C.A.L. et al. **Spatial analysis and epidemiological profile of visceral leishmaniasis, northeastern Brazil: A cross-sectional study.** *Acta Trop.* v.208, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105520>
- MOIRANO, G. et al. **Spatio-temporal pattern and climatic determinants of Visceral Leishmaniasis in Italy.** *ISEE Conference Abstracts*, v. 2021, n. 1, 2021.

MONTEIRO, Josefa C. L. et al. **The Human Footprint and Climate Change Shape Current and Future Scenarios of Visceral Leishmaniasis Distribution in Doce River Basin in Brazil.** *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 00(00), p. 1–9, 2024. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.24-0442>

MÜLLER, K. et al. **dplyr: A Grammar of Data Manipulation.** *R package version*. 2018. Disponível em: <<https://github.com/tidyverse/dplyr>> Acesso em 14 de março de 2025

POHLERT, T. trend: **Non-Parametric Trend Tests and Change-Point Detection.** *R package version 1.1.5*. 2023. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=trend>> Acesso em 14 de março de 2025

RAJESH, K., SANJAY. K. **Change in global climate and prevalence of visceral leishmaniasis.** *Int J Sci Res Publ.* v.3(1), p.:2250-3153, 2013.

READY, P.D. **Emergência de leishmaniose na Europa.** *Euro Surveill.* v.15, 2010.

REIS, L.L. dos. et al. **Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climáticos e ambientais no Estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014.** *Cad Saúde Pública.* v.35, 209. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00047018>

ROLDÃO, A. de Ff; FERREIRA, V. de O. *Climatologia do Estado do Tocantins – Brasil. Caderno de Geografia*, v.29, n.59, p. 1161 – 1181, 2019.

SALOMÓN, O.D. et al. **Leishmaniasis and climate change—case study: Argentina.** *J Trop Med.* 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/601242>

SANTOS, B.; TEIXEIRA, J. **Indígenas devem retirar gado arrendado da Ilha do Bananal: 'Descontrole total', diz Ibama.** g1 Tocantins, TV Anhanguera. 05/02/2025. Disponível em: <<https://g1.globo.com/to/tocantins/noticia/2025/02/05/indigenas-devem-retirar-gado-arrendado-da-ilha-do-bananal-descontrole-total-diz-ibama.ghtml>> Acesso em 05 de março de 2025

SENNA, M.C.A. et al. **Modeling the impact of net primary production dynamics on post-disturbance Amazon savannization.** *An. Acad. Bras. Cienc.* v.86, p.621–632, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/0001-37652014108212>.

SHAW, J.J., RANGEL, E.F., 2018. *Brazilian sand flies: biology, taxonomy, medical importance and control.* In: **Rangel, E.F., Shaw, J.J. (Eds.), Brazilian Sand Flies. Springer International Publishing, Cham, Switzerland.** 1ed. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-75544-1>.

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

WICKHAM, H.; HENRY, L. **tidyr: Tidy Messy Data**. *R package version 1.1. 2*. 2021. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=tidyr>> Acesso em 14 de março de 2025

WICKHAM, H. et al. 2019. **Welcome to the Tidyverse**. *J. Open Source Softw.* v.4(43), 2019. DOI: <https://doi.org/10.21105/joss.01686>

WOOD, S. N. (2017). *Generalized Additive Models: An Introduction with R* (2nd ed.). CRC Press. ISBN 978-1498728346.

WOOD, S. N. (2006). *Generalized Additive Models: An Introduction with R*. CRC Press.

ZEILEIS, A.; HOTHORN, T. Diagnostic checking in regression relationships, in *R News*. v.2(3), 2002. Disponível em: <<https://journal.r-project.org/articles/RN-2002-018/RN-2002-018.pdf>> Acesso em 14 de março de 2025.

ZHAO, Y. et al. **Recurrence and Driving Factors of Visceral Leishmaniasis in Central China**. *Int J Environ Res Public Health*. v.18(18), 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18189535>.

CAPÍTULO III – PADRÕES ESPACIAIS, ESPAÇO-TEMPORAIS E FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE POR LEISHMANIOSE VISCERAL EM UM ESTADO DO NORTE DO BRASIL

Artigo publicado na revista *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* em 14 de março de 2025

<https://doi.org/10.1093/trstmh/traf035>

Spatio-temporal patterns and factors associated with mortality from visceral leishmaniasis in a Northern State of Brazil

Helen Mariel Biazussi^a, Fernanda do Carmo Magalhães^a, Diogo Tavares Cardoso^a, David Soeiro Barbosa^a, Mariângela Carneiro^{a,b*}

^a Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias, Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 30270-901, Brazil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Prof. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil

Corresponding author: Tel: +55 31 98798 1542; E-mail: mcarneiro@ufmg.br

Spatiotemporal patterns and factors associated with mortality from visceral leishmaniasis in a northern state of Brazil

Helen Mariel Biazussi ^a, Fernanda do Carmo Magalhães ^a, Diogo Tavares Cardoso ^a, David Soeiro Barbosa ^a,
and Mariângela Carneiro ^{a,b,*}

^aLaboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias, Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 30270-901, Brazil;

^bPrograma de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Prof. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil

*Corresponding author: Tel: +55 31 98798 1542; E-mail: mcarneiro@ufmg.br

Received 4 June 2024; revised 10 October 2024; editorial decision 28 February 2025; accepted 18 March 2025

Background: This study analysed the spatiotemporal patterns of visceral leishmaniasis (VL) mortality and the prognostic factors associated with deaths in Tocantins, Brazil.

Methods: We conducted an ecological and retrospective cohort study analysing deaths from VL (2010–2019). The univariate global and local Moran indexes were performed, Kulldorff scan statistics were investigated and multilevel logistic regression analysis was performed.

Results: Among the 2437 confirmed cases, 156 patients died from VL, with mortality rates ranging from 0.4 to 1.9 deaths per 100 000 inhabitants. Spatial autocorrelation of VL mortality rates was observed between municipalities, distributed heterogeneously throughout the period. In the northern region of the state, a cluster with a high spatiotemporal risk of mortality from VL was detected. VL deaths were associated with age (≤ 1 y [odds ratio {OR} 9.4 {95% confidence interval (CI) 3.9 to 22.0}]; $>10\text{--}\leq 20$ y [OR 4.5 {95% CI 1.5 to 12.9}]; $>20\text{--}\leq 40$ y [OR 5.3 {95% CI 2.1 to 13.3}]; $>40\text{--}\leq 60$ y [OR 13.2 {95% CI 5.4 to 32.4}]; >60 y [OR 30.4 {95% CI 12.2 to 75.5}]), jaundice (OR 1.8 [95% CI 1.2 to 2.7]), haemorrhagic phenomena (OR 2.7 [95% CI 1.5 to 5.0]), splenomegaly (OR 1.7 [95% CI 1.1 to 2.5]) and human immunodeficiency virus co-infection (OR 2.0 [95% CI 1.1 to 3.8]).

Conclusions: Knowing the spatiotemporal behaviour and factors associated with death from VL can contribute to the clinical management of patients and control of the disease.

Keywords: mortality rates, prognostic factors, risk areas, spatiotemporal, visceral leishmaniasis

Introduction

Visceral leishmaniasis (VL) is a neglected tropical disease with an estimated incidence of 50 000–90 000 cases reported worldwide with a lethality rate of approximately 10%.¹ It is a serious systemic infectious disease characterized by prolonged fever, paleness, weight loss, hepatomegaly, splenomegaly and pancytopenia.² In severe manifestations of the disease, cachexia, jaundice and death associated with haemorrhage and secondary infections are possible.³ In the absence of treatment, the disease may have fatal consequences.²

In the Americas, VL is endemic in 10 countries, and Brazil alone accounts for 93.5% of the cases.⁴ In Brazil, it occurs as a zoonosis caused by *Leishmania infantum* and its main intermediate hosts and vectors are female sandflies (*Lutzomyia longipalpis*).⁵ The

Visceral Leishmaniasis Control and Surveillance Program, coordinated by the Brazilian Health Ministry (BHM), has implemented nationwide strategies to promote early VL diagnosis and adequate treatment of human cases, vector and reservoir control and health education.⁶ Although efforts focusing on early case detection and more specific guidelines for the management of patients with severe VL have been issued by the BHM, the mean fatality rate of 6.96% from 2001 to 2020 is considered high.⁷ In spite of the high VL fatality rate in Brazil, the mortality rate was on average 0.12 per 100 000 inhabitants between 2001 and 2020. The highest values were observed in the Northeast, North and Central-West regions, respectively.⁷

Published studies that analysed information from the Brazilian Reportable Disease Information System (SINAN), recorded in the VL notification form, have shown that the main prognostic

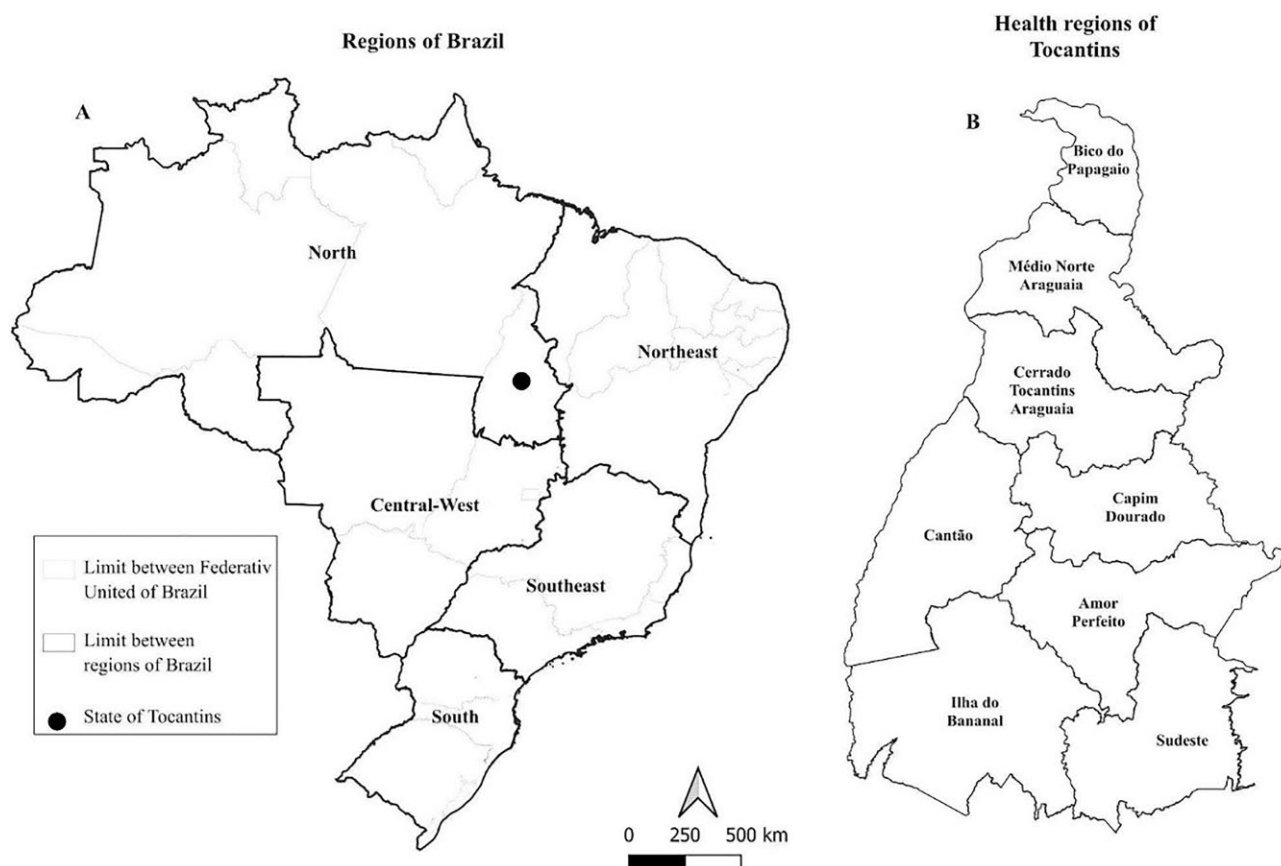


Figure 1. Characterization of the study area. **(A)** Map of Brazil divided into regions with emphasis on the state of Tocantins. **(B)** State of Tocantins divided into health regions

factors associated with death from VL at the time of clinic suspicion include age, jaundice, haemorrhagic phenomena, other infections, oedema and leishmania-human immunodeficiency virus (HIV) co-infection.⁸⁻¹⁰

The state of Tocantins had the highest number of municipalities at high risk (priority territories) and an overall incidence rate of 18.57 per 100 000 inhabitants in an analysis of spatiotemporal dynamics of VL between 2001 and 2020.^{7,11} The burden related to VL in Brazil increased by 100% from 1990 to 2016, with the rate of years of life lost (YLL), the main component of disability-adjusted life years (DALY), increasing from 10.0 to 20.9 per 100 000 inhabitants.¹² Tocantins showed the highest burden of VL in 2016 when compared with the other states of Brazil, with a YLL of 135.7 per 100 000 inhabitants.¹²

Knowing the mortality distribution of VL over space and time at the municipal level is useful to identify high-risk areas for deaths, as well as appropriate targeting of public health strategies to reduce VL mortality and lethality rates.^{8,13} Also, identifying factors associated with death from VL may improve clinical management of patients and contribute to lower mortality. Therefore, the objective of this work was to evaluate the spatiotemporal patterns of mortality and the prognostic factors associated with death from VL in Tocantins.

Methods

Study area

The state of Tocantins is located in the North region of Brazil and borders states in the Central-West and Northeast regions (Figure 1A). It covers an area of 277 423 627 km² and has a population of 1 511 459 inhabitants distributed in 139 municipalities. In 2021, Tocantins had a Human Development Index (HDI) of 0.731, compared with 0.754 for Brazil. Per capita income in 2022 was 1379 Brazilian Real/month (US\$278).¹⁴

The state has eight health regions (Figure 1B), with their respective populations: Amor Perfeito (n=112 657), Bico do Papagaio (n=212 951), Cantão (n=132 934), Capim Dourado (n=389 493), Cerrado Tocantins Araguaia (n=164 491), Ilha do Bananal (n=186 210), Médio Norte Araguaia (n=309 111) and Sudeste (n=99 516).

Study design and data collection

This is a population-based epidemiological study using data on new confirmed VL cases reported in the SINAN from 2010 to 2019. VL is a notifiable disease and every suspected case must be notified using a notification form.

Table 1. Annual mortality rate per 100 000 inhabitants and case fatality rate of VL in Tocantins, Brazil (2010–2019).

Year	VL cases, n	VL deaths, n	%	Estimated population	Mortality rate (per 100 000)	Case fatality rate (%)
2010	321	27	13.7	1 383 445	1.9	8.4
2011	484	23	19.9	1 400 892	1.6	4.7
2012	325	17	13.3	1 417 694	1.2	5.3
2013	239	17	9.8	1 478 164	1.2	7.1
2014	147	8	6.0	1 496 880	0.5	5.4
2015	183	16	7.5	1 515 126	1.1	8.7
2016	190	6	7.8	1 532 902	0.4	3.2
2017	207	10	8.5	1 550 149	0.6	4.8
2018	198	15	8.1	1 555 229	0.9	7.6
2019	143	17	5.8	1 572 866	1.1	11.8

The selection criteria for inclusion in the study were as follows: new case of VL, location of residence, the patient represented a VL case with evolution to death and the primary cause of death of the patient was VL. The exclusion criteria were no case of VL (ruled out by specific laboratory examinations) or absence of this information (missing), progression to death attributable to other causes, abandonment of treatment, moved to another region during treatment (transference) or absence of this information (missing).

The analysis was conducted in two steps. First, an ecological study with a spatiotemporal analysis was carried out to investigate the distribution of mortality by municipalities. Second, a historical retrospective cohort study was carried out to investigate the association of death due to VL with demographic, diagnostic and clinical factors related to the moment of VL suspicion/notification. Data obtained from SINAN were tabulated and checked in Excel 2013 (Microsoft, Redmond, WA, USA).

Statistical analysis

Mortality rates and spatial descriptive analyses

Crude annual VL mortality rates (2010–2019) were calculated by municipalities of residence. The case fatality rate was calculated as the number of deaths divided by the number of cases per year, for each health region, per 100. Data on the estimated population residing in each municipality were obtained from the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹⁵

The smoothing of mortality rates was carried out using the empirical Bayesian method to reduce random fluctuation in the municipalities with low populations. For the spatial description, maps were constructed with mortality rates (per 100 000 inhabitants) by municipalities, distributed over five biennia, in order to provide greater stability in mortality rates in small municipalities. A cartographic base from IBGE 2010 with projections from Sistema de Referência Geocêntrico para a América do Sul (2000) was used, and the software Qgis version 3.16 and GeoDa version 1.20 were used for plotting the average mortality rates.

In all the descriptive maps created in the present study, Jenks natural breaks classification method¹⁶ was used to determine the class intervals used for visual representation.¹⁷

Spatial autocorrelation

The smoothed average VL mortality rates in the municipalities of Tocantins were used to calculate the global Moran index in the five biennia evaluated. Rate smoothing was performed using the empirical Bayesian method to reduce random fluctuation in municipalities with low population density.

The local Moran index (Local Indicators of Spatial Association [LISA]) was used to identify neighbouring municipalities with similar VL mortality rates in different periods of the time series. A first-order neighbourhood matrix (queen) was created to perform LISA. LISA is used to classify each municipality according to its position in a quadrant of the so-called Moran scatterplot. The Moran scatterplot shows the standardized mortality rate of each municipality against the average mortality rate in its neighbouring municipalities. Then, each municipality falls into one of the quadrants: Q1 (+/+), Q2(–/–), Q3(–/+) and Q4(+/–), where + represents the spatial autocorrelation of mortality rates between the municipality and its neighbors.¹⁸

Space–time scan statistics

Space–time scan statistics were performed to identify spatiotemporal clusters of VL occurrence with high and low relative risk (RR). This technique is used to identify the clusters of events in time and space, thus allowing recording of the number of expected and estimated cases at each location. The calculated RRs indicate how high (RR >1) or low (RR <1) the observed risk is within the cluster in relation to the external area. The clusters are then presented on thematic maps of the studied region. In the space–time scan analysis, we used the data of the annual VL cases reported in 2010–2019 and the population of Brazilian municipalities in each year. The spatiotemporal scan statistic was implemented using the discrete Poisson model. The primary and secondary clusters were identified using the likelihood ratio test. The statistical significance was established from 999 Monte Carlo simulations, with a significance level of 5%. There was no limit on the radius used in the analysis. SatScan version 9.4.4 was used.¹⁹

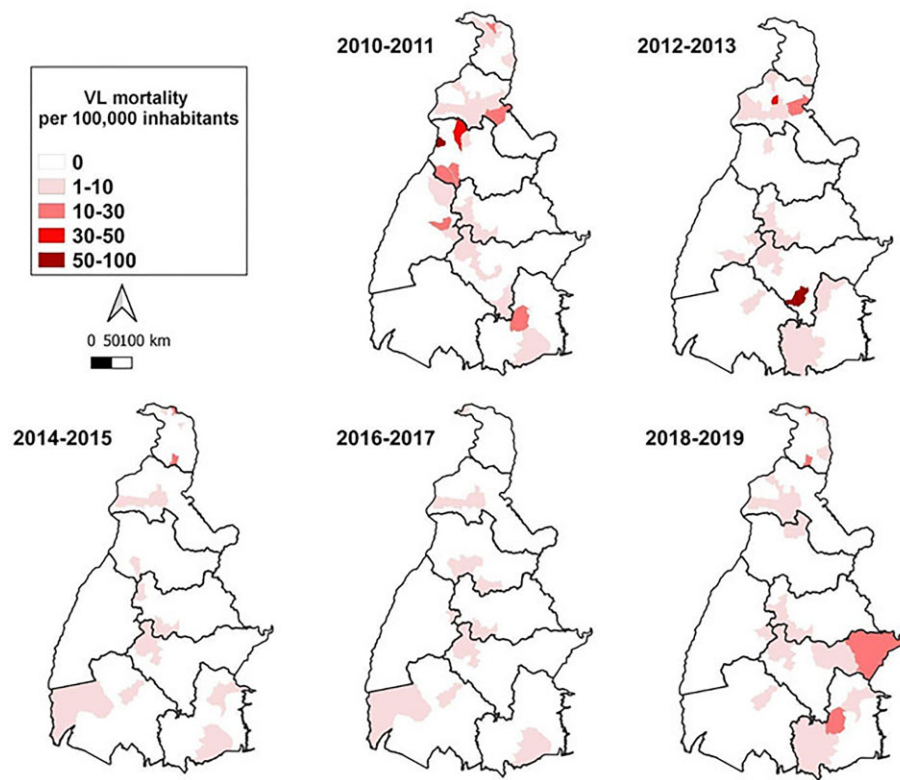


Figure 2. Crude mortality rates of VL per 100 000 inhabitants in Tocantins, Brazil, per health region. The red colour gradient indicates the concentration of VL incidence in the municipalities.

Factors associated with death in confirmed VL cases

Statistical analyses of the data were performed using Stata version 15.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

The analyses were conducted to identify the associated factors that differentiate cases that progressed to death (VL as the underlying cause of death) from cases diagnosed with VL that progressed towards a cure. The explanatory variables analysed were sex and age of the patient, date of notification, date of symptoms onset, signs and symptoms (fever, abdominal pain, nausea, pallor, jaundice, increased abdominal volume, anasarca, dyspnoea, asthenia, headache, weight loss, hepatomegaly, splenomegaly, oedema, malnutrition and minor haemorrhagic phenomena) and co-infections (HIV).

Multilevel logistic regression analysis was performed aiming to verify the possible associations between the explanatory variables and the outcome variable (death from VL). The multilevel model was chosen because it considers the analysis of hierarchically structured data. Variables with more than two categories were transformed into dummy variables. With the aim of avoiding selection bias, and to allow better adjustment of the model to VL data, the category 'unknown' was maintained for which information was missing. Variables with a p -value <0.20 or that did not meet this criterion but were considered important according to the literature for death from VL were selected to compose the hierarchical multilevel model, with the individual at the first level and the health region at the second level. A two-level mul-

tilevel logistic regression multivariable analysis was performed, adjusting two different models. Model 1 (empty or null model) had no explanatory variable and was used to decompose the total variance of the risk of death from VL and model 2 contained the individual-level factors (potential determinants). The step-by-step backward method was used, and the final variables that remained in the model were those that, once adjusted to the others, had a significance level of $p < 0.05$. The strength of association was determined by the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Random effects were expressed in terms of variance, median odds ratio (MOR), intra-cluster correlation (ICC) and variance partition coefficient (VPC). To define the final model, the likelihood ratio test was used and the performance was evaluated by the area under the receiver operating characteristics (ROC) curve.

Results

During the period evaluated, 2619 new cases of VL were confirmed in Tocantins state. Among these, the following were excluded from the analysis: patients who abandoned treatment ($n=9$), who died from other unknown causes ($n=38$), who were transferred to other health units ($n=68$) or who did not have information about the outcome ($n=67$). A total of 2437 patients were evaluated in this study; 2281 cases progressed to VL cure and 156 died from VL.

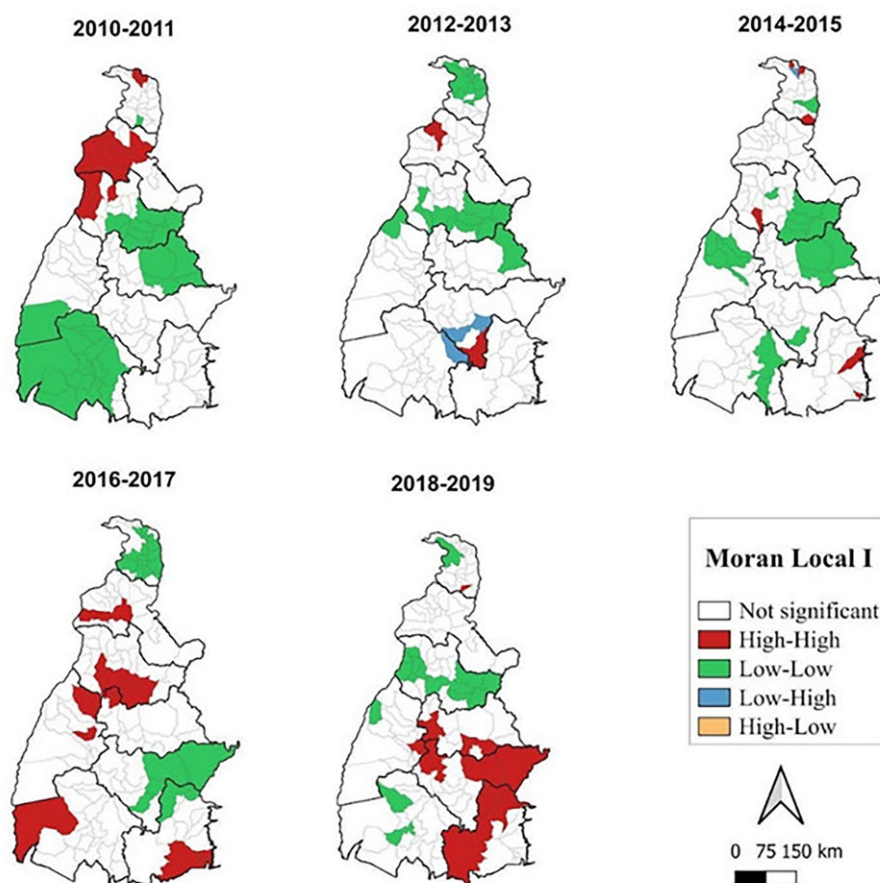


Figure 3. Spatial distribution of the Moran local index of VL mortality in Tocantins municipalities, 2010–2019. The colours indicate the spatial autocorrelation between the municipalities and their neighbours according to the high and low rates of VL mortality.

The mortality rates due to VL ranged from 0.4 (2016) to 1.9 (2010) deaths per 100 000 inhabitants (Table 1). The overall case fatality rate of 6.4% for the entire chronological series ranged from 3.2% (2016) to 11.8% (2019).

The mortality rates by biennia (Figure 2) show a considerable reduction over the period, but a similar distribution pattern among the biennia. In the first biennium, the municipalities with the highest crude mortality rates (per 100 000 inhabitants) were Juarina (67.4), Bandeirantes do Tocantins (31.6), Goainorte (20.2) and Monte Santo (24.0), belonging to the Médio Norte Araguaia, Cerrado Tocantins Araguaia, and Cantão regions. In the second biennium, the highest crude mortality rates occurred in the municipalities of Chapada da Natividade (73.2), Carmolândia (42.0) and Babaçulândia (14.4), belonging to the regions Amor Perfeito and Médio Norte Araguaia.

In the third biennium, there was a reduction in mortality and the highest rates were in the municipalities of Sampaio (22.8) and Angico (14.8), both located in Bico do Papagaio region. In the fourth biennium there was a considerable reduction in crude mortality rates and the Cantão health region had the municipality with the highest rate (Barrolândia; 8.9 per 100 000 inhabitants). In the fifth biennium, the highest crude mortality rates ranged

from 10.8 to 18.6 in Sampaio (Médio Norte Araguaia), Conceição do Tocantins (Sudeste), Angico (Bico do Papagaio) and Mateiros (Amor Perfeito).

The Moran global I statistic, after smoothing the average crude VL mortality rates in Tocantins, indicated statistically significant ($p < 0.05$) positive spatial autocorrelation in five biennia. Through LISA, it was possible to identify a greater number of municipalities classified as priority areas (high-high) in the first ($n=19$ [14%]), fourth ($n=17$ [12%]) and fifth ($n=14$ [10%]) biennia (Figure 3). In the first biennium, these areas covered the health regions Médio Norte Araguaia and Cerrado Tocantins Araguaia. For the last two biennia, the high-high areas of mortality were dispersed in other regions of the state: Médio Norte Araguaia, Cerrado Tocantins Araguaia, Cantão, Sudeste, Capim Dourado, Amor Pefeito and Sudeste.

According to Moran's frequency maps, seven municipalities were classified as high priority for two periods; most of these municipalities were located in the Médio Norte Araguaia health region. In addition, the 48 municipalities classified as high risk in one period were distributed in different health regions (Figure 4).

A cluster with spatiotemporal risk for death from VL was observed between 2010 and 2013 (RR 3.83) (Figure 5). Twelve municipalities are in the risk area of the Médio Norte Araguaia

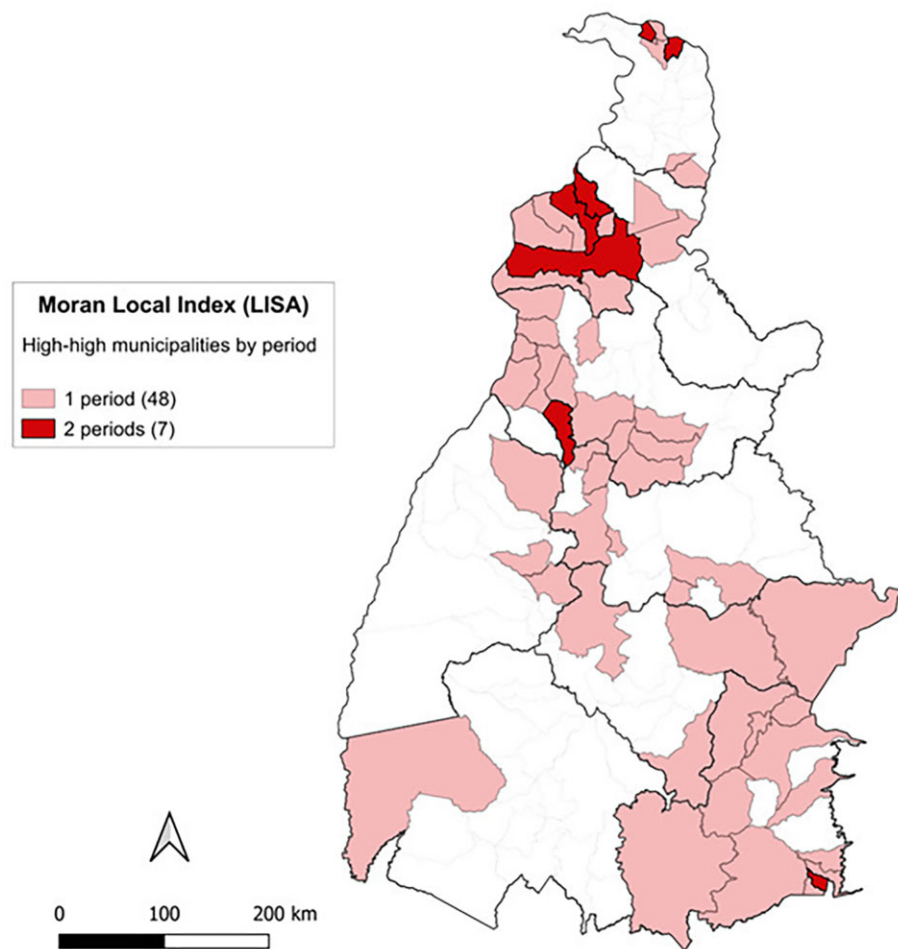


Figure 4. Frequency by periods of VL mortality in which the municipalities were classified as high–high in the Moran local index analysis in Tocantins (2010–2019).

region, five in the Cerrado Tocantins Araguaia region and one in Bico do Papagaio.

Factors associated with death in confirmed cases of VL

The results of the bivariate logistic regression analysis, for the response variable ‘death from VL (yes or no)’, are presented in Table 2. The variables associated with death in the final model of the multivariable multilevel logistic regression were age (≤ 1 y [OR 9.3 {95% CI 3.9 to 22.0}], > 10 – ≤ 20 y [OR 4.5 {95% CI 1.5 to 12.9}], > 20 – ≤ 40 y [OR 5.3 {95% CI 2.1–13.3}], > 40 – ≤ 60 y [OR 13.2 {95% CI 5.4 to 32.4}], > 60 y [OR 30.4 {95% CI 12.2 to 75.5}]), jaundice (OR 1.8 [95% CI 1.2 to 2.7]), haemorrhagic phenomena (OR 2.7 [95% CI 1.5 to 5.0]), splenomegaly (OR 1.7 [95% CI 1.1 to 2.5]) and HIV co-infection (OR 2.0 [95% CI 1.1 to 3.8]). The ROC curve, after evaluating the final model, presented an area of 0.840.

The applicability of the multilevel logistic model in the analysis was justified by the significance of variance in the empty model that was 0.14 (with p -value < 0.01), which indicated a small difference in deaths between the different health regions. The ICC of 0.04 implies that only 4.0% of the probability of progression to

death is related to the health region. An MOR in the empty model is that a change of state can increase the probability of death by up to 1.44 times.

In the full model, there was a reduction in the ICC and MOR. The MOR value changed to 1.40, suggesting that the change of state can increase the probability of death by up to 1.40 times. The ICC of 0.02 implies that 2% of the probability of death is related to the health region. The change in VPC was 65.1%, which indicates that 65.1% of the variance was explained by the variables inserted in the model.

Figure 6A shows that the estimated error for the random effect of the intercept in the empty model (without covariate) identified one health region with above-expected deaths (Sudeste) and one health region with below-expected deaths (Médio Norte Araguaia). In the full model, the deaths from VL were explained only by the variables that remained in the final model (Figure 6).

Discussion

This study evaluated the spatiotemporal distribution of mortality rates due to VL and the prognostic factors associated with deaths

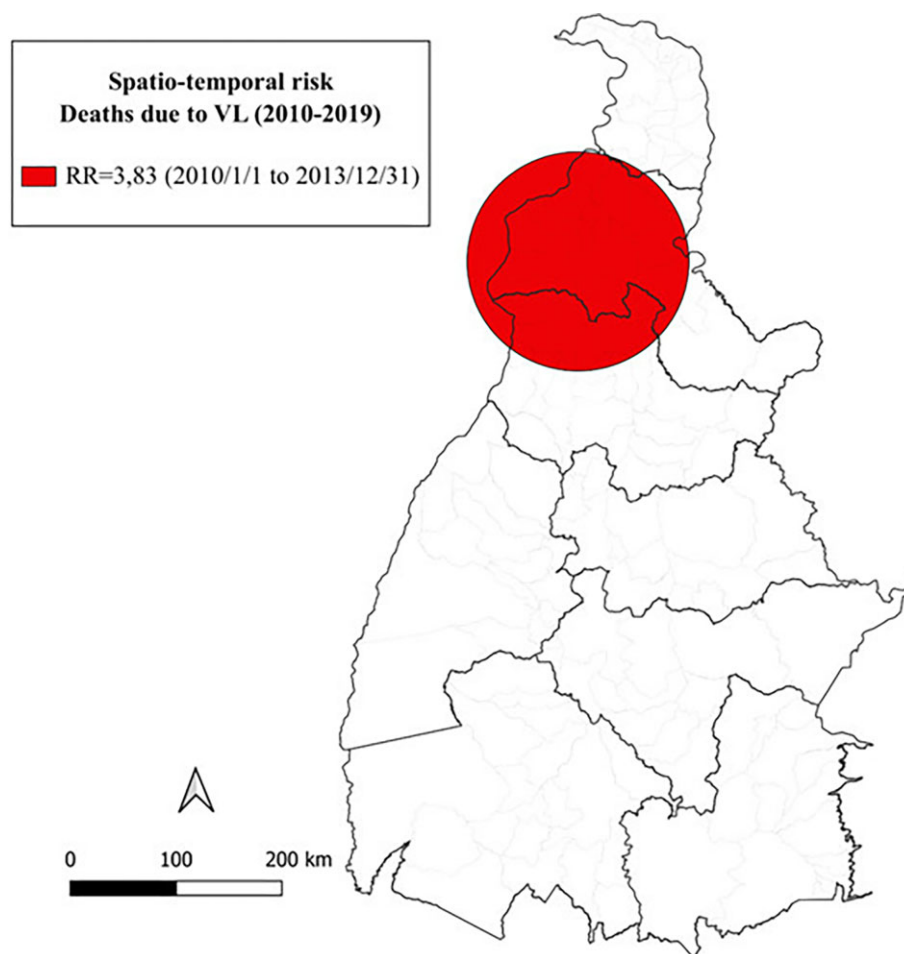


Figure 5. Spatiotemporal clusters of risk of VL mortality in Tocantins municipalities (2010–2019).

from VL in Tocantins between 2010 and 2019. The main findings observed were the decrease in mortality rates due to VL throughout the period, the areas with the highest mortality rates, the clusters of municipalities classified as higher risk of death from VL and the frequency with which the municipalities remained in that classification. Also, the prognostic factors associated with deaths due to VL included age, splenomegaly, bleeding, jaundice and HIV infection.

The average mortality rate for VL (1.1 per 100 000 inhabitants) for Tocantins in the analysed period (2010–2019) when compared with the average mortality rate for the period of 2001 to 2015 (1.43 per 100 000 inhabitants) showed a decrease over time.²⁰ However, the mean VL mortality rate (1.1 per 100 000 inhabitants) for Tocantins was higher than that published for Brazil (0.12 per 100 000 inhabitants) from 2001 to 2020, but the mean case of fatality rate (6.3%) was close.⁷

At the municipal level, VL mortality rates showed a heterogeneous spatial distribution throughout the historical series. The LISA map demonstrated that the largest number of municipalities classified as high priority for VL mortality occurred in the years 2010–2011 (first biennium) and 2016–2019 (fourth and fifth biennia). The regions were heterogeneous, with the highest

mortality rates found in Médio Norte Araguaia, Cerrado Tocantins Araguaia, Cantão, Capim Dourado, Amor Perfeito and Sudeste. A significant reduction in the number of municipalities with positive spatial autocorrelation (high–high) was observed in the second and third biennia. Regarding the spatiotemporal distribution of VL deaths in Tocantins, it was possible to identify a high-risk cluster in municipalities belonging to the Médio Norte Araguaia and Cerrado Tocantins Araguaia health regions between 2010 and 2013.

These changes in the spatial distribution of mortality rates may also be due to uncontrolled urbanization and precarious living conditions in peripheral areas, conditions favourable to the proliferation of the vector in the domestic environment and a large number of infected dogs as reported in another study.²¹

These areas that present risk should be prioritized for control measures such as the application of insecticides against sandflies, periodic serological research on dogs and educational activities in schools, community centres and health units.²² However, in order to reduce incidence and mortality, the implementation of prevention control should focus not only on a municipality, but on its border and its neighbours.

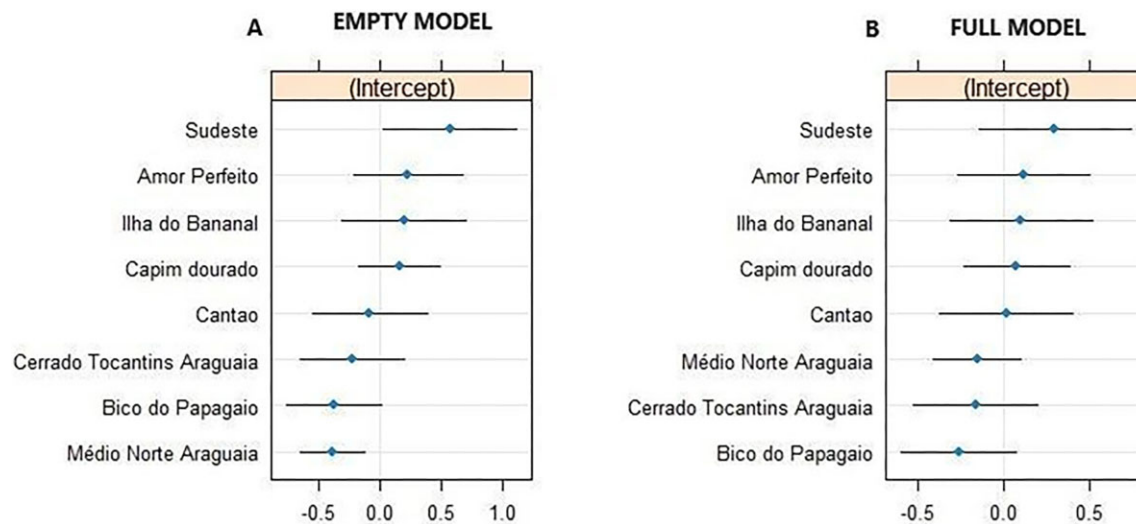
Table 2. Factors associated with deaths from VL according to multivariable multilevel logistic regression, Tocantins, Brazil (2010–2019).

Factors	Death due to VL		Bivariate analysis Variables		Multivariable analysis Final Model	
	No, n (%)	Yes, n (%)	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Intercept			0.01 (0.0 to 0.01)	<0.001	0.08 (0.06 to 0.11)	<0.001
Sex						
Female	940 (41.2)	47 (30.1)	–	–		
Male	1341 (58.8)	109 (69.9)	1.6 (1.1 to 2.3)	<0.010		
Age (years)						
≤1	581 (25.5)	47 (30.1)	9.2 (3.9 to 21.6)	<0.001	9.4 (3.9 to 22.0)	<0.001
>1–≤10	657 (28.8)	6 (3.8)	–	–	–	–
>10–≤20	212 (9.3)	9 (5.8)	4.3 (1.5 to 12.2)	0.006	4.5 (1.5 to 12.9)	0.005
>20–≤40	451 (19.8)	25 (16.0)	5.7 (2.3 to 14.0)	<0.001	5.3 (2.1 to 13.3)	<0.001
>40–≤60	267 (11.7)	38 (24.4)	14.5 (6.1 to 34.7)	<0.001	13.2 (5.4 to 32.4)	<0.001
>60	113 (4.9)	31 (19.9)	28.7 (11.7 to 70.4)	<0.001	30.4 (12.2 to 75.5)	<0.001
Splenomegaly						
Yes	1264 (55.4)	102 (65.4)	1.6 (1.1 to 2.3)	0.007	1.7 (1.1 to 2.5)	0.008
No	964 (42.3)	47 (30.1)	–	–	–	–
Ignored	53 (2.3)	7 (4.5)	2.5 (1.1 to 5.9)	0.029		
Jaundice						
Yes	342 (15.0)	48 (30.8)	2.5 (1.7 to 3.7)	<0.001	1.8 (1.2 to 2.7)	0.005
No	1901 (83.3)	103 (66.0)	–	–	–	–
Ignored	38 (1.7)	5 (3.2)	2.2 (0.8 to 5.9)	0.094		
Haemorrhagic phenomena						
Yes	70 (3.1)	19 (12.2)	4.3 (2.5 to 7.5)	<0.001	2.7 (1.5 to 5.0)	0.001
No	2184 (95.7)	128 (82.0)	–	–	–	–
Ignored	27 (1.2)	9 (5.8)	5.4 (2.4 to 11.8)	<0.001		
Co-infection HIV						
Yes	109 (4.8)	17 (10.9)	2.2 (2.2 to 3.9)	<0.001	2.0 (1.1 to 3.8)	0.024
No	1634 (71.6)	103 (66.0)	–	–	–	–
Ignored	538 (23.6)	36 (23.1)	1.0 (0.7 to 1.5)	0.004		
Oedema						
Yes	367 (16.1)	44 (28.2)	2.0 (1.4 to 2.9)	<0.001		
No	1900 (83.3)	109 (69.9)	–	–		
Ignored	14 (0.6)	3 (1.9)	3.4 (0.9 to 12.4)	0.056		
Hepatomegaly						
Yes	1034 (45.3)	88 (56.4)	1.6 (1.1 to 2.2)	0.006		
No	1191 (52.2)	62 (39.7)	–	–		
Ignored	56 (2.5)	6 (3.9)	1.9 (0.7 to 4.6)	0.153		
Cough						
Yes	953 (41.8)	82 (52.6)	1.6 (1.1 to 2.3)	0.003		
No	1315 (57.6)	70 (44.8)	–	–		
Ignored	13.0 (0.6)	4 (2.6)	4.8 (1.4 to 15.6)	0.009		
Pallor						
Yes	1242 (54.4)	101 (64.7)	1.5 (1.1 to 2.2)	0.013		
No	1024 (45.0)	52 (33.3)	–	–		
Ignored	15 (0.6)	3 (2.0)	3.6 (1.0 to 13.2)	0.046		

Table 2. Continued

Factors	Death due to VL		Bivariate analysis Variables		Multivariable analysis Final Model	
	No, n (%)	Yes, n (%)	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Infectious condition						
Yes	270 (11.8)	36 (23.1)	2.1 (1.4 to 3.2)	<0.001		
No	1842 (80.8)	111 (71.1)	–	–		
Ignored	169 (7.4)	9 (5.8)	0.8 (0.4 to 1.6)	0.577		
Therapeutic drugs						
Pentavalent antimonial	1389 (60.9)	23 (14.7)	0.07 (0.04 to 0.1)	<0.001		
Amphotericin B	33 (14.6)	30 (19.2)	0.4 (0.2 to 0.6)	<0.001		
Liposomal amphotericin B	372 (16.3)	58 (37.2)	0.7 (0.4 to 1.0)	0.001		
Other drugs/ignored	187 (8.2)	45 (28.9)	–	–		
Random effects (full models)						
ICC	0.002					
MOR	1.4					
VPC (%)	65					

n: number of cases; %: percentage of total cases of each variable; Crude OR: statistically significant results in the univariate analysis; adjusted OR: statistically significant results in the multiple regression analysis.

**Figure 6** Residual effect of VL deaths for each health region in Tocantins, according to basic model 1 and covariate-adjusted model 2.

On an individual level, one of the factors associated with death from VL in Tocantins was age, with the age group >60 y being 30 times more likely to die from VL when compared with a group of children 1–10 y of age. Individuals >60 y of age may have weaker immunological resistance and a greater occurrence of comorbidities compared with younger

individuals.⁹ Other studies conducted in Brazil found individuals >20 y and >40 y of age at increased risk of death from VL.^{9,23,24} This is probably due to immunosenescence and the use of immunosuppressive medications. VL mortality in children and infants (≤ 1 y) is also frequently reported in the literature.⁹ This age group can progress to death from

VL due to immaturity of the immune system and nutritional deficiencies.²⁵

Mortality from VL is considered potentially preventable and is generally associated with malnutrition, late diagnosis and HIV infection.²⁰ In this research, HIV co-infection and clinical manifestations such as jaundice and bleeding were predictive of death from VL. Individuals with VL-HIV co-infection are three times more likely to die than the general population, and the fatality rate can reach 25% in co-infected individuals.^{10,26} The high mortality rate in co-infected individuals can be explained by the low response of the immune system and intense parasitism in HIV-positive individuals, in addition to being a group with higher rates of therapeutic failure and having a worse clinical response to treatment, regardless of the regimen used.²³

Bleeding and jaundice are important prognostic and severity markers associated with death from VL.^{8,10,23,24} These clinical manifestations are observed in more severe cases of the disease. Identifying VL patients with a greater chance of progressing to more serious situations and death is of fundamental importance in order to adopt appropriate prophylactic and therapeutic actions and reduce lethality.⁶

As well as individual factors related to death from VL, mortality also appears to be a consequence of gaps in healthcare and the inability of the healthcare system to recognize an unusual local disease and, consequently, taking longer to report and treat the disease.^{13,27} Social determinants of health analysed from 2001 to 2015 showed that disparities in the distribution of income, poverty, low education level and fragile housing conditions were the determinants associated with higher leishmaniasis mortality in Brazil.²⁰

Currently, several studies have been carried out on the increased incidence of VL in Tocantins. Factors associated with the disease include environmental and climatic conditions.²⁸ However, when dealing with mortality, the number of research studies is small, mainly using tools for spatial and spatiotemporal analysis.

The data shown in the present study have limitations regarding the coverage and quality of the SINAN databases. Results from a study conducted in 2007 using a capture and recapture method estimated underreporting of VL in the SINAN of 42% and 45% (depending on the sources of comparison).²⁹ However, analyses considering the estimates of neighbouring municipalities may help to reduce possible underestimated data, as underreporting may be differentiated on the municipalities. Also, SINAN covers public and private healthcare systems, and VL treatment is only available for free in the Brazilian Unified Health System, which helps minimize underreporting. The quality of death certificates and establishment of the underlying cause also constitute a limitation of this study. The analysis was performed with the date of notification and not the date of exposure, as the incubation period of infection can vary from 2 to 6 months. Generally, the time of symptoms onset has low accuracy, as the initial symptoms may go unnoticed.

Conclusions

This research observed important VL mortality rates in Tocantins. A high spatiotemporal risk cluster was identified in the north-

ern region of the state, as well as positive spatial autocorrelation for neighbouring municipalities and locations. These spatiotemporal analyses can contribute to VL prevention and control programs to identify priority areas for monitoring and can also indicate the accuracy of the factors that corroborate local persistence of the infection, and consequently deaths.

Regarding the prognostic factors for death from VL, the most affected age groups presented a significant risk in the multilevel logistic regression, especially for the elderly. Clinical manifestations with significant risk were jaundice and haemorrhagic phenomena. When comparing with the literature, it was noticed that these signs/symptoms are in line with what has been described, as well as HIV co-infection. The importance of actively searching for cases is highlighted as one of the measures to reduce the risk of death from VL through early diagnosis and treatment.

Authors' contributions: HMB, FCM, DSB and MC conceived the study design. HMB, FCM and DTC carried out the analysis. HMB, FCM and MC drafted the manuscript. HMB, FCM, DTC, DSB and MC interpreted the analysis and revised and approved the final manuscript.

Acknowledgements: HMB is grateful to the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) for the productivity research fellowships. MC is grateful to the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – No. 312455/2023-2) for the productivity research fellowships.

Funding: None.

Competing interests: None declared.

Ethical approval: Not required.

Data availability: The data underlying this article were extracted from a public database provided by the Ministry of Health of Brazil (<http://datasus.saude.gov.br>). In addition, the data that support the findings of this study are available upon request to the corresponding author.

References

- 1 World Health Organization. Leishmaniasis. Available from: https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_12023 [accessed 15 April 2024].
- 2 Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018;392(10151):951–70.
- 3 da Silva TAM, Morais MHF, Lopes HM de OR, et al. Prognostic factors associated with death from visceral leishmaniasis: a case-control study in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020;114(5):346–54.
- 4 Pan American Health Organization. Leishmaniasis: epidemiological report of the Americas, no. 10. 2021. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55368> [accessed 15 April 2024].
- 5 Brasil Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. 2004. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf [accessed 5 October 2023].

- 6 Brasil Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância em Saúde. 5th ed. 2022. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf [accessed 5 October 2023].
- 7 Bruhn FRP, Werneck GL, Barbosa DS, et al. Spatio-temporal dynamics of visceral leishmaniasis in Brazil: a nonlinear regression analysis. *Zoonoses Public Health*. 2024;71(2):144–56.
- 8 Carvalho AG, Kuhn ALM, Dias JVL, et al. Epidemiological patterns related to deaths caused by visceral leishmaniasis in the southern Amazon region of Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2023;117(5):326–35.
- 9 Coura-Vital W, Araújo VEM de, Reis IA, et al. Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(12):e3374.
- 10 de Araújo VEM, Morais MHF, Reis IA, et al. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1511.
- 11 de Melo SN, Barbosa DS, Bruhn FRP, et al. Spatio-temporal relative risks and priority areas for visceral leishmaniasis control in Brazil, between 2001 and 2020. *Acta Trop*. 2023;242:106912.
- 12 Bezerra JMT, de Araújo VEM, Barbosa DS, et al. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990–2016: findings from Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(9):e0006697.
- 13 Martins-Melo FR, Lima M da S, Ramos AN, et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS One*. 2014;9(4):e93770.
- 14 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades e Estados. Tocantins. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/to/panorama> [accessed 13 May 2024].
- 15 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Panorama Censo 2022. Available from: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/> [accessed 13 May 2024].
- 16 Jenks GF. The data model concept in statistical mapping. *Int Yearbook Cartography* 1967;7:186–90.
- 17 Becker RA, Chambers JM, Wilks AR. The new S language: a programming environment for data analysis and graphics. Pacific Grove, CA: Wadsworth & Brooks/Cole; 1988.
- 18 Anselin L. Local indicators of spatial association—LISA. *Geogr Anal*. 1995;27(2):93–115.
- 19 Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Commun Stat Theory Methods*. 1997;26(6):1481–96.
- 20 Nunes BEBR, Leal TC, Paiva JPS de, et al. Social determinants of mortality due to visceral leishmaniasis in Brazil (2001–2015): an ecological study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20190262.
- 21 Luz JGG, Dias JVL, Carvalho AG, et al. Human visceral leishmaniasis in Central-Western Brazil: spatial patterns and its correlation with socioeconomic aspects, environmental indices and canine infection. *Acta Trop*. 2021;221:105965.
- 22 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;197:105052.
- 23 Tourinho BD, Figueiredo Amâncio F, Lencine Ferraz M, et al. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in patients treated with liposomal amphotericin B in an endemic state in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2017;111(4):163–71.
- 24 Belo VS, Struchiner CJ, Barbosa DS, et al. Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):e2982.
- 25 Costa DL, Rocha RL, Carvalho RMA, et al. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. *Pathog Glob Health*. 2013;107(2):78–87.
- 26 Sousa-Gomes ML, Romero GAS, Werneck GL. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: are we aware enough? *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):e0005772.
- 27 Cota G, Erber AC, Schernhammer E, et al. Inequalities of visceral leishmaniasis case-fatality in Brazil: a multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(7):e0009567.
- 28 Reis LL dos, Balieiro AA da S, Fonseca FR, et al. Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climáticos e ambientais no Estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014. *Cad Saude Publica*. 2019;35(1):e00047018.
- 29 Maia-Elkhoury ANS, O. B. Valadas SY, Puppim-Buzanovsky L, et al. SisLeish: a multi-country standardized information system to monitor the status of leishmaniasis in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):e0005868.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados no estudo possibilitam a formulação de hipóteses valiosas sobre como as autoridades sanitárias do estado do Tocantins podem atuar de forma mais eficaz na redução dos casos e óbitos por leishmaniose visceral (LV) nas diferentes regiões do estado. A identificação de áreas com maior risco de incidência e mortalidade, especialmente na região norte, permite a priorização de ações de vigilância, prevenção e controle de forma mais focalizada. A abordagem espaço-temporal utilizada no estudo possibilita o mapeamento preciso dos municípios mais afetados, contribuindo para o direcionamento estratégico de recursos e esforços.

Além disso, a detecção de sazonalidade nas taxas de incidência, com aumento significativo entre os meses de abril e junho, oferece uma base sólida para a implementação de medidas preventivas em períodos críticos. Campanhas educativas, intensificação do controle vetorial e mobilização comunitária podem ser organizadas de maneira antecipada, visando reduzir a transmissão da doença nos meses de maior risco. Entretanto, os resultados de sazonalidade devem ser considerados com cautela, pois foram utilizados dados de notificação e não de exposição. Análises entomológicas, ambientais e de decomposição podem ser agregadas para fundamentar melhor esses achados.

O estudo também destaca a vulnerabilidade de grupos etários específicos, como crianças menores de 1 ano e idosos acima de 60 anos, que apresentaram maior associação com o risco de óbito. Isso reforça a necessidade de políticas públicas específicas voltadas à proteção desses grupos, como o fortalecimento da atenção primária à saúde, triagem clínica precoce, acompanhamento contínuo e tratamento prioritário.

Outro ponto relevante é a aplicabilidade das ferramentas estatísticas utilizadas no estudo, como a autocorrelação espacial, elipses de distribuição e regressão logística multinível, que podem ser incorporadas ao sistema de vigilância epidemiológica do estado. O uso contínuo dessas ferramentas pode aprimorar o monitoramento da doença e permitir respostas mais rápidas e eficientes às mudanças no padrão epidemiológico da LV.

Por fim, destaca-se a importância de fortalecer a integração entre a atenção básica e os serviços de referência para diagnóstico e tratamento da LV, especialmente nas regiões com maiores taxas de incidência e mortalidade da doença. A capacitação

das equipes de saúde da família para o reconhecimento precoce dos sinais clínicos mais associados ao óbito, como esplenomegalia, fenômenos hemorrágicos e coinfeção pelo HIV, pode contribuir significativamente para a redução da letalidade.

Dessa forma, os achados do estudo fornecem subsídios científicos fundamentais para a formulação de estratégias mais eficazes de controle da LV no Tocantins, com potencial para reduzir tanto a incidência quanto a mortalidade associada à doença.

REFERÊNCIAS

- AFONSO, Margarete M. dos S.; CHAVES, Sérgio A. de M.; MAGALHÃES; Mônica de A. F. M.; GRACIE, Renata; AZEVEDO, Carina; CARVALHO, Bruno M. de; RANGEL, Elizabeth F. **Ecoepidemiology of American visceral leishmaniasis in Tocantins State, Brazil: factors associated with the occurrence and spreading of the vector *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae).** *The Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis*, 2017. <http://dx.doi.org/10.5772/65852>.
- ALMEIDA, Paulo S. de; ANDRADE, Andrey J. de; SCIAMARELLI, Alan; RAIZER, Josué; MENEGATTI, Jaqueline A. H.; CARVALHO, Maria do S. L. de; GURGEL-GONÇALVES, Rodrigo. **Geographic distribution of phlebotomine sandfly species (Diptera: Psychodidae) in Central-West Brazil.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 110, n. 4, p. 551-559, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760140462>.
- ALONSO, Wladimir. J.; MCCORMICK, Benjamin. J. J. **EPIPOI: A user-friendly analytical tool for the extraction and visualization of temporal parameters from epidemiological time series.** *BMC Public Health*, v. 12, n. 1, p. 1, 2012.
- ALVAR, José; VÉLEZ, Ignacio D.; BERN, Carlos; HERRERO, Manuel; DESJEUX, Patrick; CANO, Juan; JANNIN, Jean; DEN BOER, Martin; WHO LEISHMANIASIS CONTROL TEAM. **Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence.** *PLoS One*, v. 7, n. 5, e35671, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0035671.
- ALVES, Erika Barretto; FIGUEIREDO, Fabiano Borges; ROCHA, Marília Fonseca; CASTRO, Márcia C.; WERNECK, Guilherme L. **Effectiveness of insecticide-impregnated collars for the control of canine visceral leishmaniasis.** *Preventive Veterinary Medicine*, v. 182, p. 105104, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105104>.
- ANDRADE-FILHO, José Dantas de; SCHOLTE, Roel G. de Carvalho; AMARAL, André Luiz Galvão do; SHIMABUKURO, Paulo H. F.; CARVALHO, Orlando S.; CALDEIRA, Ricardo L. **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. DOI: <https://doi.org/10.1093/jme/tjx094>.
- ANTUNES, Paulo César Augusto.; COUTINHO, Joaquim Olímpio. **Notas sobre flebótomos sul-americanos. II. Descrição de *Flebotomus whitmani* n. sp. e da armadura bucal de algumas espécies.** *Bol Biológico IV*, p. 448-451, 1939.
- BARBOSA, David Soeiro; BELO, Vinícius Silva; RANGEL, Maurício Eduardo Salgado; WERNECK, Guilherme Loureiro. **Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil.** *Acta Trop.*, v. 131, p. 56-62, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.12.002>.

BELO, Vinícius Silva; WERNECK, Guilherme Loureiro; BARBOSA, David Soeiro; SIMÕES, Taynãna César; NASCIMENTO, Bruno Warley Leandro; SILVA, Eduardo Sérgio da; STRUCHINER, Cláudio José. **Factors associated with visceral leishmaniasis in the Americas: a systematic review and meta-analysis.** *PLoS Negl Trop Dis*, v. 7, n. 4, p. e2182, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002182>.

BELO, Vinícius Silva; STRUCHINER, Cláudio José; BARBOSA, David Soeiro; NASCIMENTO, Bruno Warley Leandro; HORTA, Marco Aurélio Pereira; SILVA, Eduardo Sérgio da; WERNECK, Guilherme Loureiro. **Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis.** *PLoS Negl Trop Dis*, v. 8, n. 7, p. e2982, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002982>.

BEZERRA, Juliana Maria Trindade; ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda de; BARBOSA, David Soeiro; MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio; WERNECK, Guilherme Loureiro; CARNEIRO, Mariângela. **Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: Findings from Global Burden of Disease Study 2016.** *PLoS Negl Trop Dis*, v. 12, n. 9, p. e0006697, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006697>.

BURZA, Sakib; CROFT, Simon L.; BOELAERT, Marleen. **Leishmaniasis.** *The Lancet*, v. 392, p. 951–970, 2018. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31204-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31204-2)

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coefficiente de incidência de leishmaniose visceral, por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2022;** 2024c. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/situacao-epidemiologica/publicacoes/lv-coef_incidencia.pdf/view. Acesso em: 11 de dezembro de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratificação de risco da leishmaniose visceral por município de infecção. Brasil, 2021 a 2023.** 2024e. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/estratificacao-de-risco/estratificacao-de-risco-da-leishmaniose-visceral-por-municipio-de-infeccao-brasil-2021-a-2023.pdf/view>> Acesso em 12 de fevereiro de 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Leishmaniose Visceral.** 2025a. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/leishmaniose-visceral>> Acesso em 10 de janeiro de 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Óbitos de leishmaniose visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000-2022;** 2024e. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/situacao-epidemiologica/publicacoes/lv-obitos.pdf/view>. Acesso em: 11 de dezembro de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e

Ambiente. **Guia de vigilância em saúde: volume 2** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente. – 6. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade** / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 78 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 120 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 189 p: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). **Casos confirmados por Ano Notificação segundo Região/UF de notificação, 2007-2024**; 2024b. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>. Acesso em: 11 de dezembro de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Taxa de letalidade de leishmaniose visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2022**; 2024d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/situacao-epidemiologica/publicacoes/lv-letalidade.pdf/view> . Acesso em: 11 de dezembro de 2024.

BRASIL, Presidência da República. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7508.htm> Acesso em 12 de nov de 2022.

CARVALHO, Simone Hees de; FRÉZARD, Frédéric; PEREIRA, Nádia de Paula; MOURA, Alzira Santana; RAMOS, Lúcia Maria Queiroz Cunha; CARVALHO, Guilherme Barroso; ROCHA, Marco Aurélio da Costa. **American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment.** *Tropical Medicine & International Health*, v. 24, n. 4, p. 380-391, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/tmi.13210>

CERBINO NETO, José; WERNECK, Glauco Luiz; COSTA, Cláudio Henrique Nunes. **Fatores associados à incidência de leishmaniose visceral urbana: um estudo ecológico em Teresina, Piauí, Brasil.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 25, p. 1543–1551, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000700012>.

COLLICCHIO, Erich; ROCHA, Humberto R. da; VOCTÓRIA, Daniel C.; ANDRADE, André M. *Cenários Prospectivos de Mudanças Climáticas para o estado do Tocantins*. Capítulo 6. 31p. In COLLICCHIO, Erich; ROCHA, Humberto R. da. (Org.) **Agricultura e mudanças do clima no Estado do Tocantins: vulnerabilidades, projeções e desenvolvimento** [livro eletrônico]. Editora Universitária: Palmas, 2022. 438p.

COSTA, Pietra Lemos; DANTAS-TORRES, Filipe; SILVA, Fernando José da; GUIMARÃES, Vanessa Cristina Fitipaldi Veloso; GAUDÊNCIO, Kamila; BRANDÃO-FILHO, Sinval Pinto. **Ecology of *Lutzomyia longipalpis* in an area of visceral leishmaniasis transmission in north-eastern Brazil**. *Acta tropica*, v. 126, n. 2, p. 99-102, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.01.011>.

COTA, Gláucia; ERBER, Astrid Christine; SCHERNHAMMER, Eva; SIMÕES, Taynãna Cesar. **A multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors**. *PLoS Negl Trop Dis* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009567>

COURA-VITAL, Wendel; ARAÚJO, Valéria E.; REIS, Ivaldo A.; AMÂNCIO, Frederico F.; REIS, Alexandre B.; CARNEIRO, Mariangela. **Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil**. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 8(12), p. 3374, 2014.

CRUZ, Cleya da Silva Santana; CARDOSO, Diogo Tavares; FERREIRA JÚNIOR, Claudio Luiz; BARBOSA, David Soeiro; CARNEIRO, Mariângela. **Spatial and spatiotemporal patterns of human visceral leishmaniasis in an endemic southeastern area in countryside Brazil**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 55, p. e0702-2021, 2022. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0702-2021>.

DUARTE, Anna Gabriela Sousa; WERNECK, Guilherme Loureiro; LELIS, Sarah de Farias; MENDONÇA, Thays Santos; VASCONCELOS, Daniela Dias; GONTIJO, Tiago Silveira; SANTOS, Álisson Oliveira dos DONATO, Lucas Edel; BELO, Vinícius Silva. **An updated systematic review with meta-analysis and meta-regression of the factors associated with human visceral leishmaniasis in the Americas**. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 14, n. 1, p. 4, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-025-01274-z>.

FALCÃO DE OLIVEIRA, Everton; OLIVEIRA, Alessandra Gutiérrez de; ARRUDA, Carla Cardozo Pinto de; FERNANDES, Wagner de Souza; MEDEIROS, Márcio José de. **Spatio-temporal modeling of visceral leishmaniasis in Midwest Brazil: An ecological study of 18-years data (2001–2018)**. *PLoS One*, v. 15, n. 10, p. e0240218, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240218>.

FLOCH, Henri. ***Leishmania tropica guyanensis* n. ssp., agent de la leishmaniose tégumentaire des Guyanes et de l'Amérique Centrale**. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française*, v. 15, p. 1-4, 1954.

FRANÇA, Charles. **Observations sur le genre *Phlebotomus*. II. Phlébotomes du Nouveau Monde (Phlébotomes du Brésil et du Paraguay).** *Bull Soc Port Sci Nat*, v. 8, p. 215-236, 1920.

FRANÇA, Charles. **Notes parasitologiques.** *J. Sci. Math. Physiol. Nat.*, v. 3, n. 17, p. 22-25, 1924.

FREITAS, Natan Diego Alves de; FREIRE, Lucas José Macedo; SILVA, Suely Ruth; NASCIMENTO, Nilton Guedes do; CORDEIRO-ESTRELA, Pedro. **Spatial Analysis and Socio-Environmental Determinants of Canine Visceral Leishmaniasis in an Urban Area in Northeastern Brazil.** *Trop. Med. Infect. Dis*, v. 10, n. 1, p. 6, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed10010006>.

HARHAY, Michael O.; OLLIARO, Peter L.; COSTA, Diego L.; COSTA, Cleber H. **Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil.** *Trends Parasitol.* v. 27, n. 9, p. 403-409, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2011.04.001>.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Cidades e Estados: Tocantins.** 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/to.html> Acesso em 10 de dezembro de 2023.

KAZIMOTO, Thaís Aparecida; AMORA, Sthenia Santos Albano; FIGUEIREDO, Fabiano Borges; MAGALHÃES, Jamille Maia; FREITAS, Yannara Barbosa Nogueira; SOUSA, Maressa Laíse Reginaldo; MELO, Anne Emanuelle Câmara da Silva; CAMPOS, Monique Paiva; ALVES, Nilza Dutra; WERNECK, Guilherme Loureiro. **Impact of 4% deltamethrin-impregnated dog collars on the prevalence and incidence of canine visceral leishmaniasis.** *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, v. 18, n. 7, p. 356-363, 2018. <https://doi.org/10.1089/vbz.2017.2166>.

LAINSON, Richard. SHAW, John. J. **Leishmaniasis of the New World, taxonomic problems.** *British Medical Bulletin*, v. 28, p. 44-48, 1972.

LAINSON, Richard. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232010000200002>.

LINNAEUS, Carl. *Systema naturae*. Holmiae (Laurentii Salvii): Stockholm, v. 1, 1758.

LUTZ, Adolfo; NEIVA, Artur. **Contribuição para o conhecimento das espécies do gênero *Phlebotomus* existentes no Brasil.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 4, p. 84-95, 1912.

LUZ, João G. G., DIAS, João V.L., CARVALHO, Amanda G., PIZA, Paulo A., CHÁVEZ-PAVONI, Juliana H., BULSTRA, Caroline, COFFENG, Luc E. FONTES, Cor J. F. **Human visceral leishmaniasis in Central-Western Brazil: Spatial patterns and its correlation with socioeconomic aspects, environmental indices and canine infection.** *Acta Tropica*, v. 221, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105965>.

MANGABEIRA FILHO, Olympio. **7ª Contribuição ao estudo dos Flebotomus (Diptera: Psychodidae): descrição dos machos de 24 novas espécies.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 37, p. 111-218, 1942. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02761942000200003>.

MANGABEIRA FILHO, Olympio. **Sobre duas novas especies de *Flebotomus* (Diptera: Psychodidae).** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 33, p. 349-356, 1938. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02761938000300001>

MARCHI, Márcia Nascimento Alves de; GOMES, Eliane Marilene Ribeiro; MEDEIROS, Renata Santos; LIMA, José Geraldo de Souza; et al. **Spatial analysis of leishmaniasis in Brazil: a systematized review.** *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 61, p. e68, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201961068>.

MARCONDES, Marcelo; ROSSI, Carlos Nascimento. **Leishmaniose visceral no Brasil.** *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* v. 50, n. 5, p. 341-352, out. 2013. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2318-3659.v50i5p341-352>

MARTINS-MELO, Francisco Roberto; LIMA, Francisco José de Azevedo; SILVA, Ana Carla Oliveira da; PINTO, Valéria de Oliveira; ALMEIDA, Renata de Souza; COSTA, Elza Maria de Lima; OLIVEIRA, Geraldo Linhares de; 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. DOI: [10.1371/journal.pone.0093770](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093770).

MEDRONHO, Rafael A. (Org). **Epidemiologia.** 2. ed. São Paulo: Editora Moderna, 2011.

MELO, Saulo Nascimento; BARBOSA, David Soeiro; BRUHN, Fábio Raphael Pascoti; CÂMARA, Daniel Cardoso Portela et al. **Spatio-temporal relative risks and priority areas for visceral leishmaniasis control in Brazil, between 2001 and 2020.** *Acta Tropica*, v. 242, 106912, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.106912>.

MIGONE, L. E. *Un cas de kala-azar à Asunción (Paraguay).* 1913.

NICOLLE, Charles. **Sur trois cas d'infection splénique infantile à corps de Leishman observés en Tunisie.** *Archives de l'Institut Pasteur*, v. 3, p. 1-26, 1908.

NINA, Larissa Neuza da Silva; CALDAS, Arlene de Jesus Mendes; SOEIRO, Vanessa Moreira da Silva; FERREIRA, Thais Furtado; SILVA, Tereza Cristina; RABELO, Poliana Pereira Costa. **Distribuição espaço-temporal da leishmaniose visceral no Brasil no período de 2007 a 2020.** *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 47, p. e160, 2023. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.160>.

NUNES, Bruno Eduardo Barbosa R.; OLIVEIRA, Carlos Alberto de Souza; GOMES, Jorge Francisco Martins; CARDOSO, Mariana Lúcia da Silva; BARBOSA, Marília Barbosa; SILVA, Mariana Rocha da; ALMEIDA, Maria da Penha Gomes de; 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, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0262-2019>

OLIVEIRA, Maria Luiza; NASCIMENTO, Luiz Sérgio; CARVALHO, Eduardo Alves; MACHADO, Francisco Afonso. **Análise epidemiológica da leishmaniose visceral no Estado do Tocantins no período de 2007 a 2017.** *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 9, n. 4, p. 316-322, 2019. DOI: <https://doi.org/10.17058/.v9i4.13743>

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Leishmanioses: informe epidemiológico da Região das Américas.** Nº 13, dez. 2024. Washington, D.C.: OPS, 2024a. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>. Acesso em: 11 dez. 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Leishmaniose**; 2024b. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose>. Acesso em: 11 dezembro de 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Leishmaniose Visceral**; 2024c. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose/leishmaniose-visceral>. Acesso em: 11 dezembro de 2024.

READY, Paul David. **Epidemiology of visceral leishmaniasis.** *Clinical Epidemiology*, p. 147-154, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S44267>

REIS, Luiz Lima; DA BALIEIRO, Ana Alice Souza; FONSECA, Flávio Rodrigues; GONÇALVES, Maria José Ferreira. **Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 50, p. 638-645, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0243-2017>

REIS, Luiz Lima; DA BALIEIRO, Ana Alice Souza; FONSECA, Flávio Rodrigues; GONÇALVES, Maria José Ferreira. **Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climáticos e ambientais no Estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 35, p. 1–14, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00047018>

ROLDÃO, Aline de Freitas; FERREIRA, Vanderlei de Oliveira. *Climatologia do Estado do Tocantins – Brasil.* **Caderno de Geografia**, v.29, n.59, p. 1161 – 1181. 2019.

ROMERO, Gustavo A. S.; BOELAERT, Marleen. **Control of visceral leishmaniasis in Latin America—a systematic review.** *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 4, n. 1, p. e584, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000584>.

RONDANI, Camillo. **Sopra una specie di insetto dittero, memoria prima per servire alla ditterologia italiana nº 1.** *Donati*, Parma, 16 p., 1840.

ROSS, Ronald. **Further notes on Leishman's bodies.** *The British Medical Journal*, v. 2, n. 1401, p. 5, 1903.

SANTOS, Soraya Oliveira dos; ARIAS, Jorge Ramon; RIBEIRO, Ari Alves; PAIVA HOFFMANN, Marta de; FREITAS, Rui Alves de; MALACCO, Marcos Aurélio Fulgêncio. **Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American visceral leishmaniasis.** *Medical & Veterinary Entomology*, v. 12, n. 3, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2915.1998.00104>.

SEVÁ, Anaiá da Paixão; MAO, Liang; GALVIS OVÁLLOS, Fredy; OLIVEIRA, Karenina Melo Miranda; OLIVEIRA, Francisco Bruno Souza; ALBUQUERQUE, George Rêgo. **Spatio-temporal distribution and contributing factors of tegumentary and visceral leishmaniasis: A comparative study in Bahia, Brazil.** *Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology*, v. 47, art. 100615, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sste.2023.100615>

SEVÁ, Ana da Paz; MAO, Li; GALVIS-OVALLOS, Francisco; TUCKER LIMA, João M.; VALLE, Débora. **Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil.** *PLoS Negl Trop Dis*, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005353>. PMID: 28166251.

SILVA, Luís A. G. C. *Biomass Presentes no estado do Tocantins. Nota Técnica.* Câmara dos Deputados. Brasília, 2007.

SILVA, Suely Ruth; FREITAS, Natan Diego Alves de; FREIRE, Lucas José Macedo; NASCIMENTO, Nilton Guedes do; CORDEIRO-ESTRELA, Pedro. **Canine visceral leishmaniasis: risk factors and spatial analysis in an endemic area of Northeastern Brazil.** *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, v. 32, p. e003223, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612023029>.

SILVA, Sydnei Magno; SANTOS, Lúcia L. dos; GONÇALVES, Wilson A.; SOUZA, David M. de; VILELA, Ricardo R.; VALENTE, Roberto A.; OLIVEIRA, Valéria A. de; OLIVEIRA, André F. de; PEREIRA, José M. de F. **First report of infection of *Lutzomyia longipalpis* by *Leishmania (Leishmania) infantum* from a naturally infected cat of Brazil.** *Veterinary Parasitology*, v. 174, n. 1-2, p. 150-154, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.08.005>.

SOUZA, Sérgio A. P.; SANTOS, Helcileia D.; CARVALHO, Cristiane A. de; MACHADO, Aline M.; OLIVEIRA, Letícia E. de; RIBEIRO, Taiã M. P.; CARREIRA, Adriana G.; GALVÃO, Samara R.; MINHARRO, Silvia; DIAS, Francisca E. Ferreira; JAYME, Valéria de Sá. **Acute visceral leishmaniasis in a domestic cat (*Felis silvestris catus*) from the state of Tocantins, Brazil.** *Semina: Ciências Agrárias*, Londrina, v. 40, n. 4, p. 1723-1730, 2019. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2019v40n4p1723>.

STEVEDING, Dietmar. **The history of leishmaniasis.** *Parasites & Vectors*, v. 10, p. 1-10, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2028-5>.

TOCANTINS. Procuradoria Geral do Estado. **O Tocantins.** 2025 Disponível em: <<https://www.to.gov.br/pge/o-tocantins/bc6xc8ay67l>> Acesso em 20 de fevereiro de 2025.

TOLEDO, Celina Roma Sánchez de; ALMEIDA, Andréa Sobral de; CHAVES, Sérgio Augusto de Miranda; SABROZA, Paulo Chagastelles; TOLEDO, Luciano Medeiros; CALDAS, Jefferson Pereira. **Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana na área urbana brasileira**. *Revista de Saúde Pública*, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006532>

TORRES-GUERRERO, Edoardo; QUINTANILLA-CEDILLO, Marco Romano; RUIZ-ESMENJAUD, Julieta; ARENAS, Roberto. **Leishmaniasis: a review**. *F1000Research*, v. 6, 2017. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.11120.1>.

VASCONCELOS, Jairla Maria; GOMES, Camila Goes; SOUSA, Allany; TEIXEIRA, Andréa Bessa; LIMA, Jocivania Mesquita. **Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento**. *RBAC*, v. 50, n. 3, p. 221-227, 2018. DOI: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201800722>.

VIANNA, Gaspar. **Sobre uma nova espécie de *Leishmania*** (Nota Preliminar). *Brasil Médico*, v. 25, p. 411, 1911.

VIEIRA-DUARTE, R. et al. **Mortality due to visceral leishmaniasis in Brazil by municipalities, 2001–2018: a spatial–temporal analysis of estimates from the Global Burden of Disease study**. *Public Health*, v. 234, p. 58-63, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2024.06.003>

VILELA, Maurício Luiz; AZEVEDO, Carina Graser; CARVALHO, Bruno M.; RANGEL, Elizabeth F. ***Phlebotomine* fauna (Diptera: Psychodidae) and putative vectors of leishmaniasis in impacted area by hydroelectric plant, state of Tocantins, Brazil**. *PLoS One*, v. 6, n. 12, p. e27721, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027721>.

VOLPEDO, Greta; HUSTON, Robert H.; HOLCOMB, Emily A.; PACHECO-FERNANDEZ, Thais; GANNAVARAM, Sreenivas; BHATTACHARYA, Pradeep; NAKHASI, Hira L.; SATOSKAR, Abhay R. **From infection to vaccination: reviewing the global burden, history of vaccine development, and recurring challenges in global leishmaniasis protection**. *Expert Review of Vaccines*, v. 20, n. 11, p. 1431-1446, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1969231>

WARD, Richard Douglas; FRAIHA, Hiram Lauar. ***Lutzomyia umbratilis*, a new species of sand fly from Brazil (Diptera: Psychodidae)**. *Journal of Medical Entomology*, v. 14, n. 3, p. 313-317, 1977. DOI: <https://doi.org/10.1093/jmedent/14.3.313>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Leishmaniasis**. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 03 fev. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Leishmaniasis**. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis>. Acesso em: 03 fev. 2025.

APÊNDICES

Apêndice I - Script da Análise Temporal de Sazonalidade do Capítulo II

```

---
title: "helen"
author: "Isadora"
date: "2025-01-08"
output: html_document
---

```{r}

library(sf)
library(officer)
library(arrow)
library(scales)
library(ggrepel)
library(patchwork)
library(esquisse)
library(ggplot2)
library(tidyverse)
library(moments)
library(openxlsx)
library(nortest)
library(lmtest)
library(forecast)
library(clipr)
library(trend)
library(dplyr)
library(tidyr)
library(readr)
library(fuzzyjoin)
library(stringdist)
library(reprex)
library(stringi)
library(readxl)

#Importando banco de dados
incidencia.mensal <- read.csv2("~/Hellen/incidencia mensal.csv")

Criar uma nova coluna com os números dos meses
incidencia.mensal$MES.NUMERO <- match(tolower(incidencia.mensal$MES.ANO),
 tolower(c("jan", "fev", "mar", "abr", "mai", "jun",
 "jul", "ago", "set", "out", "nov", "dez"))))

#Análise de séries temporais#

st_geral <- incidencia.mensal %>%

```

```

group_by(ANO, MES.NUMERO) %>%
summarise(total_eventos = sum(incidencia, na.rm = TRUE))

st_geral <- st_geral %>%
 arrange(ANO, MES.NUMERO)

st_geral
Criar a série temporal
y <- ts(st_geral$total_eventos, frequency = 12, start = c(2000, 1))

p=12
Análise de Médias Móveis
MM=ma(y,12,centre = FALSE) #centre = FALSE > média móvel será centrada no
último ponto da janela, ou seja, a média móvel será computada para os pontos
subsequentes à janela
MMy=ma(y,12,centre = TRUE) #centre = TRUE > média móvel será centrada na
média dos pontos dentro da janela, o que resultará em um deslocamento de 6
meses para a direita em relação à série original.

#Gráfico de médias móveis com design#

autoplot(y)+
 autolayer(MM, series = "médias móveis", size = 1) +
 labs(
 title = "Incidência de Leishmaniose a cada 100 mil hab, no período 2000 a 2022",
 x = "Ano",
 y = "Incidência",
 caption = "Fonte: ")

ym <- data.frame(
 Tempo = time(y),
 ValorOriginal = y,
 MM12 = MM
)

ggplot(ym, aes(x = Tempo)) +
 geom_line(aes(y = ValorOriginal), color = "black", linetype = "solid", size = 1) +
 geom_line(aes(y = MM12), color = "red", linetype = "dashed", size = 1) +
 labs(
 x = "Ano",
 y = "Incidência",
 title = "Incidência mensal de Leishmaniose no período 2000 a 2022"
) +
 theme_minimal() +
 theme(
 plot.caption = element_text(hjust = 0, color = "gray", face = "italic")
)

Gráfico de sazonalidade de sub séries
ggsubseriesplot(y) +

```

```

ylab("Incidência a cada 100 mil hab") +
xlab("Mês") +
ggtitle("Sazonalidade da Leishmaniose no período de 2000 a 2022")

Índice Sazonal Médio ## por trimestre
ISM=y/MMy
cbind(y,MM,MMMy,ISM)
ISM
ISM2=aggregate(ISM~st_geral$MES.NUMERO, FUN=mean)
ISM2
colnames(ISM2)[colnames(ISM2) == "st_geral$MES.NUMERO"] <-
"Mes_notificação" # Renomear a coluna

barplot(ISM ~ Mes_notificação, data = ISM2, main = "Incidência de Leishmaniose no
período de 2000 a 2022", ylab = "Índice Sazonal Médio", xlab = "Mês")

#Seasonal Mann-Kendall Trend Test (Hirsch-Slack Test):
smk.test(y)

#Teste de Wald-Wolfowitz para independência e estacionariedade
ww.test(y) #não é estacionária e possui alguma forma de dependência serial

#Buishand range test: usado para detectar mudanças significativas em uma série
temporal
br.test(y) #Change point 162> junho de 2013

#SNHT (Standard Normal Homogeneity Test): apenas outro teste que ajuda a ver a
mudança na série
snh.test(y) #change point 162> junho de 2013
...

Análise específica por região

#Região Amor Perfeito#
```{r}

table(incidencia.mensal$NM_REGIAO)

AP <- incidencia.mensal %>%
  filter(NM_REGIAO %in% "Amor perfeito") %>%
  group_by(ANO, MES.NUMERO) %>%
  summarise(total_eventos = sum(incidencia, na.rm = TRUE))

AP <- AP %>%
  arrange(ANO, MES.NUMERO)

# Criar a série temporal
ap <- ts(AP$total_eventos, frequency = 12, start = c(2000, 1))

p=12
# Análise de Médias Móveis

```


MMap=ma(ap,12,centre = FALSE) #centre = FALSE > média móvel será centrada no último ponto da janela, ou seja, a média móvel será computada para os pontos subsequentes à janela

MMAP=ma(ap,12,centre = TRUE) #centre = TRUE > média móvel será centrada na média dos pontos dentro da janela, o que resultará em um deslocamento de 6 meses para a direita em relação à série original.

#Gráfico de médias móveis com design#

```
autoplot(ap)+
  autolayer(MMap, series = "médias móveis", size = 1) +
  labs(
    title = "Incidência de Leishmaniose na Região Amor perfeito a cada 100 mil hab,
no período 2000 a 2022",
    x = "Ano",
    y = "Incidência",
    caption = "Fonte: ")
```

```
ym <- data.frame(
  Tempo = time(ap),
  ValorOriginal = ap,
  MM12 = MMap
)
```

```
ggplot(ym, aes(x = Tempo)) +
  geom_line(aes(y = ValorOriginal), color = "black", linetype = "solid", size = 1) +
  geom_line(aes(y = MM12), color = "red", linetype = "dashed", size = 1) +
  labs(
    x = "Ano",
    y = "Incidência",
    title = "Incidência mensal de Leishmaniose na Região Amor Perfeito no período
2000 a 2022"
  ) +
  theme_minimal() +
  theme(
    plot.caption = element_text(hjust = 0, color = "gray", face = "italic")
  )
```

Gráfico de sazonalidade de sub séries

```
ggsubseriesplot(ap) +
  ylab("Incidência a cada 100 mil hab") +
  xlab("Mês") +
  ggtitle("Sazonalidade da Leishmaniose na Região Amor Perfeito no período de
2000 a 2022")
```

Índice Sazonal Médio ## por trimestre

```
ISM=ap/MMMap
cbind(ap,MMAP,MMap,ISM)
ISM
ISM2=aggregate(ISM~AP$MES.NUMERO, FUN=mean)
```

ISM2

```
colnames(ISM2)[colnames(ISM2) == "AP$MES.NUMERO"] <- "Mes_notificação" #
Renomear a coluna
```

```
barplot(ISM ~ Mes_notificação, data = ISM2, main = "Incidência de Leishmaniose na
Região Amor Perfeito período de 2000 a 2022", ylab = "Índice Sazonal Médio", xlab
= "Mês")
```

```
#Seasonal Mann-Kendall Trend Test (Hirsch-Slack Test):
smk.test(ap)
```

```
#Teste de Wald-Wolfowitz para independência e estacionariedade
ww.test(ap) #não é estacionária e possui alguma forma de dependência serial
```

```
#Buishand range test: usado para detectar mudanças significativas em uma série
temporal
br.test(ap)
```

```
#SNHT (Standard Normal Homogeneity Test): apenas outro teste que ajuda a ver a
mudança na série
snh.test(ap)
...
```

```
#Região Bico do Papagaio#
```{r}
```

```
table(incidencia.mensal$NM_REGIAO)
```

```
BP <- incidencia.mensal %>%
 filter(NM_REGIAO %in% "Bico do papagaio") %>%
 group_by(ANO, MES.NUMERO) %>%
 summarise(total_eventos = sum(incidencia, na.rm = TRUE))
```

```
BP <- BP %>%
 arrange(ANO, MES.NUMERO)
```

```
Criar a série temporal
bp <- ts(BP$total_eventos, frequency = 12, start = c(2000, 1))
```

```
p=12
```

```
Análise de Médias Móveis
```

```
MMbp=ma(bp,12,centre = FALSE) #centre = FALSE > média móvel será centrada no
último ponto da janela, ou seja, a média móvel será computada para os pontos
subsequentes à janela
```

```
MMBP=ma(bp,12,centre = TRUE) #centre = TRUE > média móvel será centrada na
média dos pontos dentro da janela, o que resultará em um deslocamento de 6
meses para a direita em relação à série original.
```

```
#Gráfico de médias móveis com design#
```

```
autoplot(bp)+
```

```

autolayer(MMbp, series = "médias móveis", size = 1) +
labs(
 title = "Incidência de Leishmaniose na Região Bico do Papagaio a cada 100 mil
hab, no período 2000 a 2022",
 x = "Ano",
 y = "Incidência",
 caption = "Fonte: ")

```

```

ym <- data.frame(
 Tempo = time(bp),
 ValorOriginal = bp,
 MM12 = MMbp
)

```

```

ggplot(ym, aes(x = Tempo)) +
 geom_line(aes(y = ValorOriginal), color = "black", linetype = "solid", size = 1) +
 geom_line(aes(y = MM12), color = "red", linetype = "dashed", size = 1) +
 labs(
 x = "Ano",
 y = "Incidência",
 title = "Incidência mensal de Leishmaniose na Região Bico do Papagaio no
período 2000 a 2022"
) +
 theme_minimal() +
 theme(
 plot.caption = element_text(hjust = 0, color = "gray", face = "italic")
)

```

### Gráfico de sazonalidade de sub séries

```

ggsubseriesplot(bp) +
 ylab("Incidência a cada 100 mil hab") +
 xlab("Mês") +
 ggtitle("Sazonalidade da Leishmaniose na Região Bico do Papagaio no período de
2000 a 2022")

```

#### Índice Sazonal Médio ## por trimestre

```

ISM=bp/MMbp
cbind(bp,MMBP,MMbp,ISM)
ISM
ISM2=aggregate(ISM~BP$MES.NUMERO, FUN=mean)
ISM2
colnames(ISM2)[colnames(ISM2) == "BP$MES.NUMERO"] <- "Mes_notificação" #
Renomear a coluna

```

```

barplot(ISM ~ Mes_notificação, data = ISM2, main = "Incidência de Leishmaniose na
Região Bico do Papagaio período de 2000 a 2022", ylab = "Índice Sazonal Médio",
xlab = "Mês")

```

#Seasonal Mann-Kendall Trend Test (Hirsch-Slack Test):

```
smk.test(bp)
```

```
#Teste de Wald-Wolfowitz para independência e estacionariedade
ww.test(bp) #não é estacionária e possui alguma forma de dependência serial
```

```
#Buishand range test: usado para detectar mudanças significativas em uma série
temporal
br.test(bp)
```

```
#SNHT (Standard Normal Homogeneity Test): apenas outro teste que ajuda a ver a
mudança na série
snh.test(bp)
...

```

```
#Região Cantão#
```{r}
```

```
table(incidencia.mensal$NM_REGIAO)
```

```
cantao <- incidencia.mensal %>%
  filter(NM_REGIAO %in% "Cantao") %>%
  group_by(ANO, MES.NUMERO) %>%
  summarise(total_eventos = sum(incidencia, na.rm = TRUE))
```

```
cantao <- cantao %>%
  arrange(ANO, MES.NUMERO)
```

```
# Criar a série temporal
ca <- ts(cantao$total_eventos, frequency = 12, start = c(2000, 1))
```

```
p=12
# Análise de Médias Móveis
MMca=ma(ca,12,centre = FALSE) #centre = FALSE > média móvel será centrada no
último ponto da janela, ou seja, a média móvel será computada para os pontos
subsequentes à janela
MMC=ma(ca,12,centre = TRUE) #centre = TRUE > média móvel será centrada na
média dos pontos dentro da janela, o que resultará em um deslocamento de 6
meses para a direita em relação à série original.
```

```
#Gráfico de médias móveis com design#
```

```
autoplot(ca)+
  autolayer(MMca, series = "médias móveis", size = 1) +
  labs(
    title = "Incidência de Leishmaniose na Região Cantão a cada 100 mil hab, no
período 2000 a 2022",
    x = "Ano",
    y = "Incidência",
    caption = "Fonte: ")
```

```
ym <- data.frame(
```

```

Tempo = time(ca),
ValorOriginal = ca,
MM12 = MMca
)

ggplot(ym, aes(x = Tempo)) +
  geom_line(aes(y = ValorOriginal), color = "black", linetype = "solid", size = 1) +
  geom_line(aes(y = MM12), color = "red", linetype = "dashed", size = 1) +
  labs(
    x = "Ano",
    y = "Incidência",
    title = "Incidência mensal de Leishmaniose na Região Cantão no período 2000 a
2022"
  ) +
  theme_minimal() +
  theme(
    plot.caption = element_text(hjust = 0, color = "gray", face = "italic")
  )

```

```

## Gráfico de sazonalidade de sub séries
ggsubseriesplot(ca) +
  ylab("Incidência a cada 100 mil hab") +
  xlab("Mês") +
  ggtitle("Sazonalidade da Leishmaniose na Região Cantão no período de 2000 a
2022")

```

```

#### Índice Sazonal Médio ## por trimestre
ISM=ca/MMca
cbind(ca,MMC,MMca,ISM)
ISM
ISM2=aggregate(ISM~cantao$MES.NUMERO, FUN=mean)
ISM2
colnames(ISM2)[colnames(ISM2) == "cantao$MES.NUMERO"] <- "Mes_notificação"
# Renomear a coluna

```

```

barplot(ISM ~ Mes_notificação, data = ISM2, main = "Incidência de Leishmaniose na
Região Cantão período de 2000 a 2022", ylab = "Índice Sazonal Médio", xlab =
"Mês")

```

```

#Seasonal Mann-Kendall Trend Test (Hirsch-Slack Test):
smk.test(ca)

```

```

#Teste de Wald-Wolfowitz para independência e estacionariedade
ww.test(ca) #não é estacionária e possui alguma forma de dependência serial

```

```

#Buishand range test: usado para detectar mudanças significativas em uma série
temporal
br.test(ca)

```

#SNHT (Standard Normal Homogeneity Test): apenas outro teste que ajuda a ver a mudança na série

```
snh.test(ca)
```

```
...
```

```
#Região Cerado Tocantins Araguaia#
```

```
```{r}
```

```
table(incidencia.mensal$NM_REGIAO)
```

```
CTA <- incidencia.mensal %>%
```

```
 filter(NM_REGIAO %in% "Cerado Tocantins Araguaia") %>%
```

```
 group_by(ANO, MES.NUMERO) %>%
```

```
 summarise(total_eventos = sum(incidencia, na.rm = TRUE))
```

```
CTA <- CTA %>%
```

```
 arrange(ANO, MES.NUMERO)
```

```
Criar a série temporal
```

```
cta <- ts(CTA$total_eventos, frequency = 12, start = c(2000, 1))
```

```
p=12
```

```
Análise de Médias Móveis
```

MMcta=ma(cta,12,centre = FALSE) #centre = FALSE > média móvel será centrada no último ponto da janela, ou seja, a média móvel será computada para os pontos subsequentes à janela

MMCTA=ma(cta,12,centre = TRUE) #centre = TRUE > média móvel será centrada na média dos pontos dentro da janela, o que resultará em um deslocamento de 6 meses para a direita em relação à série original.

```
#Gráfico de médias móveis com design#
```

```
autoplot(cta)+
```

```
 autolayer(MMcta, series = "médias móveis", size = 1) +
```

```
 labs(
```

```
 title = "Incidência de Leishmaniose na Região Cerado Tocantins Araguaia a cada 100 mil hab, no período 2000 a 2022",
```

```
 x = "Ano",
```

```
 y = "Incidência",
```

```
 ctaption = "Fonte: ")
```

```
ym <- data.frame(
```

```
 Tempo = time(cta),
```

```
 ValorOriginal = cta,
```

```
 MM12 = MMcta
```

```
)
```

```
ggplot(ym, aes(x = Tempo)) +
```

```
 geom_line(aes(y = ValorOriginal), color = "black", linetype = "solid", size = 1) +
```

```
 geom_line(aes(y = MM12), color = "red", linetype = "dashed", size = 1) +
```

```
 labs(
```

```

 x = "Ano",
 y = "Incidência",
 title = "Incidência mensal de Leishmaniose na Região Cerado Tocantins Araguaia
no período 2000 a 2022"
) +
 theme_minimal() +
 theme(
 plot.caption = element_text(hjust = 0, color = "gray", face = "italic")
)

```

```

Gráfico de sazonalidade de sub séries
ggsubseriesplot(cta) +
 ylab("Incidência a cada 100 mil hab") +
 xlab("Mês") +
 ggtitle("Sazonalidade da Leishmaniose na Região Cerado Tocantins Araguaia no
período de 2000 a 2022")

```

```

Índice Sazonal Médio ## por trimestre
ISM=cta/MMcta
cbind(cta,MMCTA,MMcta,ISM)
ISM
ISM2=aggregate(ISM~CTA$MES.NUMERO, FUN=mean)
ISM2
colnames(ISM2)[colnames(ISM2) == "CTA$MES.NUMERO"] <- "Mes_notificação" #
Renomear a coluna

```

```

barplot(ISM ~ Mes_notificação, data = ISM2, main = "Incidência de Leishmaniose
na Região Cerado Tocantins Araguaia período de 2000 a 2022", ylab = "Índice
Sazonal Médio", xlab = "Mês")

```

```

#Seasonal Mann-Kendall Trend Test (Hirsch-Slack Test):
smk.test(cta)

```

```

#Teste de Wald-Wolfowitz para independência e estacionariedade
ww.test(cta) #não é estacionária e possui alguma forma de dependência serial

```

```

#Buishand range test: usado para detectar mudanças significativas em uma série
temporal
br.test(cta)

```

```

#SNHT (Standard Normal Homogeneity Test): apenas outro teste que ajuda a ver a
mudança na série
snh.test(cta)
...

```

```

#Região Ilha do Bananal#
```{r}

```

```

table(incidencia.mensal$NM_REGIAO)

```

```

IB <- incidencia.mensal %>%

```

```

filter(NM_REGIAO %in% "Ilha do bananal ") %>%
group_by(ANO, MES.NUMERO) %>%
summarise(total_eventos = sum(incidencia, na.rm = TRUE))

IB <- IB %>%
  arrange(ANO, MES.NUMERO)

# Criar a série temporal
ib <- ts(IB$total_eventos, frequency = 12, start = c(2000, 1))

p=12
# Análise de Médias Móveis
MMib=ma(ib,12,centre = FALSE) #centre = FALSE > média móvel será centrada no
último ponto da janela, ou seja, a média móvel será computada para os pontos
subsequentes à janela
MMIB=ma(ib,12,centre = TRUE) #centre = TRUE > média móvel será centrada na
média dos pontos dentro da janela, o que resultará em um desloibmento de 6 meses
para a direita em relação à série original.

#Gráfico de médias móveis com design#

autoplot(ib)+
  autolayer(MMib, series = "médias móveis", size = 1) +
  labs(
    title = "Incidência de Leishmaniose na Região Ilha do bananal a cada 100 mil hab,
no período 2000 a 2022",
    x = "Ano",
    y = "Incidência",
    ibption = "Fonte: ")

ym <- data.frame(
  Tempo = time(ib),
  ValorOriginal = ib,
  MM12 = MMib
)

ggplot(ym, aes(x = Tempo)) +
  geom_line(aes(y = ValorOriginal), color = "black", linetype = "solid", size = 1) +
  geom_line(aes(y = MM12), color = "red", linetype = "dashed", size = 1) +
  labs(
    x = "Ano",
    y = "Incidência",
    title = "Incidência mensal de Leishmaniose na Região Ilha do bananal no período
2000 a 2022"
  ) +
  theme_minimal() +
  theme(
    plot.caption = element_text(hjust = 0, color = "gray", face = "italic")
  )

```



```

## Gráfico de sazonalidade de sub séries
ggsubseriesplot(ib) +
  ylab("Incidência a ibda 100 mil hab") +
  xlab("Mês") +
  ggtitle("Sazonalidade da Leishmaniose na Região Ilha do bananal no período de
2000 a 2022")

#### Índice Sazonal Médio ## por trimestre
ISM=ib/MMib
cbind(ib,MMIB,MMib,ISM)
ISM
ISM2=aggregate(ISM~IB$MES.NUMERO, FUN=mean)
ISM2
colnames(ISM2)[colnames(ISM2) == "IB$MES.NUMERO"] <- "Mes_notificação" #
Renomear a coluna

barplot(ISM ~ Mes_notificação, data = ISM2, main = "Incidência de Leishmaniose na
Região Ilha do bananal período de 2000 a 2022", ylab = "Índice Sazonal Médio", xlab
= "Mês")

#Seasonal Mann-Kendall Trend Test (Hirsch-Slack Test):
smk.test(ib)

#Teste de Wald-Wolfowitz para independência e estacionariedade
ww.test(ib) #não é estacionária e possui alguma forma de dependência serial

#Buishand range test: usado para detectar mudanças significativas em uma série
temporal
br.test(ib)

#SNHT (Standard Normal Homogeneity Test): apenas outro teste que ajuda a ver a
mudança na série
snh.test(ib)
...

#Região Medio Norte Araguaia#
```{r}

table(incidencia.mensal$NM_REGIAO)

MNA <- incidencia.mensal %>%
 filter(NM_REGIAO %in% "Medio Norte Araguaia") %>%
 group_by(ANO, MES.NUMERO) %>%
 summarise(total_eventos = sum(incidencia, na.rm = TRUE))

MNA <- MNA %>%
 arrange(ANO, MES.NUMERO)

Criar a série temporal
mna <- ts(MNA$total_eventos, frequency = 12, start = c(2000, 1))

```

```

p=12
Análise de Médias Móveis
MMmna=ma(mna,12,centre = FALSE) #centre = FALSE > média móvel será
centrada no último ponto da janela, ou seja, a média móvel será computada para os
pontos subsequentes à janela
MMMNA=ma(mna,12,centre = TRUE) #centre = TRUE > média móvel será centrada
na média dos pontos dentro da janela, o que resultará em um deslocamento de 6
meses para a direita em relação à série original.

#Gráfico de médias móveis com design#

autoplot(mna)+
 autolayer(MMmna, series = "médias móveis", size = 1) +
 labs(
 title = "Incidência de Leishmaniose na Região Medio Norte Araguaia a cada 100
mil hab, no período 2000 a 2022",
 x = "Ano",
 y = "Incidência",
 ibption = "Fonte: ")

ym <- data.frame(
 Tempo = time(mna),
 ValorOriginal = mna,
 MM12 = MMmna
)

ggplot(ym, aes(x = Tempo)) +
 geom_line(aes(y = ValorOriginal), color = "black", linetype = "solid", size = 1) +
 geom_line(aes(y = MM12), color = "red", linetype = "dashed", size = 1) +
 labs(
 x = "Ano",
 y = "Incidência",
 title = "Incidência mensal de Leishmaniose na Região Medio Norte Araguaia no
período 2000 a 2022"
) +
 theme_minimal() +
 theme(
 plot.caption = element_text(hjust = 0, color = "gray", face = "italic")
)

Gráfico de sazonalidade de sub séries
ggsubseriesplot(mna) +
 ylab("Incidência 100 mil hab") +
 xlab("Mês") +
 ggtitle("Sazonalidade da Leishmaniose na Região Medio Norte Araguaia no período
de 2000 a 2022")

Índice Sazonal Médio ## por trimestre
ISM=mna/MMmna

```

```

cbind(mna,MMMNA,MMmna, ISM)
ISM
ISM2=aggregate(ISM~MNA$MES.NUMERO, FUN=mean)
ISM2
colnames(ISM2)[colnames(ISM2) == "MNA$MES.NUMERO"] <- "Mes_notificação" #
Renomear a coluna

barplot(ISM ~ Mes_notificação, data = ISM2, main = "Incidência de Leishmaniose na
Região Medio Norte Araguaia período de 2000 a 2022", ylab = "Índice Sazonal
Médio", xlab = "Mês")

#Seasonal Mann-Kendall Trend Test (Hirsch-Slack Test):
smk.test(mna)

#Teste de Wald-Wolfowitz para independência e estacionariedade
ww.test(mna) #não é estacionária e possui alguma forma de dependência serial

#Buishand range test: usado para detectar mudanças significativas em uma série
temporal
br.test(mna)

#SNHT (Standard Normal Homogeneity Test): apenas outro teste que ajuda a ver a
mudança na série
snh.test(mna)
...

#Região Sudeste#
```{r}

table(incidencia.mensal$NM_REGIAO)

SU <- incidencia.mensal %>%
  filter(NM_REGIAO %in% "Sudeste") %>%
  group_by(ANO, MES.NUMERO) %>%
  summarise(total_eventos = sum(incidencia, na.rm = TRUE))

SU <- SU %>%
  arrange(ANO, MES.NUMERO)

# Criar a série temporal
su <- ts(SU$total_eventos, frequency = 12, start = c(2000, 1))

p=12
# Análise de Médias Móveis
MMsu=ma(su,12,centre = FALSE) #centre = FALSE > média móvel será centrada no
último ponto da janela, ou seja, a média móvel será computada para os pontos
subsequentes à janela
MMSU=ma(su,12,centre = TRUE) #centre = TRUE > média móvel será centrada na
média dos pontos dentro da janela, o que resultará em um deslocamento de 6 meses
para a direita em relação à série original.

```

#Gráfico de médias móveis com design#

```
autoplot(su)+
  autolayer(MMsu, series = "médias móveis", size = 1) +
  labs(
    title = "Incidência de Leishmaniose na Região Sudeste a cada 100 mil hab, no
período 2000 a 2022",
    x = "Ano",
    y = "Incidência",
    ibption = "Fonte: ")

ym <- data.frame(
  Tempo = time(su),
  ValorOriginal = su,
  MM12 = MMsu
)

ggplot(ym, aes(x = Tempo)) +
  geom_line(aes(y = ValorOriginal), color = "black", linetype = "solid", size = 1) +
  geom_line(aes(y = MM12), color = "red", linetype = "dashed", size = 1) +
  labs(
    x = "Ano",
    y = "Incidência",
    title = "Incidência mensal de Leishmaniose na Região Sudeste no período 2000 a
2022"
  ) +
  theme_minimal() +
  theme(
    plot.caption = element_text(hjust = 0, color = "gray", face = "italic")
  )
```

Gráfico de sazonalidade de sub séries

```
ggsubseriesplot(su) +
  ylab("Incidência 100 mil hab") +
  xlab("Mês") +
  ggtitle("Sazonalidade da Leishmaniose na Região Sudeste no período de 2000 a
2022")
```

Índice Sazonal Médio ## por trimestre

```
ISM=su/MMsu
cbind(su,MMSU,MMsu, ISM)
ISM
ISM2=aggregate(ISM~SU$MES.NUMERO, FUN=mean)
ISM2
colnames(ISM2)[colnames(ISM2) == "SU$MES.NUMERO"] <- "Mes_notificação" #
Renomear a coluna
```

```
barplot(ISM ~ Mes_notificação, data = ISM2, main = "Incidência de Leishmaniose na
Região Sudeste período de 2000 a 2022", ylab = "Índice Sazonal Médio", xlab =
"Mês")
```

#Seasonal Mann-Kendall Trend Test (Hirsch-Slack Test):
smk.test(su)

#Teste de Wald-Wolfowitz para independência e estacionariedade
ww.test(su) #não é estacionária e possui alguma forma de dependência serial

#Buishand range test: usado para detectar mudanças significativas em uma série
temporal
br.test(su)

#SNHT (Standard Normal Homogeneity Test): apenas outro teste que ajuda a ver a
mudança na série
snh.test(su) ``

Apêndice II - Métricas do Modelo Gam Temporal do Capítulo II

```

Métricas para a região: Amor perfeito
Valor de p: 0.0000
Deviance: 47.7090
AIC: 849.6976
Graus de liberdade residuais: 201.0000
Deviance / Graus de Liberdade Residual: 0.2374

Métricas para a região: Bico do papagaio
Valor de p: 0.0023
Deviance: 76.9375
AIC: 906.2689
Graus de liberdade residuais: 239.0000
Deviance / Graus de Liberdade Residual: 0.3219

Métricas para a região: Cantao
Valor de p: 0.0000
Deviance: 36.5579
AIC: 753.8152
Graus de liberdade residuais: 202.0000
Deviance / Graus de Liberdade Residual: 0.1810

Métricas para a região: Capim dourado
Valor de p: 0.0000
Deviance: 50.6965
AIC: 751.1607
Graus de liberdade residuais: 246.0000
Deviance / Graus de Liberdade Residual: 0.2061

Métricas para a região: Cerrado Tocantins Araguaia
Valor de p: 0.4274
Deviance: 13.2095
AIC: 480.1523
Graus de liberdade residuais: 185.0000
Deviance / Graus de Liberdade Residual: 0.0714

Métricas para a região: Ilha do bananal
Valor de p: 0.5269
Deviance: 11.8057
AIC: 272.9687
Graus de liberdade residuais: 104.0000
Deviance / Graus de Liberdade Residual: 0.1135

Métricas para a região: Médio Norte Araguaia
Valor de p: 0.0068
Deviance: 42.9393
AIC: 756.5388
Graus de liberdade residuais: 246.0000
Deviance / Graus de Liberdade Residual: 0.1746

Métricas para a região: Sudeste
Valor de p: 0.6343
Deviance: 6.8298
AIC: 303.7002
Graus de liberdade residuais: 93.0000
Deviance / Graus de Liberdade Residual: 0.0734

```

Métricas modelo global

Métricas do Modelo Global:

Valor de p: 0.0000
 Deviance: 1779.1094
 AIC: 5119.4183
 Graus de liberdade residuais: 1530.0000
 Deviance / Graus de Liberdade Residual: 1.1628

“R”

```

install.packages("mgcv") # Caso não tenha o pacote ainda
library(mgcv)

df <- read.csv2("E:/Colaborações/Fernanda/GAM/incidencia mensal.csv")

incidencia ~ s(ANO,k=5), offset(log(populacao)), family=nb(link = "log")

gam <- gam(incidencia ~ s(ANO, k = 5) , family=nb(link = "log"),
           data=df_list[["Amor perfeito"]])
summary(gam)
plot(gam,main=' ',ylab="Efeito")
abline(h=0,col='red',lwd=2)

df_list <- split(df, df$NM_REGIAO)
view(df_list$Amor perfeito)
>

# Carregar pacotes necessários
library(mgcv)

# Criar uma lista para armazenar os modelos ajustados
modelos <- list()

# Loop para rodar o GAM para cada data frame da lista df_list
for (nome in names(df_list)) {

  # Ajustar o modelo GAM para o subconjunto de dados
  modelo <- gam(incidencia ~ s(ANO, k = 5),
                family = nb(link = "log"),
                data = df_list[[nome]])

  # Salvar o modelo na lista
  modelos[[nome]] <- modelo

  # Salvar os resultados em um arquivo de texto
  sink(paste0("modelo_", nome, ".txt")) # Cria um arquivo com o nome do grupo
  print(summary(modelo)) # Salva o resumo do modelo no arquivo

```

```

    sink() # Fecha a conexão do arquivo
  }

# Exibir a lista de modelos ajustados
modelos

# Carregar pacotes necessários
library(mgcv)

# Criar uma lista para armazenar os modelos ajustados
modelos <- list()

# Loop para rodar o GAM para cada data frame da lista df_list
for (nome in names(df_list)) {

  # Ajustar o modelo GAM para o subconjunto de dados
  modelo <- gam(incidencia ~ s(ANO, k = 5),
               family = nb(link = "log"),
               data = df_list[[nome]])

  # Salvar o modelo na lista
  modelos[[nome]] <- modelo

  # Salvar os resultados em um arquivo de texto
  sink(paste0("modelo_", nome, ".txt")) # Cria um arquivo com o nome do grupo
  print(summary(modelo)) # Salva o resumo do modelo no arquivo
  sink() # Fecha a conexão do arquivo

  # **Visualizar o gráfico do modelo**
  plot(modelo, main = paste("Efeito de ANO -", nome), ylab = "Efeito")
  abline(h = 0, col = 'red', lwd = 2) # Linha de referência no eixo y
}

# Carregar pacotes necessários
library(mgcv)

# Criar uma lista para armazenar os modelos ajustados
modelos <- list()

# Definir o layout do subplot (ajuste conforme necessário)
num_graficos <- length(df_list) # Número de gráficos
n_linhas <- ceiling(sqrt(num_graficos)) # Número de linhas
n_colunas <- ceiling(num_graficos / n_linhas) # Número de colunas

# Configurar a área gráfica para múltiplos gráficos
par(mfrow = c(n_linhas, n_colunas), mar = c(4, 4, 2, 1)) # Ajustar margens

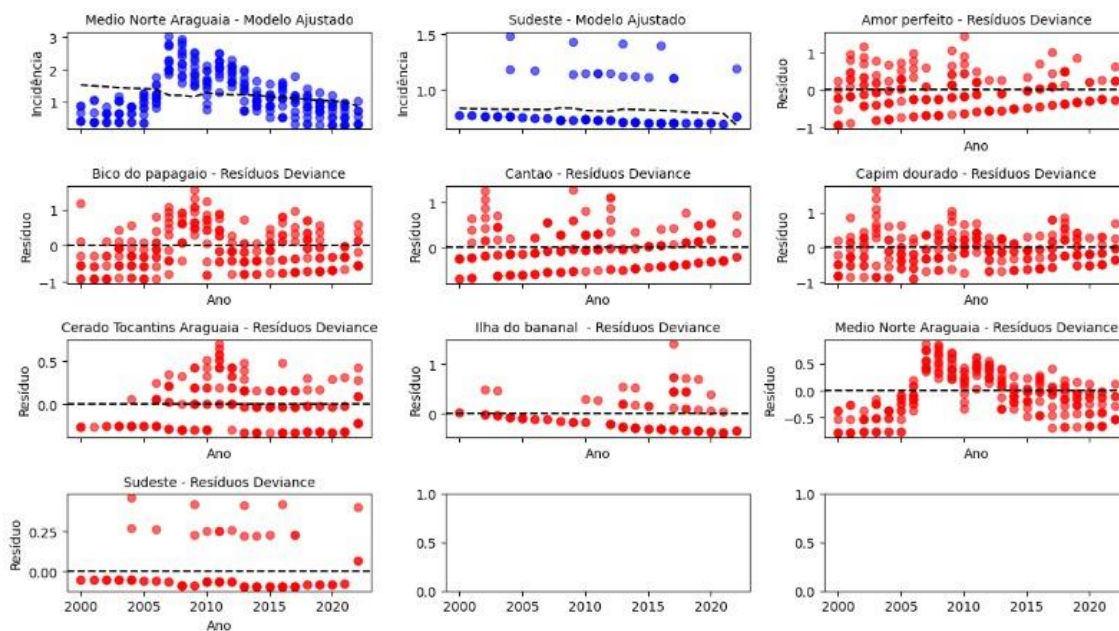
# Loop para rodar o GAM e gerar os gráficos

```



```
for (nome in names(df_list)) {  
  
  # Ajustar o modelo GAM para cada subconjunto  
  modelo <- gam(incidencia ~ s(ANO, k = 5),  
                family = nb(link = "log"),  
                data = df_list[[nome]])  
  
  # Salvar o modelo na lista  
  modelos[[nome]] <- modelo  
  
  # Salvar os resultados em um arquivo de texto  
  sink(paste0("modelo_", nome, ".txt"))  
  print(summary(modelo))  
  sink()  
  
  # **Gerar o gráfico do modelo dentro do subplot**  
  plot(modelo, main = nome, ylab = "Efeito")  
  abline(h = 0, col = 'red', lwd = 2) # Linha horizontal vermelha  
}  
  
# Restaurar a configuração padrão da área gráfica  
par(mfrow = c(1, 1))
```

Apêndice III - Resíduos do Modelo Binomial Negativo tratados com log (Vermelho) e não tratados com log (azul) do Capítulo II



Apêndice IV- Scripts do modelo de regressão logística multinível

Modelo Vazio

RECODE of obito(RECODE of evolucao(EVOLUCAO))			
<i>Predictors</i>	<i>Odds Ratios</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	0.08	0.06 – 0.11	<0.001
Random Effects			
σ^2	3.29		
τ_{00} <i>regiao</i>	0.15		
ICC	0.04		
N <i>regiao</i>	8		
Observations	2437		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.000 / 0.043		
AIC	1155.647		

Modelo cheio

<i>Predictors</i>	RECODE of obito(RECODE of evolucao(EVOLUCAO))			RECODE of obito(RECODE of evolucao(EVOLUCAO))		
	<i>Odds Ratios</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>	<i>Odds Ratios</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	0.01	0.00 – 0.01	<0.001	0.08	0.06 – 0.11	<0.001
idade2 [1]	9.38	3.97 – 22.19	<0.001			
idade2 [3]	4.49	1.56 – 12.93	0.005			
idade2 [4]	5.32	2.13 – 13.29	<0.001			
idade2 [5]	13.21	5.38 – 32.42	<0.001			
idade2 [6]	30.39	12.19 – 75.75	<0.001			
baco2 [1]	1.70	1.15 – 2.52	0.008			
baco2 [9]	1.36	0.46 – 4.01	0.575			
ictericia2 [1]	1.83	1.21 – 2.78	0.005			
ictericia2 [9]	0.46	0.10 – 2.23	0.338			
hemorragico2 [1]	2.77	1.52 – 5.06	0.001			
hemorragico2 [9]	8.53	2.32 – 31.44	0.001			
HIV2 [1]	2.04	1.10 – 3.80	0.024			
HIV2 [9]	1.13	0.75 – 1.72	0.556			
Random Effects						
σ^2	3.29			3.29		
τ_{00}	0.05 <i>regiao</i>			0.15 <i>regiao</i>		
ICC	0.02			0.04		
N	8 <i>regiao</i>			8 <i>regiao</i>		
Observations	2437			2437		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.296 / 0.307			0.000 / 0.043		
AIC	1025.048			1155.647		

ANEXOS

ANEXO I - Ficha de notificação obrigatória da Leishmaniose Visceral no SINAN – 2000 a 2006

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE INVESTIGAÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2- Individual		2 Data da Notificação
	3 Município de Notificação			Código (IBGE)
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)			Código
Dados do Caso	5 Agravado	LEISHMANIOSE VISCERAL		Código (CID10) B 5 5 0
	7 Nome do Paciente			6 Data dos Primeiros Sintomas
	9 (ou) Idade	D - dias M - meses A - anos	10 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	11 Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado
	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos)	1- Nenhuma 2- De 1 a 3 3- De 4 a 7 4- De 8 a 11 5- De 12 e mais 6- Não se aplica 9- Ignorado		8 Data de Nascimento
Dados de Residência	13 Número do Cartão SUS			14 Nome da mãe
	15 Logradouro (rua, avenida, ...)			Código
	17 Complemento (apto., casa, ...)			16 Número
	18 Ponto de Referência			19 UF
	20 Município de Residência	Código (IBGE)		Distrito
	21 Bairro	Código (IBGE)		22 CEP
	23 (DDD) Telefone	24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado	25 País (se residente fora do Brasil)	Código
Dados Complementares do Caso				
Aspectos Epidemiológicos	26 Data da Investigação	27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica		
	28 Caso Novo 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	29 Município Endêmico 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
Dados Clínicos	30 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		☐ Febre ☐ Emagrecimento ☐ Aumento do Baço ☐ Fraqueza ☐ Tosse e/ou diarreia ☐ Aumento do Fígado	
	31 Infecções Interconcomitantes 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		☐ HIV ☐ Tuberculose ☐ Outras	
Dados Labor.	32 Diagnóstico Parasitológico 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado 9 - Ignorado		33 Diagnóstico Imunológico 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado 9 - Ignorado	
			☐ IFI ☐ ELISA ☐ Outro	
Tratamento	34 Droga Inicial Administrada 1 - Antimonial Pentavalente 4 - Outras 2 - Anfotericina 5 - Não Utilizada 3 - Pentamidina 9 - Ignorada		35 Administração das Doses 1 - Supervisionada 3 - Não Se Aplica 2 - Não Supervisionada 9 - Ignorado	
	36 Duração do Tratamento com Antimoniato Pentavalente 1 - < 20 Dias 4 - > 40 Dias 2 - 20 Dias 5 - Não se Aplica 3 - 21 a 40 Dias 9 - Ignorado		37 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial 1 - Antimonial Pentavalente 4 - Outras 2 - Anfotericina 5 - Não Utilizada 3 - Pentamidina 9 - Ignorada	

Conclusão	38 Classificação Final		☐
	1 - Confirmado 2 - Descartado (especificar) _____		
	Local Provável de Infecção		
	39 UF	40 País	41 Município
	42 Bairro	43 Distrito	
Investigador	44 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		45 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito 9 - Ignorado
	46 Data do Óbito	47 Data do Encerramento	
	Observações:		
48 Município/Unidade de Saúde 49 Código da Unid. de Saúde 50 Nome 51 Função 52 Assinatura			

Leishmaniose Visceral

CENEPI 02.13 06/11/00

ANEXO II - Ficha de notificação obrigatória da Leishmaniose Visceral no SINAN – 2007 em diante

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		Nº	
CASO SUSPEITO: Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia. Todo indivíduo proveniente de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual			
	2 Agravado/doença	LEISHMANIOSE VISCERAL		Código (CID10)	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade	11 Sexo M - Masculino ☐ F - Feminino ☐ 1 - Ignorado	12 Gestante	13 Raça/Cor	
	14 Escolaridade		15 Número do Cartão SUS		
	16 Nome da mãe				
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)	Código		
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)	24 Geo campo 1		
	25 Geo campo 2	26 Ponto de Referência	27 CEP		
	28 (DDD) Telefone	29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)		
	31 Data da Investigação		32 Ocupação		
	32 Ocupação				

