

ARTIGO ORIGINAL

Leishmaniose visceral humana: letalidade e tempo da suspeição ao tratamento em área endêmica no Brasil

Human Visceral Leishmaniasis: lethality and time from suspicion to treatment in an endemic area in Brazil

Leishmaniasis visceral humana: letalidad y tiempo desde la sospecha hasta el tratamiento en un área endémica de Brasil

Millena Pereira dos Santos¹ ORCID 0000-0002-0376-4474

Jardel Martins Ferreira¹ ORCID 0000-0003-0297-4426

Marco Augusto Giannoccaro da Silva² ORCID 0000-0003-4879-2476

Katyane de Sousa Almeida¹ ORCID 0000-0003-4914-3961

¹Universidade Federal do Tocantins (UFT), TO, Brasil.

²Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho/UNESP-Jaboticabal, SP, Brasil

Endereço: BR-153, Km 112, Zona Rural, Araguaína/TO, Araguaína, TO, Brasil.

E-mail: millena.enf@gmail.com

Submetido: 07/07/2022

Aceito: 21/10/2022

RESUMO

Justificativa e objetivos: a leishmaniose visceral humana (LVH) constitui-se em persistente problema de saúde pública, configurando-se um desafio à redução de sua letalidade. Para avaliação dos fatores associados à letalidade, este estudo tem ênfase no tempo decorrido da suspeição ao tratamento de LVH, nos anos de 2015 a 2019, no município de Araguaína-TO, área de transmissão intensa. **Métodos:** estudo epidemiológico de série de casos com acompanhamento longitudinal, com informações extraídas das fichas de notificação e investigação de LVH. Utilizou-se o risco relativo (RR) como medida de força de associação para o óbito, sendo calculado com intervalos de confiança (IC 95%) estimados pelo Teste de Wald. Os intervalos de tempo foram representados em dias por *box plot* em medianas (Md). **Resultados:** dos 191 casos de LVH, 179 (93,72%) obtiveram cura e 12 (6,28%) apresentaram desfecho fatal. Não houve associação de risco de morte por sexo, escolaridade, raça ou cor, sendo significativa apenas por idade nas faixas etárias de adultos jovens (RR= 16,09) e idosos (RR=7,08). O tempo da suspeição ao tratamento em crianças foi mais curto (0-35 dias, Md= 12) que o de pacientes mais velhos (4-44 dias, Md=18) e naqueles que evoluíram ao óbito (7-65

días, Md=20), realçando maior inoportunidade de cura nesses dois últimos grupos. **Conclusão:** o diagnóstico tardio foi um indicador determinante para piores desfechos, e cinco dias fizeram a diferença entre o grupo com desfecho para cura e o grupo dos que vieram a óbito, destacando a necessidade de encurtamento da espera para tratamento.

Descritores: *Leishmaniose visceral. Diagnóstico tardio. Mortalidade.*

ABSTRACT

Background and objectives: human visceral leishmaniasis (HVL) are a persistent public health problem, configuring a challenge to reduce its lethality. In order to evaluate the factors associated with lethality, this study emphasizes the time elapsed from suspicion to treatment of HVL, in the years 2015 to 2019, in the municipality of Araguaína-TO, an area of intense transmission. **Methods:** an epidemiological study of case series with longitudinal follow-up with information extracted from HVL notification and investigation forms. The relative risk (RR) was used as a measure of the strength of association for death, being calculated with confidence intervals (95% CI) estimated by the Wald test. Time intervals were represented in days by box plot as medians (Md).

Results: of the 191 cases of HVL, 179 (93.72%) were cured and 12 (6.28%) had a fatal outcome. There was no association of risk of death by sex, education, race, being significant only by age in the age groups of young (RR= 16.09) and older adults (RR=7.08). The time from suspicion to treatment in children was shorter (0-35 days, Md=12) than that of older patients (4-44 days, Md=18) and in those who died (7-65 days, Md=20) highlighting greater inoportunidade of healing in these last two groups. **Conclusion:** late diagnosis was a determining indicator for worse outcomes, five days made the difference between the group with an outcome for cure with the group of those who died, highlighting the need to shorten the wait for treatment.

Keywords: Visceral leishmaniasis. Delayed Diagnosis. Mortality.

RESUMEN

Justificación y objetivos: la leishmaniasis visceral humana (HVI) constituye un problema persistente de salud pública, configurando un desafío para reducir su letalidad. Con el objetivo de evaluar los factores asociados a la letalidad, este estudio enfatiza el tiempo transcurrido desde la sospecha hasta el tratamiento de la VLH, en los años 2015 a 2019, en el municipio de Araguaína-TO, zona de transmisión intensa. **Métodos:** estudio epidemiológico de serie de casos con seguimiento longitudinal con información extraída de los formularios de notificación e investigación LVH. Se utilizó el riesgo relativo (RR) como medida de la fuerza de asociación para muerte, siendo calculado con intervalos de confianza (IC 95%) estimados por la prueba de Wald. Los intervalos de tiempo se representaron en días mediante diagrama de caja como medianas (Md). **Resultados:** los 191 casos de LVH, 179 (93,72%) se curaron y 12 (6,28%) tuvieron un desenlace fatal. No hubo asociación de riesgo de muerte por sexo, educación, raza o color, siendo significativo solo por edad en los grupos de edad de adultos jóvenes (RR= 16,09) y ancianos (RR=7,08). El tiempo desde la sospecha hasta el tratamiento en los niños fue menor (0-35 días, Md=12) que en los pacientes mayores (4-44 días, Md=18) y en los que fallecieron (7-65 días, Md=20) destacando mayor inoportunidad de curación en estos dos últimos grupos. **Conclusión:** el diagnóstico tardío fue un indicador determinante de peor desenlace, los cinco días marcaron la diferencia entre el grupo con resultado de curación con el grupo de los que fallecieron, destacando la necesidad de reducir la espera para el tratamiento.

Palabras clave: *Leishmaniasis visceral. Diagnóstico Tardío. Mortalidad.*

INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças crônicas e, por vezes, debilitantes e letais que acometem o ser humano e diferentes espécies de animais silvestres e domésticos. Os fenótipos da doença são divididos em quatro modalidades de manifestações patogênicas distintas: cutânea, mucocutânea, difusa e leishmaniose visceral, a forma mais grave¹⁻³.

São causadas por uma variedade de protozoários transmitidos por fêmeas de insetos flebotomíneos e apresenta um ciclo biológico complexo. Os parasitos envolvidos na leishmaniose visceral humana (LVH) são os protozoários do complexo *Leishmania* spp., reunindo duas espécies: *L. (Leishmania) infantum* [sin. *L. (L) chagasi*] e *L. (L) donovani*, sendo a primeira a espécie responsável pelos casos nas Américas^{2,4}.

A infecção por *L. (L) infantum* caracteriza-se por um amplo espectro clínico, com caráter insidioso e sintomatologia inespecífica, fato esse que pode dificultar o seu diagnóstico. A forma clássica da doença é marcada por febre irregular ou remitente, palidez cutâneo-mucosa, emagrecimento e hepatoesplenomegalia^{2,3}.

Progressivamente, no curso da doença, o paciente pode sofrer complicações com a febre contínua, levando a um comprometimento mais intenso do estado geral. Instala-se uma desnutrição mais severa, aumentando a suscetibilidade às infecções secundárias, edemas e desordens hematológicas expressivas^{2,3,5}.

A Organização Mundial de Saúde frisa a gravidade dessa enfermidade, por informar que, se não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos. A sua taxa de letalidade continua representando um grande desafio aos sistemas de saúde, por requerer um manejo adequado e um diagnóstico rápido e preciso^{2,3}.

Pesquisas que abordam o padrão de ocorrência da LVH podem contribuir para melhor compreensão do comportamento da doença, podendo constituir-se uma ferramenta valiosa para o planejamento e execução das atividades de vigilância em saúde.

Desse modo, este estudo buscou avaliar as características epidemiológicas e os fatores associados à letalidade da LVH, com ênfase no tempo decorrido da suspeição ao tratamento, no município de Araguaína-TO, considerada área de transmissão intensa, no período de 2015 a 2019.

MÉTODOS

Estudo epidemiológico de série de casos com acompanhamento longitudinal de LVH autóctones do município de Araguaína-TO, segundo as variáveis sociodemográficas, clínicas e evolução temporal, de janeiro de 2015 a dezembro de 2019, excluindo-se as entradas por recidivas.

O município de Araguaína localiza-se no estado do Tocantins (Figura 1), região Norte do Brasil, e possui um território de 4.004,646 km² situado na extensão geográfica do MATOPIBA, acrônimo formado com as iniciais dos estados do Maranhão, Tocantins, Piauí e Bahia. O estado faz divisa com Pará, a noroeste, Goiás, ao sul, e Mato Grosso, a sudoeste, sendo considerada importante região de expansão de fronteira agrícola⁶.

O Tocantins nos últimos dez anos totalizou 2.909 casos notificados de LVH, assumindo o sexto lugar em um *ranking* dos estados brasileiros que mais confirmaram casos, ficando atrás apenas do Maranhão, Minas Gerais, Ceará, Pará e Bahia⁷.

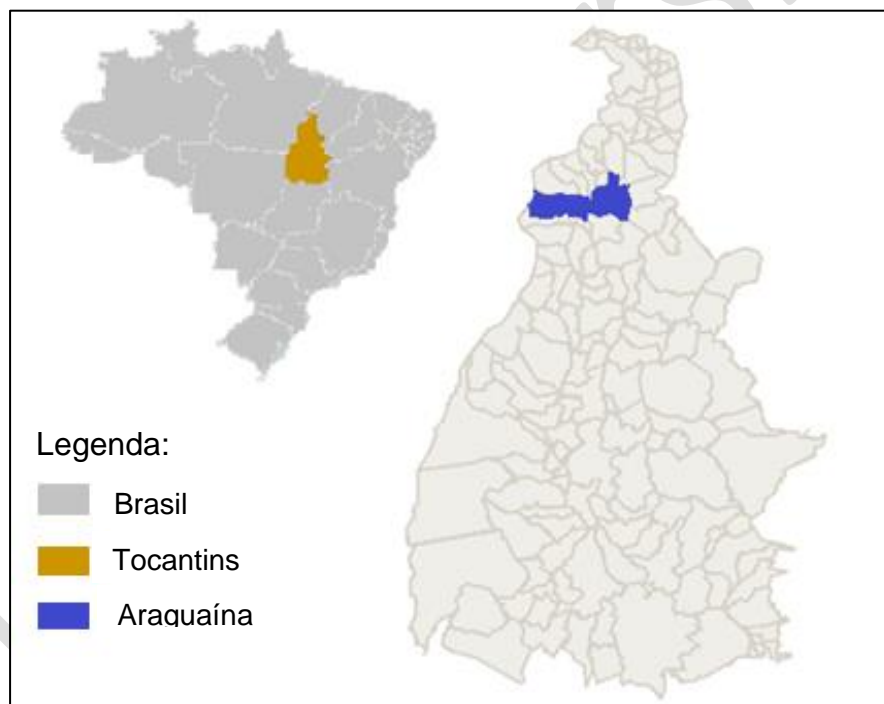


Figura 1. Localização geográfica do município de Araguaína-TO

Ao norte do estado, destaca-se o município de Araguaína, por apresentar processo endêmico-epidêmico de LVH desde o ano de 2006, quando houve um aumento alarmante no número de casos humanos, passando de 56 para o expressivo quantitativo de 287 casos no ano de 2007, quando atingiu o maior número de registros da doença no Brasil. Permaneceu desde então, entre os cinco municípios brasileiros com maior número absoluto de registros anuais de LVH⁷.

A pesquisa utilizou informações do banco de dados da secretaria Municipal de Saúde de Araguaína, que é composto por variáveis sociodemográficas e clínico epidemiológicas das fichas de notificação e investigação enviadas ao Departamento de Vigilância Epidemiológica.

Após extração dos dados, foram realizadas as tabulações das variáveis sociodemográficas com suas respectivas frequências e cálculos do indicador de letalidade. Para a estatística inferencial de associação de risco para o óbito, utilizou-se o risco relativo (RR), uma vez que seu desenho permite calcular a razão entre o risco absoluto de adoecer ou morrer tanto em indivíduos com a exposição de interesse quanto naqueles sem a exposição, considerando-se, para a significância estatística, o *p-value* de $<0,05$.

O RR foi calculado com os respectivos intervalos de confiança (IC 95%), estimados pelo Teste de Wald, utilizando-se a função *riskratio.wald()* do pacote *epitools* no *software* R[®], versão 3.6.1, para inferir qual variável apresentou associação significativa de risco de óbito^{8,9}.

Na análise temporal, os casos foram divididos em cinco grupos, sendo eles: grupo com a totalidade dos registros, que é representado pelo termo “população geral”; grupo de crianças com idade menor ou igual a 5 anos; grupo de adultos de 50 anos de idade ou mais; grupo de pacientes que obtiveram cura, representado pelo termo “desfecho-cura”; e por fim, o grupo dos que vieram a óbito por LVH, representados pelo termo “Desfecho-óbito”.

Procedeu-se aos cálculos dos intervalos em dias, considerando as datas de suspeição (notificação), data de início dos sintomas, data de início de tratamento e data de conclusão do caso (desfecho), como ilustrado na Figura 2.



Figura 2. Análise temporal com seus respectivos intervalos

Em decorrência da alta dispersão que apresentaram os intervalos de tempo, optou-se por utilizar o diagrama de caixa (*box plot*) para a representação dos dados, visto que esses exibem medidas de tendências centrais não paramétricas (mediana), com distribuição ou simetria da amostra que destacam também os valores discrepantes (*outliers*).

Este estudo está de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa em Seres Humanos e Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, obedecendo aos critérios do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP, sob o parecer nº 4.843.317 de 13 de julho de 2021, CAAE 29617320.9.0000.5519.

RESULTADOS

Foram registrados 191 casos autóctones de LVH, destes, 179 (93,7%) evoluíram para a cura e 12 (6,3%) obtiveram desfecho fatal. Entre os óbitos, quatro deles não chegaram a iniciar o tratamento, sendo o mais jovem um lactente de um mês de idade e o mais velho um idoso de 86 anos.

Os casos concentraram-se no sexo masculino (58%), em crianças menores de 10 anos (57,6%) e em indivíduos pardos (88,5%). Na análise por escolaridade, 57% das notificações informaram a categoria “não aplicável”, seguida por “ensino fundamental incompleto” (11,5%) como representado na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica dos casos de leishmaniose visceral humana por associação de risco para o óbito, Araguaína-TO, 2015-2019

Variável	Casos		Óbitos		Letalidade	RR#	IC 95%	p-value
	N	%	N	%				
Sexo								
Masculino	110	57,6	9	8,18	2,12	0,59-7,59	0,366	
Feminino	81	42,4	3	3,7	0,47	0,13-1,69		
Faixa etária								
<1- 09 anos	110	57,6	4	3,64	1	-	-	
10-19 anos	10	5,2	0	-	0,14	2,11e ⁻⁰⁵ - 921,27	1,000	
20-29 anos	18	9,4	1	5,56	1,55	1,91e ⁻⁰¹ -12,53	0,543	
30-39 anos*	15	7,9	2	13,33	16,09	5,93 - 43,68	<0,001	

40-49 anos	15	7,9	0	-	0,09	$1,40e^{-05}$ - 620,63	1,000
50-59 anos	8	4,2	0	-	0,17	$2,65e^{-05}$ - 1.142,63	1,000
≥ 60 anos*	15	7,9	5	33,33	7,08	2,09 - 23,94	<0,001
Escolaridade							
Analfabeto	0	-	-	-	-	-	-
1 ^a -4 ^a incompleta	11	5,8	2	18,18	1	-	-
4 ^a série	5	2,6	1	20,00	0,981	0,638 - 1,509	1,000
EFI	22	11,5	1	4,55	1,132	0,882 - 1,452	0,539
EFC	6	3,1	1	16,67	1,01	0,687 - 1,485	1,000
EMI	10	5,2	0	0,00	1,18	0,930 - 1,495	0,486
EMC	19	9,9	2	10,53	1,07	0,815 - 1,405	0,627
ESI	0	-	-	-	-	-	-
ESC	2	1	0	0,00	1,157	0,845 - 1,585	1,000
Ignorado	7	3,7	1	14,29	-	-	-
Não aplicável	109	57,1	4	3,67	-	-	-
Raça/cor							
Parda	169	88,5	9	5,33	1	-	-
Branca	10	5,2	0	0,00	1,05	0,99 - 1,11	1,000
Preta	9	4,7	2	22,22	0,86	0,65 - 1,14	0,127
Ignorada	3	1,6	1	33,33	0,78	0,44 - 1,38	0,204
Amarela	0	-	-	-	-	-	-

Legenda: *Variáveis com significância estatística; RR - Risco Relativo; e-X - Notação científica resumida. E.F.I - Ensino Fundamental Incompleto; EFC - Ensino Fundamental Completo; EMI - Ensino Médio Incompleto; EMC - Ensino Médio Completo; ESI - Ensino Superior Incompleto; ESC - Ensino Superior Completo.

Quanto a associação de risco para o óbito, embora os homens tenham apresentado alta taxa de letalidade (8,18%), não houve associação significativa de morte por sexo ($p = 0,36$); por escolaridade ($p > 0,05$) e raça/cor ($p > 0,05$). Entretanto, houve significância estatística para a variável idade, observada nas faixas etárias de 30 a 39 anos ($p < 0,05$) e 60 anos ou mais ($p < 0,05$).

O tempo decorrido do início dos sintomas até a suspeição em todos os indivíduos avaliados foi de 13 dias ($M_d = 13$), o intervalo mais curto para a suspeição da doença ocorreu em crianças menores de 5 anos ($M_d = 10$ dias) e naqueles que tiveram um desfecho favorável para a cura ($M_d = 11$ dias). Indivíduos que evoluíram a óbito apresentaram maiores medianas ($M_d = 14$), assim como o grupo dos pacientes com mais idade (≥ 50 anos), como pode ser visualizado na Figura 3.

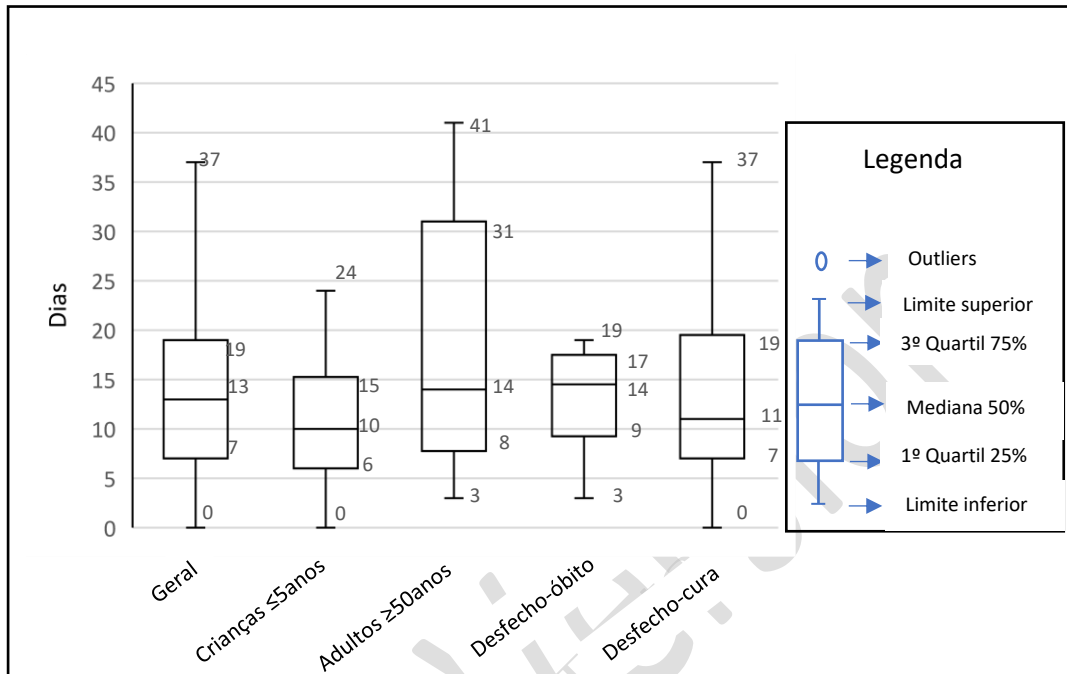


Figura 3. Intervalos em dias do início dos sintomas à suspeição de leishmaniose visceral humana por grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019.

Uma vez levantada a suspeita de LVH demora-se até 13 dias (maior valor não *outliers*) para confirmação diagnóstica e instituição do tratamento farmacológico específico. No grupo das crianças, nota-se menor dispersão dos dados e o início do tratamento é mais rápido quando se compara aos demais grupos (Figura 4).

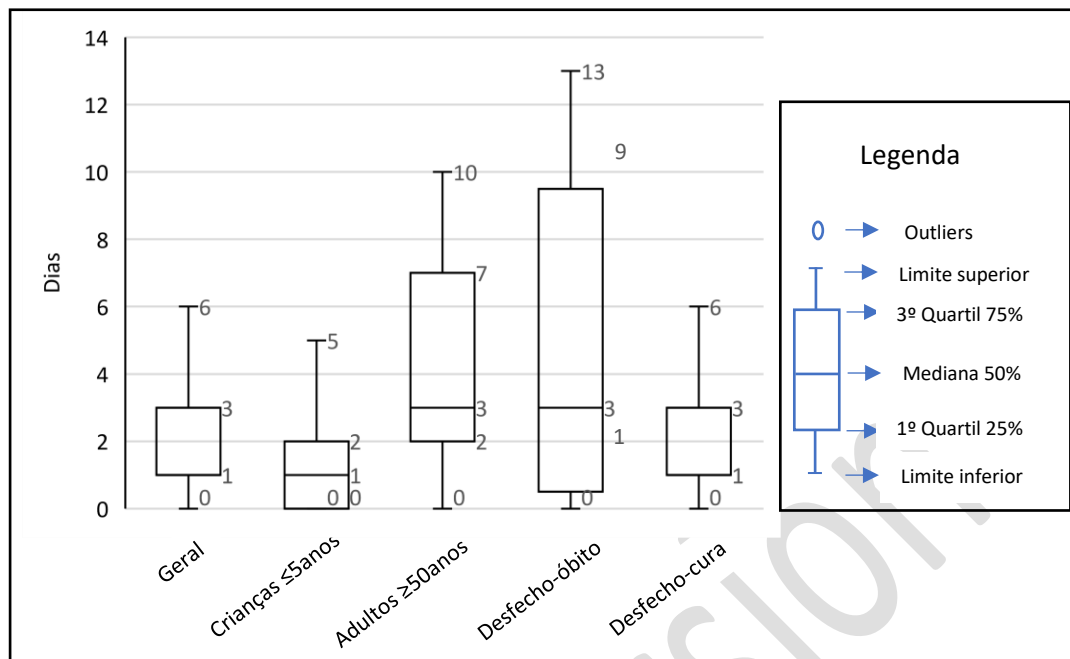


Figura 4. Intervalos em dias da suspeição ao início do tratamento de leishmaniose visceral humana por grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019.

A oportunidade de cura pode ser observada na Figura 5, por meio de uma avaliação temporal mais ampla, a contar desde a data dos primeiros sintomas até o início do tratamento. No grupo com desfecho para cura isso ocorreu em até 50 dias ($M_d=15$), os intervalos mais longos concentraram-se no grupo dos pacientes mais velhos ($M_d=18$) e naqueles que evoluíram a óbito ($M_d=20$).

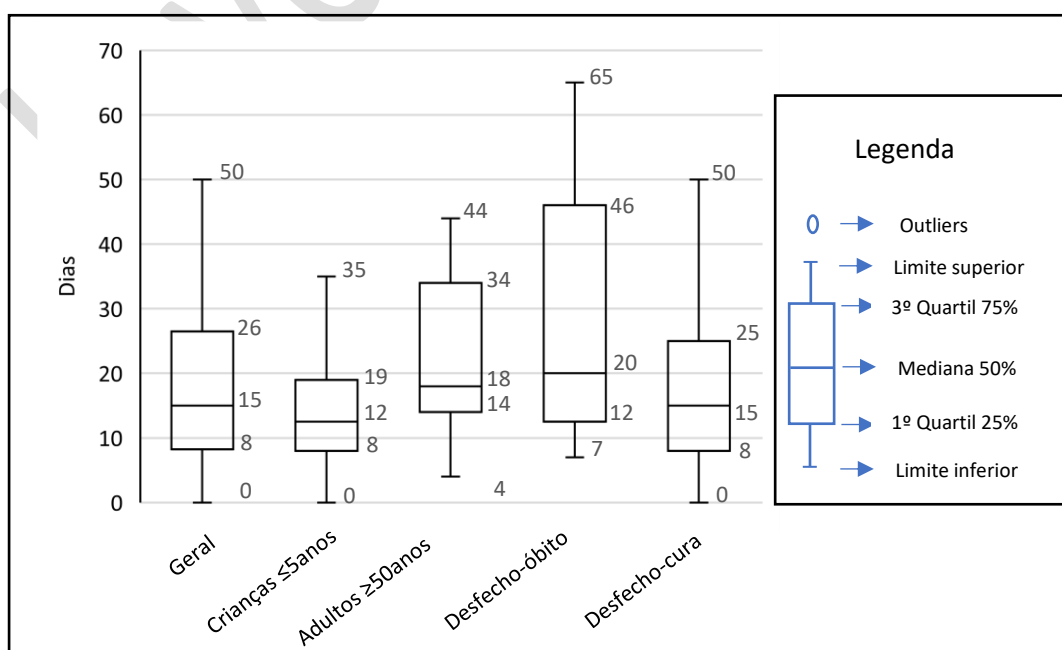


Figura 4. Intervalos em dias do início dos sintomas ao tratamento de leishmaniose visceral humana por grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019

DISCUSSÃO

Nos estudos epidemiológicos e clínicos, observa-se uma tendência em que o sexo masculino é o mais afetado pela LVH. A causa permanece incerta, mas discute-se que o homem desempenha atividades ocupacionais e comportamentais que facilitam a exposição a ambientes de riscos. Além disso, em condições experimentais, observaram-se diferenças em relação à carga parasitária e à manifestação clínica, segundo o sexo¹⁰⁻¹³.

A baixa escolaridade é uma característica frequente em estudos epidemiológicos no país e no mundo. Argumenta-se que essa população enfrenta situações de vulnerabilidade, principalmente em decorrência das baixas condições socioeconômicas, como é o caso de muitos indivíduos acometidos pela LVH^{10,14-17}. Além disso, esses dados podem se apresentar desta maneira, pelo fato de que assim, como nesta pesquisa, a leishmaniose visceral atingiu na sua maioria, crianças que ainda estão galgando as séries iniciais da educação infantil.

O predomínio na cor de pele parda neste estudo (88,5%) está em concordância com os dados de Pernambuco e Ceará^{16,17}, diferente do que apresenta o estudo em São Paulo, em que 49,3% dos casos ocorreram em indivíduos brancos e apenas 26,8% em pardos¹⁵. Pode ter contribuído para os resultados encontrados em Araguaína o quantitativo da população parda ser de 61,6%. Essa população é também maior em toda Região Norte (72,2%) e Nordeste (62,5%) do Brasil^{18,19}.

Quanto à análise por faixa etária, crianças (< 10 anos) somaram um total de 110 casos, o que corresponde a mais da metade de todos os registros, entretanto mantiveram baixa letalidade quando comparada com a de outras faixas etárias, sobretudo as de adultos jovens (30 a 39 anos) e idosos (≥ 60 anos), que demonstraram associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$), com elevado risco de evoluírem para o óbito quando comparado ao dos mais jovens (RR= 16,09 e 7,08).

As crianças do município de Araguaína apresentando maiores oportunidades para cura do que os adultos possivelmente pode ser explicada pelo fato de que essas estão comumente em contato com os serviços de saúde, para atender ao calendário de vacinação e acompanhamentos de puericultura na atenção básica.

Essa maior proximidade facilitaria o acesso aos atendimentos e consequente vigilância desse grupo. Além disso, é provável que os pais ou responsáveis estejam mais propensos à busca rápida de atendimento diante de uma enfermidade em crianças; por outro lado, um adulto pode procurar paliar seus sintomas, postergando sua avaliação médica que deveria ser regular.

Em âmbito nacional, o estudo realizado no período de 2017 a 2019 confirma que a letalidade nos brasileiros maiores de 50 anos de idade é a maior (17,3%), e a menor ocorre em crianças (4,6%)²⁰. A variável idade, principalmente se associada a comorbidades, mas não ao sexo, vem apresentando relevância para o desfecho óbito por LVH em alguns estudos realizados no Brasil. Em Sergipe, por exemplo, a maior concentração de casos ocorre na primeira década de vida, porém com a menor letalidade, a qual aumenta a cada década, chegando a 39,3% em pessoas com 60 anos ou mais^{3,12,21}.

Em concordância, os idosos (≥ 60 anos) neste estudo atingiram letalidade de 33,3%, a mais alta, e, em seguida, os adultos jovens (30-39 anos), com o percentual de 13,3%. Conjectura-se um maior risco de óbito em idosos, devido às comorbidades que além de agravar o quadro, podem dificultar a suspeição de LVH. Os dados da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) para as Américas chamam atenção para a proporção crescente de caso em adultos jovens ao longo dos anos, relaciona-os à coinfeção-HIV, justamente quando o indivíduo é mais susceptível à depressão de seu sistema imunológico^{14,17,20,22,23}.

Quando analisa-se a letalidade com foco no tempo que se demora, desde o início dos sintomas até o atendimento de saúde para suspeição da doença, de acordo com estudos realizados no Brasil, nos anos de 2007 a 2014, para os indivíduos que apresentaram desfecho fatal, esse tempo foi de 10 a 61 dias (Md= 25 dias)²¹. Todavia, nos últimos anos (2017 a 2019), esse intervalo aumentou e as medianas nacionais chegam a 40 dias. Os intervalos mais amplos ficaram com quatro estados brasileiros, sendo eles: Piauí, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e Rio Grande do Norte, equivalentes a 80, 76, 69 e 63 dias, respectivamente²³.

Em crianças menores de 5 anos, a mediana nacional daqueles com desfecho para óbito foi de 26 dias, e os que evoluíram para a cura, de 24 dias. Em contraste, nos adultos a partir de 50 anos, a mediana do Brasil foi de 49 dias para aqueles que evoluíram para cura e de 44 dias para óbito, ou seja, intervalos menores no desfecho para o óbito. Esse resultado contrasta com o presente estudo e só realça a hipótese de que a letalidade não é

inerente apenas ao rápido diagnóstico, embora de extrema importância, mas que fatores individuais dos pacientes e específicos de cada região devem ser melhores investigados²³.

Em estudo conduzido com idosos em Campo Grande-MS, Brasil, no período de 2000 a 2013, cuja taxa de letalidade foi de 20%, a análise multivariada revelou que o tempo entre o início dos sintomas e a intervenção terapêutica maior que 60 dias se associou à maior letalidade. Do mesmo modo, nos resultados encontrados na presente pesquisa, essa margem temporal foi conferida exatamente ao grupo dos pacientes que não alcançaram cura e vieram a óbito por LVH, reforçando a hipótese de que mais de dois meses de inoportunidade para tratamento pode ser preditor de piores desfechos^{11,24}.

Preconiza-se no território brasileiro que, a partir da suspeição da LVH, o caso deve ser notificado, investigado e encerrado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período máximo de 60 dias, com diagnóstico final feito de forma precisa e o mais precocemente possível. Conforme exposto nos dados, todos os casos suspeitos foram investigados oportunamente, de acordo com o que é exigido pelos sistemas de informação^{3,5}. Além de que a oportunidade para suspeição de LVH em Araguaína é satisfatória quando comparada à de outras regiões do país.

A apresentação de um tempo mais curto entre o início dos sintomas e o tratamento pode sugerir o acesso não postergado dos usuários em busca de atendimento e a aptidão dos profissionais de saúde em elencar a LVH como doença suspeita. Isso traduz-se possivelmente pelo maior contato na linha de atendimento destes profissionais, já que a leishmaniose é endêmica na cidade.

Isso também se tornou possível graças ao progresso significativo no diagnóstico de LVH nas últimas décadas, com a introdução de tecnologias, como os testes rápidos, que ganharam destaque pela sua praticidade, possibilitando de forma imediata o início do tratamento, servindo desde 2010 como metodologia de teste confirmatória no Sistema Único de Saúde^{5,23,25}.

Portanto, a demora para início do tratamento dos pacientes tem sido associada como fatores de risco para morte²¹, e os resultados desta pesquisa confirmam tais condições, na constatação de que cinco dias fizeram a diferença, quando compara-se o grupo de pacientes que concluíram o caso por cura ($M_d=15$) com o grupo dos que evoluíram a óbito ($M_d=20$).

REFERÊNCIAS

1. Makoni M. New threats to visceral leishmaniasis control. *The Lancet Microbe*. 1º de novembro de 2021;2(11):574. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00285-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00285-8)
2. Organização Pan-Americana da Saúde. Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2022. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56487>
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 3ª. Vol. Único [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 740 p. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf
4. Sunter J, Gull K. Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity: from textbook descriptions to biological understanding. *Open Biol*. Kingdon State. 2017;7(9):113. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsob.170165>
5. Costa DL, Costa CHN. Leishmaniasis Visceral. Em: Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Capítulo 5. p. 495. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52645>
6. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. GeoMatopiba: Inteligência Territorial [Internet]. EMBRAPA. Campinas, 2020. <https://www.embrapa.br/geomatopiba>
7. Departamento de Informática do SUS, Ministério da Saúde (BR). Casos confirmados por ano notificação segundo município de infecção, período: 2010 a 2019. [Internet]. DATASUS. Brasília 2020. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>
8. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2021. <https://www.r-project.org/index.html>
9. Aragon TJ, Fay MP, Wollschlaeger D, et al. Epitools: Epidemiology Tools [Internet]. R package version 05-10. 2020. <https://CRAN.R-project.org/package=epitools>
10. Bulstra CA, Rutte EAL, Malaviya P, et al. Visceral leishmaniasis: Spatiotemporal heterogeneity and drivers underlying the hotspots in Muzaffarpur, Bihar, India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006888>
11. Alvarenga DG de, Escalda PMF, Costa ASV, et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43:194–7. <http://www.scielo.br/j/rsbmt/a/gctcGmnFCDQPSLP3WJHNNBR/?lang=pt>
12. Santos M de A, Rodrigues SLC, Nascimento ALF, et al. Leishmaniose Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos e óbitos no estado de Sergipe. *Rev Epidemiol E Controle Infecção*. 2018;8(4):428–34. <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11591>

13. Rodríguez NE, Lima ID, Dixit UG, et. al. Epidemiological and Experimental Evidence for Sex-Dependent Differences in the Outcome of *Leishmania infantum* Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(1):142–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928733/>
14. Cavalcante ÍJM, Vale MR. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Ceará in the period 2007 to 2011. *Rev Bras Epidemiol.* 2014; 17:911–24. <http://www.scielo.br/j/rbepid/a/vvNRJYdCV7x87TLL4ntSxKt/?lang=en>
15. Ortiz RC, Anversa L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. *Epidemiol E Serviços Saúde.* 2015;24:97–104. <http://www.scielo.br/j/ress/a/T4Xr8Xwwzv4psK9N9r8LQfR/?lang=pt>
16. Sousa JMDS, Ramalho WM, Melo MA Caracterização demográfica e clínica da leishmaniose visceral humana no Estado de Pernambuco, Brasil entre 2006 e 2015. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2018; 51(5): 622-630. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0047-201n>
17. Almeida CP, Cavalcante FRA, Moreno JO, et al. Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em Fortaleza, Ceará, 2007-2017. *Epidemiol Serv Saúde, Brasília.* 2020; 29(5). <https://doi.org/10.1590/s1679-49742020000500002>
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico da população residente dos municípios do Tocantins, por cor ou raça. Brasil, 2010. <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175#resultado>
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística -IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2012/2019. Brasil, 26 de maio de 2020. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101707informativo.pdf>
20. Faria ACM de. Avaliação temporal e espacial da oportunidade do diagnóstico para leishmaniose visceral humana. Brasil, 2017 a 2019. Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina Veterinária- Centro Universitário de Brasília, 2020. <http://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/14735>
21. Maia-Elkhoury ANS, Romero GAS, Valadas SYOB, et al. Premature deaths by visceral leishmaniasis in Brazil investigated through a cohort study: A challenging opportunity? *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(12):e0007841. <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007841>
22. Pan American Health Organization. Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas. Number 9, December 2020.OPAS;2020 Washington, D.C <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>
23. Van GJ, Diro E. Visceral Leishmaniasis Recent Advances in Diagnostics and Treatment Regimens. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(1):79–99. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552018300928>

24. Driemeier M, de Oliveira PA, Druzian AF, et al. Late diagnosis: a factor associated with death from visceral leishmaniasis in elderly patients. *Pathog Glob Health*.2015;109(6):283–9. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000029>
25. Ministério da Saúde (BR). UVR/CGDT/DEVEP/ SVS/MS. Nota Técnica nº 45/2010 - UVR/CGDT/DEVEP/ SVS/MS. Orientações sobre a utilização do Teste Rápido Imunocromatográfico rK39. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Brasil, 2010. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/29/Nota-Tecnica-n452010-Orientacoes-sobre-a-utilizacao-do-teste-rapido-imunocromatografico-rK39.pdf>

Contribuições dos autores: Millena Pereira dos Santos e Jardel Martins Ferreira contribuíram para a concepção, delineamento do artigo, análise e redação do artigo; **Marco Augusto Giannoccaro da Silva e Katyane de Sousa Almeida** contribuiu para o planejamento e delineamento do artigo, revisão e aprovação final do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.