



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LUIS FERNANDO BALDINO LOPEZ

**LEISHMANIOSE VISCERAL NO MUNICÍPIO DE TRÊS LAGOAS, MS: ANÁLISE
CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E GEOESPACIAL 2007-2018**



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LUIS FERNANDO BALDINO LOPEZ

**LEISHMANIOSE VISCERAL NO MUNICÍPIO DE TRÊS LAGOAS, MS: ANÁLISE
CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E GEOESPACIAL 2007-2018**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre – Mestrado em Ciências da Saúde.

Orientadora:
Profa. Dra. Eliana Peresi Lordelo

Coorientador:
Prof. Dr. Luiz Euribel Prestes Carneiro

616.936.4
L864L Lopez, Luis Fernando Baldino
Leishmaniose visceral no município de Três Lagoas,
MS: análise clínica, epidemiológica e geoespacial 2007-
2018 \ Luis Fernando Baldino Lopez ; orientadora Eliana
Peresi Lordelo ; coorientador Luiz Euribel Prestes
Carneiro. -- Presidente Prudente, 2021.
32 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente
Prudente, SP, 2021.
Bibliografia.

1. Leishmaniose Visceral. 2. Epidemiologia. 3.
Análise espacial. I. Eliana Peresi Lordelo, orient. II. Luiz
Euribel Prestes Carneiro, coorient. III. Título.

LUIS FERNANDO BALDINO LOPEZ

**LEISHMANIOSE VISCERAL NO MUNICÍPIO DE TRÊS LAGOAS, MS: ANÁLISE CLÍNICA,
EPIDEMIOLÓGICA E GEOESPACIAL 2007-2018**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre – Mestrado em Ciências da Saúde.

Presidente Prudente, 30 de agosto de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof. Dr. Eliana Peresi Lordelo
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente – SP

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Euribel Prestes Carneiro
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente – SP

Prof. Dr. Osias Rangel
Superintendência de Controle de Endemias - SUCEN
Campinas – SP

Profa. Dra. Lourdes Aparecida D'Andrea Zampieri
Instituto Adolfo Lutz - IAL
Presidente Prudente – SP

DEDICATÓRIA

Dedico este manuscrito a minha esposa Luciana e meus filhos Ana Lucia e Fernando, inspiração e suporte de todas as realizações sem os quais nada faria sentido.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me sustentar até o momento nessa caminhada de aperfeiçoamento espiritual que é nossa breve vida material. Referência profissional e pessoal, venho agradecer ao Prof. Dr. Luiz Euribel, que proporcionou conhecimentos e aprimoramento que levarei comigo na minha caminhada como docente e pesquisador; à Profa. Dra. Eliana, sempre solícita e esclarecedora das minhas dúvidas na área da pesquisa e ao Prof. Dr. Edilson pela colaboração no aspecto geoespacial de nosso trabalho. Agradeço também à aluna de iniciação científica, minha amada filha Ana Lucia, sempre envolvida e dando o seu melhor para concretização desse sonho e ao aluno Fernando Lopez, meu amado filho, pelas imagens aéreas da cidade de Tres Lagoas. Finalmente meu agradecimento a todos os professores e colaboradores da Unoeste, por tornar possível essa realização.

“Não devemos chamar o povo à escola para receber instruções, postulados, receitas, ameaças, repreensões e punições, mas para participar coletivamente da construção de um saber, que vai além do saber de pura experiência feita, que leve em conta as suas necessidades e o torne instrumento de luta, possibilitando-lhe ser sujeito de sua própria história”.
(Paulo Freire)

RESUMO

Leishmaniose visceral no município de Três Lagoas, MS: análise clínica, epidemiológica e geoespacial

A leishmaniose visceral (LV) é um problema de saúde pública de importância mundial. Em Mato Grosso Sul (MS) é um grave problema de saúde pública. O objetivo do presente estudo foi realizar uma análise clínica, epidemiológica e geoespacial dos casos de LV no município de Três Lagoas (MS). Os dados de LV canina (LVC) e entomológicos foram obtidos no departamento de vigilância epidemiológica municipal e os dados de LV humana (LVH), através do sistema de informação de agravos de notificação (SINAN). A análise espacial da LVH foi realizada pelo estimador de Kernel. Entre 2007-2018, 211 indivíduos foram diagnosticados com LVH, com maior número em 2008, maior taxa de letalidade ocorreu em 2013. Homens representaram 59.7% dos infectados com maior predominância da cor branca. A maior incidência ficou entre 15-19 anos e os principais sintomas foram febre, perda ponderal, fraqueza e hepatoesplenomegalia. Antimonial pentavalente foi a droga mais utilizada no tratamento dos pacientes que moravam predominantemente na zona urbana. Na distribuição geoespacial foram encontrados três pontos de altíssima concentração de pessoas infectadas sendo dois na periferia da cidade. Entre 2000-2019, 2.681 cães foram diagnosticados com LVC. Em 2019, 26,2% das armadilhas instaladas apresentaram vetores de *Lutzomyia longipalpis*. Com condições ambientais e socioeconômicas favoráveis, alta taxa de notificação, mas um número constante de casos confirmados, a LV vem se tornando uma nova realidade no município de Três Lagoas o que requer esforço constante das autoridades em programas continuados de vigilância em saúde, educação, comunicação e manejo ambiental. A identificação de áreas de risco na área urbana pode definir onde os esforços devem ser concentrados e reforçam a necessidade de reavaliar as estratégias utilizadas para o controle da doença, contribuir para tomada de decisão dos gestores, bem como uma melhor aplicação de recursos do Sistema Único de Saúde (SUS).

Palavras-chave: Leishmaniose visceral; epidemiologia; análise espacial; vetores; reservatórios.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis of the municipality of Três Lagoas, MS: clinical, epidemiological and geospatial analysis.

Visceral leishmaniasis (VL) is a public health problem of worldwide concern. In Mato Grosso Sul (MS) it is a serious public health problem. The aim of the present study was to carry out a clinical, epidemiological and geospatial analysis of VL cases in the municipality of Três Lagoas (MS). Canine VL (CVL) and entomological data were obtained from the municipal epidemiological surveillance department, and human VL (HVL) data were obtained from the notification information system (SINAN). The spatial analysis of the HVL was performed by the Kernel estimator. Between 2007-2018, 211 individuals were diagnosed with, with the highest number in 2008, the highest fatality rate occurred in 2013. Men represented 59.7% of those infected, with a greater predominance of whites people. The highest incidence was between 15-19 years and the main symptoms were fever, weight loss, weakness and hepatosplenomegaly. Pentavalent antimony was the most used drug in the treatment of patients who lived predominantly in urban areas. In the geospatial distribution, three points with very high concentration of infected people were found, two on the outskirts of the city. Between 2000-2019, 2,681 dogs were diagnosed with CVL. In 2019, 26.2% of the installed traps had *Lutzomyia longipalpis* vectors. With favorable environmental and socioeconomic conditions, high notification rate, and a constant number of confirmed cases, VL has become a new reality in the municipality of Três Lagoas. Constant effort from the authorities in continued programs of health surveillance, education, communication and environmental management is required. The identification of risk clusters in the urban area can define where efforts should be concentrated and reinforce the need to review the strategies used to control the disease, contribute to decision-making by managers, as well as a better application of Unified Health System resources.

Keywords: Visceral leishmaniasis; epidemiology; spatial analysis; vectors; reservoirs.

LISTA DE SIGLAS

- ALFASOL – Alfabetização Solidária
- CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- CEB – Câmara de Educação Básica
- CEE/MT – Conselho Estadual de Educação do Estado de Mato Grosso
- CEFET – Centro Federal de Educação Tecnológica
- CF – Constituição Federal
- CNBB – Conferência Nacional de Bispos do Brasil

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos casos notificados, confirmados e óbitos por leishmaniose visceral humana entre 2007 e 2018 no município de Três Lagoas, MS	18
Figura 2 - Taxa de letalidade em porcentagem por leishmaniose visceral humana entre 2007 e 2018 no município de Três Lagoas, MS...	19
Figura 3 - Distribuição do número de casos de leishmaniose visceral humana por mês nos anos de 2007 a 2018 no município de Três Lagoas, MS.....	19
Figura 4 - Casos de leishmaniose visceral humana confirmado por raça/cor nos anos de 2007 a 2018 no município de Três Lagoas, MS.....	20
Figura 5 - Distribuição do número de casos e coeficiente de incidência de LVH segundo faixa etária em Três Lagoas - MS em 2018.....	21
Figura 6 - Distribuição das manifestações clínicas nos casos confirmados da leishmaniose visceral humana entre os anos 2007-2018 em indivíduos do município de Três Lagoas, MS.....	21
Figura 7 - Distribuição geoespacial dos casos de LVH entre os anos 2007-2018 na área urbana da cidade de Três Lagoas – MS.....	22

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Casos confirmados de leishmaniose visceral canina em Três Lagoas, MS, nos anos de 2000 a 2019.....	24
---	----

SUMÁRIO

ARTIGO CIENTÍFICO – LEISHMANIOSE VISCERAL NO MUNICÍPIO DE TRÊS LAGOAS, MS: ANÁLISE CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E GEOESPACIAL.....	13
Introdução.....	14
Materiais e Métodos.....	14
Resultados.....	18
Discussão.....	23
Referências.....	26
ANEXO A - APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA.....	30
ANEXO B - NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA <i>PATHOGENS AND GLOBAL HEALTH</i>.....	31

ARTIGO CIENTÍFICO: LEISHMANIASE VISCERAL NO MUNICÍPIO DE TRÊS LAGOAS, MS: ANÁLISE CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E GEOESPACIAL 2007-2018

Luis Fernando Baldino Lopez¹, Ana Lucia Kawaminami Lopez², Edilson Ferreira Flores³, Luiz Euribel Prestes Carneiro^{1,2}, Eliana Peresi-Lordelo¹

¹ Curso de Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista, Unoeste, Presidente Prudente/SP

² Faculdade de Medicina, Universidade do Oeste Paulista, UNOESTE, Presidente Prudente/SP

³ Departamento de estatística, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Presidente Prudente/SP

Autor para correspondência: Prof^a. Dr^a. Eliana Peresi - Lordelo

Mestrado em Ciências da Saúde

Universidade do Oeste Paulista (Unoeste)

Rua José Bongiovani, 700 - Cidade Universitária, Presidente Prudente - SP, Brasil

CEP: 19050-920. E-mail: elianaperesi@unoeste.br

O trabalho está apresentado sob a forma de artigo, segundo as normas do periódico o qual será submetido: *Jornal: Pathogens and Global Health* - Editora Francis & Taylor.

Fator de Impacto 2.420 Qualis A4 (2020)

Introdução

A leishmaniose visceral (LV) é um problema de saúde pública de importância mundial. Em 2017, 94% dos novos casos notificados ocorreram em sete países, sendo um deles o Brasil [1]. Na América Latina, o Brasil apresentou cerca 97% dos casos de LV em 2018, sendo considerada uma doença emergente em muitas regiões [2]. É uma doença relacionada à pobreza, associada à desnutrição, migrações, moradia precária, analfabetismo, deficiência do sistema imunológico e falta de assistência médica. A LV também está ligada a mudanças ambientais, como desmatamento, construção de barragens, novos esquemas de irrigação e urbanização [3].

Há registros anteriores de LV no estado de Mato Grosso Sul (MS), contudo sua entrada foi efetivamente registrada no início dos anos 80 pela região do Pantanal. De lá para cá se espalhou por diversas cidades do estado e para fora do estado. Atualmente é um grave problema de saúde pública em cidades como: Campo Grande, Corumbá, Três Lagoas e Dourados [4]. Três Lagoas é uma das maiores cidades do MS tendo uma localização estratégica sendo ponto de partida e de chegada para todas as regiões do Brasil, com grande importância epidemiológica, podendo ser porta de entrada ou de dispersão para doenças infecciosas, especialmente aquelas transmitidas por vetores [1-3]. Até onde sabemos, não existem estudos publicados sobre o avanço da leishmaniose visceral em Três Lagoas.

Em estudos epidemiológicos, a análise geoespacial tem sido usada com sucesso para doenças transmitidas por vetores como uma ferramenta capaz de prever a influência de áreas endêmicas na dispersão da doença para outras áreas [5].

Nosso objetivo foi realizar uma análise clínica, epidemiológica e geoespacial dos casos de leishmaniose visceral no município de Três Lagoas (MS).

Materiais e métodos

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional retrospectivo e descritivo a respeito dos casos de leishmaniose visceral no município de Três Lagoas – MS.

Os dados de LV humana (LVH) do município de Três Lagoas, período de 2007 a 2018 foram obtidos através do sistema de informação de agravos de notificação (SINAN). Como variáveis foram coletados os dados sociodemográficos (sexo, idade, etnia e local de residência),

clínicos (sinais e sintomas), tratamento utilizado, evolução e taxa de mortalidade. Os dados LV canina (LVC) e dos vetores foram obtidos partir dos bancos de dados fornecidos pelo setor de vigilância epidemiológica de Três Lagoas, período de 2000 a 2019.

Área de estudo

O município de Três Lagoas está localizado na região leste de Mato Grosso do Sul, região essa conhecida como Costa Leste. É considerado o terceiro município mais populoso do Estado com uma população de aproximadamente 124 mil habitantes segundo estimativa populacional anual do IBGE feita em 2020. Aqui melhor colocar.. Figura 01 Localização geográfica da área de estudo município de Três Lagoas, MS, Brasil . Possui uma área de 10235,8 Km², latitude: **20° 45' 04" S**, longitude: **51° 40' 42" W**. Três Lagoas está em 324m acima do nível do mar, o clima é tropical sendo que o verão tem muito mais pluviosidade que o inverno. A temperatura média anual em Três Lagoas é 24.7 °C e 1340 mm é a pluviosidade média anual.

Popularmente conhecida como “Cidade das Águas”, de capital brasileira do gado, a cidade de Três Lagoas (MS) se transformou, recentemente, na metrópole global da celulose e reconhecida internacionalmente como a “Capital Mundial da Celulose” devido ao crescimento do setor nos últimos anos, além da transição da agropecuária para a industrialização e o aumento de florestas de eucalipto na região [6]. A territorialização do complexo eucalipto-celulose-papel, no município de Três Lagoas, ocorreu em meados da década de 2000, provocando intensa reestruturação espacial, produtiva e econômica, além de diversos impactos socioambientais. A expansão da monocultura de eucalipto no município ocorreu em duas fases, a primeira fase ocorreu de 1970 até 1980 com incentivos governamentais. A segunda e atual fase teve início em meados da década de 2000 e está em pleno processo de expansão [7].

Situada em um entroncamento das malhas viária, fluvial e ferroviária do Brasil, a cidade possui acesso privilegiado às regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do país e a países da América do Sul. Localiza-se na Bacia Hidrográfica do Rio Paraná, a mais importante da região Sul e Sudeste do Brasil. A vegetação predominante é o Cerrado, mas há também faixas de Mata Atlântica, que se alternam perpendicularmente às margens do Rio Paraná com a vegetação do Cerrado, até que estas listras de floresta se afinam e desaparecem conforme se distanciam do rio [7].

Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral humana em Três Lagoas pelo estimador de Kernel

Não há base de dados sobre a localização de ruas e lotes em Três Lagoas e os dados foram criados a partir da base de dados do IBGE, DCG/Coordenação de cartografias [8]. O estimador de Kernel pode ser descrito pela estimativa da densidade estatística espacial dos dados observados, começando pelas análises dos efeitos de primeira ordem correspondente a variação do valor médio do processo no espaço. Ela pode se assimilar com as propriedades da densidade univariada sendo que irá alterar o que for investigado na área de estudo, tornando capaz de medir a distribuição de eventos e calculando a interação do processo pontual não-paramétrico através da função Kernel, sendo que as entradas necessárias são as coordenadas dos pontos.

A representação de cada ponto e de sua devida ocorrência e intensidade é calculada por:

$$\hat{\lambda}_\tau(s) = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\tau^2} k\left(\frac{d(u_i, u)}{\tau}\right), d(u_i, u) \leq \tau$$

Onde tem-se que τ é o raio em torno de u , $d(u_i, u) = (s - s_i)$ é a distância da i -ésima amostra u_i a t e u e k é a função de interpolação.

Como representado na fórmula pode-se dizer que $(s - s_i)$ é a distância entre o ponto a ter a intensidade estimada e o i -ésimo ponto dentro do raio de influência. Então a definição da área está na influência do raio (verificar qual é o raio) centrado no ponto de estimação, possibilitando a suavização da superfície e sucessivamente calcular a densidade das áreas de estudo, e, por fim, analisar as possíveis tendências de dados em escala global. A função de interpolação, o que foi utilizado nesta pesquisa foi a descrito abaixo:

- Kernel quártico

$$k\left(\frac{s-s_i}{\tau}\right) = \frac{3}{\pi} \left(1 - \left(\frac{s-s_i}{\tau}\right)^2\right)^2, \text{ para } \left(\frac{s-s_i}{\tau}\right)^2 \leq 1$$

Podemos escrever,

$$\hat{\lambda}_\tau = \sum_{i=1}^n \frac{3}{\pi\tau^2} \left(1 - \frac{h_i^2}{\tau^2}\right)^2$$

Onde vemos que h_i é a distância entre a localização em que se deseja calcular a função e o evento observado, e $\frac{3}{\pi\tau^2}$ é a suavização da função sendo que a distância tende a zero.

Para elaborar o mapa de kernel dos casos confirmados de LVH de Três Lagoas – MS no período de 2007 a 2018 foi utilizada uma planilha do EXCEL que contém os endereços dos pacientes com LV. Desta planilha foram utilizados os atributos nome da Rua, Número e Bairro, e sendo incluídos a cidade, estado e país. Assim foi possível proceder com a Geocodificação por Endereços através do Sistema de Informação Geográfica (SIG) ArcGIS, este desenvolvido pela Environmental Systems Research Institute (ESRI). Este processo de Geocodificação por Endereço gera uma SHAPE de Pontos, sendo que cada ponto indica o endereço de cada paciente com LV. Para elaborar o mapa da distribuição geoespacial dos casos de LVH, foi utilizada a técnica de Kernel – Quártico, este gera um mapa de intensidade que apresenta áreas quentes e frias da ocorrência da doença [9]. Também foi utilizado neste mapa a base de vias da cidade de Três Lagoas – MS, disponibilizada pelo IBGE.

Levantamento entomológico de Três Lagoas

Periodicamente, ou quando ocorre o aumento de casos de cães infectados, as equipes dos vários setores da Vigilância em Saúde e Saneamento de Três Lagoas são mobilizadas para as ações específicas nessas áreas estratificadas onde foi identificado o aumento dos casos da doença. Nessas ações, o setor de vetores instala as armadilhas do tipo Center for Diseases Control (CDC) para o monitoramento dos flebótomos ou “mosquito palha”, nesses locais. Os dados foram cedidos pela Secretaria de Vigilância Epidemiológica do município.

Leishmaniose visceral canina em Três lagoas

A equipe do Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) realiza a coleta de casa em casa de amostras de sangue de animais através de inquérito sorológico da doença para a realização de exames de triagem sorológica com o teste rápido, e Elisa para a confirmação de resultados do teste rápido quando se fazem necessários, e os dados são computados no banco de dados do CCZ municipal. Os dados de LVC do período de 2000 a 2019, foram fornecidos pelo CCZ de Três Lagoas.

Análise estatística

Os resultados são apresentados como média do erro padrão da média (EPM) (para variáveis normalmente distribuídas). Variáveis dicotômicas e nominais são expressas como frequências e porcentagens. A taxa de letalidade foi calculada pelo número de mortos entre o número de casos diagnosticados. A incidência foi calculada incluindo somente casos novos,

medindo, portanto, a transição do estado de ausência da doença para o de doença por 1000 habitantes. A análise estatística foi realizada usando GraphPad Software (San Diego, CA, EUA) e o programa Sigma-Stat (Systat Software, Richmond, CA, EUA). ArcGIS 10.7 e ArcGis Pro foram usados para análise de dados e design de layout.

Resultados

Casos humanos de leishmaniose visceral

Entre 2007-2018, 211 indivíduos foram diagnosticados com LVH no município de Três Lagoas-MS. A média das idades foi de 24.4 ± 22.8 anos (Coeficiente de Variação 95% 21.3-27.5 anos, com idade variando de 1 mês a 85 anos). Foram notificados maior número de casos suspeitos em 2017 e 2018, enquanto os maiores números de casos confirmados ocorreram em 2007 e 2008 e o maior número de óbitos no ano de 2008 (Fig. 1). Quanto a taxa de letalidade, houve um aumento significativo entre os anos de 2008 e 2013 sendo o pico da letalidade da doença em 2013 (Fig. 2). Quando avaliamos a sazonalidade, entre 2000 e 2018, verificamos que o mês de agosto apresentou o pico na quantidade de casos (Fig. 3).

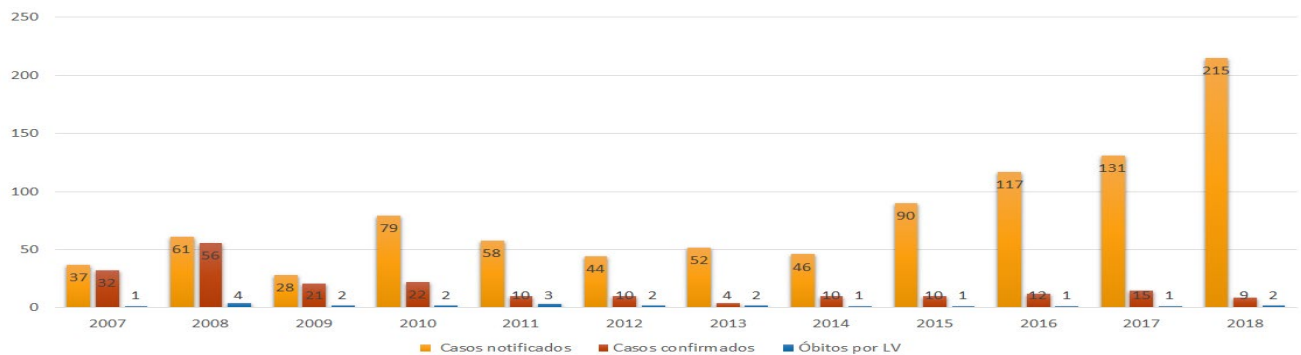


Figura 1. Distribuição dos casos notificados, confirmados e óbitos por leishmaniose visceral humana entre 2007 e 2018 no município de Três Lagoas, MS. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.

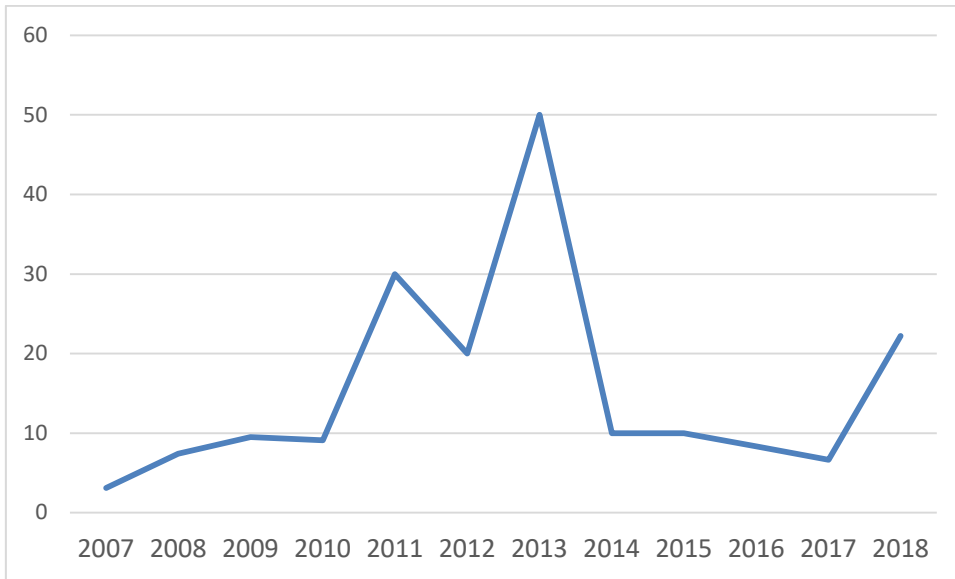


Figura 2. Taxa de letalidade em porcentagem por leishmaniose visceral humana entre 2007 e 2018 no município de Três Lagoas, MS. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.

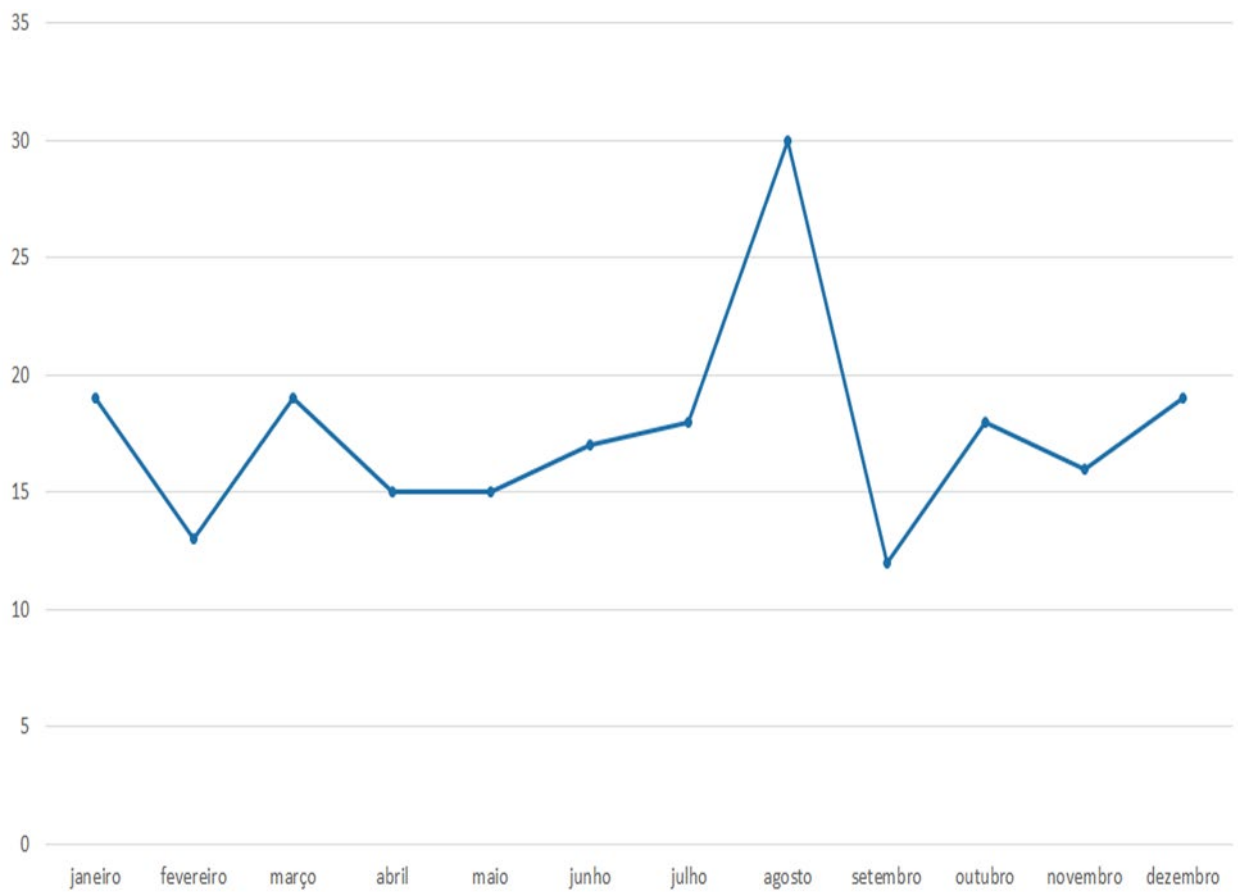


Figura 3. Distribuição do número de casos de leishmaniose visceral humana por mês nos anos de 2007 a 2018 no município de Três Lagoas, MS. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.

Analisando a questão étnica, encontramos maior prevalência nas raças branca e parda com valores de 47.0% e 37.0%, respectivamente (Fig. 4).

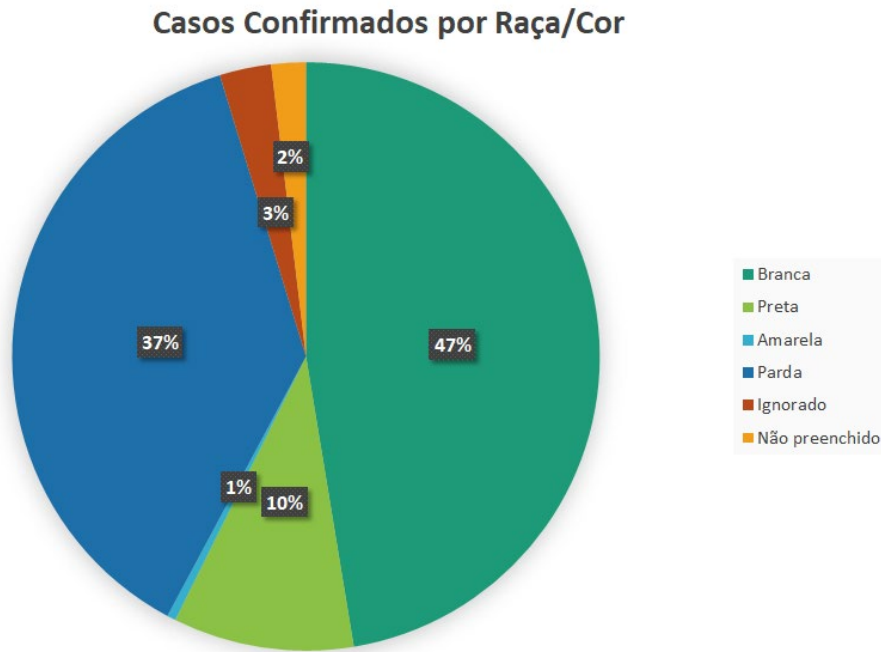


Figura 4. Casos de leishmaniose visceral humana confirmado por raça/cor nos anos de 2007 a 2018 no município de Três Lagoas, MS. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

Quando analisamos número de casos notificados o coeficiente de incidência por faixa etária em 2018, tivemos maior número de casos entre 15 a 19 anos, enquanto que o coeficiente de incidência em 2018 foi maior em pacientes maiores de 80 anos (Fig. 5).

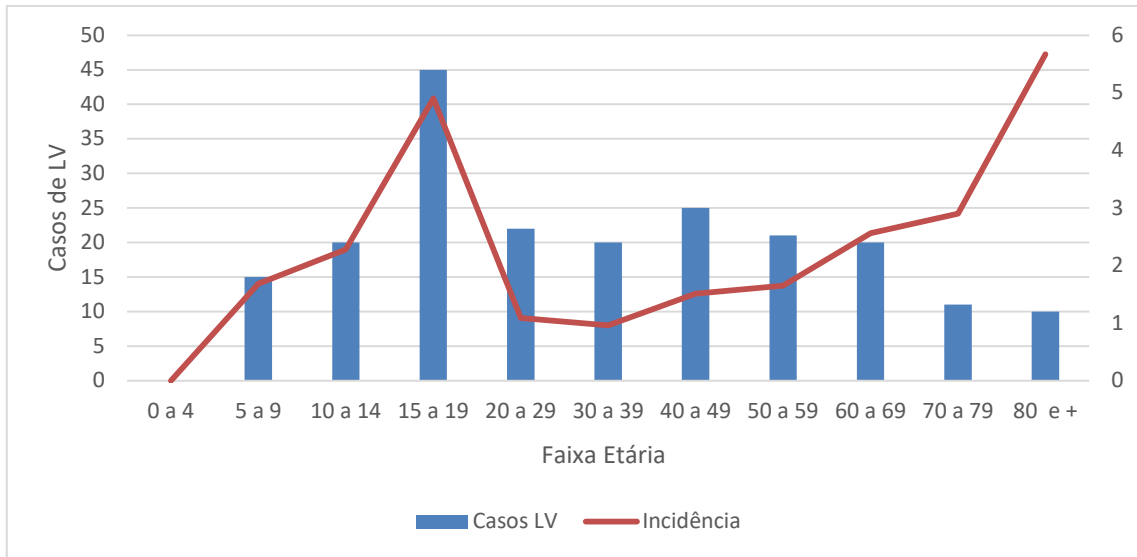


Figura 5. Distribuição do número de casos e coeficiente de incidência de LVH segundo faixa etária em Três Lagoas - MS em 2018. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.

A manifestação clínica mais presente entre os pacientes notificados para LVH foi a febre, seguida por aumento do baço, fraqueza e emagrecimento (Fig. 6). A medicação mais utilizada no tratamento foi o antimonial pentavalente, seguido pela anfotericina lipossomal B. Dos 211 pacientes diagnosticados, 169 (80%) evoluíram para cura da doença e 22 (20%) evoluíram para óbito.

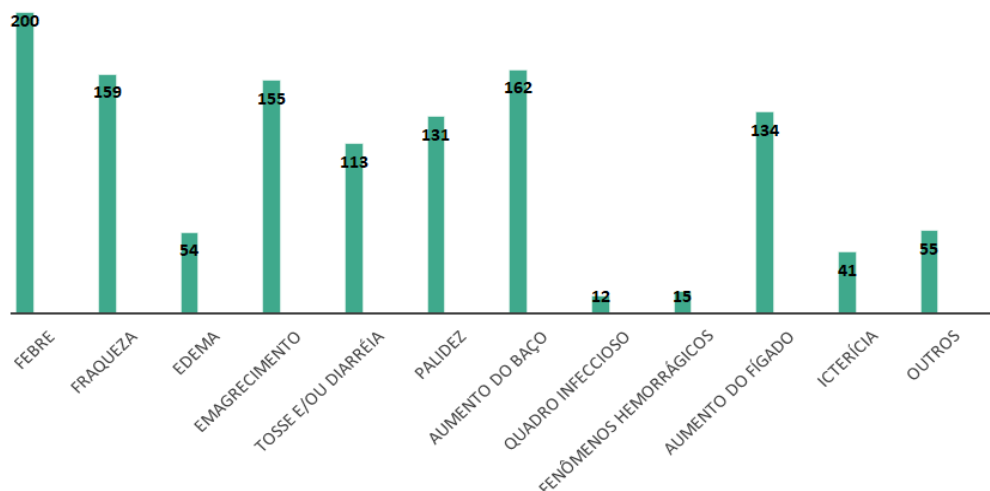


Figura 6. Distribuição das manifestações clínicas nos casos confirmados da leishmaniose visceral humana entre os anos 2007-2018 em indivíduos do município de Três Lagoas, MS. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.

Na distribuição geoespacial dos casos de LVH quanto a localização urbana/rural, houve grande predominância no número de casos na zona urbana 204 (96,7%) comparado a zona rural 7 (3,3%) casos (fig.7). Na zona urbana de Três Lagoas, os bairros com maior número de casos foram Paranapungá e Vila Nova (fig.7)... A incidência acumulada de pacientes com LV variou de muito baixo até altíssimo com dois hotspots presentes na periferia da cidade, na região leste. No entanto houve distribuição de casos em toda a área urbana (fig.7)

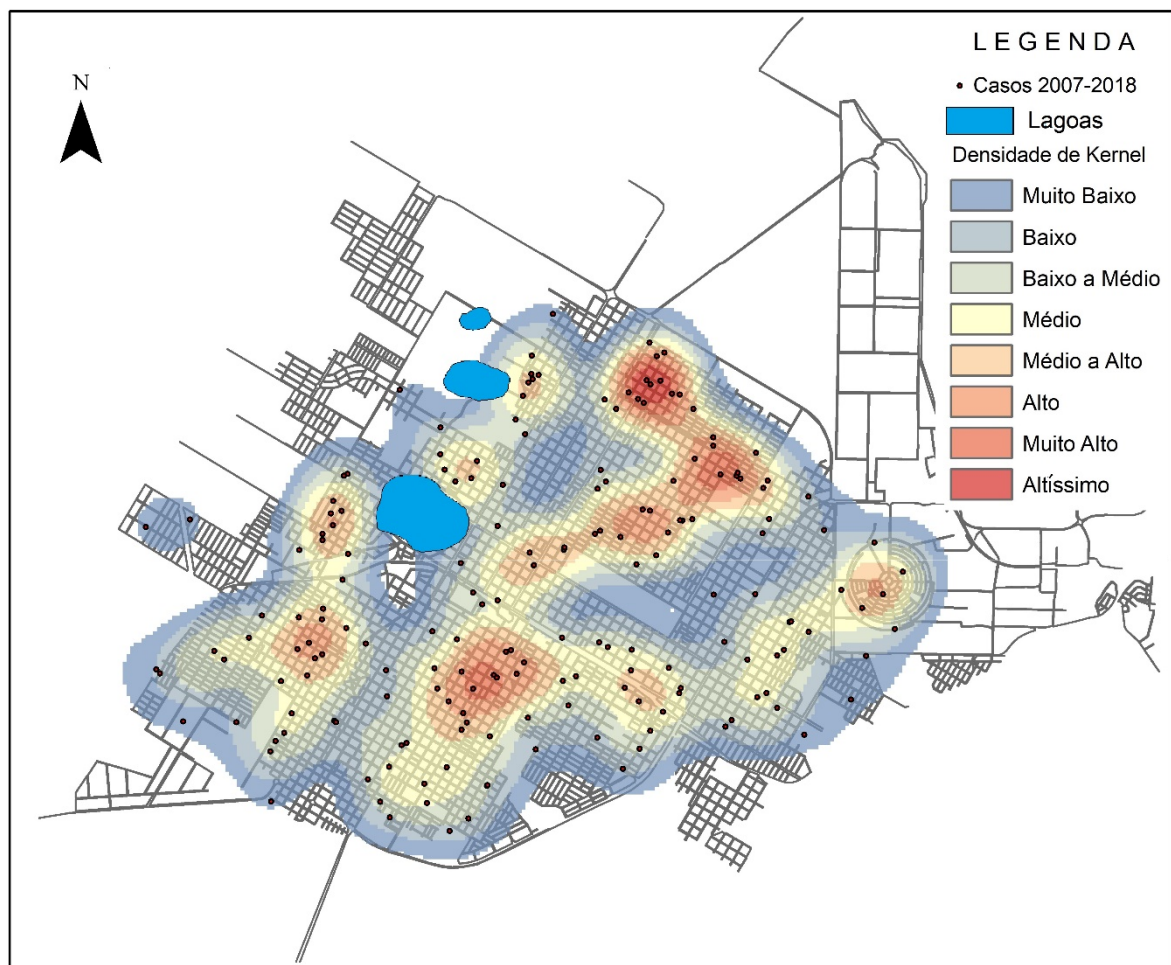


Figura 7. Distribuição geoespacial dos casos de LVH entre os anos 2007-2018 na área urbana da cidade de Três Lagoas – MS. Fonte: Vigilância Epidemiológica de Três Lagoas

Levantamento entomológico

Em 2019, 240 armadilhas foram instaladas em 42 imóveis urbanos e rurais. Dessas 240 armadilhas, 63 (26,2%) apresentaram vetores de *Lutzomyia longipalpis*, sendo que 35 (55,6%) foram capturados dentro das casas e 28 (44,4%) foram no peridomicílio.

Leishmaniose visceral canina no município de Três Lagoas, MS, 2000-2019

Entre 2000 e 2019 foram identificados 2681 casos confirmados de leishmaniose visceral canina, sendo o maior número de casos registrados em 2018 e 2019 com 899 e 1339 cães diagnosticados, respectivamente (Tab. 1).

Tabela 1. Casos confirmados de leishmaniose visceral canina em Três Lagoas, MS, nos anos de 2000 a 2019.

Mês / Ano	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
2001	0	0	1	0	1	0	4	1	2	6	5	5	25
2002	11	10	6	15	14	8	13	10	7	8	9	7	118
2003	6	2	1	3	3	2	2	1	0	3	2	1	26
2004	3	3	2	6	4	2	2	2	3	3	6	5	41
2005	1	2	0	2	2	1	2	6	3	1	1	3	24
2006	3	1	4	2	1	1	2	3	3	1	2	4	27
2007	2	1	0	0	3	2	2	6	4	1	5	1	27
2008	1	5	3	3	2	6	5	6	1	8	7	3	50
2009	2	2	1	1	3	0	3	2	2	1	2	0	19
2010	2	5	2	3	2	1	1	2	1	0	0	1	20
2011	1	0	0	3	1	0	0	1	1	2	0	1	10
2012	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	2	1	8
2013	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4
2014	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2	2	8
2015	0	0	1	0	0	0	1	2	3	0	1	0	8
2016	2	1	3	1	0	1	1	2	1	0	0	0	12
2017	2	1	2	0	0	2	2	3	0	2	0	0	14
2018	0	0	0	163	95	94	177	111	117	0	142	0	899
2019	111	0	77	141	138	96	174	104	151	188	159	0	1339
Total	150	35	104	344	270	218	392	263	299	226	345	35	2681

Dados fornecidos pelo Centro de Controle de Zoonoses de Três Lagoas.

Discussão

O estudo dos casos de LV em Três Lagoas demonstrou que apesar do aumento do número de notificações a partir de 2015, o número de casos confirmados manteve-se estável durante este período. Uma das possibilidades para esse aumento é o maior conhecimento tanto da área médica, especialmente dos profissionais da atenção básica quanto da população sobre os sinais e sintomas da LVH levando a uma maior suspeita direcionado ao diagnóstico. No

entanto, chama a atenção o alto índice de letalidade encontrados em 2011, 2012 e 2013, de 30,0%, 20,0% e 50,0%, respectivamente. Esses índices são bem maiores que os encontrados no estado do Mato Grosso do Sul, com índices de 5,7%, 6,3% e 9,3%, respectivamente [10]. Isso pode revelar a fragilidade no diagnóstico e tratamento dos pacientes na cidade de Três Lagoas. A LV é uma doença grave que se não diagnosticada e tratada precocemente tem alto grau de morbidade e mortalidade [11]. No entanto, esses índices diminuíram após esse período provavelmente pelas medidas tomadas pelas autoridades no diagnóstico precoce e tratamento dos pacientes suspeitos.

Observa-se que a LV é endêmica em Três Lagoas e que o sistema de vigilância epidemiológica é complexo, e composto por quatro eixos: a vigilância dos casos humanos, a vigilância do reservatório (cães) e a vigilância do vetor através do manejo ambiental e o eixo educação e comunicação, com base nas orientações do Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral [12,13]. Os municípios devem, de acordo com a sua classificação, desenvolver atividades voltadas não apenas para o hospedeiro humano, como também para o vetor e para o reservatório. Em um estudo realizado por Zuben et al. [10] mostra inúmeras dificuldades na execução das atividades do programa de controle e prevenção, justificando a grande quantidade de vetores encontrados na área urbana de Três Lagoas.

Quanto à sazonalidade, foi verificado um aumento de casos no mês de agosto entre os anos de 2007 e 2018, caracterizado por baixo índice pluviométrico, com variação de temperatura entre 17 e 32° C. Em concordância com nossos resultados, estudo realizado no Espírito Santo demonstrou que o clima seco estaria dentre as condições de áreas potenciais para a ocorrência da leishmaniose visceral e do vetor *Lu. longipalpis* [14]. Entretanto, estudo realizado no Maranhão demonstrou associação do período chuvoso com um aumento de casos de LVH [15], no Tocantins observou-se um aumento na taxa de incidência da doença em períodos de maior precipitação de chuva e elevada temperatura noturna [16]. Em Panorama, na beira do rio Paraná, divisa com MS e próximo a cidade de Três Lagoas, o aumento na proliferação de vetores de *Lu. Longipalpis* está associado ao calor e umidade [17]. Estes resultados demonstram que a associação entre a LV e a sazonalidade podem depender da localização geográfica avaliada.

Quanto à raça, nosso estudo mostrou uma predominância das raças branca e parda. Em Sobral, no Ceará, identificou-se a parda como a raça mais afetada (79,19%) [18] enquanto o estudo em Paracatu, Minas Gerais, identificou a raça branca com a maior prevalência de casos [19]. Como não há estudos que determine o risco pela etnia, mas sim pelas condições sociais,

pode-se atribuir a maior prevalência de casos tanto na raça branca como na parda no presente estudo ao fato de a população de cor branca ser a grande maioria da população da cidade e a população de cor parda concentrar-se mais em pessoas com baixa escolaridade, mais expostas ao vetor e sem acesso a informações das medidas de prevenção da LV [20].

Quanto à faixa etária, obtivemos uma maior incidência em 2018 em pessoas entre 15-19 anos. Este fato pode estar associado a orientações sobre a doença em campanhas do município pelas escolas, facilitando a confirmação de casos pela busca precoce de serviços médicos. Esses dados são diferentes daqueles obtidos na maioria dos estudos. No Brasil entre 2010 e 2019, a maior prevalência foi entre <1 a 5 anos e entre 20-34 anos [20]. No MS no período 2011-2020 as faixas etárias mais afetadas foram entre 1-4 anos e 35-49 anos [10,21]. Em Campo Grande, a faixa etária menos afetada foi de 15 a 19 anos, tendo os menores números de incidência e mortalidade [22].

No presente estudo, os sintomas mais prevalentes foram a febre e o aumento do baço por estarem presentes em todas as fases da doença, enquanto o emagrecimento e a fraqueza apresentam-se apenas nas fases mais avançadas, o que mostra que o diagnóstico de alguns casos foi tardio ou o tratamento de início não foi eficaz. Nossos dados são semelhantes ao previamente descritos na literatura [5,23]. Em ambiente ambulatorial e hospitalar, a droga de escolha para o tratamento da LV foi a antimonial pentavalente, seguindo os protocolos determinados pelo Ministério da Saúde [24]. A anfotericina B lipossomal é a droga de eleição para o tratamento de crianças, gestantes, idosos e imunossuprimidos por ser menos tóxica e menor tempo, porém o custo elevado é um fator limitante ao seu uso [24].

Na distribuição geoespacial tivemos um maior número de casos na zona urbana, nos bairros Paranaungá e Vila Nova e o levantamento entomológico demonstrou uma maior quantidade de vetores capturados no ambiente intradomiciliar. São necessários maiores estudos para avaliar se existem fatores socioeconômicos e ambientais nesses locais que possam justificar esses resultados. Em todas as regiões endêmicas de LV, há uma relação direta entre fatores ambientais e socioeconômicos na dispersão de vetores, na infecção de reservatórios caninos e silvestres e no número de pessoas infectadas [5,25]

A LVC está intimamente associada a LVH, e os casos pode aparecer concomitantemente ou a doença em humanos aparecer cerca de três anos depois que os casos em cães foram diagnosticados [5]. A população estimada de Três Lagoas em 2002 era de 81.352 habitantes [26] e a canina era de 18 mil cães, com relação de 1:4.5. Neste ano aconteceu o pico no número de casos de LVC. Desde então, a vigilância epidemiológica do município vem realizando um controle mais rigoroso dos animais com leishmaniose visceral,

realizando a testagem de casa em casa dos animais das áreas de risco. Entre 2000 e 2017 foram computados 443 casos positivos de LVC, sendo o maior número de casos registrados em 2002 (Tab. 1). No entanto, dos 6.469 cães testados entre 2016 e 2019 34,9% confirmaram positividade para LVC, um número extremamente elevado quando comparado a outros estudos. São necessários maiores estudos para determinar qual a causa dessa prevalência tão elevada. Em Teodoro Sampaio, uma cidade endêmica para LVC, a prevalência de animais infectados foi de 7.6% [25]. Em Presidente Prudente, também na região oeste de São Paulo foi de 11.2% [27]. Em Campo Grande, MS, entre 2007 a 2009, 45.873 casos de LVC foram detectados em 326.217 cães, com uma prevalência de 14.0% [28]. Os cães assintomáticos apresentam um problema de saúde pública, pois a detecção da infecção é dificultada pela ausência de sintomas, o que impossibilita a adoção de medidas adequadas de controle [27], sendo necessária a tentativa de inquérito sorológico censitário no município todo a cada dois anos, porém, esse método depende da conscientização da população para permitir a testagem dos seus animais, o que muitas vezes não acontece, levando a muitos casos subnotificados.

Conclusão

Com condições ambientais e socioeconômicas favoráveis, alta taxa de notificação, mas um número constante de casos confirmados, a LV vem se tornando uma nova realidade no município de Três Lagoas o que requer esforço constante das autoridades em programas continuados de vigilância em saúde, educação, comunicação e manejo ambiental. A identificação de áreas de risco na área urbana pode definir onde os esforços devem ser concentrados e reforçam a necessidade de reavaliar as estratégias utilizadas para o controle da doença, contribuir para tomada de decisão dos gestores, bem como uma melhor aplicação de recursos do Sistema Único de Saúde (SUS).

Referências

1. World Health Organization. Epidemiological situation. Burden and distribution of leishmaniasis. <https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>
2. Pan American Health Organization. Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas, March 2019. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50505>
3. World Health Organization. Leishmaniasis: Magnitude of the problem. https://www.who.int/leishmaniasis/burden/magnitude/burden_magnitude/en

4. Lima Junior M S C Andreotti R, Dorval MEMC et al. Identificação de espécies de *Leishmania* isoladas de casos humanos em Mato Grosso do Sul por meio da reação em cadeia da polimerase. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009; 42(3):303-308.
5. Prestes-Carneiro LE, Daniel LAF, Almeida LC, et al. Spatiotemporal analysis and environmental risk factors of visceral leishmaniasis in an urban setting in São Paulo State, Brazil. *Parasit Vectors.* 2019 May 21;12(1):251.
6. Prefeitura Municipal de Três Lagoas. A Cidade. <http://www.treslagoas.ms.gov.br/cidade/>
7. Lelis LRM, Avelino Júnior FJ. Territorialização do complexo eucalipto-celulose-papel e resistência camponesa em Três Lagoas – MS. *Caminhos de Geografia* 2016 Jun; 17(58):81–102.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Portal de Mapas. <https://portaldemapas.ibge.gov.br/portal.php#homepage>
9. Ferreira MC. Iniciação a análise geoespacial: teoria, técnicas e exemplos para geoprocessamento. São Paulo, Ed. UNESP, 2014.
10. Boletim Epidemiológico do Mato Grosso do Sul. Leishmaniose Visceral,2020; 32:1-15. <https://www.vs.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/08/Boletim-Epidemiol%C3%B3gico-Leishmaniose-SE-32.pdf>
11. Prestes-Carneiro LE, Spir PRN, Fontanesi M, et al. Unusual manifestations of visceral leishmaniasis in children: a case series and its spatial dispersion in the western region of São Paulo state, Brazil. *BMC Infect Dis.* 2019 Jan 18;19(1):70.
12. Rocha ICM, Dos Santos LHM, Coura-Vital W, et al. Effectiveness of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Surveillance and Control Programme in reducing the prevalence and incidence of *Leishmania infantum* infection. *Parasit Vectors.* 2018 Nov;11(1):586.
13. Zuben AP, Donalísio MR. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. *Cad Saúde Púb.* 2016;32(6):e00087415.
14. Feitoza LR, Stocking M, Resende M. Natural resources information systems for rural development: approaches for Espírito Santo State, Brazil. Vitória, ES: Incaper; 2001: 1-18.
15. Viana GM, Nascimento MD, Rabelo ÉM, et al. Relationship between rainfall and temperature: observations on the cases of visceral leishmaniasis in São Luis Island, State of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011 Nov-Dec;44(6):722-724.

16. Reis LLD, Balieiro AADS, Fonseca FR, et al. Visceral leishmaniasis and its relationship with climate and environmental factors in the State of Tocantins, Brazil, from 2007 to 2014. *Cad Saude Publica*. 2019;35(1):e00047018.
17. Galvis-Ovallos F, Casanova C, Seva'ADP, et al. Ecological parameters of the (S)-9-methylgermacrene- B population of the *Lutzomyia longipalpis* complex in a visceral leishmaniasis area in São Paulo state, Brazil. *Parasit Vectors*. 2017; 10(1): 269.
18. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Casos de leishmaniose visceral. Brasil, 1980 a 2019. <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/August/25/LV-Gr--ficos-e-Mapas.pdf>
19. Oliveira LSN, Raimundo VD, Braga PET. Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose visceral em Sobral, Ceará no período de 2001 a 2010, *SANARE*, 2013;12 (1):13-19.
20. Oliveira EN. Perfil Epidemiológico da Leishmaniose Visceral no Município de Paracatu, MG no período de 2007 a 2010. 2011. Universidade Federal de Minas Gerais; 2011. Curso de Especialização da Saúde em Família. <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3103.pdf>
21. Missawa NA, Borba JF. Visceral leishmaniasis in the municipality of Várzea Grande, State of Mato Grosso, between 1998 and 2007. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 Sep-Oct;42(5):496-502.
22. Botelho AC, Natal D. First epidemiological description of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 Sep-Oct; 42(5):503-508.
23. Horrillo L, Castro A, Matía B, et al. Clinical aspects of visceral leishmaniasis caused by *L. infantum* in adults. Ten years of experience of the largest outbreak in Europe: what have we learned? *Parasit Vectors*. 2019 Jul;12(1):359.
24. Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral>
25. Soares Santana R, Briguenti Souza K, Lussari F, et al. Cases and distribution of visceral leishmaniasis in western São Paulo: A neglected disease in this region of Brazil. *Plos Negl Trop Dis*. 2021 Jun;15(6):e0009411.
26. Associação dos Municípios do Mato Grosso do Sul. População Residente, por Sexo e Situação de Domicílio - 1980-2015. <http://www.assomasul.org.br/municipios/tres-lagoas/>

27. D'Andrea LA, Fonseca ES, Prestes-Carneiro LE, et al. The shadows of a ghost: a survey of canine leishmaniasis in Presidente Prudente and its spatial dispersion in the western region of São Paulo state, an emerging focus of visceral leishmaniasis in Brazil. *BMC Vet Res*. 2015 Oct 26;11:273.
28. Brazuna JC, Silva EA, Brazuna JM, et al. Profile and geographic distribution of reported cases of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil, from 2002 to 2009. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012 Oct;45(5):601-606.

ANEXO A - APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA

23/06/2021

Certificado

UNOESTE - Universidade do Oeste Paulista

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PPG - Programa de Pesquisa de Pós-Graduação
PEIC - Programa Especial de Iniciação Científica

Parecer Final

Declaramos para os devidos fins que o Projeto de Pesquisa intitulado "INVESTIGAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E ANÁLISE PROSPECTIVA DAS FRAÇÕES DO COMPLEMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL NO MUNICÍPIO DE TRÊS LAGOAS, MS", cadastrado na Coordenadoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (CPDI) sob o número nº 5668 e tendo como participante(s) LUIS FERNANDO BALDINO LOPEZ (discente), ANA LUCIA KAWAMINAMI LOPEZ (discente), CLAUDIO RAMOS DOS SANTOS (discente), ALEX MARTINS MACHADO (participante externo), ALINE RAFAELA DA SILVA RODRIGUES MACHADO (participante externo), LUIZ EURIBEL PRESTES CARNEIRO (docente), ELIANA PERESI LORDELO (orientador responsável), foi avaliado e APROVADO pelo COMITÊ ASSESSOR DE PESQUISA INSTITUCIONAL (CAPI) e COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) da Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE de Presidente Prudente/SP.

Presidente Prudente, 5 de Dezembro de 2019.

Prof. Dr. Jair Rodrigues Garcia Jr.
Coordenador Científico da CPDI

Prof. Dr. Gisela Albergatti Nai
Coordenadora do CEP - UNOESTE

Coordenadoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação - CPDI - 18 3225-2075 - cpdi@unoeste.br
Comitê de Ética em Pesquisas - CEP - 18 3225-2079 - cep@unoeste.br
Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA - 183225-2079 - ceua@unoeste.br

valdo este documento em www.unoeste.br/sgp informando o código de segurança a07c2557a06a323c50f5ead43c0e3b7e

ANEXO B – NORMAS DA REVISTA *PATHOGENS AND GLOBAL HEALTH*

Preparing Your Paper

Structure

Your paper should be compiled in the following order: title page; abstract; keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list).

Word Limits

Please include a word count for your paper. There are no word limits for papers in this journal.

Format-Free Submission

Authors may submit their paper in any scholarly format or layout. Manuscripts may be supplied as single or multiple files. These can be Word, rich text format (rtf), open document format (odt), or PDF files. Figures and tables can be placed within the text or submitted as separate documents. Figures should be of sufficient resolution to enable refereeing.

- There are no strict formatting requirements, but all manuscripts must contain the essential elements needed to evaluate a manuscript: abstract, author affiliation, figures, tables, funder information, and references. Further details may be requested upon acceptance.
- References can be in any style or format, so long as a consistent scholarly citation format is applied. Author name(s), journal or book title, article or chapter title, year of publication, volume and issue (where appropriate) and page numbers are essential. All bibliographic entries must contain a corresponding in-text citation. The addition of DOI (Digital Object Identifier) numbers is recommended but not essential.
- The journal reference style will be applied to the paper post-acceptance by Taylor & Francis.
- Spelling can be US or UK English so long as usage is consistent.

Note that, regardless of the file format of the original submission, an editable version of the article must be supplied at the revision stage.

To help you improve your manuscript and prepare it for submission, Taylor & Francis provides a range of editing services. Choose from options such as English Language Editing, which will ensure that your article is free of spelling and grammar errors, Translation, and Artwork Preparation. For more information, including pricing, [visit this website](#).

Checklist: What to Include

1. **Author details.** All authors of a manuscript should include their full name and affiliation on the cover page of the manuscript. Where available, please also include ORCIDiDs and social media handles (Facebook, Twitter or LinkedIn). One author will need to be identified as the corresponding author, with their email address normally displayed in the article PDF (depending on the journal) and the online article. Authors' affiliations are the affiliations where the research was conducted. If any of the named co-authors moves affiliation during the peer-review process, the new affiliation can be given as a footnote.

Please note that no changes to affiliation can be made after your paper is accepted. [Read more on authorship](#).

2. Should contain an unstructured abstract of 250 words.
3. **Graphical abstract** (optional). This is an image to give readers a clear idea of the content of your article. It should be a maximum width of 525 pixels. If your image is narrower than 525 pixels, please place it on a white background 525 pixels wide to ensure the dimensions are maintained. Save the graphical abstract as a .jpg, .png, or .tiff. Please do not embed it in the manuscript file but save it as a separate file, labelled GraphicalAbstract1.
4. You can opt to include a **video abstract** with your article. [Find out how these can help your work reach a wider audience, and what to think about when filming](#).
5. Between 5 and 6 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
6. **Funding details**. Please supply all details required by your funding and grant-awarding bodies as follows:
For single agency grants This work was supported by the [Funding Agency] under Grant [number xxxx].
For multiple agency grants This work was supported by the [Funding Agency #1] under Grant [number xxxx]; [Funding Agency #2] under Grant [number xxxx]; and [Funding Agency #3] under Grant [number xxxx].
7. **Disclosure statement**. This is to acknowledge any financial interest or benefit that has arisen from the direct applications of your research. [Further guidance on what is a conflict of interest and how to disclose it](#).
8. **Data availability statement**. If there is a data set associated with the paper, please provide information about where the data supporting the results or analyses presented in the paper can be found. Where applicable, this should include the hyperlink, DOI or other persistent identifier associated with the data set(s). [Templates](#) are also available to support authors.
9. **Data deposition**. If you choose to share or make the data underlying the study open, please deposit your data in a [recognized data repository](#) prior to or at the time of submission. You will be asked to provide the DOI, pre-reserved DOI, or other persistent identifier for the data set.
10. **Supplemental online material**. Supplemental material can be a video, dataset, fileset, sound file or anything which supports (and is pertinent to) your paper. We publish supplemental material online via Figshare. Find out more about [supplemental material and how to submit it with your article](#).
11. **Figures**. Figures should be high quality (1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for colour, at the correct size). Figures should be supplied in one of our preferred file formats: EPS, PS, JPEG, TIFF, or Microsoft Word (DOC or DOCX) files are acceptable for figures that have been drawn in Word. For information relating to other file types, please consult our [Submission of electronic artwork](#) document.
12. **Tables**. Tables should present new information rather than duplicating what is in the text. Readers should be able to interpret the table without reference to the text. Please supply editable files.
13. **Equations**. If you are submitting your manuscript as a Word document, please ensure that equations are editable. More information about [mathematical symbols and equations](#).
14. **Units**. Please use [SI units](#) (non-italicized).