

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - CAMPUS DE CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

DAYANE BASSOTTO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE NO ESTADO DO PARANÁ –
2001 A 2017**

CASCAVEL - PR

2021

DAYANE BASSOTTO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE NO ESTADO DO PARANÁ –
2001 A 2017**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas à Universidade Estadual Oeste do Paraná, *campus* de Cascavel, em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas na linha de pesquisa Prospecção de Microrganismos e Substâncias Bioativas com Aplicações Biotecnológicas e em Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sônia de Lucena Mioranza

CASCADEL - PR

2021

DAYANE BASSOTTO

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE NO ESTADO DO PARANÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná como pré-requisito para obtenção do título de Mestre(a) em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: prospecção de microrganismos e substâncias bioativas com aplicações biotecnológicas e em saúde.

Orientador: Prof. Dr. Sônia de Lucena Mioranza

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Rafael de Andrade Menolli
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UNIOESTE
Orientador

Prof. Dr. Rodrigo Hinojosa Valdez
Instituto Federal do Paraná
IFPR

Cascavel - PR

2021

DAYANE BASSOTTO

BIOGRAFIA RESUMIDA

Dayane Bassotto, natural de Cascavel-PR, Brasil, nascida em 09 de agosto de 1988, graduou-se em Farmácia, pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, *campus* Cascavel, em janeiro de 2016. Ingressou no Programa de Pós-Graduação *lato sensu* – Residência Farmacêutica em Análises Clínicas em março de 2016, finalizando-a em fevereiro de 2018. Trabalhou como Farmacêutica no Hospital UOPECCAN, também em Cascavel, entre março de 2018 e agosto de 2018. Atua como Farmacêutica Bioquímica no Laboratório BIOVEL, desde agosto de 2018 até o presente momento. Atua também como farmacêutica do Consórcio de Saúde dos Municípios do Oeste do Paraná – CONSAMU, desde dezembro de 2019 até a presente data, estando lotada no Hospital de Retaguarda Allan Brame Pinho. Em março de 2018, iniciou as atividades como aluna do Programa de Pós-graduação *stricto sensu*, em nível de Mestrado, em Ciências Farmacêuticas. Desenvolveu projeto experimental de dissertação junto à linha prospecção de microrganismos e substâncias bioativas com aplicações biotecnológicas e em saúde, orientada pela Dr.^a Sônia de Lucena Mioranza.

“A vida não é fácil para ninguém. Mas... O que importa? É necessário preservar e, acima de tudo, confiar em nós próprios. Temos de sentir que somos dotados para realizar uma determinada coisa e que temos de a alcançá-la, custe o que custar!”

Marie Curie

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, ao meu pai, à minha mãe e aos meus irmãos, por me darem suporte e não medirem esforços para que eu conseguisse realizar mais esse sonho. Foram grandes incentivadores, dando-me força e coragem para continuar.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que confiaram em mim. Pelo incentivo e paciência, pois não foi nada fácil passar por mais essa etapa.

à minha família, por ter sido fonte de carinho e compreensão nos momentos mais difíceis.

A todos os professores que passaram pela minha vida, pois sem eles não estaria completando essa jornada.

Agradeço, em especial, à minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Sônia de Lucena Mioranza, por não ter permitido que eu desistisse nos piores momentos, por acreditar que eu seria capaz de concluir esta pesquisa, mesmo em muitos momentos de dificuldade.

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas e a todo corpo docente, pela oportunidade para a obtenção deste título.

À Décima Regional de Saúde de Cascavel-PR, especialmente, à Lilimar Mori, por ter auxiliado a desenvolver esta pesquisa.

Às minhas amigas do mestrado, Fernanda, Izabela, Jéssica e Karen, que foram importantíssimas para não deixar que eu desistisse e me ajudaram sempre que possível.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE NO ESTADO DO PARANÁ – 2001 A 2017

RESUMO

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) são definidas como um grupo de vinte e uma doenças causadas por agentes infecciosos ou parasitas. A leishmaniose é uma DTN transmitida pela picada de flebotomíneos infectados que, na forma mais severa, a leishmaniose visceral, ataca os órgãos internos e, na forma mais prevalente, a cutânea, causa úlceras faciais e cicatrizes desfigurantes. Foi realizado um estudo observacional analítico transversal com o objetivo de determinar o perfil epidemiológico de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no estado do Paraná, no período de 2001 a 2017, por meio de coleta de dados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. No período estudado, foram notificados e confirmados 8444 casos de LTA. O perfil de casos confirmados encontrados foi de homens brancos em idade produtiva (29 a 50 anos), com baixa escolaridade e moradores da zona urbana. A origem dos casos notificados é autóctone tanto para o município de Cascavel quanto para o Estado do Paraná. Com relação à forma da doença, na sua maioria, era a leishmaniose cutânea tendo como diagnóstico clínico laboratorial e a evolução dos casos em sua maioria curáveis. Os dados do trabalho visam elucidar as formas de melhorias nas políticas de saúde e demonstrar em quais locais devem ser tomadas medidas para o controle e a erradicação da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças Negligenciadas, parasitologia, monitoramento epidemiológico, leishmanioses, Brasil.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF LEISHMANIOSIS IN THE STATE OF PARANÁ - 2001 TO 2017

ABSTRACT

Neglected Tropical Diseases are defined as a group of twenty-one diseases caused by infectious agents or parasites. Leishmaniasis is a NTD transmitted by the bite of infected sandflies that in the most severe form, visceral leishmaniasis, attacks the internal organs and in the most prevalent form, the skin, causes facial ulcers and disfiguring scars. A cross-sectional analytical observational study was carried out with the objective of determining the epidemiological profile of patients with American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) in the state of Paraná from 2001 to 2017, through data collection in the Notifiable Diseases Information System. During the study period, 8444 cases of ATL were notified and confirmed. The profile of confirmed cases found was white men of working age (29 to 50 years), with low education and residents of the urban area. The origin of cases is indigenous to both the reporting municipality and the state. Regarding the form of the disease, most of them were cutaneous leishmaniasis, with clinical laboratory diagnosis and the evolution of the cases is mostly curable. The data of the work aim to elucidate the forms of improvements in health policies, also to demonstrate in which places measures should be taken to control and even eradicate the disease.

KEYWORDS: Neglected Diseases, parasitology, epidemiological monitoring, leishmaniasis, Brazil.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1	DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS	15
3.2	LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA	17
3.2.1	Ciclo Biológico	20
3.2.2	Formas Clínicas	21
3.2.3	Diagnóstico, Tratamento e Prevenção	23
3.2.4	Epidemiologia	25
4	METODOLOGIA	27
4.1	TIPO DO ESTUDO.....	27
4.2	REGIÃO E ÁREA DE ESTUDO	27
4.3	AMOSTRAGEM	27
4.4	COLETA DE DADOS	27
4.5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	28
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
4.6.1	Fatores que influenciam a probabilidade de ocorrência de LTA	29
4.6.2	Avaliação do modelo preditivo	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5.1	PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO	33
5.2	DISTRIBUIÇÃO DE CASOS	37
5.3	FREQUÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES NAS REGIONAIS DE SAÚDE DO PARANÁ	40
5.4	CANAL ENDÊMICO.....	41
5.5	FATORES QUE INFLUENCIAM A PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA DE LTA	42
5.6	AVALIAÇÃO DO MODELO PREDITIVO	48
6	CONCLUSÃO	51
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Matriz de correlação de Pearson para as covariáveis usadas na modelo.....	31
Tabela 2 – Perfil demográfico de leishmaniose tegumentar americana no estado do Paraná no período de 2001 a 2017.....	34
Tabela 3 – Frequência de casos de LTA com relação origem de infecção entre 2001 – 2017.	35
Tabela 4 – Perfil clínico dos casos de leishmaniose tegumentar americana no estado do Paraná no período de 2001 a 2017.....	37
Tabela 5 – Parâmetros do modelo linear generalizado com efeitos mistos para avaliação da relação entre probabilidade de ocorrência de LTA (y) e demais variáveis preditoras (x).	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição de espécies de <i>Leishmania</i> responsáveis pela transmissão da leishmaniose tegumentar – Brasil, 2017	18
Figura 2 – Formas evolutivas do gênero <i>Leishmania</i> : a) forma promastigota; b) forma amastigota.....	18
Figura 3 – Distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetores da leishmaniose tegumentar no Brasil.	19
Figura 4 – Ciclo de vida dos parasitas do gênero <i>Leishmania</i>	21
Figura 5 – Formas clínicas da Leishmaniose Tegumentar Americana. A) Forma localizada; B) Forma disseminada; C) Forma difusa; D) Forma mucocutânea..	23
Figura 6 – Estado endêmico da Leishmaniose Cutânea no mundo.	26
Figura 7 – Locais de ocorrência, número total de casos e frequência de casos de LTA no estado do Paraná com base nos casos registrado durante o período de 2001 a 2017	29
Figura 8 – Variáveis explicativas por município do estado do Paraná utilizadas para avaliar probabilidade de ocorrência de LTA.	30
Figura 9 – Distribuição dos casos da leishmaniose tegumentar americana no Paraná no período de 2001 a 2017	38
Figura 10 – Distribuição geográfica da ocorrência de leishmaniose tegumentar americana entre 2001 a 2017.....	39
Figura 11 – Número de notificações de LTA nas Regionais de Saúde do Paraná entre 2001 a 2017.	40
Figura 12 – Canal endêmico dos casos de leishmaniose tegumentar americana no estado do Paraná no período de 2007 a 2017, por mês.	42
Figura 13 – Efeito de população residente no município, temperatura média anual do município, índice de desenvolvimento humano do município, área territorial do município e oscilação do <i>El Niño sul</i> sobre a probabilidade de ocorrência de LTA-P(LTA) no estado do Paraná com base nos casos registrado durante o período de 2001 a 2017.	45
Figura 14 – Efeito de população residente no município, temperatura média anual do município, índice de desenvolvimento humano do município, área territorial do município e oscilação do <i>El Niño sul</i> sobre a probabilidade de ocorrência de LTA-P(LTA) no estado do Paraná com base nos casos registrado durante o período de 2001 a 2017..	46
Figura 15 – Efeito da oscilação do <i>El Niño sul</i> (ONI) sobre a probabilidade de ocorrência de LTA-P(LTA) no estado do Paraná com base nos casos registrado durante o período de 2001 a 2017.	47
Figura 16 – Predições da probabilidade de ocorrência de leishmaniose tegumentar americana no Paraná no período de 2001 a 2017. A) média da probabilidade de ocorrência de LTA para o período de 2001 a 2017 e B) média dos resíduos de probabilidade de ocorrência de LTA para o período de 2001.	49
Figura 17 – Ajuste do melhor limiar de corte e predições de ocorrência de leishmaniose tegumentar americana com base neste limiar para o estado do Paraná com base no período de 2001-2017.A) Relação entre AUC e limiar de corte, B) Curva ROC para o melhor limiar de corte; C) Ocorrência observada de LTA entre	

2001 e 2017 no Paraná; D) Ocorrência predita de LTA entre 2001 e 2017 no Paraná com base no melhor limiar de corte; E) Acertos e erros da ocorrência predita; F) Parâmetros de sensibilidade e especificidade da ocorrência predita50

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) afetam as populações que vivem em condições precárias de saneamento básico, com renda salarial baixa e que moram em países tropicais. São descritas pela Organização Mundial de Saúde vinte e uma doenças negligenciadas e, entre elas, está a leishmaniose, uma antroponose considerada um grave problema de saúde pública nos países subdesenvolvidos.

As leishmanioses representam um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica. É uma doença de importante relevância em virtude da sua ampla distribuição geográfica, alta prevalência, severidade dos casos, dificuldade no diagnóstico e tratamento.

No Brasil, a leishmaniose tem distribuição em todo o território nacional, havendo uma grande preocupação devido às lesões destrutivas e até incapacitantes, com repercussão no campo psicossocial do indivíduo.

O agente etiológico é um protozoário do gênero *Leishmania*, sendo as principais *L. brasiliensis*, *L. guyanensis* e *L. amazonensis*, cuja transmissão ocorre pela picada de fêmeas infectadas de flebotomíneos, conhecidas popularmente como mosquito-palha ou birigui.

A realização do perfil epidemiológico da leishmaniose no estado do Paraná é importante, pois a doença é endêmica no estado e, por meio deste estudo, os gestores em saúde poderão direcionar as ações de controle do vetor, diagnóstico, tratamento da doença e controle de cura dos pacientes.

O estudo mapeou a distribuição da doença no estado, haja vista que a leishmaniose é de notificação obrigatória à vigilância epidemiológica, demonstrando áreas endêmicas, perfil sociodemográfico e avaliação do que pode implicar na multiplicação da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar o perfil epidemiológico de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no estado do Paraná, no período de 2001 a 2017.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a ocorrência da LTA no estado do Paraná a partir das notificações realizadas nas regionais de saúde do estado, no período compreendido de 2001 a 2017;

- Descrever as características sociodemográficas dos casos de LTA;

- Determinar as regiões endêmicas para essa doença no estado do Paraná;

- Verificar quais as regiões endêmicas para a doença, de acordo com as regionais de saúde do estado;

- Construir o canal endêmico de incidência da LTA no Paraná, no período de 2007 a 2017;

- Realizar análise espacial estatística no estado do Paraná para avaliar locais de maior ocorrência de LTA, de 2001 a 2017;

- Avaliar se fatores climáticos (temperatura média anual, precipitação média anual e *El Niño*), sociais (IDH, renda) e demográficos (população e área territorial do município) podem afetar a probabilidade de ocorrência de casos de LTA no Paraná;

- Avaliar o modelo preditivo construído com base em variáveis significativas que influenciam a ocorrência de LTA.

- Construir mapas preditivos de probabilidade de ocorrência de LTA com base nas variáveis significativas.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS

As doenças tropicais negligenciadas (DTN) afetam a humanidade há diversos anos e, principalmente, pessoas que vivem em ambientes empobrecidos em condições precárias em relação à estrutura sanitária, condições de moradia, alimentação e por estarem ligadas aos países tropicais e em desenvolvimento (OMS, 2010).

São descritas no relatório da OMS 21 DTN que compartilham características comuns com a prevalência sobre populações devastadas pela pobreza, dentre elas: dengue, hidrofobia, tracoma, úlcera de Buruli, treponemas, hanseníase, doença de Chagas, tripanossomíase humana africana, leishmaniose, cisticercose, dracunculíase (verme da Guiné), equinococose, infecções alimentares por trematódeos, filariose linfática, oncocercose, esquistossomose e helmintíases transmitidas pelo solo (OMS, 2010).

Com o desenvolvimento de pesquisas, planos de controle e erradicação, houve uma diminuição na prevalência global destas doenças, porém, apesar dos avanços recentes, as DTN estão entre os maiores desafios da saúde pública mundial, pois afetam mais de um bilhão de pessoas (MITRA; MAWSON, 2017)

Um dos pré-requisitos para a erradicação das distintas DTN é o mapeamento preciso da endemicidade, distribuição global e zonas de risco, podendo, assim, os programas serem implementados de forma objetiva e eficaz. Outro recurso já implementado nos programas é o desenvolvimento de dados de notificação, garantindo sua disponibilidade e atualização de forma interativa, trazendo já diversos resultados positivos quando inserido em programas de controle (MOLYNEUX; SAVIOLI; ENGELS, 2017).

A leishmaniose é uma DTN transmitida pela picada de flebotomíneos infectados que, na forma mais severa, a leishmaniose visceral, ataca os órgãos internos e, na forma mais prevalente, a cutânea, causa úlceras faciais e cicatrizes desfigurantes e estigma (OMS, 2010).

Embora a leishmaniose seja considerada endêmica em muitos locais, em média, 75% dos casos da doença cutânea em humanos são concentrados em

apenas dez países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Etiópia, Irã, Sudão, Peru e Síria. A OMS estima uma incidência de um milhão de casos de leishmaniose cutânea nos últimos cinco anos, embora este número esteja provavelmente abaixo da real situação global, devido a erros de diagnóstico e subnotificações (KARIMKHANI et al., 2016; OMS, 2010).

A leishmaniose, como as DTN de modo geral, é uma doença que atinge a população com pouco ou praticamente nenhum recurso financeiro, acometendo, principalmente, os vilarejos rurais isolados. Muitas vezes, tais indivíduos estão expostos a habitações precárias e com restrito acesso à saúde moderna, sendo ela pouca ou por vezes nula (OKWOR; UZONNA, 2016).

A maioria das DTN apresenta baixo índice de mortalidade, contudo, causa incapacitação do paciente acometido. O impacto destas consequências na população pode ser determinado pelo índice “Anos de Vida Ajustado por Incapacidade” (DALYs), calculado a partir da soma dos anos de vida perdidos devido à morte prematura e/ou incapacitação dos doentes, que poderiam gerar o desenvolvimento econômico de sua região (GYAPONG et al., 2010). Os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), perdidos devido à leishmaniose, estão próximos de 2,4 milhões (MITRA; MAWSON, 2017). Esse índice aponta a leishmaniose como uma das principais DTN na promoção de incapacidade.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) lançou, em 2003, editais para financiamento e controle das DTN. Em 2006, foi realizada a primeira oficina de prioridades em doenças negligenciadas e iniciado o Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas no Brasil. A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde é também parceira desse programa, contribuindo tecnicamente para o processo de definição de prioridades na área e para a avaliação dos resultados das pesquisas financiadas. Por meio de dados epidemiológicos, demográficos e o impacto da doença, foram definidas, entre as doenças consideradas negligenciadas, sete prioridades de atuação e uma dessas prioridades é o combate à leishmaniose. Por meio desse programa, já foram lançados dois editais temáticos que financiaram 140 projetos com investimento total de R\$ 39 milhões (BRASIL, 2017).

3.2 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que acomete pele e mucosas, sendo endêmica em 98 países, com prevalência mundial de 12 milhões (BRASIL, 2007; OMS, 2010).

A importância da leishmaniose tegumentar no contexto da saúde pública vem aumentando devido à modificação de suas características epidemiológicas (ANDRADE *et al.*, 2012; ROCHA *et al.*, 2015). Ela ocorre de forma endêmico-epidêmica, apresentando diferentes padrões de transmissão, relacionados não somente à presença do homem em focos silvestres, o que sugere a possível adaptação dos vetores a ambientes modificados e reservatórios (BATISTA *et al.*, 2014). O vetor tem capacidade de adaptação às áreas peridomésticas, principalmente em razão de más condições sanitárias (PELLISSARI *et al.*, 2011).

A *Leishmania* é um protozoário intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, com uma forma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor, ou outra forma chamada de aflagelada ou amastigota, observada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados (BRASIL, 2007).

Nas Américas, são, atualmente, reconhecidas 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e oito espécies descritas somente em animais. No entanto, no Brasil (Figura 1) já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As três principais espécies são: *L. (V.) braziliensis*, *L.(V.) guyanensis* e *L.(L.) amazonensis* e, mais recentemente, as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi* foram identificadas em estados das regiões Norte e Nordeste (BRASIL, 2007).

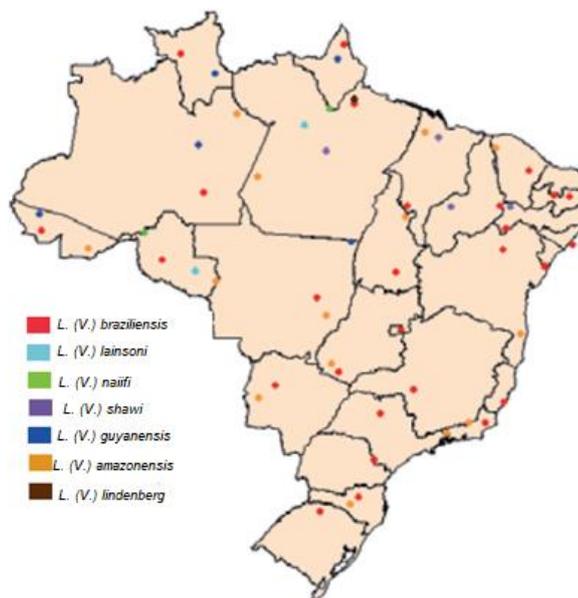


Figura 1 – Distribuição de espécies de *Leishmania* responsáveis pela transmissão da leishmaniose tegumentar – Brasil, 2017.
Fonte: SVS/MS (2017)

A *Leishmania* tem duas formas principais: a forma amastigota e a forma promastigota (Figura 2). As formas amastigotas são ovoides ou esféricas e são observadas nos tecidos dos hospedeiros vertebrados. As formas promastigotas são alongadas e possuem um flagelo livre, e são encontradas no tubo digestivo do inseto vetor (MAGILL, 1995; SOARES-BEZERRA; LEON; GENESTRA, 2004; NEVES, 2016).

Há também a forma paramastigota, que são ovais ou arredondadas, com presença de cinetoplasto e um pequeno flagelo livre. São encontradas aderidas ao epitélio do trato digestivo do vetor (NEVES, 2016).

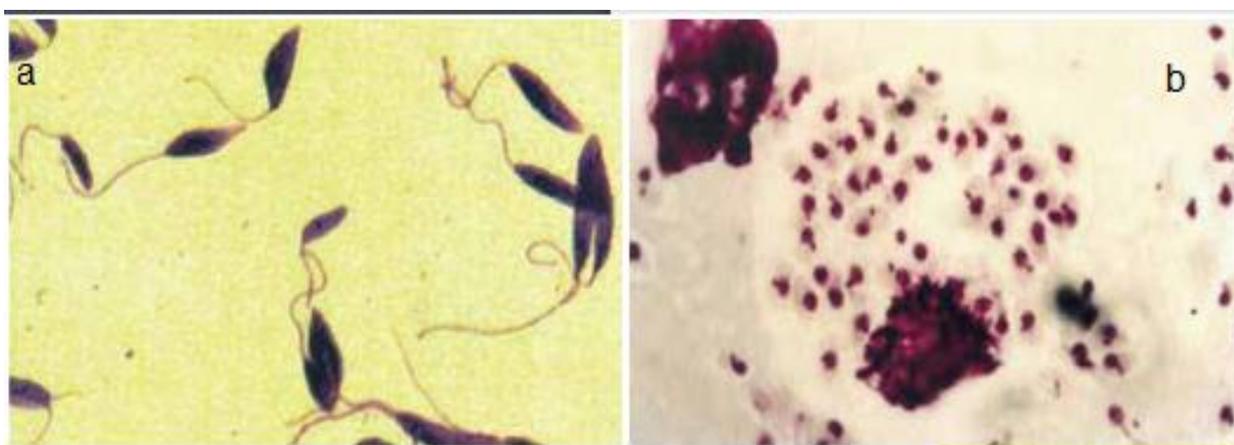


Figura 2 – Formas evolutivas do gênero *Leishmania*: a) forma promastigota; b) forma amastigota.
Fonte: SVS/MS (2017).

Os vetores da LTA são insetos hematófagos denominados flebotomíneos, pertencentes à ordem Díptera e gênero *Lutzomyia*, conhecidos, popularmente, dependendo da localização geográfica, como mosquito-palha, tatuquira ou birigui. No Brasil (Figura 3), as principais espécies envolvidas na transmissão da LTA são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *L. whitmani*, *L. umbratilis*, *L. intermedia*, *L. wellcome* e *L. migonei* (BRASIL, 2007).

Os vetores transmissores da LTA, ao realizarem repasto sanguíneo em hospedeiro infectado, têm seu trato digestivo colonizado por formas promastigotas, podendo ser eliminadas durante alimentação em outro vertebrado. Uma vez em seu novo hospedeiro, essas formas promastigotas são fagocitadas por macrófagos no interior dos quais se diferenciam em amastigotas, e multiplicam-se reiniciando o ciclo.

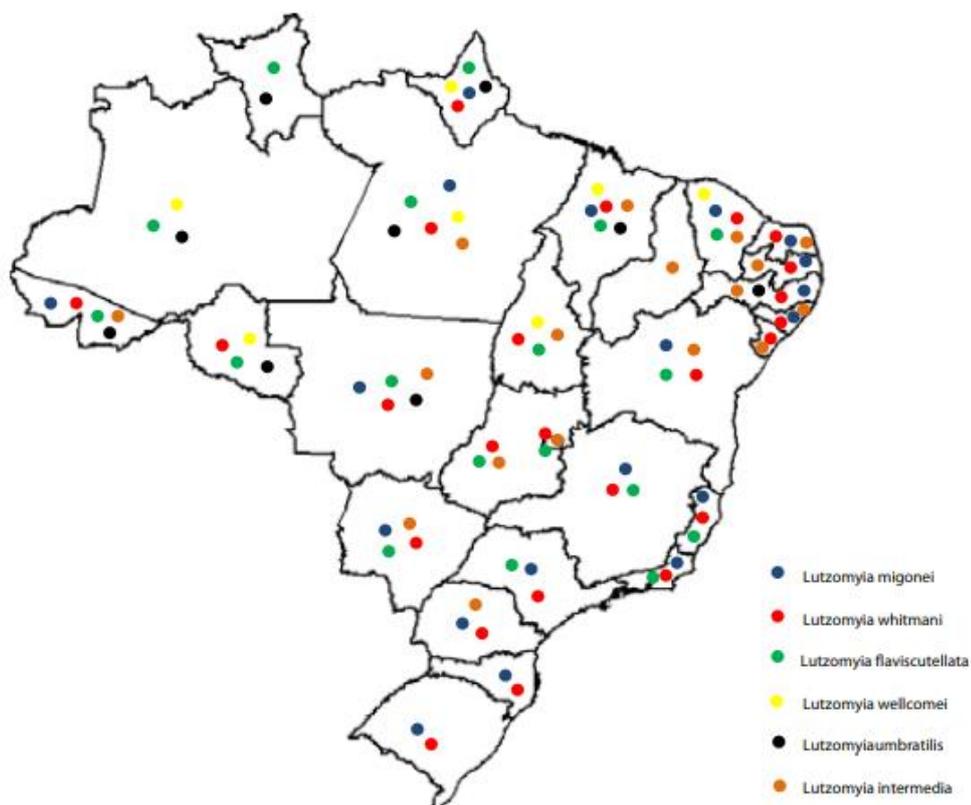


Figura 3 – Distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetores da leishmaniose tegumentar no Brasil.
Fonte: SVS/MS (2017).

São considerados reservatórios da LTA as espécies de animais que garantam a circulação de Leishmanias na natureza. As infecções por leishmanias que causam a LTA foram descritas em várias espécies de animais silvestres, sinantrópicos e

domésticos. Já foram registrados como hospedeiros e possíveis reservatórios naturais algumas espécies de roedores, marsupiais e canídeos silvestres. São também numerosos os registros de infecção em animais domésticos (BRASIL, 2017).

3.2.1 Ciclo Biológico

O ciclo no vetor inicia com a infecção do inseto quando a fêmea pica o vertebrado infectado para exercer o repasto sanguíneo e, juntamente com o sangue, ingere macrófagos parasitados por formas amastigotas. Durante o trajeto pelo trato digestório anterior, ou ao chegarem ao estômago, os macrófagos se rompem liberando as formas amastigotas (BATES, ROGERS, 2004; NEVES, 2016).

É provável que as amastigotas sofram uma divisão binária antes da transformação em promastigotas, que também, por processos sucessivos de divisão, multiplicam-se ainda no sangue ingerido. Após a digestão do sangue, entre o terceiro e o quarto dia, as formas promastigotas ficam livres, podendo seguir dois caminhos, dependendo da espécie do parasito. No primeiro, as formas promastigotas do subgênero *Viannia* dirigem-se para o intestino superior, onde se estabelecem nas regiões do piloro e do íleo e acabam migrando através do estômago em direção a faringe do inseto. No segundo caminho, as espécies do subgênero *Leishmania* multiplicam-se livremente na parede do estômago e se estabelecem no esôfago e na faringe. O tempo necessário é de 7 a 12 dias e depende da espécie de *Leishmania* (TERRAZAS *et al.*, 2016; NEVES, 2016).

Durante o processo de alimentação da fêmea de flebotomíneo infectada, ocorre a transmissão do parasito. Como a porção anterior do tubo digestório do inseto está repleta de parasitos, na tentativa de ingestão de sangue, as formas promastigotas são regurgitadas e introduzidas no local da picada. Dentro de quatro a oito horas, esses flagelados são interiorizados pelos macrófagos teciduais. Rapidamente, as formas promastigotas se transformam em amastigotas que são encontradas 24 horas após a fagocitose (SANTOS *et al.*, 2016, NEVES, 2016).

Dentro do vacúolo fagocitário dos macrófagos, as amastigotas resistem à ação destruidora dos lisossomos, multiplicando-se por divisão binária até ocupar todo o citoplasma, que, quando esgota a resistência, rompe-se liberando as

amastigotas no tecido e serão novamente fagocitadas, iniciando no local da picada uma reação inflamatória (Figura 4) (MENEZES; SARAIVA; ROCHA-AZEVEDO, 2016).

O período de incubação varia entre duas e três semanas, entre a picada do inseto e o aparecimento de lesão inicial (NEVES, 2016). Segundo o MS, o período de incubação da doença no ser humano é, em média, de dois a três meses, podendo variar de duas semanas a dois anos (BRASIL, 2017).

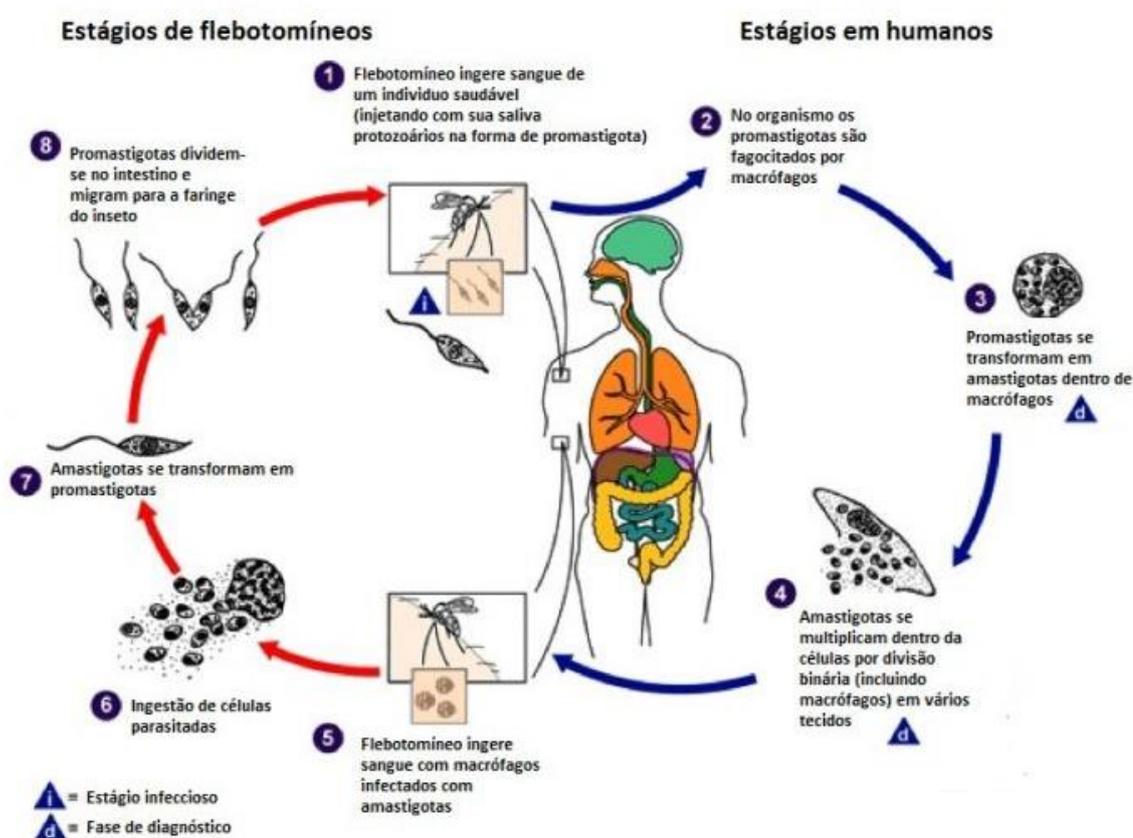


Figura 4 – Ciclo de vida dos parasitas do gênero *Leishmania*.
Fonte: adaptado do CDC's *Division of Parasitic Diseases* (2019).

3.2.2 Formas Clínicas

A LTA é definida pela presença de lesões exclusivamente na pele, que se iniciam no ponto de inoculação para qualquer uma das espécies de *Leishmania* causadoras da doença. A lesão primária é geralmente única, porém, múltiplas picadas do flebotomíneo ou a disseminação local podem aumentar o número de lesões (Figura 5) (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

Inicialmente, pode haver a formação de um pequeno eritema não específico, que depois irá se desenvolver para a lesão papular. Também pode haver a formação de nódulos, que podem evoluir para ulcerações (AMEEN, 2010).

A forma cutânea localizada é a manifestação mais frequente da doença. As lesões são únicas ou em pequeno número. Possui bordas elevadas, é indolor e assume formas arredondadas ou ovais (REITHINGER *et al.*, 2007; GOTO; LINDOSO, 2010). A quantidade de parasitas nas bordas da lesão é maior nas fases iniciais da doença, diminuindo nas lesões crônicas. A *L. (V.) braziliensis* produz úlceras únicas ou múltiplas, com disseminação por via hematogênica como a principal complicação, evoluindo para a leishmaniose mucocutânea (BRASIL, 2017; GOTO; LINDOSO, 2010).

A forma disseminada possui numerosas lesões de vários formatos e tamanhos, podendo variar de dezenas a centenas em partes do corpo, contínuas ou não.

A forma cutânea difusa possui lesões nodulares não ulceradas que são encontradas por todo o corpo. É considerada uma forma rara da doença e sua agressividade pode levar o indivíduo a óbito (BRASIL, 2017; REITHINGER *et al.*, 2007; GOTO; LINDOSO, 2010).

Conhecida também como úlcera de Bauru, a forma mucocutânea ocorre como resultado do desenvolvimento secundário da forma cutânea localizada. É caracterizada pela destruição da cavidade oronasal, faringe e laringe, resultado da reação imunológica exacerbada. A doença também pode surgir da cura espontânea sem tratamento ou que recebeu tratamento inadequado, desenvolvendo lesões secundárias destrutivas em mucosas e cartilagens. A leishmaniose mucocutânea pode também atingir as conjuntivas oculares, e as mucosas dos órgãos genitais e ânus (NEVES, 2016; BRASIL, 2017; AMEEN, 2010; GOTO; LINDOSO, 2010).

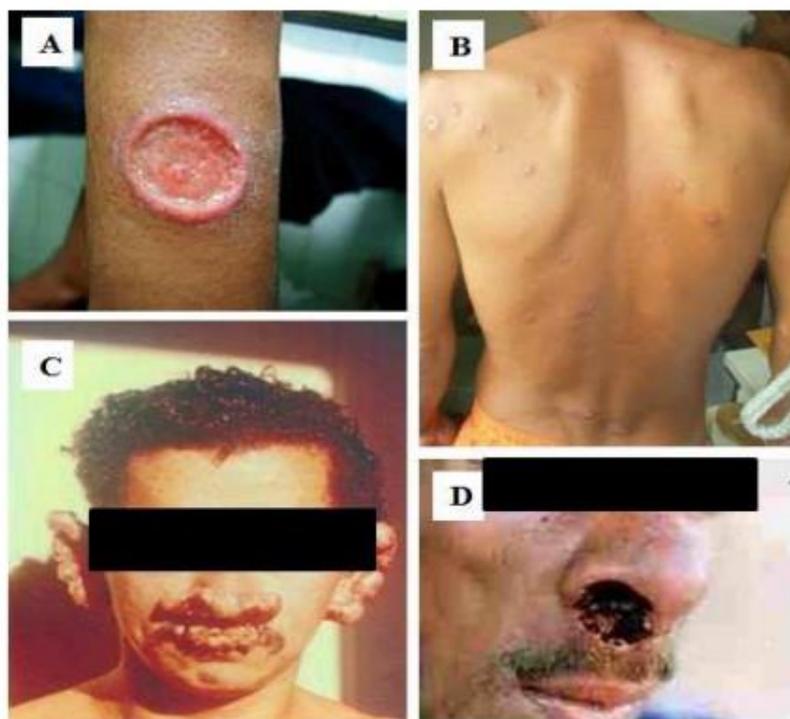


Figura 5 – Formas clínicas da Leishmaniose Tegumentar Americana. A) Forma localizada; B) Forma disseminada; C) Forma difusa; D) Forma mucocutânea.
 Fonte: Adaptado de Gontijo e Carvalho (2003).

3.2.3 Diagnóstico, Tratamento e Prevenção

O diagnóstico de LTA abrange aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. O diagnóstico clínico da LTA pode ser feito com base nas características da lesão associadas à anamnese, em que os dados epidemiológicos são de grande importância (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

A LTA produz um amplo espectro de lesões, o que torna o diagnóstico clínico nem sempre simples ou imediato. A lesão primária é geralmente única, embora, eventualmente, múltiplas picadas do flebotômíneo ou a disseminação local possam gerar um número elevado de lesões. Surge após um período de incubação variável de 10 dias a três meses, como uma pápula eritematosa que progride lentamente para nódulo. Acompanha-se de adenopatia regional, com ou sem linfangite, em 12% a 30% dos casos. São frequentes as ulcerações com bordas elevadas, endurecidas e fundo com tecido de granulação grosseira, configurando a clássica lesão com borda em moldura (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por meio do esfregaço direto da lesão, cultivo *in vitro* ou *in vivo*, histopatológico, teste de Montenegro, sorologia e

reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção do DNA do parasito (ALMEIDA; SANTOS, 2011).

Na prática, a conduta mais utilizada é a pesquisa direta de parasitas e a intradermorreação, aliadas ao aspecto clínico da lesão e ao antecedente epidemiológico. A pesquisa de parasitas em esfregaço das lesões após a coloração de Giemsa ocorre com a coleta do material com a escarificação do bordo da lesão, biópsia do bordo com impressão por aposição em lâmina de vidro ou punção aspirativa da lesão. Pode-se, também, realizar o diagnóstico de forma indireta, por meio da mensuração da resposta imune celular com a injeção intradérmica de antígenos do parasita (intradermorreação de Montenegro), que deve ser medida entre 48 e 72 horas, sendo consideradas positivas as reações com área de endurecimento maior que 5 mm (BASANO; CAMARGO, 2004).

Com relação ao tratamento, os antimoniais pentavalentes permanecem como as drogas de escolha para o tratamento das leishmanioses há mais de 50 anos. Há comercialmente disponível o antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime[®]) e o estibogluconato de sódio (Pentostam[®]) (LIMA *et al.*, 2007).

O MS do Brasil recomenda o uso de 10 a 20 mg/Kg/dia de Glucantime[®] intravenoso ou intramuscular, por um período de 20 dias, no tratamento das formas cutâneas localizadas e disseminadas (BRASIL, 2007). Se não houver cicatrização completa três meses após o término do tratamento, o esquema deverá ser repetido por um período de 30 dias. Persistindo o insucesso terapêutico, deve ser utilizada uma das drogas de segunda escolha. A anfotericina B é a droga de segunda escolha quando não se obtém resposta ao tratamento com antimonial ou na impossibilidade de seu uso. A eficácia da pentamidina, a terceira droga de escolha, é bem menos conhecida. Vale enfatizar que, mesmo com o tratamento adequado com antimonial, a ocorrência de recidivas e comprometimento de mucosas é frequente, desta forma os tratamentos de escolha possuem diversos efeitos colaterais e nem sempre colaboram com o fim da doença (ALMEIDA; SANTOS, 2011).

O perfil epidemiológico é importante para medidas de controle de transmissão diferenciadas. Na forma de transmissão silvestre pura ou modificada, as ações de controle são mais difíceis ou não aplicáveis frente ao caráter zoonótico da parasitose. Neste caso, pode-se apostar em uma vacina eficiente e operacional, proporcionando ou não imunidade esterilizante. Apesar da abundância de estudos

neste sentido, e de alguns resultados otimistas (MELBY, 2002; MASINA *et al.*, 2003), não é esperada tão cedo a disponibilidade deste importante instrumento, continuando a ser problemático o controle da endemia com esse perfil de transmissão. Desta forma, cabe a oferta de um sistema de saúde eficiente no diagnóstico e condução clínica dos casos, diminuindo os problemas causados pela doença (BASANO; CAMARGO, 2004).

Com relação ao perfil de transmissão periurbano, além das medidas antivetoriais e de um eficiente sistema de vigilância epidemiológica, a redução da transmissão está intimamente relacionada com a melhoria das condições de vida da população, sendo um obstáculo no controle de endemias (BASANO; CAMARGO, 2004).

3.2.4 Epidemiologia

Ocorrem três perfis epidemiológicos no Brasil: o Silvestre – em que ocorre a transmissão em áreas de vegetação primária; o Ocupacional – em que a transmissão está associada à exploração desordenada da floresta e derrubada de matas para construção de estradas, extração de madeira, desenvolvimento de atividades agropecuárias, ecoturismo; e o Rural ou periurbana – em áreas de colonização, em que houve adaptação do vetor ao peridomicílio (BRASIL, 2017).

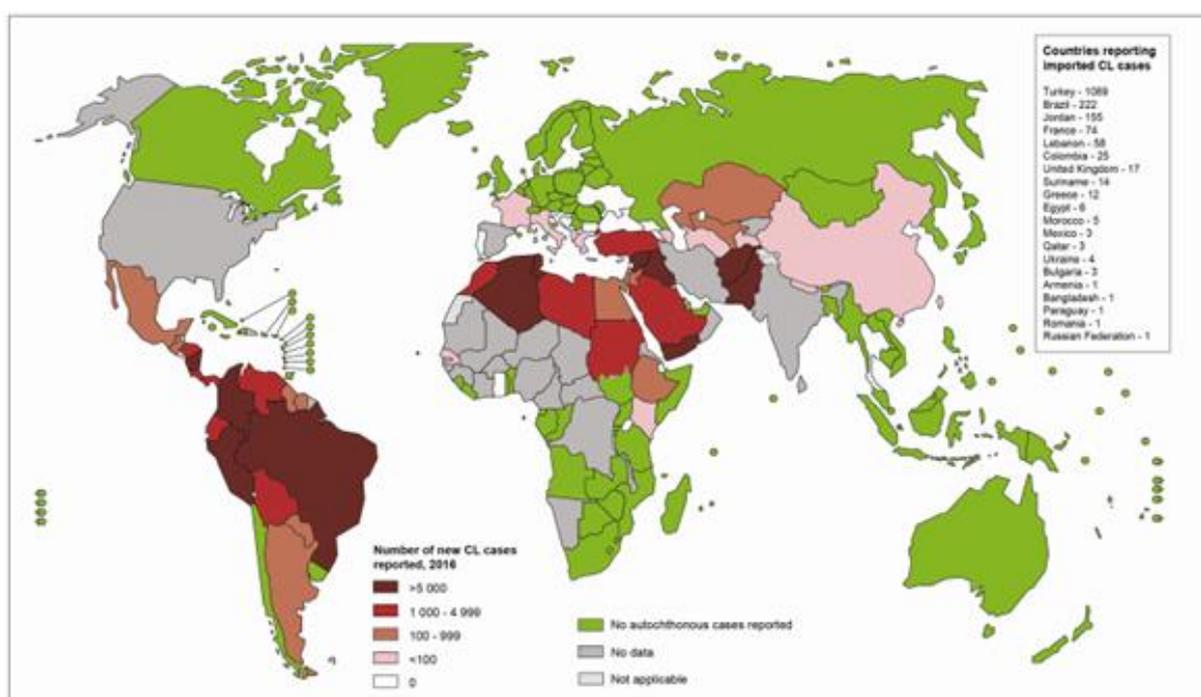
A doença é, geralmente, caracterizada por grandes surtos em cidades densamente povoadas, especialmente em zonas de guerra e conflitos, campos de refugiados e em locais onde há migração em larga escala de populações. A maioria dos casos cutâneos de Leishmaniose ocorre no Afeganistão, na Argélia, no Brasil, na Colômbia, na República Islâmica do Irã, no Paquistão, no Peru, na Arábia Saudita e na República Árabe da Síria (Figura 6) (OMS, 2017).

A epidemiologia da leishmaniose cutânea na Região das Américas é complexa, com variação intra e interespecífica nos ciclos de transmissão, hospedeiros de reservatório, vetores de flebotomíneos, manifestações clínicas e resposta à terapia e múltiplas espécies de *Leishmania* em circulação na área geográfica. Quase 90% dos casos de leishmaniose mucocutânea ocorrem na Bolívia, no Brasil e no Peru.

No Brasil, a LTA é uma doença com diversidade de agentes, de reservatórios e de vetores que apresenta diferentes padrões de transmissão e um conhecimento

ainda limitado sobre alguns aspectos, o que a torna de difícil controle. Propõe-se a vigilância e o monitoramento em unidades territoriais, definidas como áreas de maior produção da doença, bem como, suas características ambientais, sociais e econômicas, buscando um conhecimento amplo e intersetorial. Propõe-se, ainda, que as ações estejam voltadas para o diagnóstico precoce, o tratamento adequado dos casos detectados e as estratégias de controle flexíveis, distintas e adequadas a cada padrão de transmissão.

No Estado do Paraná, a LTA vem sendo notificada desde 1980, com número crescente de casos. No período de 1980 a setembro de 2004, foram notificados 14.668 casos no Estado do Paraná, que representam 99,6% dos casos ocorridos na Região Sul do Brasil (BRASIL, 2006). Porém, ainda há dúvidas se todos os casos são realmente notificados e informados aos órgãos de saúde responsáveis (LONARDONI *et al.*, 2006).



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2016. All rights reserved.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Figura 6 – Estado endêmico da Leishmaniose Cutânea no mundo.
Fonte: WHO (2016).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DO ESTUDO

Para o desenvolvimento desta pesquisa, realizou-se estudo descritivo, transversal retrospectivo dos casos de LTA nos municípios do Paraná, localizada na região Sul do Brasil, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2017.

4.2 REGIÃO E ÁREA DE ESTUDO

O estado do Paraná possui 399 municípios, divididos em 22 Regionais de Saúde (RS), e tem uma população estimada de 11 320 892 habitantes; área de 199 315 km²; e densidade demográfica de 52,40 habitantes/km². O rendimento nominal mensal domiciliar per capita da população residente, em 2017, foi de R\$ 1.472,00 reais (IBGE, 2017). As principais áreas de transmissão são Vale do Rio Ribeira, norte-noroeste do estado e região central (SESA, 2018).

4.3 AMOSTRAGEM

Foram incluídos todos os casos notificados e confirmados de LTA no banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) em todos os municípios do estado do Paraná no período de 2001 a 2017.

4.4 COLETA DE DADOS

A coleta das informações foi realizada com base nos dados de registros de LTA do banco de dados do SINAN, utilizando como base os dados da ficha de investigação (Anexo I). Foram utilizadas informações dos registros para a definição do perfil epidemiológico, como faixa etária, escolaridade, raça, sexo, zona de residência, origem da infecção, forma de diagnóstico e evolução do caso. Os dados obtidos no sistema de informação foram transcritos em planilha e posteriormente compilados em banco de dados no programa Excel.

4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa teve aprovação pelo Comitê de ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, via Plataforma Brasil, sob o Nº do Parecer: 2.748.340, em 02 de julho de 2018 (Anexo II).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para analisar o perfil epidemiológico dos casos de LTA no Paraná, no período de 2001 a 2017, levando em consideração as frequências de cada categoria e o nível avaliado, foi utilizado o teste de Qui-quadrado (χ^2) de aderência.

Para avaliar a evolução da prevalência de casos de LTA, durante os anos de 2001 a 2017, um modelo linear generalizado (GLM) foi ajustado. O número de casos de LTA no Paraná foi considerado como variável resposta (eixo Y); e o tempo, em anos, como variável preditora (eixo X).

Para a construção do canal endêmico, foram utilizados os dados de casos de LTA por mês, durante o período de 2007 a 2017, e os limites das zonas de êxito, segurança, alarme e epidemia foram obtidos pelos cálculos do 1ºQuartil, mediana/2ºQuartil e 3ºQuartil, respectivamente. Foi utilizado um período menor, pois não foram encontradas, no banco de dados, informações mensais dos anos anteriores a 2007.

Para obter os dados de ocorrência de LTA no estado do Paraná, utilizamos os dados municipais disponíveis para o período de 2001 a 2017, na base de dados DATASUS¹, do Ministério da Saúde (Figura 7). Essa variável é de natureza qualitativa binomial, ou seja, sua resposta é em relação à presença (1) ou ausência (0) de casos de leishmaniose e é a variável resposta (eixo Y).

¹ Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/>.

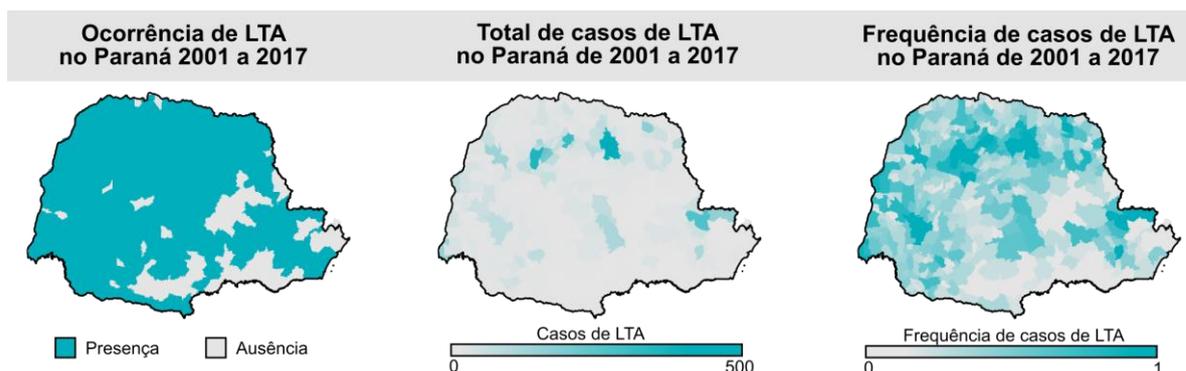


Figura 7 – Locais de ocorrência, número total de casos e frequência de casos de LTA no estado do Paraná com base nos casos registrado durante o período de 2001 a 2017

Já as variáveis explanatórias (eixo X) foram fatores climáticos e os fatores sociais e demográficos. Para avaliar o efeito de fatores climáticos sobre a ocorrência de LTA, utilizamos três variáveis climáticas explanatórias: temperatura média anual, precipitação média anual e oscilação do *El Niño-Sul* (*Oceanic Niño Index-ONI*; Figura 2). Para obter os dados de temperatura média anual e precipitação média anual para cada município do estado do Paraná, calculamos a média de ambas as variáveis para cada município, com base na sobreposição das coordenadas geográficas da grade de espectros de precipitação média anual (mm³) e temperatura média anual (°C) em uma resolução de 1km, obtidos da base de dados climáticos *WorldClim2* (FICK; HIJMANS, 2017)². Os dados anuais de oscilação do *El Niño-Sul* (°C) foram obtidos do Centro de Predições Climáticas NOAA³.

Para avaliar o efeito de fatores sociais e demográficos sobre a ocorrência de LTA, utilizamos as variáveis: índice de desenvolvimento humano (IDHM), renda média per capita (R\$), população residente (número de habitantes) e área territorial municipal (km²; Figura 2). Para obter os dados destas variáveis, utilizamos as informações do senso do IBGE de 2010, disponíveis na base de dados do Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social (IPARDES,2010)⁴.

² *WorldClim2*: <https://worldclim.org/version2>.

³ NOAA: https://origin.cpc.ncep.noaa.gov/products/analysis_monitoring/ensostuff/ONI_v5.php.

⁴ Disponível em: <http://www.ipardes.gov.br/imp/index.php>.

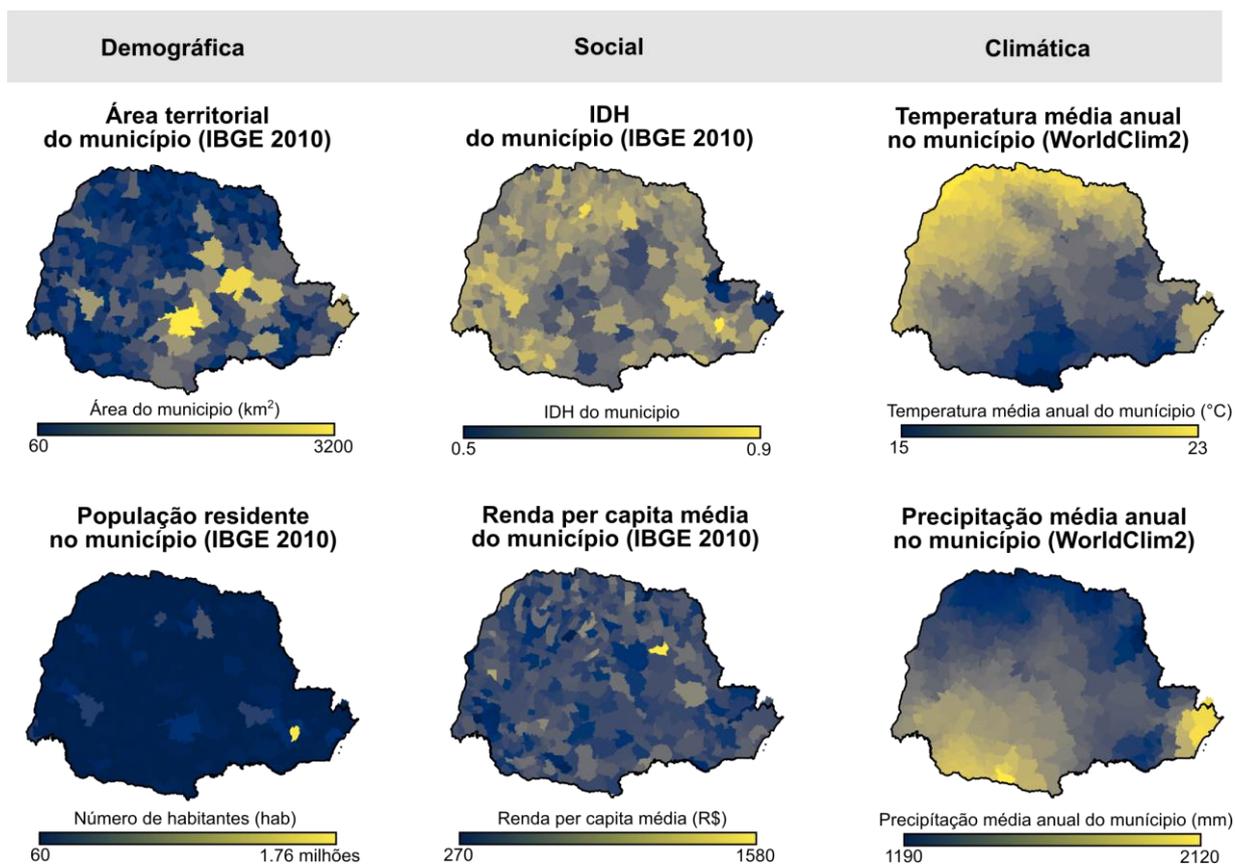


Figura 8 – Variáveis explicativas por município do estado do Paraná utilizadas para avaliar probabilidade de ocorrência de LTA.

Fonte: elaborado pela própria autora.

4.6.1 Fatores que influenciam a probabilidade de ocorrência de LTA

Para testar se fatores climáticos (temperatura média anual, precipitação média anual e oscilação do *El Niño-Sul*), sociais (IDHM, renda média per capita) e demográficos (população residente e área territorial municipal) afetam a probabilidade de ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar americana (LTA), construímos um modelo linear generalizado de efeitos mistos (GLMER) com ajuste binomial. Como variável resposta (Eixo Y), incluímos a ocorrência de casos de LTA, em que municípios com um ou mais casos foram considerados como 1 (com ocorrência de LTA) e os restantes, 0 (sem ocorrência de LTA). Como efeito fixo, incluímos as variáveis explicativas: temperatura média anual, precipitação média anual, oscilação do *El Niño-Sul*, IDHM, renda média per capita, população residente e área territorial municipal. O ano foi incluído como variável aleatória no modelo, visto que havia 17 medidas repetidas para cada município, uma condizente com cada ano entre 2001-2017. A correlação entre todas as variáveis foi relativamente

baixa, indicando a ausência de colinearidade entre as variáveis (Coeficientes de correlação de Pearson <0.6 ; Tabela 1).

Tabela 1 – Matriz de correlação de Pearson para as covariáveis usadas na modelo.

	Área	Pop	IDHM	Renda	Temperatura
População	0.157				
IDHM	-0.169	0.289			
Renda	0.030	-0.041	0.020		
Temperatura	-0.335	-0.125	0.252	0.016	
Precipitação	0.149	-0.023	-0.083	-0.062	-0.525

* A variável de oscilação do El Niño-Sul não foi incluída na correlação pois seus valores são anuais, enquanto, os demais não variam entre os anos por município.

Fonte: Elaborado pela autora

4.6.2 Avaliação do modelo preditivo

Para avaliar a qualidade do modelo resultante, quanto a sua precisão e exatidão em predizer a ocorrência de LTA, utilizamos o método de avaliação de modelos ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristic*). Esse método demonstra o quão eficaz é um modelo em distinguir entre 0 (ausência) e 1 (presença) de determinado fenômeno, baseado na relação entre sensibilidade (verdadeiro positivo) e especificidade (falso positivo). Essa relação é resumida no valor de AUC (do inglês, *Area Under Curve*), o qual varia de 0 a 1, em que um modelo perfeito na sua sensibilidade e especificidade apresenta valores de AUC igual a 1, enquanto, um modelo estritamente aleatório é indicado por valores de AUC menores que 0.5.

Desta forma, para obter os valores de ocorrência de LTA preditos pelas variáveis significativas aqui avaliadas, criamos predições para o estado do Paraná para cada um dos 17 anos, entre 2001 e 2017, e, em seguida, calculamos a média destas predições, resultando em um mapa de “média da probabilidade de ocorrência de LTA”. Adicionalmente, também calculamos o erro das predições (resíduos), com base nos valores absolutos resultantes da subtração dos valores observados, menos os valores preditos. Então, analisamos a qualidade do modelo utilizando a função ‘roc’, do pacote do R *pROC* (ROBIN *et al.*, 2011), em que comparamos a ocorrência de LTA *observada* durante o período de 2001-2017, com os valores *preditos* de

“média da probabilidade de ocorrência de LTA”, os quais foram ajustados com limiares na escala de 0 até 1, com intervalos de 0.01, com o objetivo de encontrar o limiar que resultasse em um modelo com maior valor de AUC. Por fim, calculamos a frequência de municípios que o nosso melhor modelo (modelo com maior valor de AUC) acertou em prever a ocorrência de LTA, assim, como a percentual dos parâmetros: verdadeiros positivos (sensibilidade), verdadeiros negativos (especificidade), falsos positivos e falsos negativos.

Os testes foram realizados pelo *software* estatístico *R* versão 3.6.0 (*R Development Core Team*, 2018). Todos os testes utilizaram significância de $\alpha = 0,05$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O conhecimento do processo do homem com a natureza e como é a organização e a transformação é uma ferramenta importante para obtenção do histórico da doença e a organização para a diminuição e possível erradicação. As transformações ao longo dos anos foram socioeconômicas e culturais, em que buscamos compreender as ações moldadas pelo homem e a apropriação de recursos naturais (CRUZ, 2010; GUEVARA, 2007).

Quando analisamos a evolução da transmissão da LTA, o espaço porque está diretamente envolvido com vetores, agentes etiológicos, hospedeiros e o ecossistema, os fatores climáticos também são de grande importância (CONDINO, 2007).

5.1 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO

Ao avaliar os casos de LTA no Paraná, no período de 2001 a 2017, verificou-se 8444 casos confirmados. Algumas dificuldades foram encontradas devido ao fato de alguns dados não estarem preenchidos ou informadas nos registros do SINAN, desta forma, dificultando a interpretação de alguns casos.

Quanto à diferença na frequência de casos de leishmaniose tegumentar americana, entre os locais de residência dos indivíduos infectados ($\chi^2 = 4279$; p-valor < 0.0001), verificou-se maior número de casos na zona urbana e menor número de casos nas zonas rural e periurbana. A população do estado vive 85,3% nas áreas urbanas, podendo também ser uma justificativa para os maiores casos em ambiente urbano (IBGE, 2010). Isso sugere que o deslocamento para o trabalho ou lazer no ambiente rural é uma constante nos indivíduos acometidos pela infecção (MONTEIRO *et al.*, 2009; CURTI *et al.*, 2009).

Quanto à frequência de casos por faixa etária, foi possível verificar que as pessoas entre 20 e 59 anos estão entre os mais afetados ($\chi^2=12766$; p-valor < 0.0001). Esse dado se relaciona à realização de atividades laborais e de lazer executadas por pessoas dessa faixa etária, que aumenta a exposição do vetor (FELIZ *et al.*, 2011; ALENCAR *et al.*, 2018). É considerada uma doença ocupacional também, pois está ligada a atividades laborais e tem como consequência a

diminuição do desempenho social e econômico dos indivíduos acometidos (MIRANDA *et al.*, 2011).

Tabela 2 – Perfil demográfico de leishmaniose tegumentar americana no estado do Paraná no período de 2001 a 2017.

Fator	Nível	Nº Casos	Frequência (%)	p-valor
Zona de residência	Urbana	4820	59,02	< 0,0001
	Rural	3267	40,00	
	Semiurbana	80	0,98	
Faixa Etária	< 1 Ano	51	0,60	< 0,0001
	01-04	127	1,50	
	05-09	295	3,48	
	10-14	370	4,37	
	15-19	468	5,53	
	20-39	2709	31,99	
	40-59	2784	32,88	
	60-64	541	6,39	
	65-69	481	5,68	
	70-79	491	5,80	
	> 80	148	1,75	
Escolaridade	Analfabeto	820	11,48	< 0,0001
	4ª série inc.	1546	21,65	
	4ª série com.	2135	29,89	
	8ª série inc.	1232	17,25	
	Ens. Fund. com.	503	7,04	
	Ens. méd. inc.	265	3,71	
	Ens. méd. com.	461	6,45	
	Ens. sup. inc.	56	0,78	
	Ens. sup. com.	124	1,74	
Raça	Branca	5428	79,48	< 0,0001
	Parda	976	14,29	
	Preta	328	4,80	
	Amarela	62	0,91	
	Indígena	35	0,51	
Sexo	Masculino	5931	70,11	< 0,0001
	Feminino	2528	29,89	

Fonte: Elaborado pela autora.

Ao analisar a frequência de casos considerando a escolaridade do paciente, verificaram-se diferenças significativas entre os casos em relação ao nível de escolaridade ($\chi^2 = 5072.4$; p-valor < 0.0001), sendo que as pessoas que possuem o ensino até a 4ª série completa são as mais afetadas, seguidas por pessoas com a 4ª série incompleta e 8ª série incompleta. Em um estudo no estado do Maranhão,

realizado entre 2015 e 2017, também a baixa escolaridade foi um fator relevante, considerando que, em 58,3% dos casos, os indivíduos tinham baixa escolaridade e a faixa etária mais acometida foi a de 20 a 59 anos (ALENCAR *et al.*, 2018). Isso demonstra que as pessoas mais acometidas são pessoas de baixo nível socioeconômico, tendo uma associação inversa com a doença (SILVA; MUNIZ, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2016; PEDROSA, 2007).

A frequência de casos por raça declarada foi significativamente diferente ($\chi^2 = 15399$; p-valor < 0.0001), sendo pessoas declaradas "brancas" as mais afetadas. Isso se dá pelo fato que a região paranaense ter sido colonizada por etnias principalmente espanhola, portuguesa, italiana, alemã, polonesa, entre outros. No Paraná, 70,0% se declaram brancos (IBGE, 2010).

Levando em consideração o sexo dos pacientes, o sexo masculino apresentou o maior número de casos ($\chi^2 = 1369$; p-valor < 0.0001). Pesquisadores do estado do Maranhão encontraram a frequência de 71,3% de pessoas do sexo masculino entre os acometidos (ALENCAR *et al.*, 2018). Também está de acordo com o encontrado por outros autores aos estudar outras regiões do país (OLIVEIRA *et al.*, 2016; MONTEIRO *et al.*, 2009; CONDINO *et al.*, 2008; CAMARGO-NEVES *et al.*, 2003).

Tabela 3 – Frequência de casos de LTA com relação origem de infecção entre 2001 – 2017.

Fator	Nível	Nº Casos	Frequência (%)	p-valor
Origem (município)	Autóctone	5055	78,55	< 0,0001
	Alóctone	1380	21,45	
Origem (UF)	Autóctone	7038	93,78	< 0,0001
	Alóctone	467	6,22	
Origem da infecção por outros estados	MT	197	42,73	< 0,0001
	MS	58	12,59	
	SP	44	9,54	
	PA	40	8,68	
	RO	40	8,68	
	MG	16	3,47	
	SC	15	3,25	
	AM	13	2,81	
	BA	7	1,52	
	MA	7	1,52	
	RS	7	1,52	
	AC	3	0,65	
TO	3	0,65		

GO	2	0,43
PE	2	0,43
RR	2	0,43
AL	1	0,22
AP	1	0,22
CE	1	0,22
ES	1	0,22
PB	1	0,22

Fonte: Elaborado pela autora.

Ao avaliar a frequência de casos autóctones e alóctones, considerando municípios, foi possível verificar que as frequências de casos autóctones foram significativamente maiores que os casos alóctones ($\chi^2 = 2098.8$; p-valor < 0.0001). Isto está de acordo com outros estudos realizados no estado, que também sugerem autoctonia (MONTEIRO *et al.*, 2009; LIMA *et al.*, 2002). No Brasil, houve uma expansão geográfica da LTA nos anos 1980. Na época, apenas 19 estados tinham casos autóctones e já nos anos 2000 existia autoctonia em todos os estados do país (BRASIL, 2017). Nos últimos anos, houve um crescimento de casos autóctones após devastação de florestas como, por exemplo, na região amazônica, onde os principais contaminados são trabalhadores ligados ao desmatamento e extrativismo e ao início de monoculturas, em que há uma contribuição para a multiplicação e sobrevivência do vetor (ARRAES *et al.*, 2008).

Sobre a frequência de alóctones do Paraná, considerando as demais unidades federativas do Brasil, foi possível verificar que as frequências de casos diferem entre os estados ($\chi^2 = 1700$; p-valor < 0.0001), com mais casos provenientes dos estados do Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rondônia e Pará. Não foram encontrados estudos que demonstrassem as regiões onde as pessoas foram contaminadas, porém, os casos alóctones são em grande maioria.

Verificou-se uma maior frequência significativa de casos novos que recidivos ($\chi^2 = 6296.6$; p-valor < 0.0001). Também está de acordo com o encontrado por outros autores aos estudar outras regiões do país (OLIVEIRA *et al.*, 2016; MONTEIRO *et al.*, 2009; CONDINO *et al.*, 2008; CAMARGO-NEVES *et al.*, 2003).

Com relação às manifestações clínicas, a doença pode se apresentar como cutânea, mucosa e mucocutânea. A frequência de casos de leishmaniose tegumentar americana do tipo cutânea foi significativamente maior que a do tipo mucosa ($\chi^2 = 4889.2$; p-valor < 0.0001). Há uma estimativa de que até 5% das manifestações cutâneas desenvolvam lesão mucosa (NUNES *et al.*, 2011). Portanto,

o valor encontrado é semelhante ao encontrado em outros estados do país (NASSER *et al.*, 2009; CURTI *et al.*, 2009).

A grande parte dos casos teve um diagnóstico laboratorial do que epidemiológica ($\chi^2 = 3426.3$; p-valor < 0.0001). Outros estudos demonstram essas características e isso mostra que o serviço de saúde do estado do Paraná tem um diagnóstico sensível com vista aos agravos (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Levando em consideração a evolução dos casos diagnosticados, a maior frequência dos casos resultou em cura dos pacientes ($\chi^2 = 28966$; p-valor < 0.0001). A frequência de recidivas foi de 6,56%, sendo um índice baixo. No município de Jussara-PR, foi de 7,8%; em municípios da Bahia e em Belo Horizonte, 9,2% e 10,1%, respectivamente. Estudos mostram que o atraso na procura de assistência e demora no início do tratamento aumentam o número de recidivas, desta forma, verifica-se que o estado do Paraná tem uma assistência melhor do que outros estados do Brasil (OLIVEIRA *et al.*, 2016; PASSOS *et al.*, 2001).

Tabela 4 – Perfil clínico dos casos de leishmaniose tegumentar americana no estado do Paraná no período de 2001 a 2017.

Fator	Nível	Nº Casos	Frequência (%)	p-valor
Incidência do caso	Novo	7756	94,97	< 0,0001
	Recidiva	536	6,56	
Tipo	Cutânea	7277	86,44	< 0,0001
	Mucosa	1142	13,56	
Diagnostico clinico	Laboratorial	6782	82,23	< 0,0001
	Epidemiológico	1466	17,77	
Evolução do caso	Cura	6575	91,43	< 0,0001
	Abandono	263	3,66	
	Óbito por LTA	52	0,72	
	Óbito outra causa	70	0,97	
	Transferência	134	1,86	

Fonte: Elaborado pela autora.

5.2 DISTRIBUIÇÃO DE CASOS

No estado do Paraná, no período de 2001 a 2017, foram confirmados 8444 casos de LTA, sendo que a ocorrência de LTA no Paraná diminuiu significativamente do período de 2001 a 2017 ($F_{16,15} = 22,061$; p-valor= 0,0002865). Os anos com

maiores quantidades de casos foram 2002, 2003 e 2015, respectivamente, sendo considerado um período epidêmico no estado (Figura 9).

No estado do Paraná, a distribuição geográfica da doença é ampla e irregular (Figura 10), com concentração de casos em municípios do norte e oeste desse estado, em áreas que sofreram intensa exploração humana. A ocorrência de casos no Paraná se dá, preferencialmente, no norte do estado nos municípios banhados pelo rio Paranapanema e rio Pirapó e, ao sul, abrangendo os municípios próximos à bacia do rio Ivaí. Isso tem relação com áreas de mata nativa modificada e pequenas florestas ciliares, em que se encontra elevada frequência de flebotomíneos. Verifica-se, também, no Brasil, o aumento de casos nas regiões de fronteiras com outros países (MONTEIRO *et al.*, 2009; LIMA *et al.*, 2002, OPAS, 2017).

O aumento da presença do vetor nas cidades com áreas verdes urbanas também é um fator para o acometimento da doença, porém, a busca pelo lazer em áreas com casos endêmicos pode ser outro fator favorável para o aumento de casos de LTA (MONTEIRO *et al.*, 2009; TEODORO, 2006).

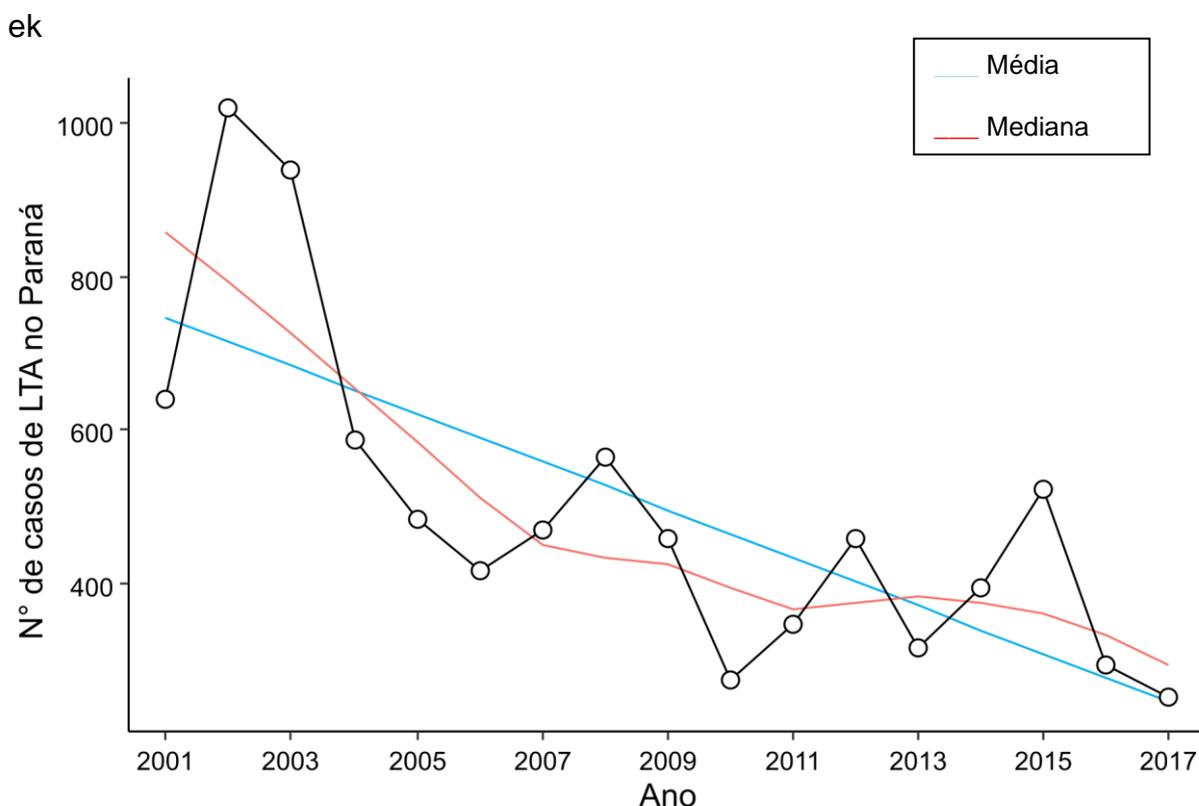


Figura 9 – Distribuição dos casos da leishmaniose tegumentar americana no Paraná no período de 2001 a 2017

Fonte:elaborado pela autora

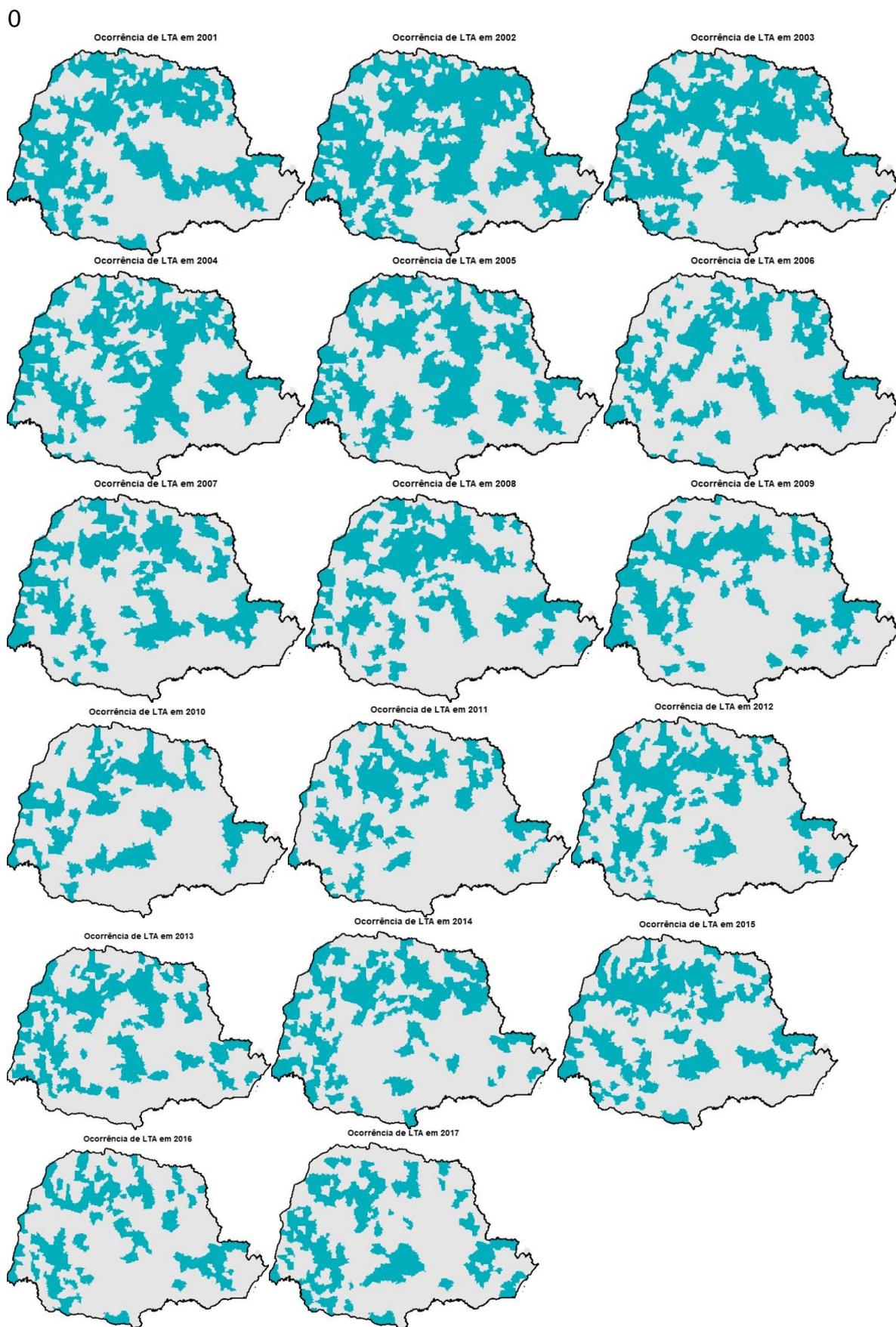


Figura 10 Distribuição geográfica da ocorrência de leishmaniose tegumentar americana entre 2001 a 2017

Fonte: elaborado pela autora

5.3 FREQUÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES NAS REGIONAIS DE SAÚDE DO PARANÁ

Na Figura 11, verificou-se que as Regionais de Saúde (RS) com maior número de notificação são, respectivamente, as das regiões de Maringá, Cianorte, Londrina, Curitiba e Campo Mourão.

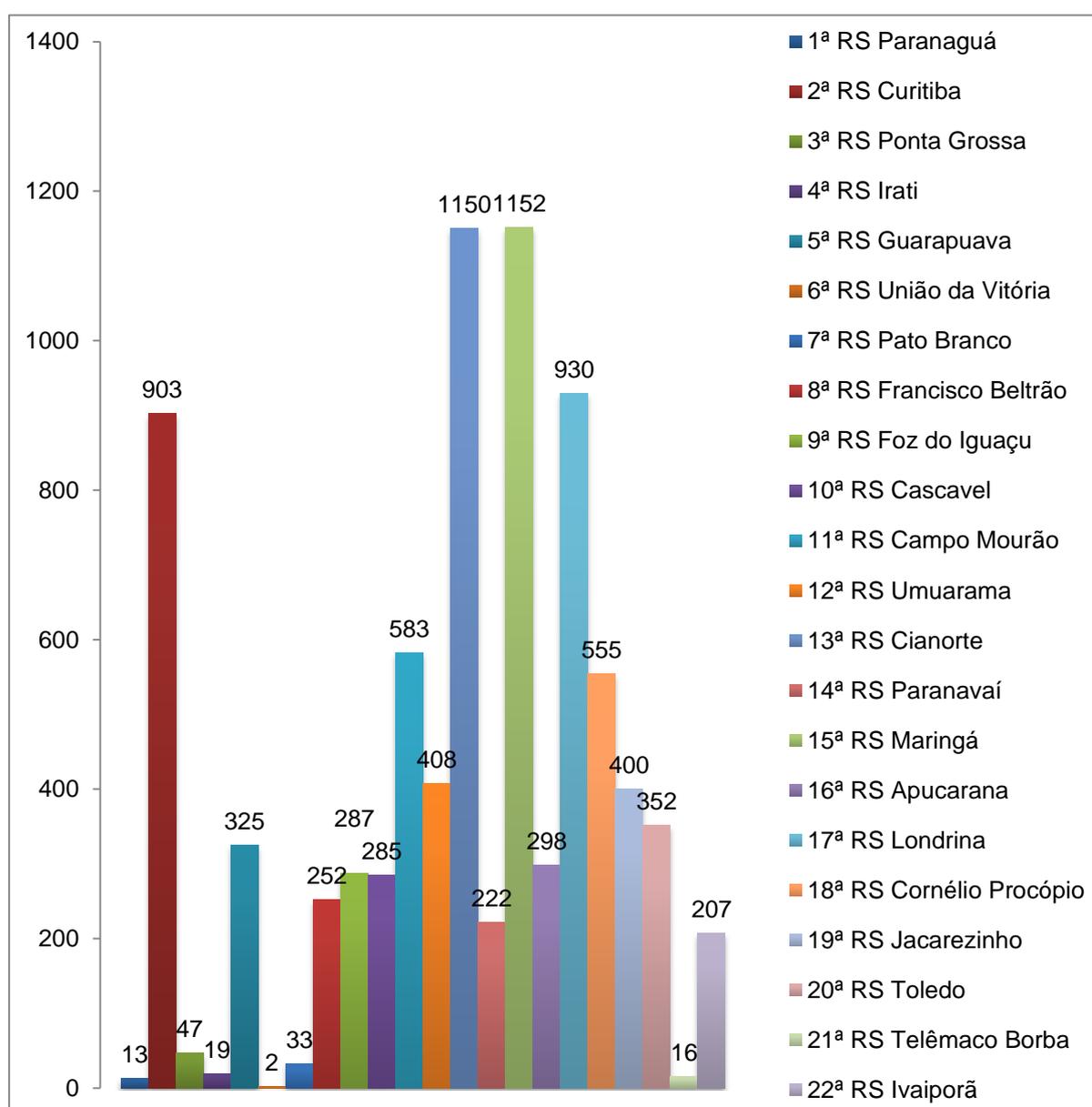


Figura 11 Número de notificações de LTA nas Regionais de Saúde do Paraná entre 2001 e 2017.

Fonte: Elaborado pela autora

5.4 CANAL ENDÊMICO

Em relação à avaliação da representação gráfica do canal endêmico, no período de 2001 a 2006, não foi possível realizar o canal endêmico devido à falta de dados dos meses em que os casos foram notificados, portanto, foi realizado só a partir do ano de 2007, em que esses dados começaram a ser analisados.

Com relação à zona de êxito de controle da doença, está representada abaixo do 1º quartil do número de casos (em azul), e a zona de segurança de controle da doença é localizada entre o 1º quartil e a mediana (em verde). O ano de 2017 foi o que apresentou o maior número de meses na zona de êxito, enquanto, 2011 foi o ano que mais apresentou meses na zona de segurança. A zona de alarme de frequência da doença é representada pelos valores entre a mediana e o 3º quartil (em laranja). Foi possível observar que o ano de 2012 apresentou 6 meses nesta zona. A zona de surto ou epidemia é representada pelos valores acima do 3º quartil (em vermelho). O ano de 2008 apresentou o maior número de meses na zona de surto, ao total de 9 meses (Quadro 1; Figura 12).

Quadro 1 – Número de casos de leishmaniose tegumentar americana, no estado do Paraná, no período de 2007 a 2017, distribuídos por mês.

Ano	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
2007	35	47	60	37	37	33	36	61	30	48	36	23
2008	39	34	35	43	38	57	68	63	66	45	50	34
2009	42	34	46	38	29	38	72	46	39	24	18	19
2010	19	25	35	15	19	14	25	29	25	23	25	20
2011	18	36	32	25	26	28	32	35	27	29	40	29
2012	25	38	46	31	44	42	52	55	28	27	32	25
2013	40	30	25	20	23	28	30	26	35	24	19	16
2014	33	23	21	29	40	48	42	41	37	29	25	30
2015	31	41	55	29	33	36	54	61	51	40	47	44
2016	47	27	31	24	10	24	25	23	18	11	26	18
2017	24	19	13	14	18	20	37	22	21	20	16	11

Zonas de risco: ■ Zona epidêmica ■ Zona de alarme ■ Zona de segurança ■ Zona de êxito

Fonte: Elaborado pela autora

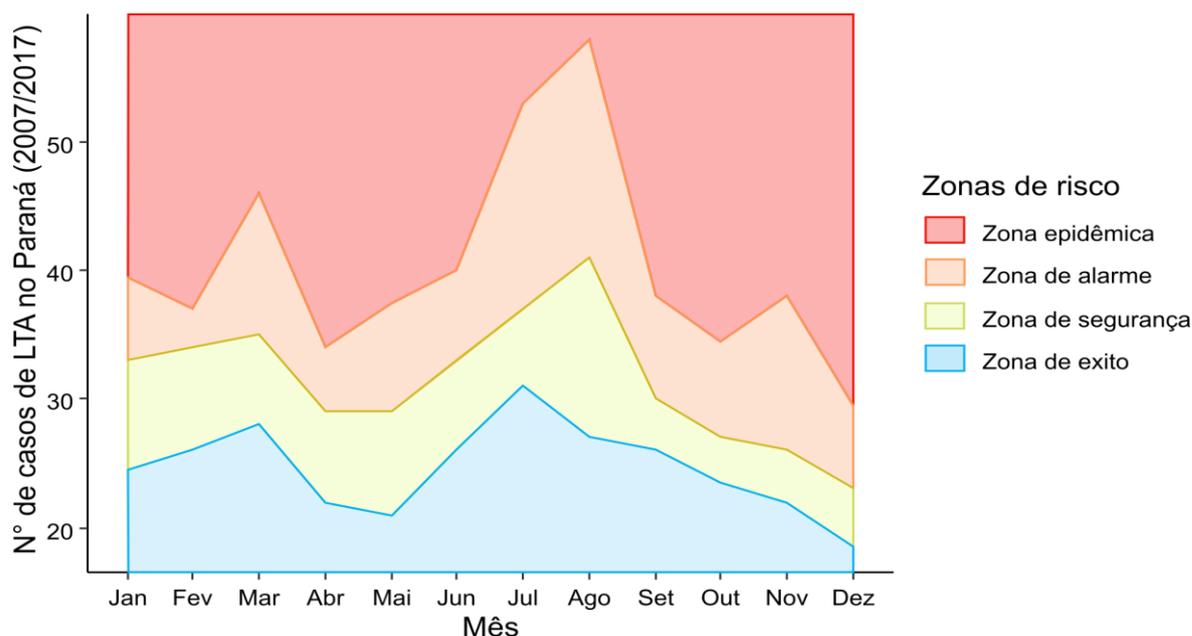


Figura 12 – Canal endêmico dos casos de leishmaniose tegumentar americana no estado do Paraná, no período de 2007 a 2017, por mês.
Fonte: Elaborado pela autora

5.5 FATORES QUE INFLUENCIAM A PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA DE LTA

Como doença reemergente, a leishmaniose é uma das enfermidades tropicais mais negligenciadas pelas grandes indústrias farmacêuticas, isso se explica por elas atingirem majoritariamente as populações menos favorecidas. Portanto, o risco para infecção por LTA aumenta significativamente quando existe um ou mais fatores socioeconômicos envolvidos, condições econômicas, além de condições ambientais (MACHADO-COELHO, 2005).

Ao avaliar se fatores climáticos, sociais e demográficos afetam a probabilidade de ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar americana (LTA), verificou-se o efeito significativo das seguintes variáveis ($p < 0.05$): população residente no município, temperatura média anual do município, índice de desenvolvimento humano do município, área territorial do município e oscilação do *El Niño sul* (ONI; Tabela 5, Figuras 13, 14 e 15). Todas essas variáveis foram relacionadas positivamente com a probabilidade de ocorrência de LTA.

Tabela 5 – Parâmetros do modelo linear generalizado com efeitos mistos para avaliação da relação entre probabilidade de ocorrência de LTA (y) e demais variáveis preditoras (x)

Variável	GL	AIC	LRT	R ²	p-valor
População residente	1	8048.262	246.012	0.387457	<0.0001*
Temperatura média anual	1	7945.34	143.09	0.060223	<0.0001*
Índice de desenvolvimento humano (IDH)	1	7816.049	13.79931	0.07983	0.000203*
Área territorial do município	1	7814.342	12.09196	0.035253	0.000506*
Oscilação do <i>El Niño sul</i> (ONIS)	1	7806.264	4.014484	0.030629	0.045111*
Precipitação média anual	1	7803.45	1.200092	0.046384	0.273303
Renda per capita média	1	7803.297	1.046584	0.03063	0.306295

* Valor de p significativo.

GL: graus de liberdade. AIC: Critério de Informação de Akaike; LRT: Teste de Razão de Verossimilhança; R²: Coeficiente de determinação.

Fonte: Elaborado pela autora

Com relação às variáveis socioeconômicas, um estudo que analisa os dados de leishmaniose do SINAN, em 2005, com estados com menor IDH no ano da pesquisa, demonstrou que o IDH e a incidência da doença têm correlação positiva (AMARO *et al.*, 2016). Outro autor cita que existe relação direta entre a prevalência dessa doença e o IDH, há alta prevalência no Brasil e a maioria ocorre em regiões pobres, principalmente no Norte e no Noroeste do país (SOUZA, 2015).

Já com relação às variáveis ligadas aos fatores climáticos, temperatura média anual e ONIS, por meio de um estudo realizado em Manaus, foi observado que o aumento dos números de casos de LTA ocorre entre o final do ano e início do período chuvoso. Isto é justificado pelo aumento da densidade dos vetores nas bases das árvores. Assim, as variações de incidência da leishmaniose poderiam ser influenciadas por fatores geográficos e climáticos, responsáveis pelas flutuações nas populações dos vetores (SILVA; LATORRE; GALATI, 2010).

Vários estudos associam o fenômeno do *El Niño*, que regula o regime de chuvas e temperaturas, com a reprodução dos vetores que, em grande número, tem a transmissão facilitada e os casos aumentam. O ONIS é o exemplo mais conhecido de variabilidade natural, mudando temperatura do mar no Oceano Pacífico e mudanças na pressão atmosférica na bacia do Pacífico. Os eventos acontecem em intervalos de 2 a 7 anos. Há grandes evidências que o ONIS está associado a um risco elevado de certas doenças transmitidas por vetores em áreas geográficas específicas. Estudos confirmam que a malária sofre grande influência deste fenômeno, porém, são sugeridas em relação às epidemias de outras doenças

transmitidas por mosquitos e roedores. (WHO, 2000; KOVATS, 2000; SILVA *et al.*, 2010).

Um aumento na temperatura tem um impacto sobre os ciclos de vida de vetores e parasitas da leishmaniose. Em um teste de cultura com *Leishmania braziliensis*, um aumento significativo na infectividade foi observado quando os promastigotas foram transferidos de 26° C para 34° C, e eles mudaram morfológicamente para se assemelharem a amastigotas intracelulares (ALTAMIRANDA-SAAVEDRA *et al.*, 2020).

A probabilidade de ocorrência de novos casos pode ser reduzida em certos períodos durante os episódios de *La Niña*, especialmente quando ocorrem chuvas intensas que dificultam o acesso a áreas remotas e silvestres por madeireiros e outros grupos de pessoas que podem estar ocupacionalmente expostos à doença. (ALTAMIRANDA-SAAVEDRA *et al.*, 2020).

Estudos têm demonstrado que as principais consequências do *El Niño* no semiárido estão relacionadas às secas, que além de originar baixa produtividade na agricultura e pecuária, causando escassez de alimento, têm efeitos mais insidiosos e indiretos na saúde, como determinante de fenômenos sociodemográficos e culturais. Considera-se que os surtos de LTA podem ser originados da consequência dos episódios do *El Niño*, mas não é o único fator, pois o surgimento e manutenção da doença dependem também da ocorrência de outros fenômenos inerentes ao ambiente e aos seres humanos e suas atividades (REBÊLO, 2008).

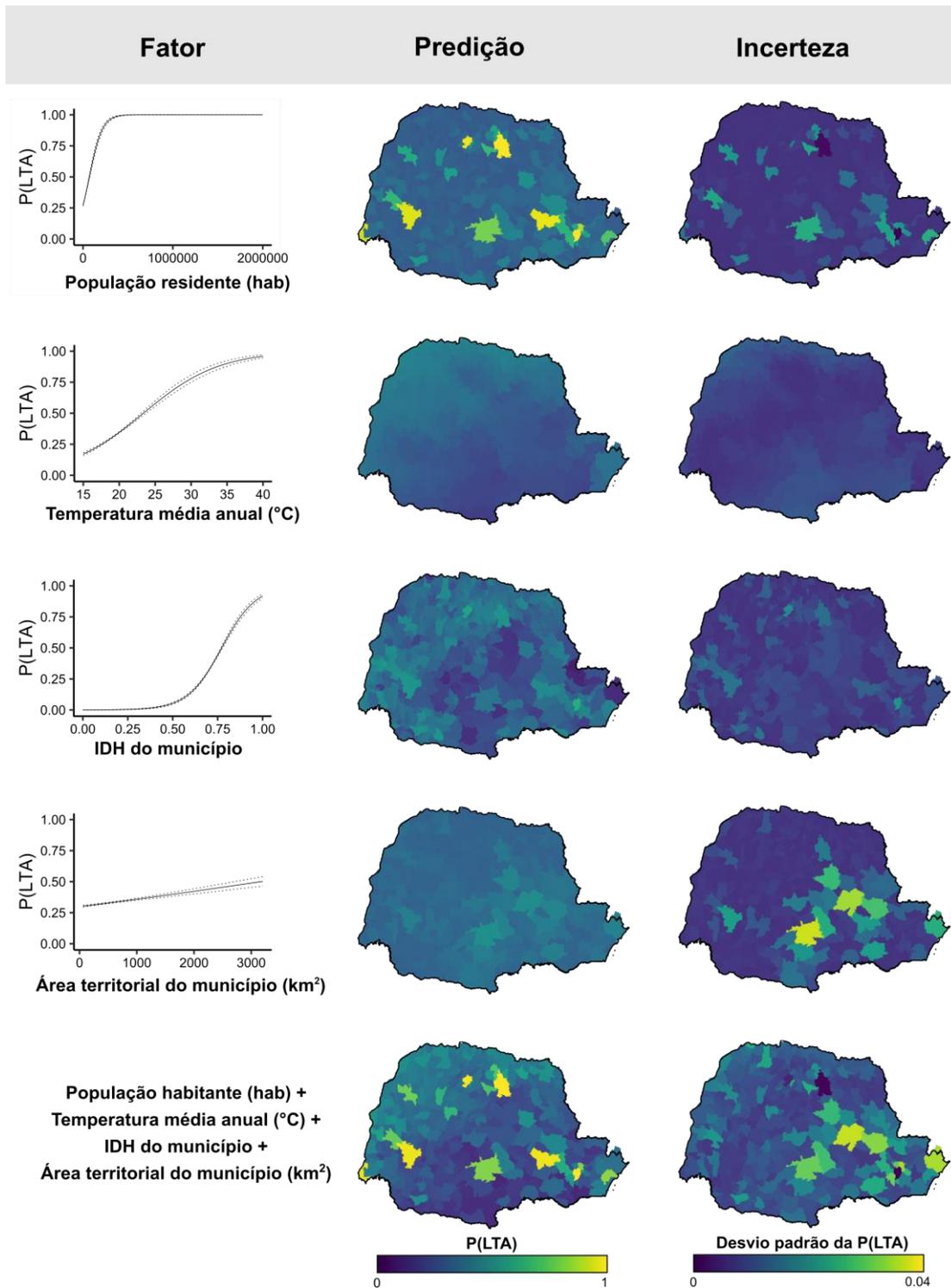


Figura 13 – Efeito de população residente no município, temperatura média anual do município, índice de desenvolvimento humano do município, área territorial do município e oscilação do *El Niño* sul sobre a probabilidade de ocorrência de LTA-P(LTA), no estado do Paraná, com base nos casos registrado durante o período de 2001 a 2017.

Fonte: elaborado pela autora

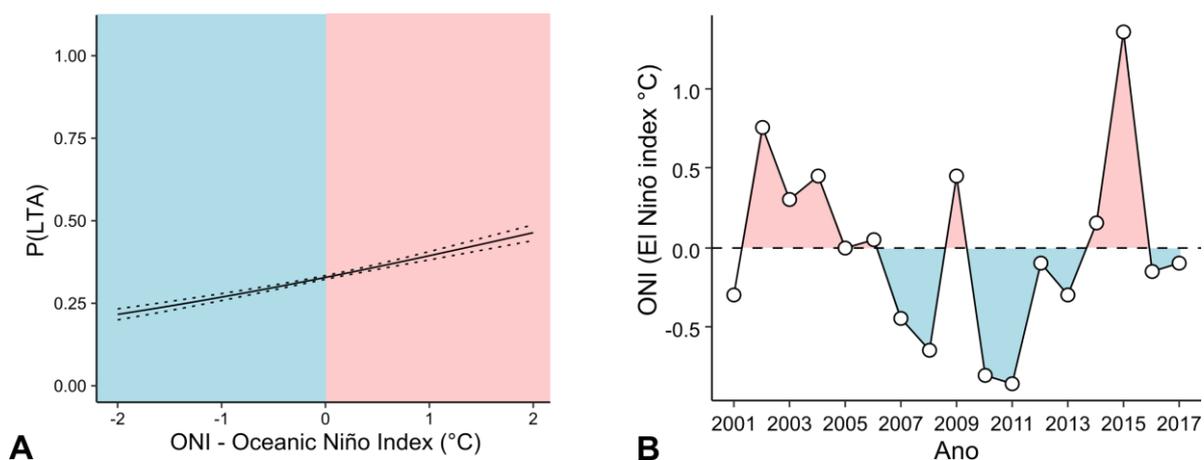


Figura 14 – Efeito de população residente no município, temperatura média anual do município, índice de desenvolvimento humano do município, área territorial do município e oscilação do El Niño sul sobre a probabilidade de ocorrência de LTA-P(LTA) no estado do Paraná com base nos casos registrado durante o período de 2001 a 2017.

Fonte: elaborado pela autora

Desta forma, os resultados apresentados aqui fornecem evidência de que existe relação entre o *El Niño* e a LTA. Ainda verificamos que em anos onde há presença do ONIS, em que a temperatura aumenta, em até 1°C, ocorreu o maior número de casos de leishmaniose. Este dado pode ajudar a prever riscos de epidemia no estado, prevenindo melhorias na saúde pública, vigilância ativa de doenças e controle de vetores, reduzindo a transmissão.

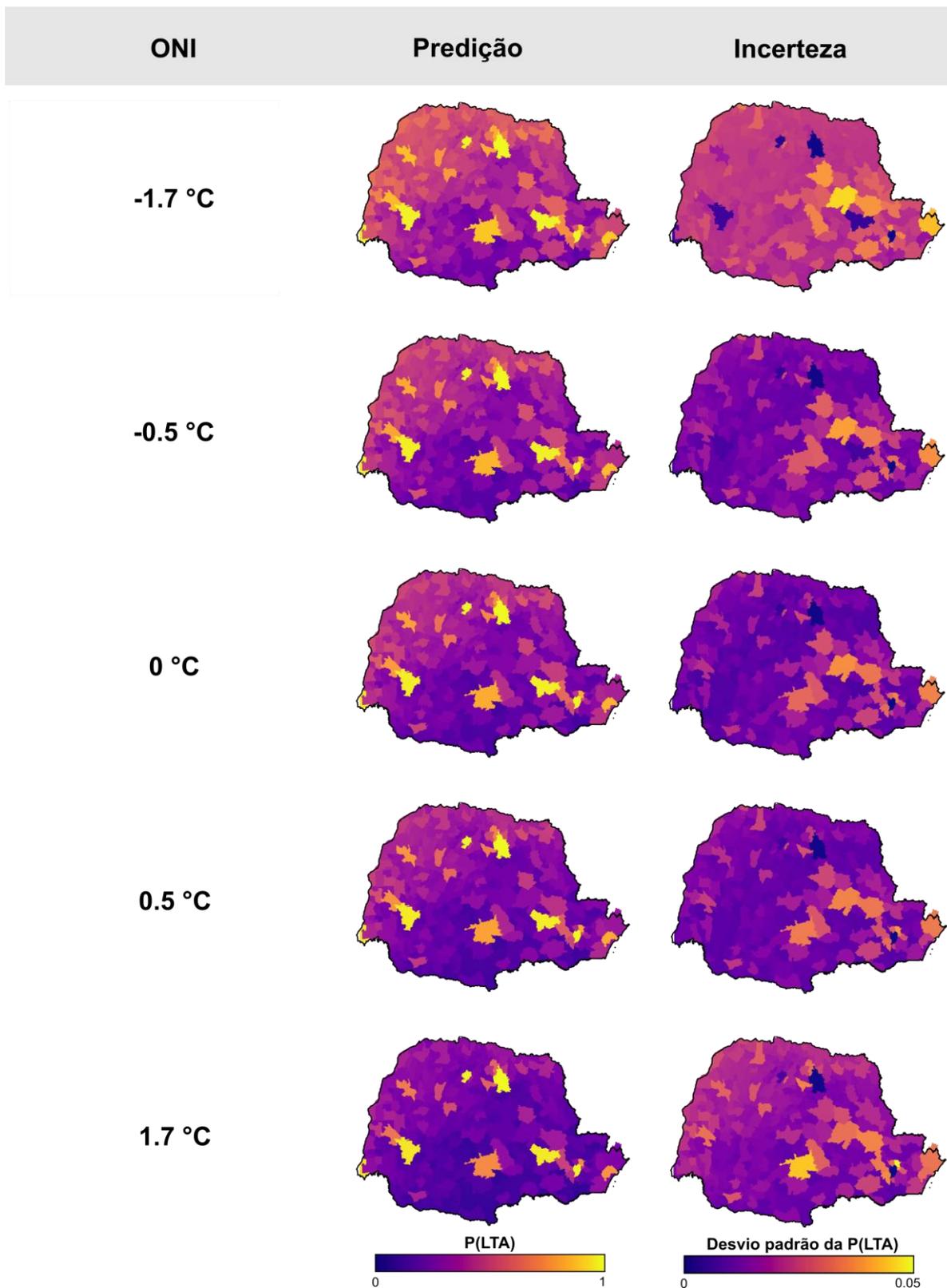


Figura 15 – Efeito da oscilação do *El Niño* sul (ONI) sobre a probabilidade de ocorrência de LTA-P(LTA), no estado do Paraná, com base nos casos registrado durante o período de 2001 a 2017.

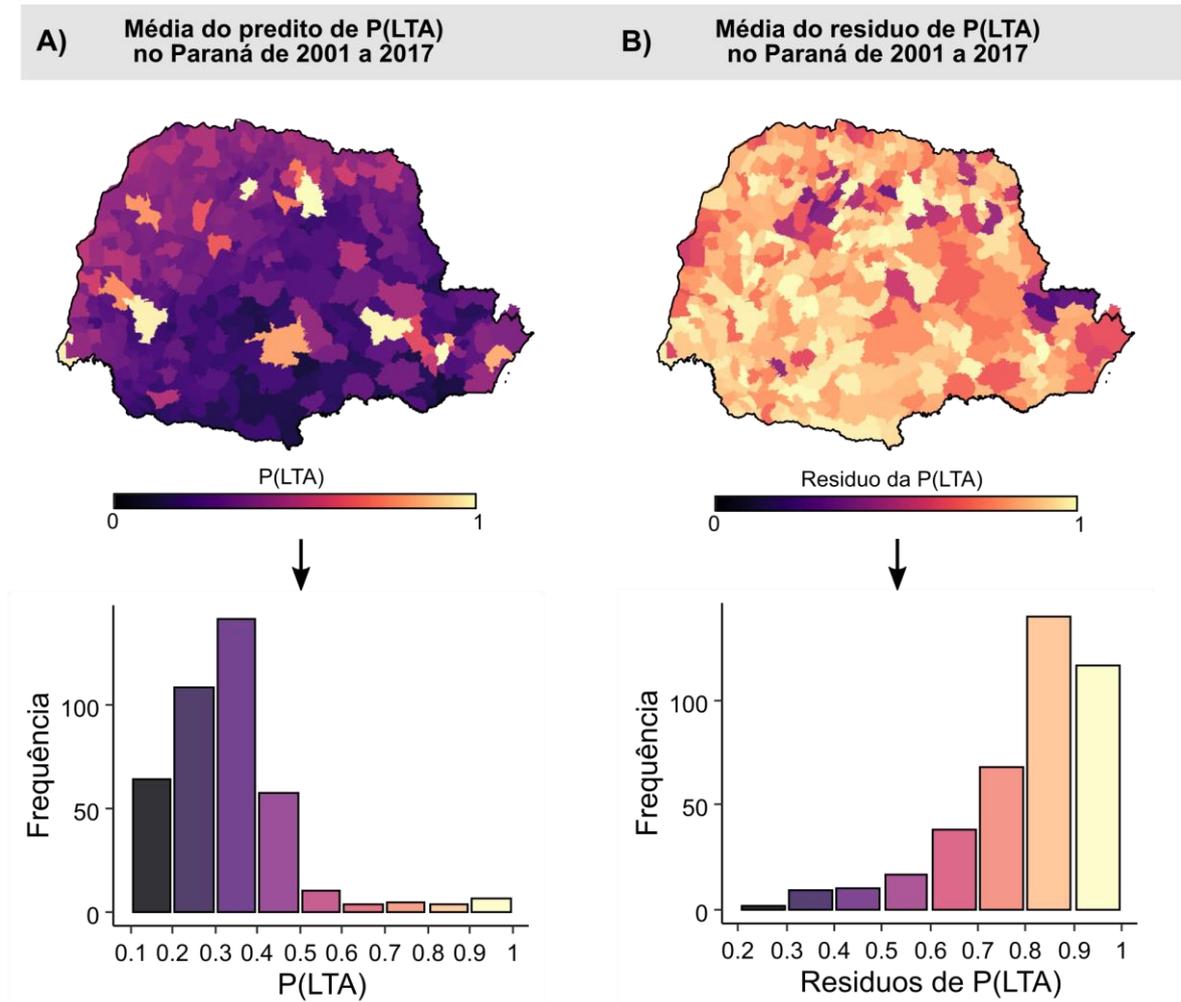
Fonte: elaborado pela autora.

5.6 AVALIAÇÃO DO MODELO PREDITIVO

Ao calcular a média da probabilidade de ocorrência de LTA para o período de 2001 a 2017, verificou-se que 373 municípios (93.48%) apresentam uma probabilidade de <0.5 , sendo apenas 6 (1.5%) tiveram a probabilidade de ocorrência de LTA igual a 1 (Figura 4.A). Com relação à média dos resíduos de probabilidade de ocorrência de LTA para o período de 2001 a 2017, foi possível observar que 325 municípios (81.45%) tiveram resíduos >0.6 , enquanto apenas 1 município (0.25%) teve valores <0.2 (Figura 4.B) indicando que a variação ao longo do tempo é relativamente grande.

Ao avaliar qual o melhor limiar de corte para a média da probabilidade de ocorrência de LTA para o período de 2001 a 2017, a probabilidade de 0,21 foi o melhor limiar de corte com AUC de 0,7486 (Figura 17.A-B). Dessa forma, valores de média da probabilidade de ocorrência de LTA $\geq 0,21$ foram convertidos em 1 (presença de LTA) e valores $<0,21$ em zero (ausência de LTA; Figura 17.C-D). Assim, nosso modelo preditivo em um limiar de corte de 0,21 de probabilidade média de ocorrência de LTA acertou 83,63% das predições, errando 16,04% (Figura 17.E). Destes, os percentuais dos parâmetros de sensibilidade e especificidade foram: verdadeiro positivo (76,69%); verdadeiro negativo (7,27%); falso positivo (11,78%); e falso negativo (4,26%; Figura 17.F).

Desta forma, podemos avaliar que o modelo preditivo proposto no estudo teve um resultado significativo, dando credibilidade ao modelo estatístico proposto.



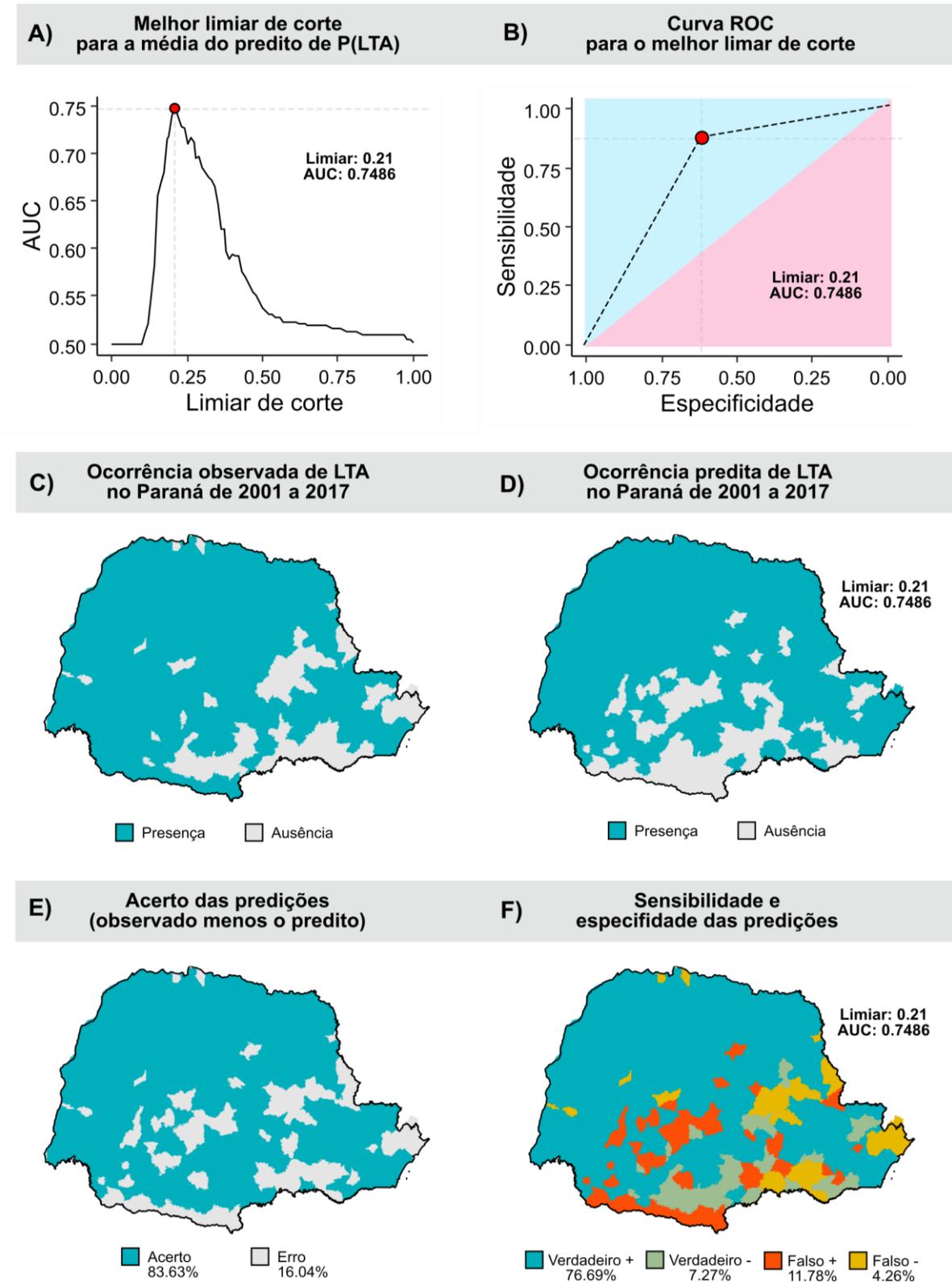


Figura 17 – Ajuste do melhor limiar de corte e predições de ocorrência de leishmaniose tegumentar americana com base neste limiar para o estado do Paraná, com base no período de 2001-2017. A) Relação entre AUC e limiar de corte, B) Curva ROC para o melhor limiar de corte; C) Ocorrência observada de LTA entre 2001 e 2017 no Paraná; D) Ocorrência predita de LTA entre 2001 e 2017 no Paraná com base no melhor limiar de corte; E) Acertos e erros da ocorrência predita; F) Parâmetros de sensibilidade e especificidade da ocorrência predita

Fonte: elaborado pela autora

CONCLUSÃO

- No período compreendido de 2001 a 2017, foram notificados 8444 casos de leishmaniose tegumentar americana no estado do Paraná.

- O perfil epidemiológico das notificações ocorreu na população com residência na zona urbana, com maior quantidade em indivíduos de 20 a 59 anos, com nível de escolaridade baixa, raça declarada branca e sexo masculino. Os casos de LTA foram, predominantemente, autóctones, tanto para o município de residência quanto para o estado. A maioria era de novos casos e as lesões cutâneas são as com maior ocorrência. O diagnóstico com maior ocorrência é o laboratorial e 90% dos casos evoluíram para cura.

- As regiões endêmicas são quase totalmente distribuídas pelo estado e estão concentradas no norte, oeste e leste do estado do Paraná.

- As regionais de saúde com maior número de notificação foram as regiões de Maringá, Cianorte, Londrina, Curitiba e Campo Mourão.

- O conhecimento dos aspectos culturais, sociais, educacionais, econômicos e de percepção de saúde de uma população são de suma importância para que as ações de controle de patologias auxiliem, diminuindo a expansão da leishmaniose.

- Na construção do canal endêmico, verificamos que o ano em que ocorreu epidemia foi em 2008; em 2012, estava em zona de alarme; em 2011, ano em êxito; e o ano com menor número de casos foi 2017.

- Os fatores climáticos (temperatura média anual e *El Niño*), sociais (IDH) e demográficos (população e área territorial do município), afetam a probabilidade de ocorrência de casos de LTA no Paraná. Observou-se que além dos determinantes socioeconômicos e ambientais, tornarem-se multiplicadores dos casos de LTA, ela não existe sem a presença de sua tríade epidemiológica: um ambiente propício para proliferação do vetor, reservatórios capazes de sustentarem a transmissão e uma população sensível.

- O modelo preditivo construído com base em variáveis significativas que influenciam a ocorrência de LTA foi significativo, mostrando que o estudo tem credibilidade.

- Os mapas preditivos de probabilidade de ocorrência de LTA com base nas variáveis significativas mostraram um alto índice de predição de verdadeiros positivos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, B. F. P.; FIGUEIREDO, I. A. Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Maranhão no período de 2015 a 2017. *Revista. Investigação, Biomédica*. São Luís, v.10 n.3:p. 243-250, 2018

ALMEIDA, O. L. S.; SANTOS, J. B. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *In: Anuário Brasileiro de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 86, n. 3, p. 497-506, 2011.

ALTAMIRANDA-SAAVEDRA, M.; GUTIÉRREZ J.D.; ARAQUE, A.; VALENCIA-MAZO, J.D.; GUTIÉRREZ, R.; *et al.* Effect of El Niño Southern Oscillation cycle on the potential distribution of cutaneous leishmaniasis vector species in Colombia. **PLOS Neglected Tropical Diseases** 14(5): e0008324, 2020.

AMARO, Ana Ydelplynya Guimarães. Situação Epidemiológica da leishmaniose visceral humana e da infecção canina na zona urbana de Araguaína-TO, 2007 a 2014. 2016.

AMEEN, M. Cutaneous leishmaniasis: advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics. *Clinical and experimental dermatology*, v. 35, n. 7, p. 699-705, 2010.

ANDRADE, T.A.S.; SOARES, F.C.S.; RAMOS, J.V.A.; FAUSTINO, M.A.G. Perfil epidemiológico dos casos notificados de leishmaniose tegumentar americana no município de Igarassu (PE), no período de 2008 a 2010. *In: Scire Salutes*. Aquibadã, v.2, n.2, p. 5-14, 2012.

ARRAES, S. M. A. A. *et al.* Leishmaniose tegumentar americana em municípios da região noroeste do estado do Paraná: utilização de sensoriamento remoto para análise do tipo de vegetação e os locais de ocorrência da doença. *In: Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 41, n. 6, p. 642-647, 2008.

BASANO, S.A.; CAMARGO, L.M.A. Leishmaniose Tegumentar Americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *In: Revista Brasileira de Epidemiologia*. v.7, n.3, 2004.

BATES, P. A.; ROGERS, M.E. New insights into the developmental biology and transmission mechanisms of *Leishmania*. *In: Curr Mol Med*. 2004;4(6):601-9, 2004.

BATISTA, F.M.A.; MACHADO, F.F.O.A.; SILVA, J.M.O.; MITTMAN, J.; BARJA, P.R.; SIMIONI, A.R. Leishmaniose: Perfil epidemiológico dos casos notificados no Estado do Piauí entre 2007 e 2011. *In: Revista - Univap*, v.20, n.7, jul, 2014.

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Doenças Negligenciadas: Estratégias do Ministério da Saúde do Brasil**, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**, Brasília, DF, 180p, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 1. ed. atual. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Série histórica de casos de doenças de notificação compulsória por doença (1980-2003)**. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/situacao_doencas/planilhas_doencas.htm. Acesso em: 04 ago. 2018.

CAMARGO-NEVES, V. L. F.; BRASIL, M. T. Leishmaniose Tegumentar Americana no estado de São Paulo: situação epidemiológica 2001 - 2002. *In: Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 36, supl. 2, p. 30-35, 2003.

CARDOSO, L.; LOPES, A.P.; SHERRY, K. *et al.* Low seroprevalence of *Leishmania infantum* infectious in cats from northern Portugal based on DAT and ELISA. *In: Vet. Parasitol.*, v.174, p.37-42, 2010.

CAVALCANTE, J. E. A; OLIVEIRA, M. F.; RIOS, A. A.; FREITAS, C. E. J. Prevalência da leishmaniose tegumentar americana no estado do Ceará no ano de 1991 e suas variações nos últimos dez anos. *In: Rev Bras Anál Clín* 1992; 24(4):121-123.

CHATZIS, M.K.; LEONTIDES, L.; ATHANASIOU, L.V. *et al.* Evaluation of indirect immunofluorescence antibody test and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of infection by *Leishmania infantum* in clinically normal and sick cats. *In: Exp. Parasitol.*, v.147, p.54-59, 2014.

CONDINO, M. L. F. **Estudo da ocorrência de leishmaniose tegumentar Americana no Litoral Norte Paulista, Brasil, 1993 a 2005** [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2007.

CONDINO, M. L. F. *et al.* Leishmaniose tegumentar americana no Litoral Norte Paulista, período 1993 a 2005. *In: Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 41, n. 6, p. 635-641, 2008.

COSTA, C. H.; NERY, W.G.L; COSTA D.L.; HOLANDA, T.A.; AGUIAR, G. B.; CARVALHO, A.S. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. *In: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v.43 n.4, p. 386-392, 2010.

CRUZ, C. F. R. **Leishmaniose tegumentar americana (LTA) no município de Bandeirantes - Paraná, entre 2000 e 2009**. 2010. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

CURTI, M.C.M ; SILVEIRA, T.G.V; ARRAES, S.M.A.A; BERTOLINI, D. ; ZANZARINI, P.D; VENZAZZI, E.A.S; FERNANDES, A.C.S; TEIXEIRA, J.J.V; LONARDONI, M.V.C. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana na região Noroeste do Estado do Paraná. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. ,V.30 N.1 P.:51-56, 2009.

DE-MENEZES, J. P.; SARAIVA, E. M.; ROCHA-AZEVEDO, B. The site of the bite: *Leishmania* interaction with macrophages, neutrophils and the extracellular matrix in the dermis. *In: Parasitology Vectors*. v.9, p. 264, 2016.

DOS-SANTOS, A. L.; CARVALHO-KELLY, L. F.; DICK, C. F.; MEYER-FERNANDES, J. R. Innate immunomodulation to trypanosomatid parasite infections. *In: Exp Parasitol*. v.167, p. 67-75, 2016.

FRANKE, C. R.; ZILLER, M.; STAUBACH, C.; LATIF, M. Impacto do El Niño / Oscilação Sul na leishmaniose visceral, Brasil. *In: Emerg Infect Dis*. 2002; 8 (9): 914-7.

FELIZ G.C, et al. Perfil epidemiológico de pacientes com leishmaniose tegumentar americana no município de Barbalha-CE. *In: Rev de Psicologia*. 2011;5(14):30-5.

FICK, S. E., and R. J. HIJMANS. 2017. WorldClim 2: new 1-km spatial resolution climate surfaces for global land areas. *In: Int. J. Climatol*. 37: 4302–4315.

GARRIDO, J.M.C.B.G. **Contribuição para o estudo da prevalência da infecção por *Leishmania infantum* em gatos domésticos e errantes nos distritos de Lisboa e Viseu**. 2012. 115f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, PT.

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

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. D. L. Leishmaniose tegumentar americana. *In: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, n. 1, p. 71-80, 2003.

GOTO, H.; LINDOSO, J. A. L. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *In: Expert review of anti-infective therapy*, v. 8, n. 4, p. 419-433, 2010.

GUEVARA, B. G. Aporte de la etnografía en el conocimiento de los códigos socioculturales de la leishmaniasis cutánea localizada en un programa de educación

para la salud, en Venezuela. *In: Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 23, supl. 1, p. S75-S83, 2007.

GYAPONG, J. O. et al. Integration of control of neglected tropical diseases into health-care systems: challenges and opportunities. *In: The Lancet*, [S.l.], v. 375, p. 160-165, jan. 2010.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico**, 2010.

IPARDES – INSTITUTO PARANAENSE DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICA E SOCIAL. 1995. Diagnóstico ambiental da APA de Guaraqueçaba. Curitiba: **IPARDES**. JUNIPER, T.; PARR, M., 2020

KARIMKHANI, C.; WANGA, V.; COFFENG, L. E.; NAGHAVI. P.; DELLAVALLE, R.P.; NAGHAVI, M. Global burden of cutaneous leishmaniasis: a cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *In: Lancet Infect Dis.* v.16, n.5, p. 584–591, 2016.

KOVATS, R.S. El Niño and human health. *Bull World Health Organ.* 2000;78(9):1127-1135, 2000.

LIMA, A. P. et al . Distribuição da leishmaniose tegumentar por imagens de sensoriamento remoto orbital, no Estado do Paraná, Brasil. *In: An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 77, n. 6, p. 681-692, 2002.

LIMA, E. B.; PORTO, C.; MOTTA, J. C. O.; SAMPAIO, R. N. R. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. *In: Anuário Brasileiro de Dermatologia*. Rio de Janeiro, v. 82 n. 1, p. 11-24, 2007.

LONARDONI, M. V. C; et al. Leishmaniose tegumentar americana humana e canina no Município de Mariluz, Estado do Paraná, Brasil. *In: Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 22, n.12, p. 2713-2716, 2006.

MAGILL, A.J. Epidemiology of leishmaniasis. *In: Dermatol. Clin.*, v. 13, p. 5055-5023, 1995.

MASINA, S.; GICHERU, M. M.; DEMOTZ, S. O.; FASEL, N. J. Protection against cutaneous leishmaniasis in outbred vervet monkeys using a recombinant histone antigen. *In: Journal of Infectiology Diseases.* V. 188 p.1250-1257, 2003.

MELBY, P. C. Vaccination against cutaneous leishmaniasis: current status. *In: American Journal of Clinical Dermatology.* v. 3, p. 557-570, 2002.

MIRANDA, T. M.; MALAQUIAS, L. C. C.; ESCALDA, P. M. F, RAMALHO, K. C.; COURA-VITAL, W.; SILVA, A. R. Estudo descritivo sobre a leishmaniose tegumentar americana na área urbana do Município de Governador Valadares, Estado de Minas

Gerais, Brasil. *In: Revista Pan-Amazônica de Saúde*, Ananindeua, v. 2, n. 1, p. 27-35, 2011.

MITRA, A.; MAWSON, A. Neglected Tropical Diseases: Epidemiology and Global Burden. *In: Trop Med Infect Dis*. v.2, n. 3, p. 36, 2017.

MOLYNEUX, D. H.; SAVIOLI, L.; ENGELS, D. Neglected tropical diseases: progress towards addressing the chronic pandemic. *In: Lancet*. 2017 v. 389, p. 312–325. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616301714>. Acesso em: 11 ago. 2018.

MONTEIRO, C. P.; SILVA, A. P.; ANTENOR, K. D; RIBEIRO, V. O. S.; MAGUETA, E. B. Determinantes socioeconômicos e ambientais que contribuem para a prevalência da leishmaniose tegumentar americana no Brasil. *In: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Rio de Janeiro, v. 27, p. 67-72, 2019.

MONTEIRO, W. M.; NEITZKE, H.O.; SILVEIRA, T. G. V.; LONARDONI, M. V. C.; TEODORO, U.; FERREIRA, M. E. M. C. Polos de produção de leishmaniose tegumentar americana no Norte do estado do Paraná, Brasil. *In: Cad Saúde Públ* v. 25 n. 5, p.1083-1092.

NASSER, J. T., DONALISIO, M. R., & VASCONCELOS, C. H. (2009). Distribuição espacial dos casos de leishmaniose tegumentar americana no município de Campinas, Estado de São Paulo, no período de 1992 a 2003. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42(3), 309-314, 2009.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**, 13ª ed, São Paulo, Atheneu, 2016.

NUNES, Caroline Sampaio Alves et al. Leishmaniose mucosa: considerações epidemiológicas e de tratamento. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 6, n. 18, p. 52-56, 2011.

OKWOR, I.; UZONNA, J. Social and Economic Burden of Human Leishmaniasis. *In: Am J Trop Med Hyg*. v.94, n. 3, p. 489–493, 2016.

OLIVEIRA, J.M.; FERNANDES, A. C.; DORVAL, E.M.C.; ALVES, T. P.; FERNANDES, T. D.; OSHIRO, E. T. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *In: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 43, n.2, p. 188-193, 2010.

OLIVEIRA, R. Z.; OLIVEIRA, L. Z.; LIMA, N. V. M.; LIMA, A. P.; LIMA, R. B.; SILVA, D. G.; LOPES, F. R. G. Leishmaniose tegumentar americana no município de Jussara, estado do Paraná, Brasil: série histórica de 21 anos. *In: Revista de Saúde Pública do Paraná*. V. 17, n.2, p. 59-65, 2016.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde: **Relatório Epidemiológico das Américas**. Leishmaniose: Washington: 2017. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=29&Itemid=40754. Acesso em: 11 ago. 2018.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde: **Leishmanioses**: Informe Epidemiológico nas Américas: Washington: Organização Pan-Americana da Saúde; 2017. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=29&Itemid=40754. Acesso em: 11 ago. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS); ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Controle das doenças transmissíveis no homem. Relatório oficial da Associação Americana de Saúde Pública. 13. ed. Washington, 1983. 420 p. (Publicação Científica, n. 442).2010

PASSOS, V. M. A. *et al.* Leishmaniose tegumentar na Região Metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos (1989-1995). *In: Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 34, n. 1, p. 5-12, 2001.

PEDROSA, F. A. **Fatores de risco para Leishmaniose tegumentar Americana (LTA) no estado de Alagoas**, Brasil. 2007. 102 p. (Tese de doutorado). Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, Alagoas, 2007.

PELLISSARI, D.M.; CECHINE, M.P.; GOMES, M.L.S.; LIMA JUNIOR, F.E.F. Tratamento da leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar americana no Brasil. *In: Rev. Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v.20, n.1, p. 107-110, 2011.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. R: **A language and environment for statistical computing**. Viena, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2019.

REBÊLO, J. Episódios do El Niño e a distribuição temporal de calazar na Ilha de São Luís, Maranhão, Brasil. *In: Cadernos De Saude Publica - CAD SAUDE PUBLICA*. 24. 10.1590.

REITHINGER, R. *et al.* Cutaneous leishmaniasis. *In: The Lancet infectious diseases*, v. 7, n. 9, p. 581-596, 2007.

ROBIN, X., TURCK, N., HAINARD, A. *et al.* pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *In: BMC Bioinformatics*, v.12, n. 77 (2011).

ROCHA, T.S.M.; BARBOSA, A.C.A; SANTANA, E.P.C.; CALHEIROS, C.M.L. Aspectos epidemiológicos dos casos humanos confirmados de leishmaniose tegumentar americana no Estado de Alagoas, Brasil. *In: Rev. Pan-Amaz. Saúde*, v.6, n.4, p.49-54, 2015.

SALOMON, O. D.; SINAGRA, A.; NEVOT, M. C.; BARBERIAN, G.; PAULIN, P.; ESTEVEZ, J. O.. Primeiro foco de leishmaniose visceral na Argentina. *In: Mem Inst Oswaldo Cruz*. V.103, p. 109–111, 2008.

SALOMON, O. D.; BASMAJDIAN, Y.; FERNANDEZ, M. S.; SANTINI, M. S. *Lutzomyia longipalpis* no Uruguai: o primeiro relato e o potencial de transmissão da leishmaniose visceral. *In: Mem Inst Oswaldo Cruz*. V. 106, p.381–382, 2011.

SANTOS, D. R.; FERREIRA, A. C.; BISETTO-JUNIOR, A. The first record of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in the State of Paraná, Brazil. *In: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. V.45, p.643–645, 2012.

SESA. Secretaria Estadual de Saúde do Paraná. Nota Técnica – Vigilância Epidemiológica da Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado do Paraná, 2018. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/NotaTecnica042018_LTA.pdf. Acesso em: 10 ago. 2018.

SILVA, A. F.; LATORRE, M. R. D. O.; GALATI, E. A. B. Fatores relacionados à ocorrência de leishmaniose tegumentar no Vale do Ribeira. *In: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 43, n. 1, p. 46-51, 2010.

SILVA, A. M.; CAMARGO, N. J.; SANTOS, D. R.; MASSAFERA, R.; FERREIRA, A. C.; POSTAI, C.; et al. Diversity, distribution and abundance of sand flies (Diptera: Psychodidae) in Parana State, Southern Brazil. *In: Neotrop Entomol*. V.37, p.209–225, 2008.

SILVA, D. A.; MADEIRA, M. F.; FIGUEIREDO, F. B. Expansão geográfica do canino visceral no estado do Rio de Janeiro, Brasil. *In: Rev Inst Med Trop*. V.57, n.5, p. 435–438, 2015.

SILVA, N. S.; MUNIZ, V. D. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana no Estado do Acre, Amazônia brasileira. *In: Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 6, p. 1325-1336, 2009.

SILVEIRA, Thaís Gomes Verzignassi *et al.* Observações sobre o diagnóstico laboratorial e a epidemiologia da leishmaniose tegumentar no Estado do Paraná, sul do Brasil. *In: Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 32, n. 4, p. 413-423, 1999.

SOARES-BEZERRA, R. J.; LEON, L.; GENESTRA, M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. *In: Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 139-149, 2004.

SOUZA, F. V.; Avaliação da efetividade das políticas públicas de controle da Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Montes Claros – MG. *In: Revista Médica de Minas Gerais*. v.1, n. 1, 2015.

TERRAZAS, C.; VARIKUTI, S.; KIMBLE, J.; MORETTI, E.; BOYAKA, P. N.; SATOSKAR, A. R. IL-17A promotes susceptibility during experimental visceral leishmaniasis caused by *Leishmania donovani*. *In: FASEB J.*v.30, n.3, p.1135-1143, 2016.

THOMAZ-SOCCOL, V.; PASQUALI, A. K. S.; POZZOLO, E. M.; LEANDRO, A. D. S.; CHIYO, L.; et al. More than the eyes can see: The worrying scenario of canine leishmaniasis in the Brazilian side of the triple border. *In: PLOS ONE.* V.12, 2016.

THOMAZ-SOCCOL, V.; CASTRO, E. A.; NAVARRO, I.T.; FARIAS, M.R.; SOUZA, L. M.; CARVALHO, Y.; et al. Allochthonous cases of canine visceral leishmaniasis in Paraná, Brazil: epidemiological implication. *In: Rev Bras Parasitologia Veterinária.* V.18, n.3, p. 46–51, 2009.

TRENCH, F. J. P.; RITT, A.G.; GEWEHR, T. A.; DE-SOUZA, L. A.; CHIYO, L.; GEWEHR, M. R.; et al. First report of autochthonous visceral leishmaniosis in humans in Foz do Iguaçu, Paraná State, Southern Brazil. *In: Ann Clin Cytol Pathol.* V. 2, n.6 p.1041, 2016.

World Health Organization (WHO). Leishmaniosis disease information. 2016.

ANEXO I

República Federativa do Brasil
Ministério da SaúdeSINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº

FICHA DE INVESTIGAÇÃO LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

CASO CONFIRMADO:**Leishmaniose cutânea:** todo indivíduo com presença de úlcera cutânea, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura, com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico.**Leishmaniose mucosa:** todo indivíduo com presença de úlcera na mucosa nasal, com ou sem perfuração ou perda do septo nasal, podendo atingir lábios e boca (palato e nasofaringe), com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico.

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2	Agravado/doença		Código (CID10)	3 Data da Notificação	
	LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA		B 5 5. 1			
	4	UF	5	Município de Notificação		
					Código (IBGE)	
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data do Diagnóstico	
	8	Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10	(ou) Idade	11 Sexo	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)	
Dados Complementares do Caso						
Antec. Epidem.	31	Data da Investigação		32 Ocupação		
Dados Clínicos	33	Presença de Lesão		34	Em Caso de Presença de Lesão Mucosa, Há Presença de Cicatrizes Cutâneas	
	1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/> Cutânea <input type="checkbox"/> Mucosa		1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/>		35 Co-infecção HIV <input type="checkbox"/>	
Dados Labor.	36	Parasitológico Direto <input type="checkbox"/>		37	IRM <input type="checkbox"/>	
	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		38 Histopatologia <input type="checkbox"/>	
Clas. Caso	39	Tipo de Entrada <input type="checkbox"/>		40 Forma Clínica <input type="checkbox"/>		
	1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Transferência 9 - Ignorado		1 - Cutânea 2 - Mucosa 9 - Ignorado			
Tratamento	41	Data do Início do Tratamento		42 Droga Inicial Administrada <input type="checkbox"/>		
					1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Outras 5 - Não Utilizada	
	43	Peso	44 Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ⁺⁵		45	
			1 - Menor que 10 2 - Maior ou igual a 10 e menor que 15 3 - igual a 15		46	
			4 - Maior que 15 e menor que 20 5 - Maior ou igual a 20		Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial <input type="checkbox"/>	
		45 Nº Total de Ampolas Prescritas		46		
				1 - Anfotericina b 2 - Pentamidina 3 - Outros 4 - Não Se Aplica		

Leishmaniose Tegumentar Americana

Sinan NET

SVS 27/09/2005

ANEXO II

UNIOESTE - CENTRO DE
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INTERVENÇÕES DE MANEJO E CONTROLE DAS DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS

Pesquisador: Sônia de Lucena Mioranza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 90422318.3.3004.0107

Instituição Proponente: SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.748.340

Apresentação do Projeto:

O presente estudo será retrospectivo, qualitativo e quantitativo, a ser realizado em pacientes que foram atendidos pela rede de saúde pública de um dos municípios que compõe a 10ª Regional de Saúde do Paraná ou que tenha sido doador de sangue na rede HEMEPAR, e que fora diagnosticado com pelo menos uma das DTNs. Este projeto será utilizado como guarda-chuva, servindo, posteriormente, na realização de projetos de pesquisa para trabalhos de conclusão de curso, trabalhos de conclusão de residência ou dissertações.

Objetivo da Pesquisa:

Conhecer o perfil das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) no Estado do Paraná, a partir de dados da 10ª Regional de Saúde, Secretaria Municipal de Saúde de Cascavel e do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), visando o fortalecimento das medidas de combate, assim como aumento de investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento para novos produtos e estratégias de prevenção.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

. Os riscos relacionados com a pesquisa incluem o possível constrangimento e desconforto emocional por parte dos entrevistados, contudo, tais serão minimizados pelos 10 seguintes procedimentos: todos os participantes serão completamente esclarecidos quanto à natureza,

Endereço: UNIVERSITARIA

Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR

Município: CASCAVEL

CEP: 85.819-110

Telefone: (45)3220-3272

E-mail: cep.prppg@unioeste.br

UNIOESTE - CENTRO DE
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.748.340

objetivos, métodos, benefícios e potenciais riscos da pesquisa antes desta ser iniciada, na medida de sua compreensão, estando o pesquisador disponível a todo tempo para questionamento/dúvidas, e o participante autorizado a interrompê-la a qualquer instante.

Benefícios:

As informações obtidas a partir deste estudo contribuirão para determinação do perfil das DTN na região de estudo, haja que existem poucos dados pesquisados e coletados para estas patologias; esta ampla abordagem permitirá identificar problemas, sugerir alternativas de controle e incentivar o desenvolvimento de produtos para aperfeiçoar a gestão de dados e prevenção destas doenças

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa possui relevância social e irá auxiliar na elucidação da distribuição dos caso notificados de Doenças Tropicais Negligenciadas nos municípios da 10ª Regional de Saúde .

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram corretamente anexados

Recomendações:

O projeto pode ser aprovado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	25/05/2018 14:43:04	Sônia de Lucena Mioranza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMOMUNICIPAL.pdf	23/05/2018 18:58:46	Sônia de Lucena Mioranza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMOHUOP.pdf	23/05/2018 18:58:35	Sônia de Lucena Mioranza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TERMOHEMEPAR.pdf	23/05/2018 18:58:26	Sônia de Lucena Mioranza	Aceito

Endereço: UNIVERSITARIA

Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR

Município: CASCAVEL

CEP: 85.819-110

Telefone: (45)3220-3272

E-mail: cep.prppg@unioeste.br

UNIOESTE - CENTRO DE
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.748.340

Justificativa de Ausência	TERMOHEMEPAR.pdf	23/05/2018 18:58:26	Sônia de Lucena Mioranza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECIMA.pdf	23/05/2018 18:58:15	Sônia de Lucena Mioranza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/05/2018 18:49:52	Sônia de Lucena Mioranza	Aceito
Outros	INSTRUMENTO2.pdf	16/05/2018 13:54:29	Sônia de Lucena Mioranza	Aceito
Outros	INSTRUMENTO1.pdf	16/05/2018 13:43:09	Sônia de Lucena Mioranza	Aceito
Outros	DADOS.pdf	16/05/2018 13:42:27	Sônia de Lucena Mioranza	Aceito
Outros	COMPROMISSO.pdf	16/05/2018 13:42:11	Sônia de Lucena Mioranza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCADEL, 02 de Julho de 2018

Assinado por:
Dartel Ferrari de Lima
(Coordenador)

Endereço: UNIVERSITARIA

Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR

Município: CASCAVEL

CEP: 85.819-110

Telefone: (45)3220-3272

E-mail: cep.prppg@unioeste.br