



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE ANIMAL E SAÚDE PÚBLICA
NOS TRÓPICOS

MILLENA PEREIRA DOS SANTOS

**LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: ANÁLISE DO TEMPO DA SUSPEIÇÃO
AO TRATAMENTO DOS CASOS POSITIVOS NO MUNICÍPIO DE ARAGUAÍNA-
TO**

ARAGUAÍNA-TO
2021

MILLENA PEREIRA DOS SANTOS

LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: ANÁLISE DO TEMPO DA SUSPEIÇÃO AO
TRATAMENTO DOS CASOS POSITIVOS NO MUNICÍPIO DE ARAGUAÍNA- TO

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos (PPGSaspt), da Universidade Federal do Tocantins (UFT), como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre no curso de Mestrado em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos.

Orientadora: Profª Drª Katyane de Sousa Almeida

Co-orientador: Marco Augusto Giannoccaro da Silva

ARAGUAÍNA-TO
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

S2371 Santos, Millena Pereira dos.

Leishmaniose Visceral Humana: Análise do tempo da suspeição ao tratamento dos casos positivos no município de Araguaína- TO. / Millena Pereira dos Santos. – Araguaína, TO, 2021.

110 f.

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Araguaína - Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos, 2021.

Orientadora : Katyane de Sousa Almeida

Coorientador: Marco Augusto Giannoccaro da Silva

1. Leishmaniose visceral humana. 2. Diagnóstico precoce. 3. Tratamento. 4. Suspeição. I. Título

CDD 636.089

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MILLENA PEREIRA DOS SANTOS

LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: ANÁLISE DO TEMPO DA SUSPEIÇÃO AO
TRATAMENTO DOS CASOS POSITIVOS NO MUNICÍPIO DE ARAGUAÍNA- TO

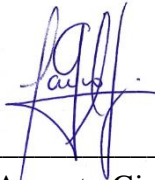
Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos (PPGSaspt), da Universidade Federal do Tocantins (UFT), como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre no curso de Mestrado em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos.

Data de aprovação: 15 /06 /2021

Banca Examinadora



Profº Drº Katyane de Sousa Almeida
Universidade Federal do Tocantins



Profº Drº Marco Augusto Giannoccaro da Silva
Universidade Federal do Tocantins



Profª Drª Thássia Silva Reis
Universidade Federal do Tocantins

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Jeová Deus, por ser digno de receber toda glória e honra e ser o grande ouvinte de orações me conferindo perseverança e forças ao longo de toda a minha vida (Salmo 65:2; Apocalipse 4:11).

Aos meus familiares, Wilson Alves dos Santos e Rita Lisboa Pereira, meus pais e primeiros professores para a vida, pelo amor, pela paciência e estímulos. Ao meu irmão caçula Wilson Júnior Pereira dos Santos por todos os socorros e favores prestados, pelo bom humor me lembrando que rir ainda é um bom remédio. Ao meu estimado amigo de longa data e futuro esposo Wenderson Santos Lima, pela parceria e ajudas sempre oportunas, pelo ombro e consolo.

À esta nova amizade: Prof^ª. Dr^ª. Katyane de Sousa Almeida, pela confiança, paciência e especial orientação temperada pelo dom das palavras sempre gentis e motivadoras, despertando ainda mais meu desejo de crescimento, como pessoa e como profissional.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos (PPGSaspt) da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMVZ) da Universidade Federal do Tocantins (UFT) a quem devo meus agradecimentos pelas aulas enriquecedoras, em especial ao Prof.^º Dr.^º Marco Augusto Giannoccaro da Silva, Prof.^º Dr.^º Wagner dos Santos Mariano e Prof^ª. Thássia Silva Reis pelas contribuições na melhoria deste trabalho.

Aos meus colegas de turma neste mestrado, pelos momentos preciosos de trocas de experiências onde tive a oportunidade de conhecer enfermeiros, biólogos, médicos, bioquímicos, veterinários e zootecnistas de diferentes setores da rede de saúde do município de Araguaína e região. Meu agradecimento especial a Jardel Martins Ferreira, Renata Alves Carvalho e Adelmo Barbosa de Miranda Júnior pelas respostas rápidas e ajudas prestadas inclusive nas madrugadas ao longo desses dois anos.

À equipe da Secretaria Municipal de Saúde, Núcleo de Educação Permanente e Vigilância Epidemiológica do município de Araguaína, destacando os nomes de Sandro Rogério Cardoso de Paulo, Katyelle Santos Ciriano Gomes, Ketren Carvalho Gomes e Admilson Luiz Modesto Pereira, pelo bom trabalho, pela clareza nas informações e prontidão em ajudar nos processos para construção desta pesquisa, mesmo em redobrados esforços direcionados a pandemia de Covid-19.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram na elaboração deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos!

*Quando nosso coração está repleto
de empatia, um forte desejo de
eliminar o sofrimento alheio
surge dentro de nós.”
(Matthew Quick)*

RESUMO

As leishmanioses são complexas zoonoses amplamente difundidas pelo mundo. A forma visceral (LVH) constitui-se persistente problema de saúde pública, configurando-se um desafio a redução de sua letalidade por assumir um quadro sistêmico, grave e fatal, principalmente quando associada ao diagnóstico tardio. No Tocantins, o município de Araguaína destaca-se como área de transmissão intensa e para melhor compreensão do comportamento da doença no município, este estudo descreve o perfil epidemiológico da LVH com ênfase no tempo decorrido da suspeição ao tratamento no período de 2015 a 2019. Para tanto, foi realizada uma pesquisa no banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Araguaína e no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, incluindo apenas informações dos casos novos de residentes no município desconsiderando situações de recidivas. Seguiu-se com as tabulações e posteriormente foram gerados mapas geográficos de distribuição de casos por bairros através do *software* QGIS® 3.4.10. A análise estatística foi descritiva e inferencial, por meio do risco relativo (RR), como medida de força de associação para o óbito, sendo calculado com os respectivos intervalos de confiança (IC 95%) estimados pelo teste de *Wald*, utilizando-se a função *riskratio.wald()* do pacote *epitools* no *software* R® versão 3.6.1. Os intervalos de tempo transcorrido da suspeição ao tratamento foram representados em dias pelo diagrama de caixa em medianas (M_d) comparando-se o grupo total dos registros, grupo compostos por crianças, adultos, os que obtiveram cura e aqueles que vieram a óbito. Os resultados revelaram 191 confirmações de LVH, informados pela UPA Anatólio Dias Carneiro (59%) e Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins (28%), atingindo mais crianças (57,6%), o sexo masculino (58%), e pardos (88,5%) residentes, na sua maioria, no setor Araguaína Sul, com incidência mais alta no setor Daiara. Não houve associação significativa de risco de morte por sexo, escolaridade, raça ou cor, sendo significativa apenas por idade ($p < 0,001$) nas faixas etárias de adultos jovens (RR= 16,09) e idosos (RR=7,08). Na análise do tempo da suspeição ao tratamento, crianças tiveram intervalos mais curtos (0-35 dias, $M_d= 12$) em contraste com pacientes mais velhos (4-44 dias, $M_d=18$) e naqueles que evoluíram ao óbito (7-65 dias; $M_d=20$) realçando maior inoportunidade para a cura nestes dois últimos grupos. Foi possível averiguar que embora tenha transcorrido menores intervalos para suspeição e intervenção terapêutica de LVH em Araguaína comparando-se aos dados nacionais, existe ainda a necessidade de encurtamento desse tempo de espera, por meio de ações de educação em saúde e facilitação ao acesso aos serviços com fortalecimento da rede de assistência à saúde no município.

Palavras-Chave: Leishmaniose visceral humana, suspeição, letalidade.

ABSTRACT

Leishmaniasis are complex zoonoses that are widespread throughout the world. The visceral form (LVH) is a persistent public health problem, and it is a challenge to reduce its lethality by assuming a systemic, severe and fatal condition, especially when associated with late diagnosis. In Tocantins, the municipality of Araguaína stands out for being an area of intense transmission and for a better understanding of the behavior of the disease in the municipality, this study describes the epidemiological profile of LVH with emphasis on the time elapsed from suspicion to treatment in the period from 2015 to 2019. To this end, a search was conducted in the database of the Municipal Health Secretariat of Araguaína and in the Information System for Notifiable Diseases, including only information on new cases of residents in the municipality disregarding recurrence situations. It followed with the tabulation of epidemiological indicators, later geographic maps of case distribution by neighborhoods were generated using the QGIS® 3.4.10 software and descriptive and inferential statistical analysis, using relative risk (RR), as a measure of strength of association for death, being calculated with the respective confidence intervals (95% CI) estimated by the Wald test, using the `riskratio.wald()` function of the `epitools` package in software R © version 3.6.1. The time elapsed from suspicion to treatment were represented in days by the median box diagram (Md) comparing the groups of patients: total group of records, group composed of children, adults, those who were cured and those who came to death. The results revealed 191 confirmations of LVH, informed by UPA Anatólio Dias Carneiro (59%) and Hospital de Tropical Diseases- HDT / UFT (28%), reaching more children (57.6%), males (58%), and brown (88.5%) residents, mostly in the Araguaína Sul sector, with a higher incidence in the Daiara sector. There was no significant association of risk of death by sex, education, race or color, being significant only by age ($p < 0.001$) in the age groups of young adults (RR = 16.09) and elderly (RR = 7.08). In the analysis of the time from suspicion to treatment, children had shorter intervals (0-35 days, Md = 12) in contrast to older patients (4-44 days, Md = 18) and those who died (7-65 days; Md = 20) highlighting greater inopportunity for healing in these last two groups. It was possible to ascertain that although there were shorter intervals for suspicion and therapeutic intervention for LVH in Araguaína compared to national data, there is still a need to shorten this waiting time, through health education actions and facilitating access to services. strengthening the health care network in the municipality.

Keywords: Human visceral leishmaniasis, suspicion, lethality

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Classificação de espécies de Leishmanias.....	19
Figura 2	Estágios morfológicos principais de <i>Leishmania</i> spp.....	21
Figura 3	Distribuição global de espécies patogênicas para humanos de <i>Leishmania</i> spp	29
Figura 4	Distribuição de <i>Leishmania</i> spp. na América central e sul	29
Figura 5	Tratamentos recomendados no mundo para Leishmaniose Visceral Humana.	38
Figura 6	Localização geográfica do município de Araguaína-TO	48
Figura 7	Análise temporal com seus respectivos intervalos	51
Figura 8	Diagrama de Caixa ou <i>Box Plot</i>	52
Figura 9	Distribuição de leishmaniose visceral humana por bairros de Araguaína-TO, nos anos de 2015 a 2019	55
Figura 10	Incidência de leishmaniose visceral humana por bairros de Araguaína-TO, nos anos de 2015 a 2019	55
Figura 11	Percentual de casos confirmados de leishmaniose visceral humana por fonte notificadora, Araguaína-TO, 2015-2019	57
Figura 12	Intervalos em dias do início dos sintomas à notificação de leishmaniose visceral humana de acordo por grupo, Araguaína-TO, 2015-2019	65
Figura 13	Percentual do critério de confirmação utilizado dos casos positivos de leishmaniose visceral humana, Araguaína-TO, 2015-2019.....	67
Figura 14	Percentual de drogas utilizadas no tratamento específico dos casos de leishmaniose visceral humana, Araguaína-TO, 2015-2019.....	69
Figura 15	Intervalos em dias da notificação ao tratamento de leishmaniose visceral humana de acordo com grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019	71
Figura 16	Intervalos em dias do início dos sintomas ao tratamento de leishmaniose visceral humana de acordo com os grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015- 2019.	72

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Distribuição de <i>Leishmania</i> spp. com suas respectivas formas clínicas, vetores e reservatórios confirmados ou suspeitos no Brasil .	25
Quadro 2	Sistema de Avaliação do Risco de Vida com modelo clínico e clínico-laboratorial por faixa-etária.	39
Quadro 3	Critérios para definição de abordagem terapêutica.	40
Quadro 4	Base de cálculos dos intervalos de tempo avaliados	51
Tabela 1	Frequência absoluta, relativa e coeficiente de incidência de casos de leishmaniose visceral humana, por bairros Araguaína-TO, 2015-2019	53
Tabela 2	Coeficiente de incidência, mortalidade e letalidade de leishmaniose visceral humana no período de 2015-2019 em Araguaína-TO	59
Tabela 3	Caracterização sociodemográfica dos casos de leishmaniose visceral humana por associação de risco para o óbito, Araguaína-TO, 2015-2019.	60
Tabela 4	Percentual de coinfectados por HIV e leishmaniose visceral humana por idade em Araguaína-TO, 2015 a 2019.	63
Tabela 5	Frequência absoluta e relativa das manifestações clínicas dos casos confirmados de leishmaniose visceral humana, Araguaína-TO, 2015-2019.	63
Tabela 6	Intervalos em dias do início dos sintomas à notificação de leishmaniose visceral humana de acordo com os grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019	65
Tabela 7	Exames laboratoriais por percentual de indivíduos testados para leishmaniose visceral humana, Araguaína-TO, 2015-2019.	67
Tabela 8	Intervalos em dias da notificação ao tratamento de leishmaniose visceral humana de acordo com os grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019	70
Tabela 9	Intervalos em dias do início dos sintomas ao tratamento de leishmaniose visceral humana de acordo com os grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019	72

LISTA DE SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CCZ	Centro de Controle de Zoonoses
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde
DC	Depois de Cristo
DAT	<i>Direct Anti-Teste</i>
DNA	<i>Desoxyribonucleic Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay</i>
ESF	Estratégia de Saúde da Família
HDT/UFT	Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMA	Hospital Municipal de Araguaína
HMDO	Hospital e Maternidade Dom Orione
HRA	Hospital Regional de Araguaína
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LC	Leishmaniose Cutânea
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LD	Leishmaniose Difusa
LMC	Leishmaniose Muco-cutânea
LSPA	Laboratório de Saúde Pública de Araguaína
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LV	Leishmaniose Visceral
LVH	Leishmaniose Visceral Humana
MAPA	Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PVC-LV	Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
SARV	Sistema de Avaliação do Risco de Vida
SEMUS	Secretaria Municipal de Saúde

SESAU	Secretaria Estadual de Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretária de Vigilância em Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Conceito e importância das leishmanioses	15
2.2	Aspectos históricos.....	16
2.3	Agentes etiológicos	18
2.4	Ciclo biológico do parasito.....	21
2.5	Epidemiologia.....	22
2.5.1	Cadeia epidemiológica.....	22
2.5.1.1	Fonte de infecção	22
2.5.1.2	Via de eliminação	26
2.5.1.3	Meio de transmissão	26
2.5.1.4	Porta de entrada	27
2.5.2	Distribuição geográfica.....	28
2.6	Leishmaniose visceral humana.....	31
2.6.1	Patogenia, sinais e sintomas clínicos	31
2.6.2	Suspeição	32
2.6.3	Diagnóstico	33
2.6.4	Tratamento	37
2.7	Profilaxia e controle.....	42
3	OBJETIVOS	47
3.1	Objetivos gerais	47
3.2	Objetivos específicos.....	47
4	METODOLOGIA.....	47
4.1	Desenho do Estudo.....	47
4.2	Área do estudo.....	47
4.3	Fonte de dados	49
4.4	População do estudo	49
4.5	Análise estatística.....	50
4.6	Declaração de ética	52
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	53
6	CONCLUSÃO.....	74
	REFERÊNCIAS.....	75

ANEXOS.....	97
Anexo 1 - Ficha de Investigação de leishmaniose visceral humana, frente.....	97
Anexo 2 - Ficha de Investigação de leishmaniose visceral humana, verso.....	98
Anexo 3 - Fluxograma de atendimento de leishmaniose visceral humana de Araguaína-TO, 2015 a 2019.....	99
Anexo 4 - Parecer consubstanciado do CEP	100

1. INTRODUÇÃO

As Leishmanioses são protozooses transmitidas por fêmeas de insetos flebotomíneos, no que diz respeito à sua ecologia e epidemiologia são consideradas as mais diversificadas e complexas zoonoses dos últimos anos. Cerca de 53 espécies têm sido descritas, destas, 31 espécies são reconhecidamente parasitas de mamíferos e 20 são patogênicas para o ser humano (AKHOUNDI, et al., 2016; SUNTER; GULL, 2017).

A Leishmaniose Visceral Humana (LVH) é causada por protozoários do complexo *Leishmania* spp, reunindo duas espécies: *L. (Leishmania) infantum* [sin. *L. (L) chagasi*] e *L. (L) donovani*, sendo a primeira, a espécie responsável pelos casos nas Américas. A LVH, inicialmente caracterizada como enfermidade eminentemente rural, vem se expandindo para áreas urbanas de médio e grande porte, tornando-se crescente problema de saúde pública a ponto de estar listada entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo (OMS, 2020; NASCIMENTO; SANTOS, 2020a).

A infecção por *L. (L) infantum* caracteriza-se por um amplo espectro clínico, com caráter insidioso e sintomatologia inespecífica que pode dificultar o seu diagnóstico. Trata-se de uma doença marcante pelo envolvimento sistêmico do organismo, por disseminação no interior dos órgãos, principalmente fígado, baço e medula óssea, que afeta milhões de pessoas em regiões tropicais e subtropicais do mundo (FREITAS et al., 2016; SANTOS et al., 2019).

A febre é o sintoma mais notável devido a sua característica irregular ou remitente, sendo a esplenomegalia a segunda manifestação em importância, hepatomegalia também está presente assim como um aumento generalizado dos linfonodos, além de uma série de eventos que se iniciam à medida que os órgãos são acometidos, desencadeando alterações de ordem fisiológica e histopatológica que se agravam com o decorrer da doença (BRASIL; 2006; OMS, 2020).

Entende-se a gravidade dessa enfermidade, quando a Organização Mundial de Saúde frisa que, se a LVH não for tratada em tempo oportuno, em dois anos, a taxa de mortalidade pode chegar ao assustador percentual de 100%. Para que essa taxa não se torne real, o diagnóstico precoce é um pilar bem fundamentado nas estratégias de controle da LVH, em que todo caso suspeito deve ser notificado e investigado e o diagnóstico deve ser feito de forma precisa e mais precocemente possível (BRASIL, 2006; OMS, 2020).

O Brasil apresenta nas unidades de saúde, muitas vezes, uma equipe pouco qualificada e treinada para esse tipo de situação, fazendo com que os pacientes sejam constantemente direcionados a diversos outros consultórios ou profissionais até terem definido seu diagnóstico

(NASCIMENTO; SANTOS, 2020a). Tendo em vista as dificuldades de profilaxia e controle da LVH, uma das metodologias propostas para a vigilância e adoção de medidas, baseia-se na identificação situacional do manejo da doença para que a prevenção e enfrentamento dela tenha uma condução harmônica e satisfatória de um trabalho de assistência junto à vigilância em saúde que vise evitar ou minimizar os problemas referentes a este agravo (BRASIL, 2006; 2011; 2019).

A região que hoje representa o Tocantins, quando ainda pertencia ao norte goiano, já pontuava casos de LVH, mas a partir de 1992 houve aumento do número de casos, bem como sua expansão territorial. Em 2003 o Tocantins foi o estado que registrou a maior taxa de incidência da doença no país (20 casos/100 mil habitantes) e o município de Araguaína destacou-se por apresentar uma área de transmissão intensa. Diante deste cenário, pesquisas que abordem o padrão de ocorrência deste agravo e de suas características epidemiológicas são importantes à medida que contribuem para uma melhor compreensão do comportamento da doença, e constituem uma ferramenta valiosa para o planejamento e execução das atividades de vigilância em saúde (GLORIA, 2006; BRASIL, 2020).

Assim, o presente trabalho tem como enfoque subsidiar a reavaliação das medidas de prevenção e controle empregadas nos últimos anos, já que o estudo centrado na quantificação do tempo transcorrido até o diagnóstico e tratamento da LVH é indispensável para o entendimento da qualidade do manejo dessa zoonose, ou mesmo identificação de barreiras e/ou desafios no acesso aos serviços de saúde que interfira negativamente no diagnóstico precoce.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Conceito e importância das leishmanioses

As leishmanioses são doenças infecciosas causadas por protozoários do gênero *Leishmania* spp. conceituadas como um complexo de antropozoonoses, que se dividem em dois grandes grupos: as leishmanioses viscerotrópicas e as dermatrópicas ou tegumentares. São doenças crônicas e por vezes debilitantes e letais, que acometem o ser humano e diferentes espécies de animais silvestres e domésticos, presentes principalmente na zona intertropical do mundo (ALTAMIRANO-ENCISO et al., 2003; SANTOS et al., 2019).

Os fenótipos da doença são divididos em quatro modalidades de manifestações patogênicas distintas: a Leishmaniose Visceral Humana (LVH), a forma mais grave e a segunda doença parasitária mais mortal do mundo, perdendo apenas para a malária, com a taxa de mortalidade podendo chegar a 100% em dois anos, se não diagnosticada precocemente ou não tratada adequadamente; a Leishmaniose cutânea (LC), a mucocutânea (LMC) e a difusa (LD), estas três últimas, caracterizadas majoritariamente pela presença de lesões na pele e mucosas, com comprometimento do septo nasal e deformidades principalmente faciais. Além da ocorrência de deformidades, há o envolvimento psicológico, com reflexos no campo social e econômico, uma vez que, na maioria dos casos, é considerada uma doença ocupacional (OPAS, 2019; BRITO et al., 2018; GALVIS-OVALLOS et al., 2020; COSTA; COSTA, 2020).

Outra manifestação patogênica já conhecida nos relatórios médicos é a da Leishmaniose Dérmica Pós-Calazar que é uma seqüela da leishmaniose visceral. Pode surgir a partir dos 6 meses após aparente cura da LVH, apresentando-se como erupção macular, papular ou nodular, geralmente na face, braços, troncos e outras partes do corpo. Ocorre principalmente na África Oriental e no subcontinente indiano, onde 5 a 10% dos pacientes com a forma visceral desenvolvem a doença (OMS, 2020).

As leishmanioses encontram-se entre as endemias consideradas prioritárias no mundo, estando na lista das doenças tropicais negligenciadas e persistindo como sério problema de saúde pública em que mais de 1 bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas para leishmanioses e estão sob risco de infecção. Estima-se que 700.000 a 1 milhão de novos casos ocorram anualmente (OMS, 2020).

Quanto a leishmaniose visceral nas Américas, 96% dos casos ocorrem no Brasil e, apesar dos esforços, a taxa de letalidade de LVH continua sendo um grande desafio. Entre cinco países com maior número de casos de LVH em 2019 (Brasil, Etiópia, Índia, Sudão e Sudão do

Sul), o Brasil é o país com a maior taxa de letalidade (7,7%), seguido pelo Sudão do Sul (5%) e Etiópia (2,5%). No período de 2001 a 2019, foram notificados 66.934 casos humanos, com uma média de 3.470 casos por ano, nas Américas. Soma-se a isso, a situação epidemiológica preocupante de LVH em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que evidencia uma tendência crescente anualmente e vem representando um desafio adicional principalmente no que se refere ao impacto na letalidade de pacientes com essa coinfeção (ALVAR et al., 2012; SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017; OPAS, 2020; MAIA-ELKHOURY; VALADAS, 2020; BRASIL, 2020).

2.2 Aspectos Históricos

Há várias especulações sobre a origem e evolução do gênero *Leishmania* spp., teorias moleculares apontam que tenham cerca de 100 milhões de anos e que ocorreu ainda na era Mesozóica antes da separação do supercontinente Pangeia. Quanto aos indícios da enfermidade em humanos, sugere-se a antiguidade dela através de artefatos arqueológicos de peças de cerâmicas do Peru, Equador e Colômbia, datados em 400–900 D.C., que retratam rostos humanos com extremas mutilações na região nasal, semelhantes às causadas pela leishmaniose mucocutânea (THOMAZ-SOCCOL et al., 1993; POINAR JÚNIOR; POINAR, 2004; SHAW, 2020).

Na época dos conquistadores, historiadores espanhóis e padres jesuítas também escreveram sobre lesões cutâneas e úlceras nasais que afligiam os ameríndios locais, por exemplo, em 1571, o cronista espanhol Pedro Pizarro, relatou a alta frequência de lesões mucosas faciais descritas como uma doença maligna, destrutiva e crônica em índios dos vales interandinos peruanos, o que ele chamou de "mal dos narizes", conhecida como "uta" pelos indígenas (PIZARRO, 1571; SHAW, 2020).

Avançando na história e em território, chega-se ao século XVIII, onde já se conhecia o botão de Aleppo, na Síria e o botão de Biskra, descrito durante a ocupação militar no Irã, pelo exército francês, em 1844. As manifestações viscerais da leishmaniose também são antigas, principalmente na Índia, conhecidas como *kala-azar* (*calazar*). A Grécia, em 1835 entra no palco histórico com os relatos de uma esplenomegalia infantil que, segundo os registros, assemelhava-se a leishmaniose visceral (ALTAMIRANO-ENCISO et al., 2003; JOGAS JÚNIOR, 2017; STEVERDING, 2017).

Por volta dos anos 1880 e 1930, no Brasil, ocorriam os surtos de leishmaniose dermatotrópicas associados ao ciclo econômico da borracha, às fazendas cafeeiras e ao

crescimento das cidades. No entanto, a medicina da época incluía essa "nova doença" nas manifestações clínicas da hanseníase, sífilis ou da tuberculose, que também afetavam endemicamente o país. A identidade da LVH também permanecia obscura e camuflada, e à medida que os registros médicos aumentavam, associavam a princípio à malária, à ancilostomíase ou a outros agravos. Por décadas, as leishmanioses receberam denominações diversas conforme a região de endemia ou de sua configuração clínica (VALE; FURTADO, 2005; MICHALICK, 2007; MARZOCHI et al., 2014; AKHOUNDI et al., 2016; STEVERDING, 2017; BENCHIMOL et al., 2019).

Somente em 1906, a partir da resignificação à luz dos protocolos de pesquisas pasteuriano e mansoniano, por meio da similaridade morfológica observada entre os protozoários dessas moléstias, que essas manifestações patogênicas, até então consideradas absolutamente distintas: o botão do Oriente e o *kala-azar*, passaram a ser designados como “Leishmanioses”; forjando assim o critério de identidade para a existência das leishmanioses como um grupo de doenças (JOGAS JÚNIOR, 2017; SHAW, 2020).

Em 1909, os pesquisadores Lindenberg, Carini e Paranhos, identificaram, pela primeira vez no continente sul-americano, protozoários patogênicos em úlceras cutâneas e mucosas (da boca e do nariz) de operários que trabalhavam na construção da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil, em zona de mata, na cidade de Bauru, São Paulo. Nessas descrições, os autores se abstiveram de nomear os parasitos. As então denominadas “úlceras de Bauru” causaram uma epidemia tão extensa que lotou os leitos dos hospitais da Santa Casa da cidade atrapalhando o andamento da construção da estrada de ferro (LINDENBERG, 1909; CARINI; PARANHOS, 1909 apud JOGAS JÚNIOR, 2017; SHAW, 2020).

Em 1922, Henrique Aragão, pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz, havia apresentado a primeira evidência experimental de que os flebotomíneos eram vetores potenciais da LVH e a primeira infecção natural de um flebótomo foi encontrada em 1940 por Pessôa e Pestana (SHAW, 2020). A importância do cão como reservatório de *Leishmania* spp. foi ficando cada vez mais evidente no Brasil, Argentina e Venezuela, enquanto que os reservatórios de parasitos da leishmaniose cutânea demoraram muito mais para serem descobertos. As infecções por roedores foram observadas por Forattini, Lainson e Strangways-Dixon na década de 1960 e desde então, a lista de animais continua a crescer de modo que leishmanias são encontradas em praticamente todas as grandes ordens de mamíferos (DEANE, 1986; SHAW, 2020).

A LVH irrompeu como problema de saúde pública no Brasil em 1934, quando o mundo médico brasileiro foi surpreendido com um artigo de Henrique Penna, revelando ter achado 41

casos de leishmaniose visceral, ao examinar cortes de fragmentos de fígado obtidos por viscerotomia para pesquisa de lesões de febre amarela no interior do país. Em 1936, Evandro Chagas munido das fichas dos casos de Penna, diagnosticados *post-mortem*, achou em Sergipe o primeiro paciente brasileiro diagnosticado em vida, dele fez um estudo clínico detalhado, verificando a semelhança da doença com o Calazar mediterrâneo (DEANE, 1986).

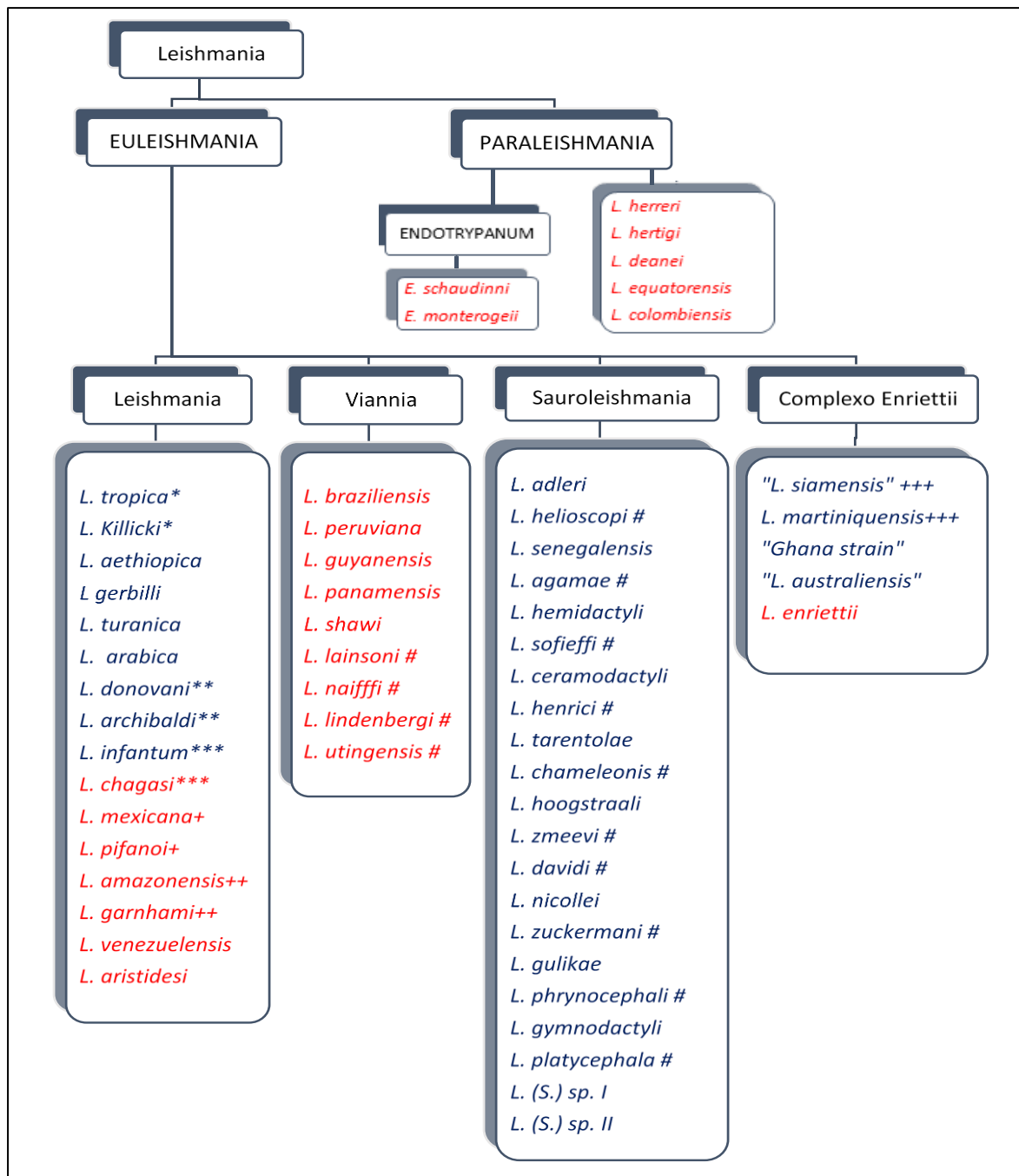
A história das leishmanioses exibe uma linha de tempo longa, com contribuições de vários pesquisadores que se dedicaram em reconhecer a doença para identificar quem a transmite e de onde vem, seu tratamento e ainda compreender a evolução do parasito. Por ter um mosaico de espécies envolvidas seu quadro está longe de encontrar-se completo, só agora as complexidades da dinâmica dessas infecções estão sendo melhores investigadas, com o intuito de propiciar medidas de controle mais eficazes e sustentáveis (MICHALICK, 2007; SHAW, 2020)

2.3 Agentes etiológicos

Os agentes etiológicos das leishmanioses são protozoários do gênero *Leishmania*, pertencentes à ordem Kinetoplastida e família Trypanosomatidae. Nos gêneros da família Trypanosomatidae, todos os membros adaptam-se com facilidade seu metabolismo à disponibilidade de substratos e oxigênio do meio, conferindo sua competência para o parasitismo em diferentes hospedeiros (MCGHEE; COSGROVE, 1980; SINCLAIR; GRAFFENRIED, 2019).

Estes organismos apresentam apenas uma única mitocôndria denominada cinetoplasto, uma estrutura em forma de disco achatado que contém uma rede massiva de milhares de círculos interconectados de DNA mitocondrial, característica marcante da ordem Kinetoplastida (SIMPSON, 1987; CUPOLILLO, 2020). Desde sua descrição inicial, novas espécies foram identificadas e vários sistemas de classificação foram adotados, usando categorias taxonômicas como subespécies, complexos e subgêneros conforme demonstra a Figura 1.

Figura 1- Classificação das espécies de leishmanias



Em azul: espécies encontradas em países do hemisfério oriental. Em vermelho: espécies encontradas nos países do hemisfério ocidental. *L. Siamensis* e *L. martiniquensis* também foram encontrados em países ocidentais. Diferentes números de asterisco (*) e mais (+) significam qual nome de espécie é sinônimo de qual espécie original, cerquilha (#): sem classificação final. Os nomes entre aspas são nomes não oficiais sem descrições formais

Fonte: adaptado de AKHOUNDI et al., 2016

A taxonomia de *Leishmania* spp. continua a evoluir e outros gêneros e subgêneros foram criados para acomodar parasitos novos e historicamente enigmáticos. Cerca de 53 espécies têm

sido descritas, desconsiderando os sinônimos e incluindo todos os cinco subgêneros e complexos: *Leishmania*, *Viannia*, *Sauroleishmania*, *Enrietti* e *Paraleishmania*; destas, 31 são parasitos de mamíferos e 20 espécies são patogênicas para o ser humano (LUKES et al., 2007; AKHOUNDI et al., 2016; CUPOLILLO, 2020; SHAW, 2020).

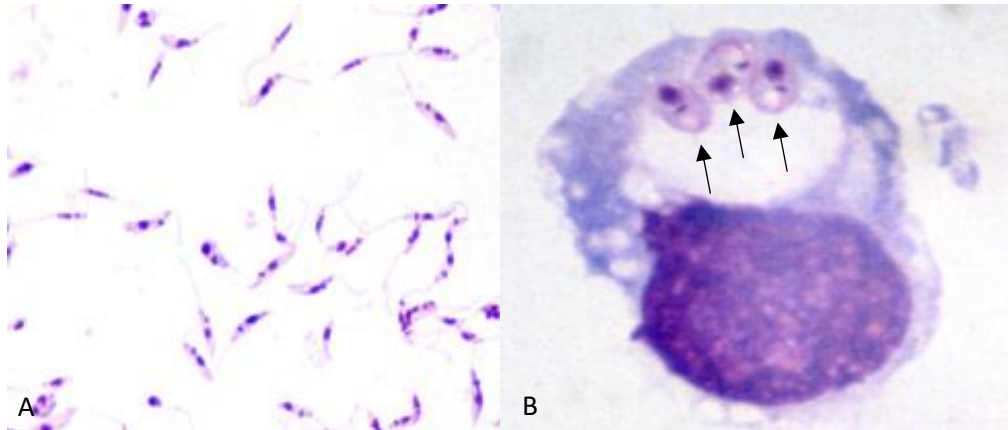
A leishmaniose visceral é causada por parasitos do complexo *Leishmania donovani*, reunindo duas espécies: *L. (Leishmania) donovani* e *L. (Leishmania) infantum*. A doença causada por cada uma destas espécies tem aspectos clínicos e epidemiológicos diferentes, sendo *L. (Leishmania) donovani* uma antroponose, de transmissão restrita aos seres humanos que prevalece na África Oriental, Índia e partes do Oriente Médio e *L. (Leishmania) infantum* uma zoonose, comum em humanos e animais presentes na Europa, Norte da África, América do Sul e Central (LUKES et al., 2007; SANTOS et al., 2019).

Anteriormente, *L. chagasi* era aceita como a espécie responsável pelas formas clínicas da LVH no continente americano, no entanto, há sólidas evidências para considerá-la como sinônimo de *L. infantum*, já que por estudos bioquímicos e moleculares não se evidenciou distinção entre elas. Assim, o agente etiológico da LVH no Brasil é *L. (Leishmania) infantum* [sin. *L. (Leishmania) chagasi*] assim como as principais espécies associadas a ocorrência das formas dermatrópicas: *L. (Viannia) braziliensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L. (Leishmania) amazonenses* (SANTOS et al., 2019; MAURÍCIO; STOTHARD; MILES, 2000; GALVIS-OVALLOS et al., 2020; CUPOLILLO, 2020).

O gênero *Leishmania* spp. guarda, de certa forma, semelhança entre suas espécies, havendo apenas variações no tamanho das formas amastigotas, tanto que contribuiu, por muito tempo, no conceito errôneo de que se tratavam de parasitos indistinguíveis, com observações morfológicas pouco valorizadas na sua identificação e classificação (MICHALICK, 2007).

Quanto a morfologia, são parasitos dimórficos, com dois estágios principais, a forma promastigota e a forma amastigota (Figura 2). As promastigotas tem corpo alongado, medindo entre 14 e 20µm, flagelo livre, núcleo oval, situado na região mediana ou na porção anterior do corpo, vivem extracelularmente dentro do trato digestivo dos hospedeiros invertebrados. Já as amastigotas são ovais, esféricas ou fusiformes, núcleo grande e arredondado ocupando as vezes, um terço do corpo do parasito, sem flagelo aparente e sem mobilidade, medindo entre 2,1 e 3,2µm, residem em macrófagos de hospedeiros vertebrados (MICHALICK, 2007; CUPOLILLO, 2020).

Figura 2- Estágios morfológicos principais de *Leishmania* spp.



A: Promastigotas, B- Amastigotas. Setas-amastigotas no vacúolo parasitóforo de um macrófago
Fonte: CUPOLILLO, 2020

2.4 Ciclo biológico do parasito

Em seu ciclo de vida, o protozoário *Leishmania* spp. alterna entre dois estágios: um no inseto vetor como promastigota e o segundo dentro do hospedeiro, como amastigota (aflagelada) e intracelular obrigatória. O ciclo biológico no vetor, inicia quando as fêmeas de flebotomíneos, livres de infecção, realizam o repasto sanguíneo para se alimentar do sangue de hospedeiros parasitados. Desta maneira, ingerem células do sistema mononuclear fagocítico com a forma amastigota de *Leishmania* spp. (BRASIL, 2006; GÓMEZ; CASTRO; SARAVIA, 2020).

No trato digestivo do vetor, ocorre o rompimento dos macrófagos liberando as formas amastigotas, elas se reproduzem por divisão binária e diferenciam-se em paramastigotas, promastigotas e por fim, nas formas infectantes flageladas promastigotas metacíclicas. Estas migram para a probóscide do vetor, se instalam na região das glândulas salivares do inseto e serão inoculadas no hospedeiro durante o próximo repasto sanguíneo. O ciclo do parasito no inseto se completa em torno de 72 horas (SACKS; KAMHAWI, 2001; MICHALICK; GENARO, 2007; TEMPONE; PITALUGA; TRAUB-CSEKÕ, 2014).

A capacidade do parasito em otimizar a eficiência da sua transmissão é observada por meio de disfunções no mecanismo de alimentação dos flebotomíneos, como por exemplo, a válvula estomodeal que é danificada, de modo a prejudicar o correto bombeamento do sangue e, estimulando assim, a regurgitação das formas metacíclicas presentes nas porções anteriores do intestino. É sugerido que entre cem e mil parasitos sejam liberados por um flebótomo

infectado durante o repasto sanguíneo (SCHLEIN; JACOBSON; MESSER, 1992; SCHLEIN; MICHALICK, 2007; BATES, 2007; TEMPONE; PITALUGA; TRAUB-CSEKÕ, 2014).

As fêmeas infectantes ao realizarem um novo repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado liberam as promastigotas metacíclicas juntamente com sua saliva, que induz o recrutamento de diferentes células do sistema imunológico para o local da infecção. Na epiderme do hospedeiro, estas formas são fagocitadas por células do sistema mononuclear fagocitário, como macrófagos, células dendríticas e células de Langerhans, onde ocorre a fusão do vacúolo de fagocitose que se fundem aos lisossomos, formando os fagolisossomos que originam o vacúolo parasitóforo (SACKS; KAMHAWI, 2001).

Nos vacúolos parasitóforos, as formas promastigotas diferenciam-se em amastigotas e multiplicam-se intensamente por fissão binária até o rompimento dos mesmos, ocorrendo à liberação destas formas que serão fagocitadas por novos macrófagos num processo contínuo, e assim, a infecção é estabelecida no hospedeiro vertebrado. As formas amastigotas possuem grande capacidade de multiplicação, alto poder de infecção e são responsáveis pelo desenvolvimento da doença no hospedeiro mamífero. Após a picada do flebotomíneo subsequente, as células sanguíneas infectadas serão ingeridas pelo inseto, mantendo assim o ciclo de vida de *Leishmania* spp. (GÓMEZ; CASTRO; SARAVIA, 2020; SALOMÓN, 2020).

2.5 Epidemiologia

2.5.1 Cadeia epidemiológica

2.5.1.1 Fonte de infecção

Os cães domésticos (*Canis familiaris*) são importantes reservatórios de *L. infantum*, por serem responsáveis pela manutenção da transmissão em ambientes urbanos de maneira que, a enzootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos, com a infecção em cães mais prevalente que no ser humano. No ambiente silvestre, dos canídeos selvagens nas Américas, o cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*), raposa-do-campo (*Lycalopex vetulus*) e janauí (*Speothos venaticus*) são considerados reservatórios potenciais de *L. infantum* (SUNTER; GULL, 2017; SOUSA, 2017; BRASIL, 2019; COSTA; COSTA, 2020).

O gato (*Felis catus*) tem sido associado a evidências que o colocam com grande potencial de ser um reservatório doméstico de *L. infantum*, no qual se destacam a susceptibilidade natural à infecção e estar entre os animais de estimação mais populares em todo o mundo. Como predadores noturnos, podem fazer um elo entre ambientes silvestres e

domésticos, favorecendo a disseminação do parasito. Embora haja discussão acerca do papel do gato no ciclo de transmissão da leishmaniose, algumas pesquisas propõem que ele atue como reservatório doméstico adicional e/ou hospedeiros secundários, alternativos ou acidentais. Por essas evidências, os estudos também sugeriram a inclusão desse grupo em investigações sorológicas durante as campanhas de controle de leishmaniose em áreas endêmicas (SOUSA, 2017; MENDONÇA, 2019; SANTOS et al., 2019; COSTA-VAL et al., 2020).

Nas Américas, *Leishmania* spp. infectam mamíferos selvagens de sete ordens: Didelphimorphia, Cingulata, Pilosa, Rodentia, Primata, Carnivora e Chiroptera. Na ordem Didelphimorphia, as espécies do gênero *Didelphis* spp. estão entre as mais investigadas em estudos de campo devido à sua abundância em ambientes transformados por humanos. Estudos experimentais sugerem que gambás, pelo menos as espécies *D. marsupialis* e *D. albiventris*, são reservatórios potenciais de *L. infantum*, *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis* e *L. panamensis* (ROQUE; JANSEN, 2014; COSTA; COSTA, 2020; GALVIS-OVALLOS et al., 2020).

Tatus (Cingulata), preguiças e tamanduás (Pilosa), têm uma longa história evolutiva com tripanossomatídeos e representam um grupo de mamíferos em que já foram encontradas espécies diferentes de *Leishmania* spp. Destaca-se, por exemplo, o Tatu-galinha (*Dasypus novemcinctus*), que é a única espécie hospedeira não humana do qual *L. naiffi* foi isolado e é considerada um reservatório potencial para esta espécie de parasito, além de que, também foi diagnosticado com *L. guyanensis* (LAINSON; SHAW, 2005; ESPINOSA et al., 2018; ROQUE; JANSEN, 2020).

Nos tamanduás (*Tamandua tetradactyla*) estudos evidenciaram sua infecção natural por *L. amazonensis*, *L. guyanensis* e *L. infantum*. Quanto a preguiça (*Choloepus didactylus*) tem sido relatada a sua possível participação como reservatório potencial para *L. guyanensis*, enquanto outras espécies de preguiça são também hospedeiras de *Leishmania* spp, especialmente aquelas mais relacionadas com *Endotrypanum* sp., como *L. colombiensis* e *L. ecuatorensis* (ROQUE; JANSEN, 2014; 2020)

Os roedores (Rodentia) estão incluídos na ordem mais diversa e dispersa de mamíferos das Américas. Nesta ordem, as infecções foram registradas pela maior diversidade de espécies de *Leishmania* spp. Por outro lado, apesar dos inúmeros estudos sugerirem que os roedores são reservatórios de *L. braziliensis*, *L. amazonensis* e *L. mexicana*, apenas algumas espécies de roedores, notadamente os da subordem *Hystricognathi*, podem ser considerados seus reservatórios potenciais (CÁSSIA-PIRES; 2014; ROQUE; JANSEN, 2014; 2020).

Quanto aos primatas não humanos, os estudos são raros e apenas algumas espécies de macacos (*Cebus apella*, *Pan troglodytes*, *Leontopithecus rosalia*, *Sapajus apella*, *Miopithecus talapoin*) foram investigadas e infectadas por *L. amazonensis*, *L. shawi* e *L. infantum*, o que mostra que esses mamíferos também estão expostos ao ciclo de transmissão da leishmaniose na natureza (CARNEIRO et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2019; MARTÍNEZ et al., 2020).

Os morcegos (Chiroptera) só recentemente foram investigados para infecções por *Leishmania* spp. Os poucos registros sugerem que sua importância talvez tenha sido subestimada; morcegos, tanto de áreas silvestres quanto urbanas, já foram encontrados infectados por algumas espécies como *L. infantum*, *L. braziliensis*, *L. amazonensis* e *L. mexicana* (FERREIRA et al., 2017; AZAMI-CONESA et al., 2020; CASTRO et al., 2020).

Embora dezenas de espécies de mamíferos já tenham sido encontradas naturalmente infectadas por *Leishmania* spp. o "sistema reservatório" é composto por apenas uma minoria delas. O papel epidemiológico de alguns animais, sinantrópicos e domésticos (felídeos e equídeos) suspeitos e acometidos pela doença, ainda precisa ser melhor investigado a fim de esclarecer sua participação no ciclo de manutenção dos parasitos como reservatório (BRASIL, 2006; CARNEIRO et al., 2020; GALVIS-OVALLOS et al., 2020).

A transmissão desses parasitos em seu ciclo natural ainda representa um grande quebra-cabeça, e em termos de espécies hospedeiras responsáveis para manter as espécies de *Leishmania* spp. na natureza, o conhecimento atual esboça apenas a ponta do iceberg conforme ilustra Cassia- Pires (2014). O quadro 1 apresenta um resumo das espécies de *Leishmania* spp. com as suas respectivas formas clínicas associadas, vetores e reservatórios confirmados ou suspeitos nos estados brasileiros.

Quadro 1 – Distribuição de *Leishmania* spp. com suas respectivas formas clínicas, vetores e reservatórios confirmados ou suspeitos no Brasil

Espécies	FC*	Vetor	Reservatório/Hospedeiro	UF#	Autores
<i>L.(L.) Infantum</i>	LV	<i>Lutzomyia longipalpis</i> , <i>Lutzomyia cruzi</i> , <i>Migonemyia migonei</i> , <i>Pintomyia fischeri</i>	<i>Homo sapiens</i> , <i>Canis familiaris</i> , <i>Cebus apella</i> , <i>Pan troglodytes</i> , <i>Leontopithecus rosalia</i> , <i>Sapajus apella</i> , <i>Miopithecus talapoin</i> , <i>Cerdocyon thous</i> , <i>Lycalopex vetulus</i> , <i>Speothos venaticus</i> , <i>Didelphis marsupialis</i> , <i>Felis catus</i> , <i>Hystricognathi spp</i>	AL, AP, BA, CE, DF, ES, GO, MA, MG, MT, MS, PA, PB, PE, PI, PR, RJ, RN, RO, RR, RS, SC, SE, SP, TO, DF	CÁSSIA-PIRES et al., 2014; SOUSA, 2017; OLIVEIRA et al., 2019; HERRERA et al.2020a; GALVIS-VALLOS et al., 2020; COSTA-VAL et al., 2020
<i>L. (L.) amazonenses</i>	LC LCD	<i>Bichromomyia flaviscutellata</i> , <i>Bi. reducta</i> , <i>Bi. olmeca nociva</i> , <i>Bi. olmeca bicolor</i> , <i>Nyssomyia whitmani</i>	<i>Homo sapiens</i> , <i>Proechimys spp.</i> , <i>Oryzomys spp.</i> , <i>Felis catus</i>	AC, AM, BA, CE, GO, MA, MG, MT, MS, PA, RO, SC, TO	CARNEIRO et al., 2011 HERRERA et al 2020a; GALVIS-OVALLOS et al., 2020
<i>L. (V.) braziliensis</i>	LC LM	<i>Psychodopygus wellcomei</i> , <i>Ps. amazonensis</i> , <i>Ps. chagasi</i> , <i>Ps. hirsutus</i> , <i>Ps. paraensis</i> , <i>Ps. squami-ventris</i> , <i>Nyssomyia spp</i> , <i>Shawi</i> , <i>Lutzomyia whitmani</i> , <i>Lutz. Pessoai</i> <i>Migone-myia migonei</i> , <i>Pintomyia fischeri</i> ,	<i>Homo sapien</i> , <i>Bolomys spp.</i> , <i>Nectomys spp.</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Akodon arviculoides</i> , <i>Thrichomys spp.</i> , <i>Didelphis albiventris</i> , <i>Proechimys Oryzomys</i> , <i>Felis catus</i>	AC, AL, AM, AP, BA, CE, DF, ES, GO, MA, MG, MT, MS, PA, PB, PE, PI, PR, RJ, RN, RO, RR, RS, SC, SE, SP, TO	SILVA et al., 2013; HERRERA et al 2020a; GALVIS-OVALLOS et al., 2020
<i>L. (V.) guyanensis</i>	LC LM	<i>Lutzomyia umbratilis</i> , <i>Lutzomyia anduzei</i> , <i>Lutzomyia whitmani</i>	<i>Homo sapiens</i> , <i>Choloepus spp.</i> <i>Tamandua spp.</i> , <i>Didelphis spp.</i> , <i>Proechimys spp</i> , <i>Trichumys laurentius</i>	AC, AM, AP PA, RR, GO, PI	CÁSSIA-PIRES et al.,2014; PIRES et al., 2015; HERRERA et al 2020a; GALVIS-OVALLOS et al., 2020
<i>L. (V.) lainsoni</i>	LC	<i>T. ubiquitalis</i>	<i>Homo sapiens</i> , <i>Agouti paca</i>	AC, PA, RO	GALVIS-OVALLOS et al., 2020
<i>L. (V.) naiiffi</i>	LC	<i>Ps. amazonensis</i> , <i>Ps. ayrozai</i> , <i>Ps. paraensis</i> , <i>Ps.squamiventris</i>	<i>Homo sapiens</i> , <i>Dasypus novemcinctus</i> <i>Hystricognathi spp</i>	AM, PA, BA, MS	CÁSSIA-PIRES et al. 2014; HERRERA et al 2020a; GALVIS-OVALLOS et al., 2020
<i>L. (V.) shawi</i>	LC	<i>Nyssomyia whitmani</i>	<i>Homo sapiens</i> , <i>Cebus pella</i> , <i>Chiropotes astanatus</i> , <i>Nasua nasua</i> , <i>Bradypus tridactylus</i> , <i>Choloepus didactylu</i> , <i>Hystricognathi spp</i>	PA, MA, PI, BA	CÁSSIA-PIRES et al.2014; GALVIS-OVALLOS et al., 2020
<i>L. (V.) lindenbergl</i>	LC	<i>Nyssomyia antunesi</i>	<i>Homo sapiens</i>	PA	HERRERA et al 2020a; GALVIS-OVALLOS et al., 2020
<i>L. (V.) utingensis</i>	?	<i>Lutzomyia tuberculata</i>	Desconhecido	PA	BRAGA et al., 2003
<i>L. (L.) hertigi</i>	?	Desconhecido	<i>Coendou prehensilis</i>	DF, PI	SILVA et al. 2016
Híbridas**	LC	Desconhecido	<i>Homo sapiens</i> , <i>Thrichomys spp.</i>	PA, PI, MS	CÁSSIA-PIRES et al.2014., JENNINGS et al., 2014,

*FC- Forma clínica: LV-leishmaniose visceral, LC-leishmaniose cutânea, LCD-leishmaniose cutânea difusa, LM-leishmaniose mucocutânea. ***guyanensis/ shawi ou brasiliensis/naiiffi*. #Unidade Federativa: AC-Acre, AL-Alagoas, AM-Amazonas, AP-Amapá, BA-Bahia, CE-Ceará, DF-Distrito Federal, ES-Espírito Santo, GO-Goiás, MA-Maranhão, MG-Minas Gerais, MT-Mato Grosso, MS-Mato Grosso do Sul, PA-Pará, PB-Paraíba, PE-Pernambuco, PI-Piauí, PR-Paraná, RJ-Rio de Janeiro, RN-Rio Grande do Norte, RO-Rondônia, RR-Roraima, RS-Rio Grande do Sul, SC-Santa Catarina, SE-Sergipe, SP-São Paulo, TO-Tocantins

Fonte: Autora, 2021

2.5.1.2 Via de eliminação

A via de eliminação de leishmania é essencialmente hematogênica e/ou linfática, porém rotas atípicas de transmissão já foram descritas, envolvendo por exemplo, o trato genital de cães, onde formas amastigotas ou DNA de *Leishmania* foram detectadas no testículo, epidídimo, próstata, glândula do pênis, prepúcio, escroto, esmegma, sêmen, vulva, vagina, secreção vaginal, placenta, útero, trompas uterinas e ovários (MICHALICK; GENARO, 2007; TURCHETTI et al., 2014; BOECHAT et al., 2020).

2.5.1.3 Meio de Transmissão

O principal mecanismo de transmissão da leishmaniose visceral nas condições naturais e de importância epidemiológica universal ocorre através da picada da fêmea de insetos dípteros, denominados flebotomíneos, classificados na família *Psychodidae* e subfamília *Phlebotominae*. No mundo, são descritas 1.026 espécies, das quais 994 são atuais e 32 são fósseis; nas Américas são 546, deste total, 17 são fósseis, e 266 delas são registradas no Brasil. Entretanto, apenas 10% dessas espécies são incriminadas como vetores ou suspeitas e evidências convincentes de capacidade vetorial foram demonstradas até então para aproximadamente 30 espécies (GALATI, 2019; GALVIS-OVALLOS et al., 2020).

Esses insetos são pequenos, medindo de 1 a 3 mm de comprimento, possuem o corpo revestido por pelos densos de coloração castanho claro e o aspecto hirsuto se mantém no corpo e asas; o tórax é giboso e a cabeça é oculta na vista dorsal, as antenas têm um flagelo articulado, o aparelho bucal é muito curto e adaptado para dilacerar o tecido do hospedeiro, formando condições para obter o sangue durante a alimentação. Suas asas são lanceoladas e, em repouso, ficam dispostas a 45 graus (BRASIL, 2006; MICHALICK, 2007; SALOMÓN, 2020).

A atividade dos flebotomíneos é crepuscular e noturna, durante o dia esses insetos ficam em repouso em lugares sombreados e úmidos, protegidos do vento e de predadores naturais. Em geral, não se afastam muito de seus abrigos, sua capacidade de vôo é limitada e, em muitas espécies, é inibida pelo vento; de modo que seu raio de dispersão, geralmente não ultrapassa 100 a 200 metros, e é menor quando liberado em uma fonte alimentar próxima, embora haja registros de espécimes capturadas até 2 km do local de lançamento (BRASIL, 2006; SALOMÓN, 2020).

Os machos se alimentam de seiva de plantas que fornecem a energia necessária para a sobrevivência e reprodução e as fêmeas, além de açúcares presentes nas seivas, precisam de

sangue como fonte de proteína para o desenvolvimento dos ovos. Embora não sejam hematófagos, os machos geralmente chegam primeiro ao hospedeiro e atraem as fêmeas, com as quais copulam após a ingestão de sangue, garantindo a presença de oócitos fertilizáveis. Os flebotomíneos adaptam-se facilmente as variadas temperaturas e ao ambiente antrópico, resistindo às condições adversas, aproximando-se cada vez mais dos peridomicílios rurais ou urbanos, facilitando a transmissão das leishmanioses (GALATI, 2019; SALOMÓN, 2020; SILVA, 2020).

Seu ciclo de vida começa como um ovo (0,3 a 0,5 mm de comprimento e 0,1 a 0,15 mm de largura), continua com quatro estágios larvais em forma de lagarta e cápsula cefálica, que aumentam em complexidade morfológica e tamanho (de menos de 1 mm para 4 mm), e passam para a pupa, que mais tarde se torna um adulto. O tempo de desenvolvimento depende da espécie, condições nutricionais e climáticas. Do momento em que a fêmea ingere sangue até a oviposição, o período é de 6 a 10 dias; o desenvolvimento embrionário, também de 6 a 10 dias; a fase larval, de 17 a 32 dias, e a pupa, de 7 a 10 dias, dessa forma, em todo esse processo decorrem cinco a seis semanas. A longevidade do adulto é em média de 14 a 60 dias e a postura é de 30 a 200 ovos (SALOMÓN, 2020).

Os insetos transmissores da leishmaniose nas Américas pertencem ao gênero *Lutzomyia* spp., cujas principais espécies são *Lutzomyia longipalpis*, *L. cruzi* e *L. evansi*. No Brasil, duas espécies estão relacionadas com a transmissão da LVH: *Lutzomyia longipalpis*, a principal; e *Lutzomyia cruzi*. Ainda, é possível que uma terceira espécie, *Lutzomyia migonei*, também participe da transmissão da LVH, devido à sua alta densidade em áreas com ausência de *L. longipalpis* e/ou *L. cruzi* e registro de casos autóctones da doença, bem como achados que confirmam seu potencial como vetor em análise molecular (SOUZA et al., 2003; CARVALHO et al., 2007, RODRIGUES et al., 2016; SALOMÓN, 2020; COSTA; COSTA, 2020).

Das possíveis rotas de transmissão, outras vias em que não há o envolvimento do vetor, também foram discutidas, como pelo uso de drogas injetáveis, transfusão de sangue, transplante de órgãos, transmissão congênita e acidentes de laboratório com material biológico infectado (ELTOUM et. al.,1992; HERWALDT, 1999; MICHALICK; GENARO, 2007; FRANÇA et al., 2020).

2.5.1.4 Porta de entrada

A pele é a principal porta de entrada na infecção natural. A inoculação das formas infectantes é acompanhada da saliva do inseto vetor, que exerce papel como anticoagulante,

além de fatores com ação quimiotática para monócitos e macrófagos, aumentando sua proliferação e impedindo a ação efetora destas células na destruição dos parasitos. A saliva de *Lutzomyia longipalpis* contém também o mais potente vasodilatador conhecido, o maxidilan, que além desta ação parece ser responsável pela maioria dos efeitos imunomodulatórios, importante para o aumento de células fagocitárias locais e crucial para a instalação da infecção (MICHALICK; GENARO, 2007).

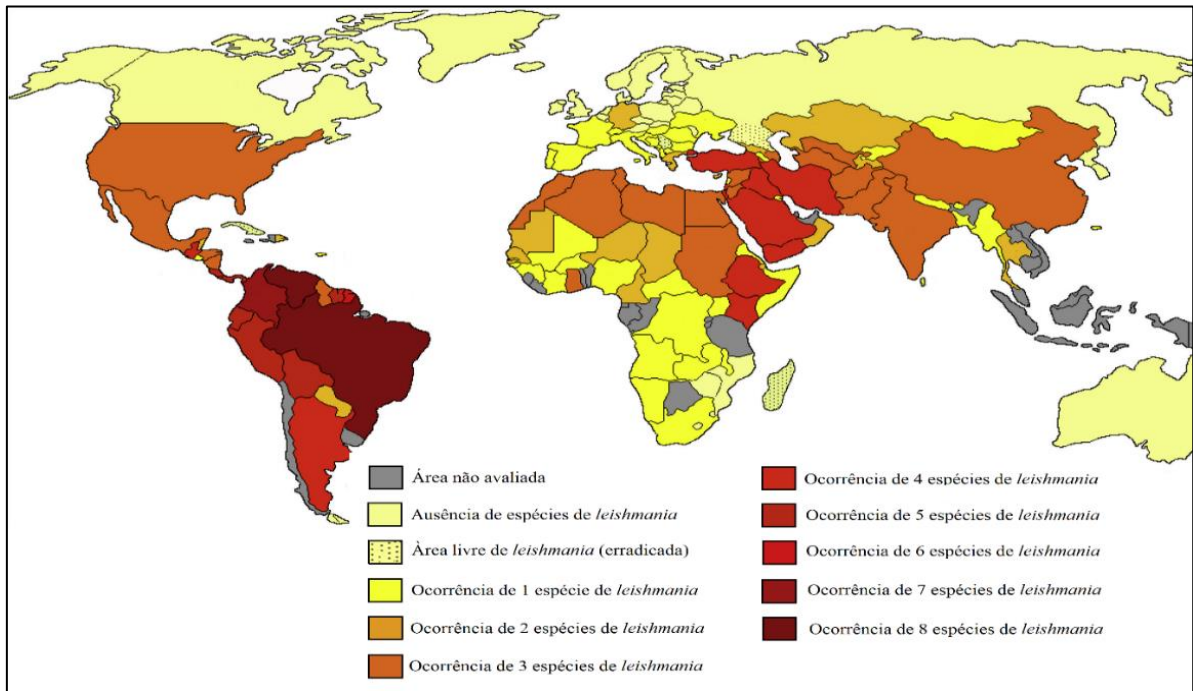
Alguns indivíduos podem desenvolver uma lesão nodular local, principalmente nas infecções por *Leishmania donovani*. Quando ocorre, o sinal de porta de entrada é transitório, e representado por reação inflamatória que determina a formação de um nódulo, o leishmanioma. Porém, na infecção por *Leishmania infantum*, o local da inoculação dos parasitos normalmente passa despercebido. O processo pode evoluir para a cura espontânea ou, a partir da pele, ocorrer a migração dos parasitos, principalmente para os linfonodos seguida para as vísceras (MICHALICK; GENARO, 2007).

2.5.2 Distribuição geográfica

As leishmanioses apresentam ampla distribuição geográfica, as espécies patogênicas aos humanos já foram encontradas em 102 países e territórios (Figura 3), de forma que a LC já represente 95% dos casos registrados nas Américas, na bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Ásia Central; as LMC com mais de 90% dos casos registrados na Bolívia, Brasil, Etiópia e Peru; e as LV com 95% dos casos notificados nos seguintes países: Brasil, China, Etiópia, Índia, Iraque, Quênia, Nepal, Somália, Sudão do sul e Sudão (OMS, 2020; HERRERA et al., 2020a.; MAIA-ELKHOURY; VALADAS, 2020).

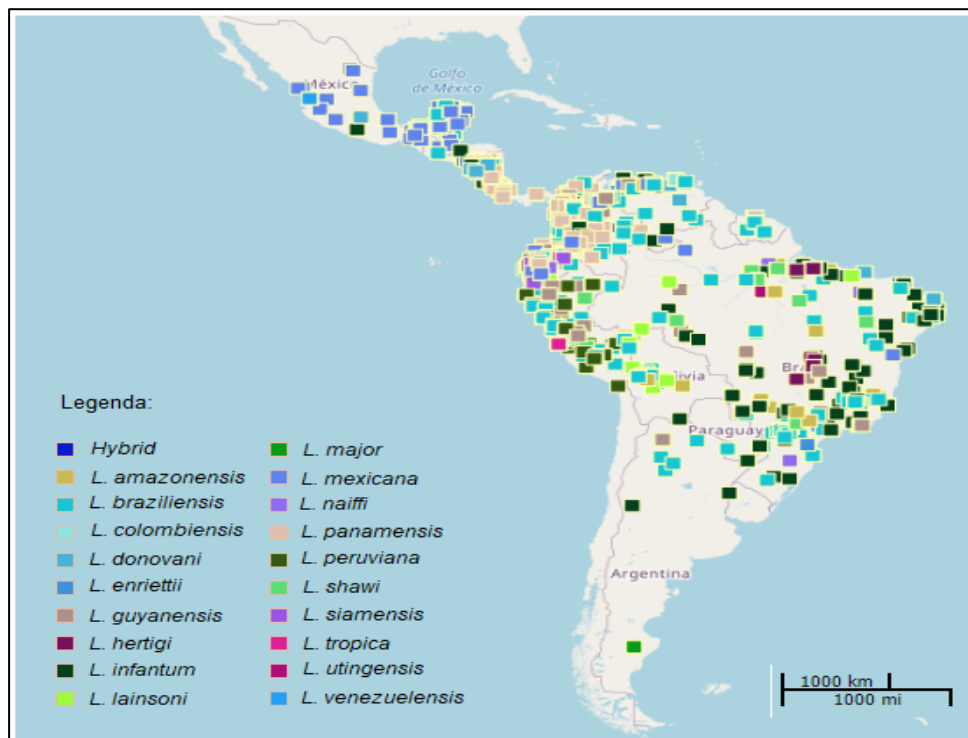
Nas Américas, estão presentes em 18 países com 20 espécies circulando em uma ampla gama de hospedeiros, 26 no total, assim o continente americano representa um cenário especial para a doença pela alta concentração de diferentes espécies em um mesmo país, sobretudo na América do Sul, destaca-se o Brasil, por concentrar o maior número de diferentes espécies (Figura 4) (AKHOUNDI et al., 2017; HERRERA et al., 2020a; 2020b).

Figura 3- Distribuição global de espécies patogênicas para humanos de *Leishmania* spp.



Fonte: adaptado de AKHOUNDI et al. (2017)

Figura 4 - Distribuição de *Leishmania* spp. na América central e sul



Fonte: HERRERA et al., 2020b

As leishmanioses exibiam inicialmente um perfil de ocorrência limitado a áreas rurais e a pequenas localidades urbanas. O processo de urbanização da doença no Brasil teve início na década de 1980, notadamente nas cidades de Teresina-PI, São Luís-MA, e Montes Claros-MG, culminando com a instalação definitiva da LVH em cidades de médio e grande porte (BRASIL, 2006; MARZOCHI et al., 2014; VILELA et al., 2014; CARVALHO, 2019).

A forma tegumentar ocorre em todas as unidades federadas do Brasil, sendo uma das afecções dermatológicas de grande magnitude. Entre 2003 e 2018, foram registrados mais de 300.000 casos, com média de 21.158 casos por ano. A região Norte foi responsável pelos maiores coeficientes de detecção durante esse período. No território nacional, o coeficiente médio de detecção foi de 11,3 casos por 100.000 habitantes, variando de 5,7 a 17,8. Dentre as formas clínicas, a forma mucosa representou 7,7% dos casos registrados (OPAS, 2019).

A respeito da forma visceral, os dados epidemiológicos revelam que no Brasil, até o ano de 1980, sua ocorrência era exclusivamente na região Nordeste, mas, nos últimos anos, todas as regiões do país confirmam casos anualmente, inclusive com recentes epidemias ocorridas nos municípios de Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS) e Palmas (TO). Os registros dos anos de 2007 a 2019 somaram 47.882 casos da forma visceral, destes, 72% ocorreram na região norte e nordeste, e vem progressivamente se estendendo para os grandes centros urbanos nas regiões Sudeste e Centro-Oeste. Em 2019 os estados que apresentaram o maior número de municípios prioritários para LVH foram Minas Gerais (25), Maranhão (24), Pará (11) e Tocantins (11) (BRASIL, 2019; GALVIS-OVALLOS et al., 2020; DATASUS, 2020a).

O Tocantins nos últimos dez anos totalizou 2.909 casos notificados de LVH, assumindo o sexto lugar em um ranking com os estados brasileiros que mais informaram casos confirmados, ficando atrás do Maranhão, Minas Gerais, Ceará, Pará e Bahia. Ao norte do estado, destaca-se o município de Araguaína por apresentar processo endêmico-epidêmico de LVH desde o ano de 2006 quando houve um aumento alarmante no número de casos humanos, de 56 para 287 no ano de 2007 quando atingiu o maior número de registros da doença no Brasil (7,0% do total de casos notificados no país), desde então, permanece entre os cinco municípios brasileiros com maior número absoluto de registros anuais de LVH (TOLEDO et al., 2017; DATASUS, 2020a, 2020b).

2.6 Leishmaniose visceral humana

2.6.1 Patogenia, sinais e sintomas clínicos

A leishmaniose visceral humana (LVH) é também conhecida como “Febre Dum-Dum” e Calazar (*kala-azar*), nome de origem indiana que em sânscrito significa "doença negra, febre negra". Ela também pode ter sido derivada da palavra "*Kal*" que significa "morte", aludindo à fatalidade ocasionada pela doença. Sua patogenia é determinada por múltiplos fatores que envolvem os hospedeiros e parasitos, como fatores genéticos determinantes da susceptibilidade para a infecção e para a cura, e por sua vez o estado imunológico e nutricional do indivíduo (MICHALICK; GENARO, 2007).

A imunopatogênese da LVH é bastante complexa, já que envolve o comprometimento de diferentes órgãos do sistema imune, gerando, conseqüentemente, diversas desordens patológicas. Os parasitos desenvolveram várias estratégias para superar a resposta imune do hospedeiro em direção à leishmaniose, com uma série de fatores de virulência, eles modificam a sinalização e as funções dos macrófagos de modo que uma sequência de eventos se inicia à medida que os órgãos são acometidos, desencadeando alterações de ordem fisiológica e histopatológica, as quais, se agravam com o decorrer da doença (HARHAY et al., 2011; OLIVIER; ZAMBONI, 2020).

Na forma oligossintomática, o quadro clínico é discreto, de curta duração e frequentemente evolui para remissão espontânea, ou, a partir da pele, ocorre a migração dos parasitos, havendo um tropismo para os linfonodos, seguida da migração para baço, fígado e medula óssea, desencadeando a forma clássica da doença caracterizada por febre prolongada, palidez, perda de peso e hepatoesplenomegalia. No curso da infecção, o parasitismo pode envolver outros órgãos e tecidos, como os rins, placas de Peyer no intestino, pulmões e a pele, raramente, as amastigotas podem ser encontradas no sangue, no interior de leucócitos, íris, placenta e timo (MICHALICK; GENARO, 2007; HARHAY et al., 2011; BURZA; CROFT; BOELAERT, 2018).

O período de incubação em humanos é de 10 dias a 24 meses, com média entre 2 e 6 meses. Do ponto de vista didático e considerando a evolução clínica da leishmaniose visceral, ela pode ser dividida em período inicial, período de estado e período final. A fase inicial, também chamada de aguda, pode ter desenvolvimento abrupto ou gradual, que pode variar com manifestações clínicas discretas, até as moderadas e graves, mas na maioria dos casos inclui febre irregular ou remitente com duração inferior a quatro semanas, palidez cutâneo-mucosa e esplenomegalia, que costuma ser em maior escala que a hepatomegalia, o baço geralmente não

ultrapassa 5 cm do rebordo costal (BRASIL 2006; 2019; SANTOS et al., 2019; COSTA, COSTA, 2020).

No período de estado, a febre e palidez de mucosas persistem num quadro clínico arrastado, geralmente com mais de dois meses de evolução e aumento da hepatoesplenomegalia. É nítido o emagrecimento e desnutrição com enfraquecimento geral do organismo, aumentando a suscetibilidade às infecções secundárias (BRASIL, 2006).

Na demora do diagnóstico e tratamento, a LVH evolui progressivamente para o período final. Desordens hematológicas expressivas também são relatadas, como velocidade de hemossedimentação alta, hipergamaglobulinemia, hipoalbumemia, anemia, trombocitopenia, leucopenia com neutropenia, eosinopenia acentuada e uma linfocitose e monocitose relativas (HERWALDT, 1999; SANTOS et al., 2019).

Progressivamente, no curso da doença, o paciente pode sofrer complicações, com febre contínua e comprometimento mais intenso do estado geral. Instala-se a desnutrição mais severa (cabelos quebradiços, cílios alongados e pele seca), destacam-se edemas (que podem evoluir para anasarca), ascite, icterícia, otite média aguda, piodermites, infecções dos tratos urinário e respiratório que podem desenvolver um quadro séptico com evolução fatal (BRASIL, 2006; 2015; COSTA; COSTA, 2014).

As hemorragias são geralmente secundárias à plaquetopenia, sendo a epistaxe e a gengivorragia as mais encontradas. Nestes pacientes, as hemorragias digestivas e a icterícia são sempre indicadoras de gravidade e o óbito geralmente é determinado por infecções bacterianas e/ou sangramentos (BRASIL, 2006; 2019).

Em pessoas com infecção por HIV, a LVH pode ser a primeira infecção oportunista ou aparecer nas fases posteriores da infecção pelo HIV. Geralmente, as manifestações clínicas são semelhantes às de pessoas não infectadas, embora algumas manifestações, como esplenomegalia e febre, possam ser mais sutis ou mesmo ausentes. Apresentações atípicas são comuns ou parasitos podem ser encontrados em vários órgãos sem gerar manifestações clínicas (COSTA; COSTA, 2014, BRASIL, 2015; SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017).

2.6.2 Suspeição

Desde a década de 1930, o diagnóstico da LVH é embasado na tríade composta pelos aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, uma vez que os sintomas clássicos da LVH são semelhantes ao quadro clínico de outras patologias (BRASIL, 2006, 2019, SIQUEIRA et al., 2020).

Define-se um caso suspeito, todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região. A detecção de casos de LVH ocorrem através de demanda espontânea à unidade de saúde, busca ativa de casos no local de transmissão, visitas domiciliares dos profissionais da ESF - Estratégia da Saúde da Família ou encaminhamento de suspeitos, através da rede básica de saúde (BRASIL, 2019).

As manifestações clínicas da leishmaniose viscerais não são específicas e o diagnóstico diferencial é amplo. Os primeiros sinais e sintomas podem ser facilmente confundidos com os de outras doenças, além do mais, a gravidade da doença é altamente variável e apresentações atípicas são comuns, especialmente em pessoas com comprometimento imunológico. Estima-se que apenas 20% dos indivíduos infectados desenvolvam a forma clássica da LVH, levando isso em conta é imperativo o atendimento atento do profissional de saúde, bem como um exame clínico detalhado quando houver suspeita da doença (SANTOS et al., 2019; COSTA; COSTA, 2020).

A LVH está no rol dos agravos de notificação compulsória de importância nacional, ou seja, é obrigatória para os médicos, outros profissionais de saúde ou responsáveis pelos serviços públicos e privados de saúde, que prestam assistência ao paciente, em conformidade com o art. 8º da Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, e Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1975; 2017a).

Normatiza-se que essa notificação seja realizada em até sete dias, a partir do conhecimento da ocorrência da doença, para tanto, utiliza-se a Ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral (Anexo 1 e 2), uma ficha padronizada e usada em todo o território nacional disponibilizada pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN. Todo caso suspeito deve ser notificado, investigado e encerrado no SINAN, no período máximo de 60 dias. O diagnóstico deve ser feito de forma precisa e o mais precocemente possível (BRASIL, 2006, 2017a; 2017b; 2019).

2.6.3 Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da leishmaniose é realizado através da interpretação dos resultados de exames parasitológicos, sorológicos ou moleculares, cada um com vantagens e limitações inerente ao método. A confirmação da doença, antes do tratamento, é importante e requer um equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade dos testes, bem como, entre o custo e os riscos dos procedimentos. Recomenda-se que duas ou mais técnicas de diagnóstico sejam

usadas para maximizar a precisão do diagnóstico específico (COSTA; COSTA, 2020; BRASIL 2019, SIQUEIRA et al., 2020).

O diagnóstico laboratorial, preconizado pelo Ministério da Saúde brasileiro, consiste em métodos parasitológicos e imunológicos. O diagnóstico parasitológico é considerado o padrão ouro, é realizado pela visualização de formas amastigotas do parasito em material biológico da medula óssea, do linfonodo ou do baço, por meio de exame direto com isolamento em meio de cultura, *in vitro*, ou isolamento em animais suscetíveis, *in vivo* (BRASIL, 2017b).

A punção de medula óssea, no adulto, é realizada no esterno, na altura do segundo espaço intercostal e em crianças na crista íliaca, a sensibilidade da técnica varia de 52-89%. O cultivo do aspirado pode melhorar a segurança do diagnóstico por aumentar a sensibilidade da pesquisa acima de 80%, mas, é pouco utilizado na prática clínica, pois o crescimento dos parasitos pode levar dias ou semanas. A biópsia hepática também é uma opção diagnóstica e apresenta sensibilidade de 76-91%, a punção do baço representa melhores índices de sensibilidade, em torno de 95 a 98%, mas os riscos de ruptura do órgão e consequente hemorragias fatais devem ser consideradas (MICHALICK; GENARO, 2007; ASSIS et al., 2008; SANTOS et al., 2019).

O diagnóstico imunológico, baseia-se na pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania* spp. Duas técnicas são disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), consideradas positivas as amostras reagentes a partir da diluição de 1:80, e testes rápidos imunocromatográficos, considerados positivos quando a linha controle e a linha teste aparecem na fita ou plataforma (BRASIL, 2010; 2019; SIQUEIRA et al., 2020).

A RIFI é um dos testes mais utilizados no diagnóstico da LVH desde 1964, apresenta sensibilidade em torno de 82-95% e especificidade de 78-92%. Nos títulos iguais a 1:40, com clínica sugestiva de LVH, recomenda-se a solicitação de nova amostra em 30 dias ou a utilização de outras metodologias para confirmação. Tem como desvantagem a possibilidade de apresentar reações cruzadas com outras infecções, como esquistossomose, malária, tuberculose pulmonar e LTA, limitando a técnica (MICHALICK; GENARO, 2007; ASSIS et al., 2008; SANTOS et al., 2019; BRASIL, 2019)

Os Testes Rápidos Imunocromatográficos são feitos com base em imunocromatografia, onde se utiliza o antígeno recombinante (rK39), fixado no papel. Trata-se de um método sensível, específico e de rápida execução (5-10 minutos) e apresentam sensibilidade entre 90 a 96% e especificidade com variação de 93 a 100% podendo ser usado, inclusive, nas condições

de campo (MICHALICK; GENARO, 2007; ASSIS et al., 2008; BRASIL; 2010; COSTA; COSTA, 2020).

Desde 2010 o Brasil dispõe de testes rápidos imunocromatográficos na rede SUS para diagnóstico da LVH. Vale ressaltar, que todos esses testes passaram por avaliação e validação pelo Laboratório de Referência Nacional, possuindo um padrão alto de confiabilidade para a sua adoção como metodologia de teste confirmatória, dispensando a utilização de outros métodos concomitante, exceto nos casos de pacientes com comprometimento do sistema imunológico, como crianças, idosos, portadores de HIV ou imunossuprimidos, neste caso o teste pode apresentar um resultado falso negativo (ASSIS et al., 2008; BRASIL, 2010; 2019).

O diagnóstico por ensaio imunoenzimático, *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) que empregam grande variedade de antígenos têm sido avaliados desde 1971, contudo, não está disponível na rede pública de saúde no Brasil, apenas na rede privada. Os valores de sensibilidade apresentam variação entre 90 e 100%, com especificidade de 71 a 100%. Quanto ao Teste de Aglutinação Direta (*Direct Anti-Teste*, DAT), é um dos mais simples e de baixo custo já desenvolvidos para o diagnóstico da LVH, com sensibilidade de 91 a 100% e especificidade de 72 a 100% e tem se mostrado útil como primeira linha de diagnóstico em áreas endêmicas (GARCEZ; SHAW; SILVEIRA, 1996; ASSIS et al., 2008; SARKARI; REZAEI; MOHEBALI, 2018; AMBROSIO, 2019; CARVALHO, 2019; BRASIL, 2019).

Os testes de diagnóstico molecular que utilizam a amplificação de DNA (Ácido desoxirribonucleico) do parasito por meio da Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) são altamente sensíveis (acima de 90% e especificidade de 100%) e têm sido aplicados nos centros de referência e laboratórios de pesquisa, tanto em material obtido de medula óssea, quanto em amostras de sangue periférico, principalmente em pessoas coinfectadas com HIV, nas quais, a acurácia dos testes sorológicos é precária, entretanto sua realização é complexa e apresenta custo elevado (ASSIS et al., 2008; BRASIL, 2017b; CARVALHO, 2019; COSTA; COSTA, 2020).

A Intradermoreação de Montenegro mede a imunidade mediada por células, é o teste mais utilizado para o diagnóstico rotineiro nos pacientes suspeitos de leishmanioses tegumentares e não é recomendado para confirmar o diagnóstico de leishmaniose visceral, já que torna-se positiva cerca de seis meses após a cura terapêutica (BRASIL, 2006; MICHALICK; GENARO, 2007).

Dentre os exames complementares, merecem destaque nos casos LVH o Hemograma (pancitopenias), elevação da Velocidade de hemossedimentação (VHS), elevação de duas a três

vezes dos valores normais das aminotransferases, elevação das bilirrubinas e aumento discreto de ureia e creatinina. Considerando o aumento das globulinas, associado a perda de albumina frequentes na LVH, a relação albumina/globulina pode ser acompanhada através da eletroforese de proteínas séricas. A curva eletroforética tende a se reverter para a normalidade diante da boa resposta a terapêutica específica (BRASIL, 2006; SANTOS et al., 2019; COSTA; COSTA, 2020).

No Brasil, considera-se um caso confirmado de LVH por critério clínico laboratorial aqueles que apresentam no mínimo uma das seguintes situações: encontro do parasito nos exames parasitológicos direto ou cultura; RIFI reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos e teste imunocromatográfico reagente. Por critério clínico epidemiológico são considerados casos confirmados aqueles pacientes clinicamente suspeitos, sem confirmação laboratorial, provenientes de área com transmissão de LVH, mas com resposta favorável ao teste terapêutico (BRASIL, 2017b).

Algumas considerações importantes sobre o diagnóstico da LVH se fazem necessárias, por exemplo, destaca-se que títulos variáveis dos exames sorológicos podem persistir positivos por longo período, mesmo após o tratamento, assim, o resultado de um teste positivo, na ausência de manifestações clínicas, não autoriza a instituição de terapêutica. Nestes casos, utiliza-se o termo “Infecção” a todo indivíduo com exame sorológico reagente ou parasitológico positivo, sem manifestações clínicas; esses indivíduos não são notificados e nem tratados no Brasil. Os assintomáticos, somente são acompanhados clinicamente e uma possível associação com a infecção por HIV ou outras causas de supressão da imunidade mediada por células serão investigadas. Caso manifestem sintomatologia sugestiva para LVH no decorrer do acompanhamento, desta vez, serão sim notificados ou como caso novo ou como caso de recidiva a depender de seu histórico clínico e iniciarão esquema de tratamento para leishmaniose (BRASIL, 2006; 2017b; 2019).

É consenso nos manuais técnicos brasileiros a classificação dos casos humanos confirmados como caso novo ou recidiva. O caso novo, se refere a primeira confirmação da doença em um indivíduo ou o recrudescimento da sintomatologia após 12 meses da cura clínica, desde que não haja evidência de imunodeficiência. E recidiva, quando o recrudescimento da sintomatologia surge em até 12 meses após cura clínica (BRASIL, 2017; 2019).

O diagnóstico diferencial para a forma aguda da LVH inclui malária, febre tifóide, arboviroses, doença de Chagas aguda, esquistossomose aguda, abscesso hepático amebiano, mononucleose e hepatite. Nos casos subagudos ou crônicos, o diagnóstico diferencial inclui

tuberculose, enterobacteríase, endocardite bacteriana subaguda, histoplasmose, doenças fúngicas disseminadas, malária, esquistossomose e brucelose, entre outras. O diagnóstico diferencial não infeccioso inclui anemia falciforme, linfomas, leucemias, aplasia medular, doença reumatoide com síndrome de Felty e lúpus eritematoso sistêmico (BRASIL, 2019; COSTA; COSTA, 2020).

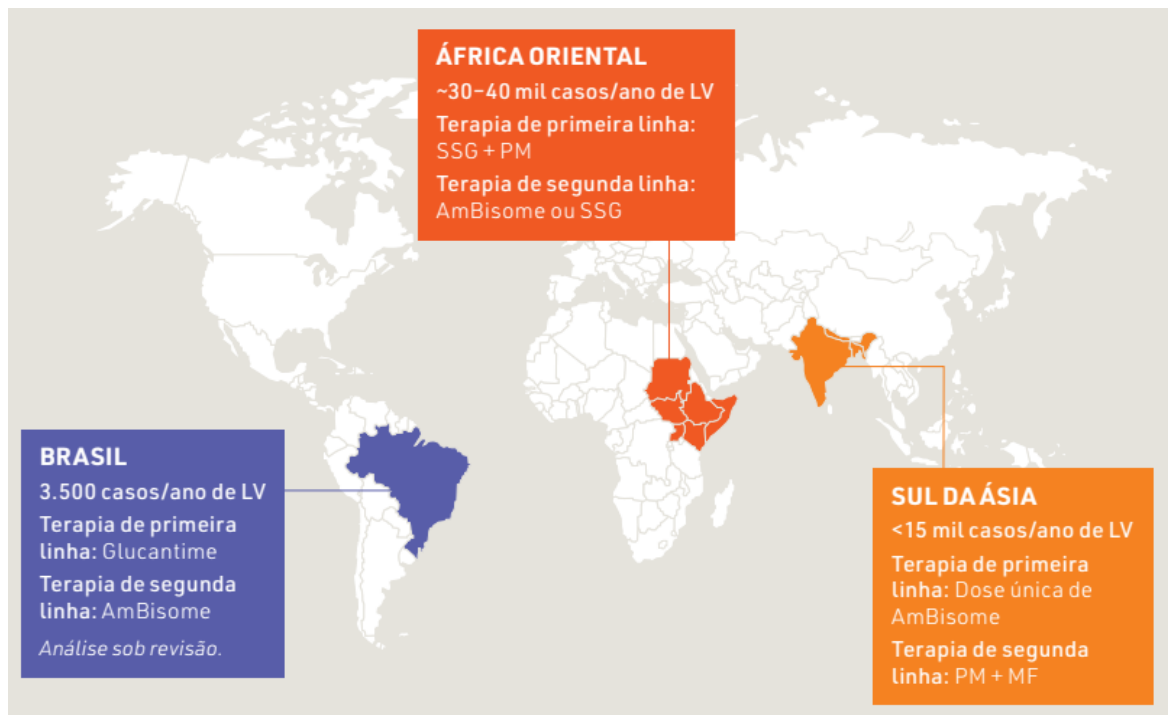
2.6.4 Tratamento

As opções de tratamento para LVH são limitadas, longas, tóxicas, caras e não estão adaptadas aos contextos dos pacientes de modo a favorecer a baixa adesão e aumento dos casos de falha ou resistência terapêutica observadas para diferentes cepas de parasitas em determinadas regiões do mundo. Diante disso, consórcios internacionais e colaborações financiadas por governos e instituições tem reunido esforços com o intuito de propiciar uma nova geração de tratamentos efetivos e seguros para as leishmanioses (DNDI, 2019; RODRIGO et al., 2018).

Os fármacos disponíveis são o antimoniato de N-metilglucamina (antimoniato de meglumina) e o estibogliconato sódico, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B lipossomal, paramomicina e miltefosina (Figura 5), este último é o único agente oral com eficácia comprovada para a leishmaniose visceral, embora com taxas crescentes de falha do tratamento. Os fármacos mais recentes, paramomicina e miltefosina, utilizados na África e Ásia, foram pouco avaliados para a LVH e necessitam de mais estudos em diferentes cenários epidemiológicos. No que diz respeito a Miltefosina, seu uso foi autorizado no Brasil em 2016 somente para tratamento da leishmaniose visceral canina e em 2020 foi incorporada como primeira linha de tratamento, no âmbito do SUS para humanos apenas nos casos de leishmaniose tegumentar (BRASIL, 2016; HENDRICKX et al., 2018; CARVALHO, 2019; COSTA; COSTA, 2020; BRASIL, 2020).

Os antimoniais pentavalentes têm sido usados com sucesso em todo o mundo para o tratamento da leishmaniose desde a primeira metade do século 20, mas os últimos 10 a 20 anos, com os registros de aumento na resistência clínica, no norte de Bihar, na Índia, exigiu o uso de medicamentos alternativos, implementando, inclusive, esquemas de terapia combinada de drogas. Os antimoniais pentavalentes são compostos tóxicos, têm uma janela terapêutica estreita e mesmo que seu uso tenha sido amplamente substituído no subcontinente indiano, onde a resistência se espalhou, eles ainda estão em uso em outras regiões do mundo, incluindo América Latina e África Oriental (PONTE-SUCRE et al., 2017).

Figura 5 - Tratamentos recomendados no mundo para leishmaniose visceral humana



Os antimoniais pentavalentes, antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) e o estibogliconato sódico (Pentostam®) são, na maioria dos países, a primeira opção terapêutica. No Brasil, os medicamentos disponibilizados pelo SUS como droga de primeira escolha é o antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) e a Anfotericina B, como droga de segunda escolha, preferencialmente na sua forma lipossomal (AmBisome®). O uso delas leva em consideração alguns fatores importantes que são indicadores de maior vulnerabilidade e riscos de letalidade, como faixa etária, presença de gravidez, comorbidades, entre outras coisas (BRASIL, 2006; 2019; SANTOS; NASCIMENTO, 2020b).

Com propósito de identificar os pacientes que possuem risco aumentado de evoluir para óbito, o Ministério da Saúde brasileiro recomenda a adoção de Sistema de Avaliação do Risco de Vida (SARV) baseado em um estudo prospectivo conduzido em Teresina-Piauí, construído pela adição de variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística entre as respectivas variáveis e o desfecho de morte (BRASIL, 2011; COSTA et al., 2016; BRASIL, 2019).

O sistema consiste em dois modelos de predição, divididos por grupos de idade. Os escores disposto no Quadro 2 são indicadores de gravidade, servem como critério para tomada

de decisão para definição do plano de assistência ao paciente. Quando o escore clínico for maior ou igual a 4, ou o escore clínico-laboratorial for maior ou igual a 6, o tratamento deve ser realizado em âmbito hospitalar, uma vez que são pacientes que apresentam um risco aumentado de evoluir para o óbito. Para os demais casos, a hospitalização do paciente é opcional, e podem ser assistidos ambulatorialmente, em unidades de saúde com profissionais capacitados (COSTA et al., 2016; BRASIL, 2019).

Quadro 2 – Sistema de Avaliação do Risco de Vida com modelo clínico e clínico-laboratorial por faixa-etária

Variável	Escore	Escore
	Clínico	Clínico laboratorial
Idade		
< 12 meses	1	1
>12meses	0	0
Sangramento		
1 -2 sítios	1	1
3 -4 sítios	2	2
5 -6 sítios	4	4
Edema	1	2
Icterícia	1	0
Dispneia	1	1
AST ou ALT* >100 UK/L	-	3
Pontuação Máxima	8	11
Idade		
2-20 anos	0	0
20-40 anos	1	1
>40 anos	2	2
Sangramento		
1 -2 Sítios	1	1
3 -4 Sítios	2	2
5 - 6 Sítios	3	3
AIDS	2	3
Edema	1	1
Icterícia	1	1
Dispneia	1	1
Infecção bacteriana	1	1
Leucócitos < 1.500/mm ³	-	2
Plaquetas < 50.000/mm ³	-	3
Insuficiência Renal**	-	3
Pontuação Máxima	11	20

*AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase. **Taxa de filtração glomerular < 60mL/min/m² ou creatinina sérica acima dos valores recomendados para a idade.

Fonte: COSTA et al., 2016; BRASIL, 2019

A partir do SARV, foi desenvolvido e validado o software Kala-Cal® com disponibilidade de uso em vários navegadores por qualquer sistema operacional, via celular, tablet ou computador. O aplicativo está disponível no site da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e por meio dele, é possível obter uma estimativa do prognóstico, com uma sequência mínima de quatro tarefas, que resultam na pontuação final junto com a probabilidade estimada de morte em um gráfico (COSTA et al., 2016; 2019).

Com o objetivo de reduzir os riscos de morte, além do SARV outros fatores são levados em consideração para a definição do tipo de atenção e escolha da droga de tratamento. O Ministério da Saúde recomenda que os pacientes com LVH que se enquadram em ao menos um dos critérios apresentados no Quadro 3 sejam encaminhados para hospitais de referências para tratamento com Anfotericina B Lipossomal (BRASIL, 2017, 2019).

Quadro 3 – Critérios para definição de abordagem terapêutica

Critérios para tratamento hospitalar e uso de Anfotericina B Lipossomal
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Idade < que 1 ano ou ≥ que 50 anos; ✓ Gestantes; ✓ Uso de medicação imunossupressora; ✓ Uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT; ✓ Intervalo QT corrigido maior que 450ms; ✓ Insuficiência renal, hepática ou cardíaca; ✓ Infecção pelo HIV; ✓ Comorbidades que comprometem a imunidade; ✓ Escore de gravidade: clínico >4 ou clínico-laboratorial >6 ✓ Falha terapêutica ou hipersensibilidade ao antimonial pentavalente ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LVH

Fonte: BRASIL; 2011; 2017; 2019

A Anfotericina B Lipossomal (AmBisome®) apresenta-se em ampolas com 50 mg do fármaco liofilizado, a dose recomendada é de 3 mg/kg/dia, durante sete dias, ou 4 mg/kg/dia, durante cinco dias em infusão venosa lenta, de 30 a 60 minutos, em uma dose diária. Os eventos adversos mais frequentes são febres, cefaleia, náusea, vômitos, tremores, calafrios e dor lombar. Durante o tratamento, monitora-se a função renal, e eletrólitos, como potássio e magnésio séricos. Em caso de eventos adversos durante a infusão do medicamento, os protocolos clínicos sugerem o uso de antitérmicos ou anti-histamínicos meia hora antes da infusão, evitando o uso

de ácido acetil salicílico. Na disfunção renal, com concentrações de creatinina duas vezes acima do maior valor de referência, o tratamento é suspenso por dois a cinco dias e reiniciado em dias alternados, quando a concentração de creatinina reduzir (BRASIL, 2011; 2017).

Os pacientes com menor risco de óbito, podem ser tratados com antimoniato de N-metilglucamina, inclusive em ambulatório, sempre garantindo um rigoroso acompanhamento clínico-laboratorial visando identificar toxicidade medicamentosa ou complicações secundárias às comorbidades. Nesses pacientes são realizados eletrocardiograma no início, durante e ao final do tratamento para monitorar o intervalo QT corrigido, arritmias e achatamento da onda T, bem como, monitorar enzimas hepáticas, função renal, amilase e lipase sérica (BRASIL, 2011, 2019).

O antimoniato de N-metilglucamina está disponível em apresentações de ampolas de 5ml contendo 1.500mg de antimoniato, equivalentes a 405mg (81 mg/ml) de antimônio pentavalente. A dose recomendada no Brasil é de 20 mg/Sb+5/kg/dia, por via endovenosa lenta preferencialmente, ou intramuscular, uma vez ao dia, por 20 a 40 dias. Os principais eventos adversos relatados são artralgias, mialgias, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, dor no local da aplicação, febre, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e pancreatite (BRASIL, 2017b).

Nas situações em que ocorram hipersensibilidade ou falha terapêutica ao antimonial pentavalente e o paciente não se enquadre em nenhum dos critérios de indicação de uso da anfotericina B lipossomal, os protocolos médicos brasileiros, recomendam, como alternativa terapêutica, o desoxicolato da anfotericina B; disponível em apresentação de frasco com 50mg da droga liofilizada. A dose é de 1 mg/kg/dia, por via endovenosa, durante 14 a 20 dias, entretanto a duração do tratamento depende da evolução clínica de cada paciente. Dos eventos adversos relacionados à droga destacam-se a febre, cefaleia, náuseas, vômitos, tremores, alterações da função renal, entre outros. Estes pacientes também devem, impreterivelmente, ter seus eletrólitos séricos e função renal monitorados, com as mesmas recomendações de antitérmicos ou anti-histamínicos pré-infusão e suspensão de ácido acetil salicílico (BRASIL, 2017b).

A leishmaniose é uma doença tratável, porém, requer um sistema imunocompetente, porque os medicamentos não eliminam por completo o parasito do organismo, havendo risco de recidiva se ocorrer imunossupressão. Os critérios de cura são essencialmente clínicos e o seguimento do paciente é feito aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento, e na última avaliação, se permanecer livre de sinais de atividade da doença, é considerado curado. O aparecimento de

eosinofilia ao longo dos seguimentos é sinal de bom prognóstico. Pessoas com imunodeficiência são acompanhadas por muitos anos, pois podem apresentar recidiva mais frequentemente (BRASIL, 2011, 2019; COSTA; COSTA, 2020; OMS, 2020).

Os primeiros sinais de recuperação tendem a ser inespecíficos, como melhora do apetite, redução da irritabilidade e sensação de bem-estar, com a febre desaparecendo por volta do segundo e quinto dia de medicação e redução da hepatoesplenomegalia nas primeiras semanas. Ao final do tratamento, o baço geralmente apresenta redução de 40% ou mais, em relação à medida inicial, a melhora dos parâmetros hematológicos (hemoglobina e leucócitos) e recuperação nutricional surgem a partir da segunda semana, já as alterações vistas na eletroforese de proteínas podem levar meses para sua normalização (BRASIL, 2011, 2019).

As provas sorológicas não são indicadas para seguimento do paciente, pois os títulos de anticorpos do sangue periférico são geralmente baixos, mas podem permanecer positivos por muito tempo. Muitos pacientes apresentam anemia crônica, esplenomegalia e desnutrição, com pouca recuperação imunológica. A LVH também pode se apresentar como uma doença oportunista em pessoas que recebem corticosteroides ou naquelas com linfoma, leucemia, hepatite crônica, doença de Crohn, lúpus sistêmicos ou colite ulcerativa; também, naqueles que foram submetidos a transplantes de órgãos (BRASIL, 2011, 2019; COSTA; COSTA, 2020).

2.7 Profilaxia e controle

A profilaxia da LVH, desde a década de 1960, quando se estabeleceu o papel do cão como reservatório doméstico e de *Lutzumyia longipalpis* como vetor, tem como base a tríade diagnóstico e tratamento dos doentes, eliminação dos cães com sorologia positiva e combate às formas adultas do inseto vetor. Este delineamento foi adotado pelo Ministério da Saúde em um sistema campanhista, de forma contínua e sistematizada, porém, por ser altamente sensível as condições político-econômicas do país, se mostrou insuficiente para o controle da endemia, sobretudo, pela mudança no perfil epidemiológico, cada vez mais urbanizado da doença (MICHALICK; GENARO, 2007; MARZOCHI et al., 2014).

Para conter esse avanço territorial e diminuir a morbidade e letalidade do agravo, o Ministério da Saúde do Brasil publicou em 2006 o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVC-LV), com medidas baseadas nos mesmos três pilares, mas, desta vez, as ações de prevenção e controle seriam adaptadas ao perfil epidemiológico de cada região, fundamentadas na estratificação por risco com o cumprimento das estratégias de forma

integrada, realçando o fato de que nenhuma das ações isoladamente seriam capazes de prevenir e controlar o agravo em sua totalidade (BRASIL, 2006).

O PVC-LV passou a incluir a vigilância de estados e municípios silenciosos, ou seja, sem ocorrência de leishmaniose, visando assim, evitar ou minimizar os problemas referentes a este agravo em novas áreas. Os municípios com histórico de transmissão de LVH seriam estratificados, inclusive dentro do próprio município, em três setores ou classes, conforme seus índices de transmissão, em áreas de transmissão esporádica, média ou intensa, permitindo assim, trabalhar as ações de vigilância e controle específicas para cada situação. Anualmente, esses setores são reclassificados após a análise do número médio de casos dos últimos 5 anos (BRASIL, 2006).

O programa conta com objetivos específicos, dentre eles destacam-se: identificação das áreas vulneráveis e/ou receptivas para transmissão da LVH; avaliação da autoctonia referente ao município de residência; conhecimento da distribuição e monitoramento da dispersão do vetor; condições necessárias para que os profissionais da rede de saúde possam diagnosticar e tratar precocemente os casos; condições necessárias para adoção de medidas preventivas, de controle e destino adequado do reservatório canino; investigação de todos os supostos óbitos de LVH e monitoramento da tendência da endemia considerando a distribuição no tempo e no espaço (BRASIL, 2006).

Na vigilância entomológica, ações de levantamento, investigação e monitoramento são essenciais para reunir as informações dos flebotomíneos transmissores da LVH, conhecer a distribuição sazonal e a abundância relativa das suas espécies, para que se estabeleça o período mais favorável para a transmissão da doença e direcionar as medidas de controle químico do vetor. Para isso, são empregadas várias metodologias de capturas, como por exemplo, coletas manuais por armadilhas luminosas, com capturador motorizado, tubo de sucção, ou mesmo armadilhas com animais ou feromônios. As armadilhas são instaladas em lugares estratégicos e com recomendação de que, nas localidades em que há caso confirmado de LVH, seja realizado o estudo entomológico do foco, em uma área mínima de 150 metros de raio ou nove quarteirões (BRASIL, 2017a; 2017b; OPAS, 2019).

De modo geral, são incentivadas ações de educação em saúde à população, ações de limpeza urbana em terrenos, praças públicas, jardins, logradouros, entre outros, destinando a matéria orgânica recolhida de maneira adequada. O controle químico por meio da utilização de inseticidas de ação residual também é fortemente estimulado como medida de controle vetorial no âmbito da proteção coletiva. Os produtos mais empregados no controle químico são a

cipermetrina, na formulação pó molhável e a deltametrina, em suspensão concentrada. Os defensivos químicos para combater os insetos transmissores de doenças são considerados insumos estratégicos e o seu fornecimento para os municípios brasileiros está garantido pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1999; 2006; 2019; OPAS, 2019).

Frequentemente, as sugestões dirigidas ao controle do reservatório de *L. (Leishmania) infantum* estão concentradas em cães, não levando em consideração a possibilidade de que mamíferos silvestres, sinantrópicos ou ambos possam estar envolvidos no ciclo de transmissão, servindo como fonte de infecção para vetores nas áreas peridomésticas, isto se dá pelo fato de que, estudos com mamíferos silvestres requerem cuidados de biossegurança em seu manejo e, além disso, não há intervenção a ser realizada (ROQUE, JANSEN, 2020).

Dentre as ações de vigilância do reservatório canino destaca-se a importância do monitoramento sistemático. Diante da confirmação diagnóstica no cão, deve-se delimitar a área para investigação do foco, nessa área, deverá ser realizada a busca ativa de cães sintomáticos, em um raio de no mínimo 100 cães a serem examinados. Recomenda-se também os inquéritos sorológicos, a fim de avaliar a prevalência canina e desencadear as demais medidas, bem como, exames parasitológicos e identificação das espécies de leishmanias envolvidas (BRASIL, 2006, 2019).

A OPAS/OMS defende que, embora o uso rotineiro de drogas em cães induza à remissão temporária dos sinais clínicos, não previne a ocorrência de recidivas, tem efeito limitado na infectividade de flebotomíneos e levam ao risco de selecionar parasitos resistentes às drogas utilizadas para o tratamento humano. Diante disso, a medida de controle direcionada ao cão é a mais contestada, por ter como indicação a eutanásia dos animais infectados, mesmo assim, mantém-se firme como política sanitária, inclusive no Brasil. O tratamento de cães com leishmaniose visceral canina com drogas de uso humano e não registradas no Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), está proibido no Brasil (BRASIL, 2006; 2008; OPAS; OMS 2009; DONATO et al., 2013; LEWGOY; MASTRANGELO; BECK, 2020).

Contudo, para tratamento em cães o fármaco baseado em miltefosina (Milteforan® Virbac) teve seu registro autorizado na nota técnica conjunta nº001/2016 – MAPA/MS. Estudos promissores foram publicados nos últimos anos evidenciando o uso da miltefosina em combinação com outros fármacos no controle dos sinais clínicos e diminuição de carga parasitária, demonstrando uma boa alternativa para os protocolos atuais, já o tratamento em felinos é empírico e baseado nas drogas comumente prescritas aos cães, embora não se tenha dados na literatura que comprovam que gatos responderiam a terapêutica utilizada da mesma

maneira que os cães (BRASIL, 2016; ARAÚJO; COSTA, 2018; PENNISI; PERSICHETTI, 2018).

Um estudo conduzido dez anos após a implantação do PVC-LV no Brasil, expôs as dificuldades na execução das ações preconizadas pelo programa, segundo os seus coordenadores em municípios brasileiros de grande porte com transmissão canina e/ou humana, os principais problemas são: descontinuidade das atividades de controle, resistência dos proprietários de cães com indicação de eutanásia e baixa cobertura do controle químico. Como conclusão, inúmeros fatores impedem o cumprimento das atividades propostas pelo PVC-LV, ficando clara a necessidade de reavaliação da política brasileira de controle da LVH (ZUBEN; DONALÍSIO, 2016).

Por muitas décadas, a estratégia profilática tradicional em relação ao controle de vetores, gestão ambiental e controle de reservatórios domésticos tem sido usada. Porém, nenhuma dessas estratégias foi capaz de diminuir efetivamente o número de casos caninos e humanos. Assim, o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção da doença passou a ser de alta prioridade (ZUBEN; DONALÍSIO, 2016; BRITO et al., 2018).

Outras estratégias de controle do reservatório canino foram desenvolvidas e tem sido estudada nos últimos anos, como a vacinação de cães, método mais recente, indicado para animais maiores de quatro meses de idade, sadios e com sorologia negativa para LVC. Existe apenas uma vacina aprovada pelo MAPA e MS, a vacina Leish-Tec® que fornece 92-96% de proteção ao animal (ROSSI, 2018; LARAIA; SANTANA; DONATO, 2018). Outra medida preventiva é o encoleiramento de cães em áreas de foco com coleiras impregnadas por Deltametrina 4% associado ao controle da população canina errante. Este método de proteção individual resguarda os animais contra as picadas de flebotomíneos infectados com o parasito (BRITO, et al, 2018; SILVA et al., 2018).

Dentre as estratégias de eliminação de cães positivos, coleira impregnada de inseticida, vacinação de cães, tratamento de cães e controle da população de flebotomíneos, a coleira impregnada de inseticida tem apresentado resultados promissores como a melhor combinação entre controle de doenças e custo-efetividade. Porém, como cada estratégia atua em diferentes pontos de manutenção e transmissão da doença, os resultados da relação custo-benefício, podem ser otimizados quando opera-se mais de uma estratégia simultaneamente (SHIMOZAKO; WU; MASSAD, 2017; COURTENAY et al., 2019).

Embora o Ministério da Saúde discuta a adoção da coleira como medida de controle da LVH, a população se depara com os custos desse material de proteção da saúde. É importante

mencionar que para comprar as coleiras em grande quantidade e, assim, reduzir seu preço, é necessário haver um consenso federal, estadual e municipal (NASCIMENTO; SANTOS, 2020a).

A LVH tem uma rede causal complexa, com diferentes determinantes na esfera ambiental, social e cultural. Entre esses determinantes, a condição socioeconômica, desnutrição, migração, condições ambientais e mudanças climáticas, têm sido considerados como os principais fatores de risco associados à sua ocorrência, devendo sempre ser lembrados quando se fala em profilaxia e controle (OMS, 2020; GALVIS-OVALLOS et al., 2020)

Por não ser apenas uma doença humana e por infectar outros mamíferos, as leishmanioses possuem um diversificado reservatório zoonótico que tem sérias implicações no seu controle. A dimensão da sua epidemiologia aponta, cada vez mais, para a necessidade de identificar todos os elos de sua rede de transmissão em uma abordagem de “saúde única”, a fim de implementar estratégias de controle eficazes e sustentáveis (SUNTER; GULL, 2017; ROQUE, JANSEN, 2020).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Descrever aspectos epidemiológicos com ênfase no tempo decorrido da suspeição ao tratamento dos casos de leishmaniose visceral humana no período de 2015 a 2019 no município de Araguaína-TO.

3.2 Objetivos específicos:

- Identificar as principais unidades notificadoras da LVH no município de Araguaína; frequência e incidência por bairros de residência;
- Comparar anualmente a incidência e letalidade da LVH no município;
- Associar as variáveis sociodemográficas ao risco para o óbito;
- Avaliar a oportunidade para suspeição e cura por medir o intervalo de tempo do início dos sintomas à notificação e tratamento entre os grupos de crianças, adultos e dos que obtiveram desfecho para cura ou óbito.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo que analisa a situação epidemiológica da leishmaniose visceral humana no município de Araguaína, segundo as variáveis sociodemográficas, clínicas e a evolução temporal no período de 2015 a 2019.

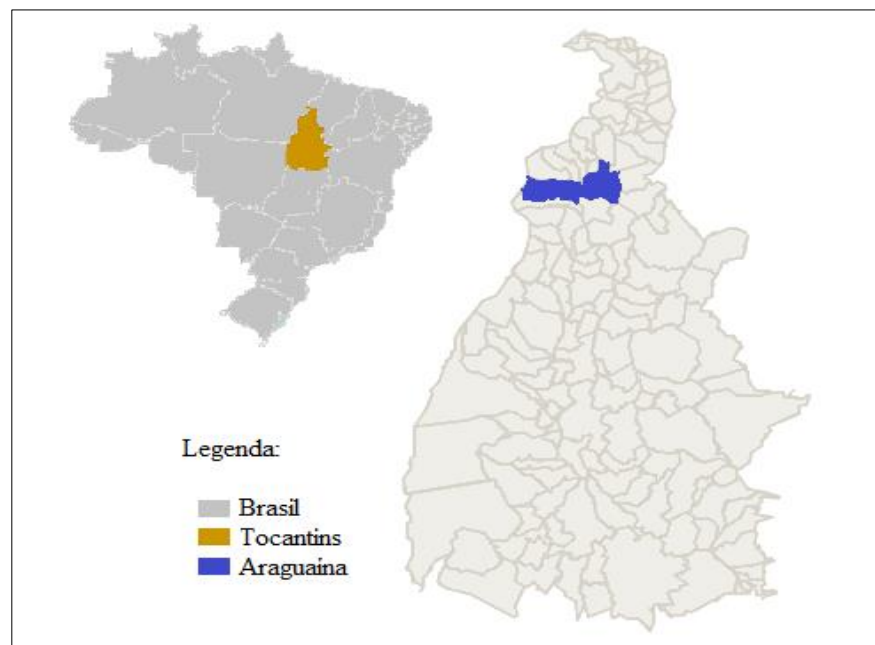
4.2 Área do estudo

O município de Araguaína localiza-se no estado do Tocantins, região norte do Brasil (Figura 6), possui um território de 4.004,646 km² situado na extensão geográfica do MATOPIBA, acrônimo formado com as iniciais dos estados do Maranhão, Tocantins, Piauí e Bahia, importante região de expansão de fronteira agrícola; além desses estados faz divisa com Pará a noroeste; Goiás ao sul e Mato Grosso a sudoeste (EMBRAPA, 2020). Sua população estimada em 2020 é de 183.381 habitantes, sendo assim o segundo município mais populoso do estado com uma densidade demográfica de 37,62 hab./km², atrás apenas da capital Palmas (IBGE, 2020).

Possui altitude de 227m, sob as coordenadas geográficas 7°11'28" de latitude sul e 48°12'26" de longitude oeste. O clima é tropical semiúmido, com uma estação definida de

chuvas, entre os meses de outubro a maio, e uma estação seca, entre os meses de junho a setembro, com precipitação anual acima de 1.800 mm. As temperaturas são elevadas durante todo o ano, com mínima de 20 °C e máxima de 32 °C, chegando aos 34 °C. A vegetação predominante na região é o cerrado, cujas principais características são os grandes arbustos e as árvores esparsas, de galhos retorcidos e raízes profundas. Parte do território do município é constituída por floresta de transição entre o cerrado e a floresta amazônica (ARAGUAÍNA, 2013; INMET, 2021)

Figura 6- Localização geográfica do município de Araguaína-TO



Fonte: IBGE, 2020

Compõem a rede SUS ligada diretamente ao atendimento de LVH no período da pesquisa, 20 Unidades Básicas de Saúde – UBS, formadas por 47 equipes da Estratégia de Saúde da Família- ESF, a Unidade de Pronto Atendimento Anatólio Dias Carneiro (UPA) e 3 Hospitais, sendo eles: Hospital Municipal de Araguaína Dr. Eduardo Medrado (HMA), Hospital Regional de Araguaína (HRA) e Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins (HDT/UFT), bem como o Laboratório de Saúde Pública de Araguaína-LSPA e Centro de Controle de Zoonoses (CCZ).

O Hospital e Maternidade Dom Orione (HMDO) também faz parte desta rede, embora uma instituição particular, o convênio entre a SESAU - Secretaria Estadual de Saúde e o HMDO, integra o hospital ao SUS, nos moldes determinados pelo Ministério da Saúde de modo

que a unidade realiza mais de 60% de seus atendimentos para o Sistema Único de Saúde (TOCANTINS, 2007).

4.3 Fonte dos dados

As informações da rede de assistência à saúde, bem como o fluxograma municipal de atendimento de casos suspeitos de LVH e banco de dados analisados foram obtidos na Secretaria Municipal de Saúde de Araguaína/ Departamento de Vigilância Epidemiológica/ Centro de Controle de zoonoses- CCZ e Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – CNES.

O banco de dados é alimentado por dados sociodemográficos e clínico epidemiológicos por meio das Fichas de notificação e investigação enviadas ao Departamento de Vigilância Epidemiológica, que por sua vez, foram encerradas com campo da classificação final confirmado para a LVH e informadas ao banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde, ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SEMUS/SVS/SINAN).

Os dados populacionais utilizados foram embasados nas estimativas atualizados em 1º de julho de 2020 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O último censo demográfico realizado ocorreu em 2010 e seus dados não constituem uma fonte atualizada para os cálculos de incidência em uma população de 5 a 9 anos após sua publicação. Dadas as transformações ocorridas na dinâmica populacional, optou-se pelos censos populacionais com base nas projeções, que conforme o IBGE, são monitoradas e revisadas continuamente, tanto para a incorporação de novas informações, quanto para a atualização de sua metodologia de cálculo (IBGE, 2018).

4.4 População do estudo

Compõe a população avaliada somente casos notificados, investigados e confirmados, por critério laboratorial e/ou clínico epidemiológicos, de LVH de residentes do município de Araguaína durante o período da pesquisa, que no total somaram 197 casos positivos, destes apenas 191 foram incluídos sendo excluídas seis entradas por recidivas.

4.5 Análise estatística

A informações coletadas foram exportadas para planilhas eletrônicas do software *Microsoft Office Excel*[®] e seguiu-se as tabulações por meio de medidas de tendência central e percentuais, posteriormente gerados gráficos para verificações comparativas. Na elaboração dos mapas geográficos com a distribuição de casos e incidências por bairro utilizou-se o software *QGIS*[®] 3.4.10. Para os cálculos dos indicadores epidemiológicos foram utilizadas as seguintes fórmulas (WERNER, 2017):

$$\text{Incidência} = \frac{\text{Nº de casos novos de LVH no período}}{\text{População exposta no mesmo período}} \cdot 10^5 \quad (1)$$

$$\text{Letalidade} = \frac{\text{Nº de óbitos por LVH no período}}{\text{População doente por LVH no mesmo período}} \cdot 100 \quad (2)$$

$$\text{Mortalidade} = \frac{\text{Nº de óbitos por LVH no período}}{\text{População exposta no mesmo período}} \cdot 10^5 \quad (3)$$

Para a estatística inferencial da distribuição de casos de leishmaniose visceral humana e associação de risco para o óbito por sexo, faixa etária, escolaridade e raça/cor utilizou-se o risco relativo (RR), como medida de força de associação, já que seu desenho permite calcular a razão entre o risco absoluto de adoecer ou morrer daqueles com a exposição de interesse e o risco absoluto de adoecer ou morrer daqueles sem a exposição de interesse (WERNER, 2017).

O RR foi calculado com os respectivos intervalos de confiança (IC 95%) estimados pelo teste de *Wald*, utilizando-se a função *riskratio.wald()* do pacote *epitools* (ARAGÓN et al., 2017) no software R[®] versão 3.6.1 (R CORE TEAM, 2019) para inferir qual variável (sexo, estratos de idades, escolaridade e raça) apresentaram associação significativa de risco ao óbito.

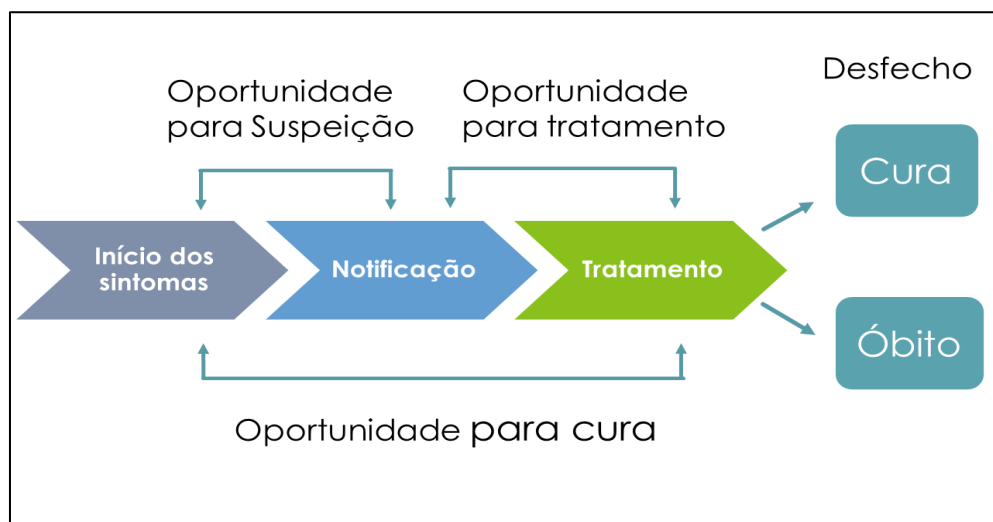
Na análise dos intervalos de tempo, os registros dos casos foram divididos em grupos: grupo com a totalidade dos registros, representado pelo termo “População Geral”, grupo de crianças com idade menor ou igual a 5 anos, grupo de adultos de 50 anos de idade ou mais, grupo de pacientes obtiveram cura, representado pelo termo “Desfecho-cura” e por fim, o grupo dos que vieram a óbito por LVH, representados pelo termo: “Desfecho- óbito”. Os dados foram assim desdobrados (Quadro 4 e Figura 7):

Quadro 4- Base de cálculos dos intervalos de tempo avaliados

Intervalos de dias:	Cálculos
Sintomas a Notificação	Subtração das datas de início dos sintomas e notificação
Notificação ao tratamento	Subtração das datas da notificação e tratamento
Sintomas ao tratamento	Subtração das datas de início dos sintomas e tratamento
Idade	Subtração das datas de notificação pela de nascimento.

Fonte: Autora, 2021

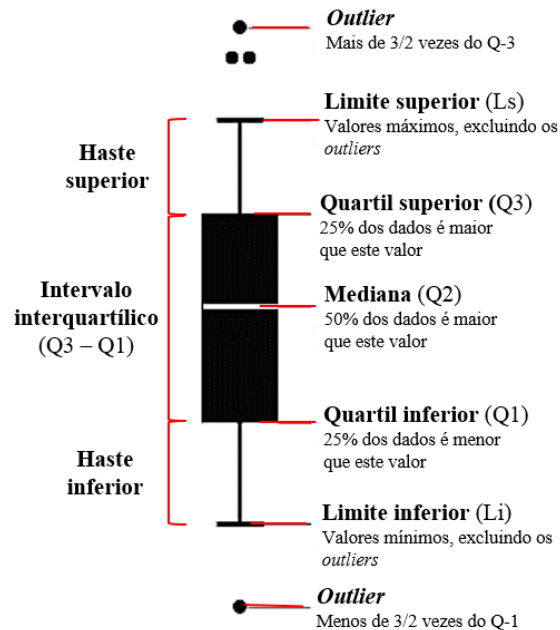
Figura 7- Análise temporal com seus respectivos intervalos



Fonte: Autora, 2021

Os intervalos de tempo apresentaram alta dispersão e por isso para a representação gráfica optou-se pelo Diagrama de Caixa (*Box Plot*) por permitir melhor entendimento da dispersão dos dados por exibir medidas de tendência central não-paramétrica (mediana), de dispersão (quartis 25% e 75%), forma de distribuição ou simetria da amostra (valores pontuais mínimo e máximo), destacando também os valores discrepantes (*outliers*) presentes (CAPELA; CAPELA, 2011; VALLADARES NETO et al., 2017)

Sua estrutura básica é constituída por: caixa (*box*), pelo 1º quartil (Q1) onde se localiza $\frac{1}{4}$ ou 25% dos menores valores, também chamado de quartil inferior; a mediana ou 2º quartil (Q2) que é o local onde ocorre a divisão da metade superior (ou 50%) da metade inferior da amostra representada pela linha dentro da caixa; o 3º quartil (Q3) é onde se localiza 75% dos valores maiores - Figura 8 (VALLADARES NETO et al., 2017).

Figura 8- Diagrama de Caixa ou *Box Plot*

Fonte: VALLADARES NETO et al. (2017)

O Intervalo interquartilício ($Q3 - Q1$ ou IIQ) é definido como a diferença entre $Q3$ e $Q1$, no gráfico é representado pela dimensão da caixa. O limite inferior (tamanho ou extremidade do *whisker* ou *fence* inferior) é o valor mínimo do conjunto de dados, até 1,5 vezes o IIQ (uma vez e meia o intervalo interquartilício), excluindo os *outliers* e/ou extremos, e o limite superior é o valor máximo do conjunto de dados, até 1,5 vezes o IIQ, excluindo os *outliers* e/ou extremos. Os *Outliers* (valores atípicos) são valores acima e/ou abaixo de 1,5 vezes o IIQ (VALLADARES NETO et al., 2017).

4.6 Declaração de ética

Este estudo está de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa em Seres Humanos e Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, obedecendo aos critérios do Comitê de Ética e Pesquisa- CEP, sob o parecer nº 3.987.009.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram registrados 191 novos casos de LVH em domiciliados de Araguaína de janeiro de 2015 a dezembro de 2019, com respeito a residência, 98% dos registros foram da zona urbana incluindo 187 bairros, desde setores centrais até áreas marginais à cidade, frutos de invasão e ou de novos loteamentos. Como se lista na Tabela 1 e Figuras 9 e 10 a maioria dos pacientes eram endereçados no setor Araguaína Sul (12,3%), Parque Bom Viver (8,6%) e Bairro São João (6,4%), a incidência da doença manteve coeficiente alto no setor Daiara (12,35 casos/1.000 habitantes), Parque Bom viver (8,41 casos/1.000 habitantes) e Jardim Belo (8,24 casos/1.000 habitantes).

Tabela 1 –Frequência absoluta, relativa e coeficiente de incidência de casos de leishmaniose visceral humana, por bairros Araguaína-TO, 2015-2019

(Continua)				
Bairros	n	%	População	Incidência[#]
Aeroviário	1	0,5	311	3,22
Alto Bonito	3	1,6	1145	2,62
Ana Maria	5	2,7	1226	4,08
Araguaína Sul	23	12,3	11521	2,00
Barros	1	0,5	1021	0,98
Bela Vista	2	1,1	1187	1,68
Brejão	2	1,1	399	5,01
Caravelos*	1	0,5	-	-
Centro	2	1,1	4575	0,44
Céu Azul	5	2,7	2668	1,87
Cimba	1	0,5	1292	0,77
Coimbra	1	0,5	2963	0,34
Costa Esmeraldo	3	1,6	6478	0,46
Couto	2	1,1	3234	0,62
Cruzeiro	1	0,5	914	1,09
Daiara	1	0,5	81	12,35
De Fátima	2	1,1	1333	1,50
Eldorado	2	1,1	2563	0,78
Entroncamento	3	1,6	803	3,74
Imaculada Conceição	1	0,5	1442	0,69
Itaipú	5	2,7	2835	1,76
Jardim Belo	3	1,6	364	8,24
Jardim Esplanada	1	0,5	616	1,62
Jardim Mangabeira*	2	1,1	-	-

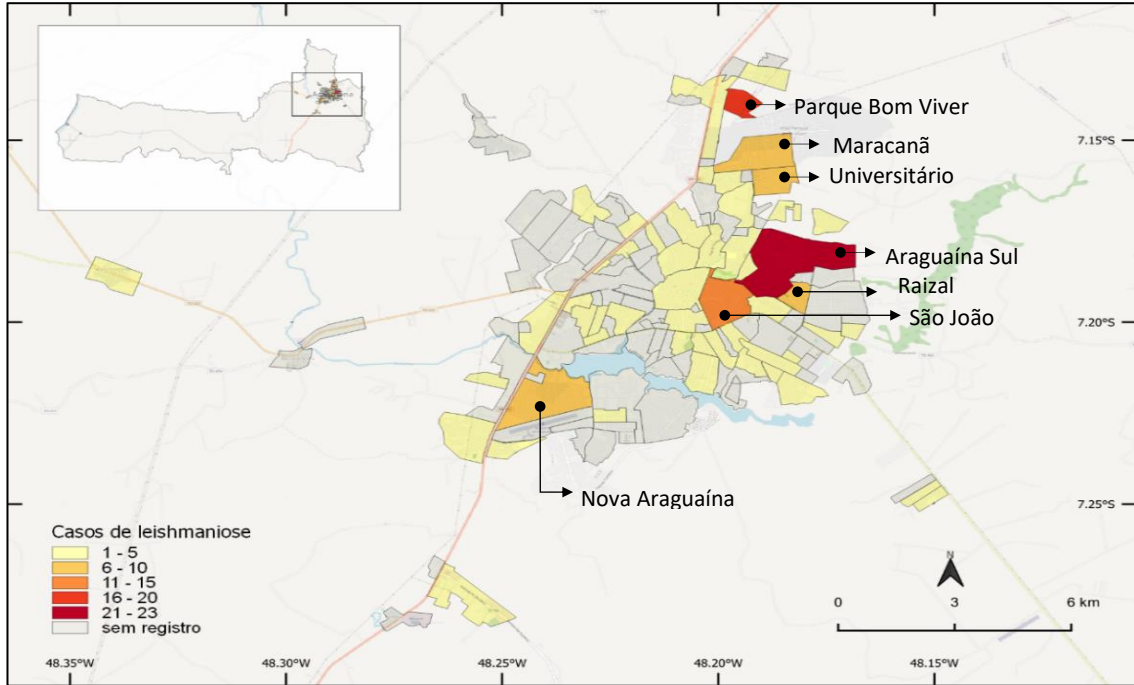
Tabela 1 – Frequência absoluta, relativa e coeficiente de incidência de casos de leishmaniose visceral humana, por bairros Araguaína-TO, 2015-2019

Bairros	n	%	População	(Conclusão)
				Incidência[#]
Jardim Monaco	1	0,5	416	2,40
Jardim Paraíso	2	1,1	379	5,28
Jardim Paulista	2	1,1	2863	0,70
Jardim Santa Helena	1	0,5	773	1,29
JK- Juscelino Kubitschek	2	1,1	2874	0,70
José Ferreira	2	1,1	453	4,42
Lago Azul	3	1,6	8866	0,34
Mansões Palmeira	1	0,5	1272	0,79
Maracanã	9	4,8	4640	1,94
Martins Jorge	1	0,5	1827	0,55
Monte Sinai	5	2,7	3431	1,46
Noroeste	4	2,1	3547	1,13
Nova Araguaína	8	4,3	5465	1,46
Novo Horizonte	2	1,1	1704	1,17
Palmas	2	1,1	1097	1,82
Parque Bom Viver	16	8,6	1902	8,41
Planalto	1	0,5	1385	0,72
Presidente Lula	4	2,1	653	6,13
Raizal	6	3,2	3100	1,94
Santa Terezinha	2	1,1	1991	1,00
São Francisco*	1	0,5	-	-
São João	12	6,4	12687	0,95
São Miguel	1	0,5	2241	0,45
Senador	1	0,5	2020	0,50
Setor Brasil	5	2,7	2547	1,96
Sul	3	1,6	405	7,41
Universitário	7	3,7	2430	2,88
Urbano	1	0,5	1599	0,63
Vila Azul	2	1,1	3247	0,62
Vila Goiás	1	0,5	1177	0,85
Vila Norte	3	1,6	2319	1,29
Vila Ribeiro	1	0,5	1129	0,89
Vila Rosário*	1	0,5	-	-
Vila São Francisco*	1	0,5	-	-

Notas: *Bairros sem dados da população. #Coeficiente de incidência por 1.000 habitantes

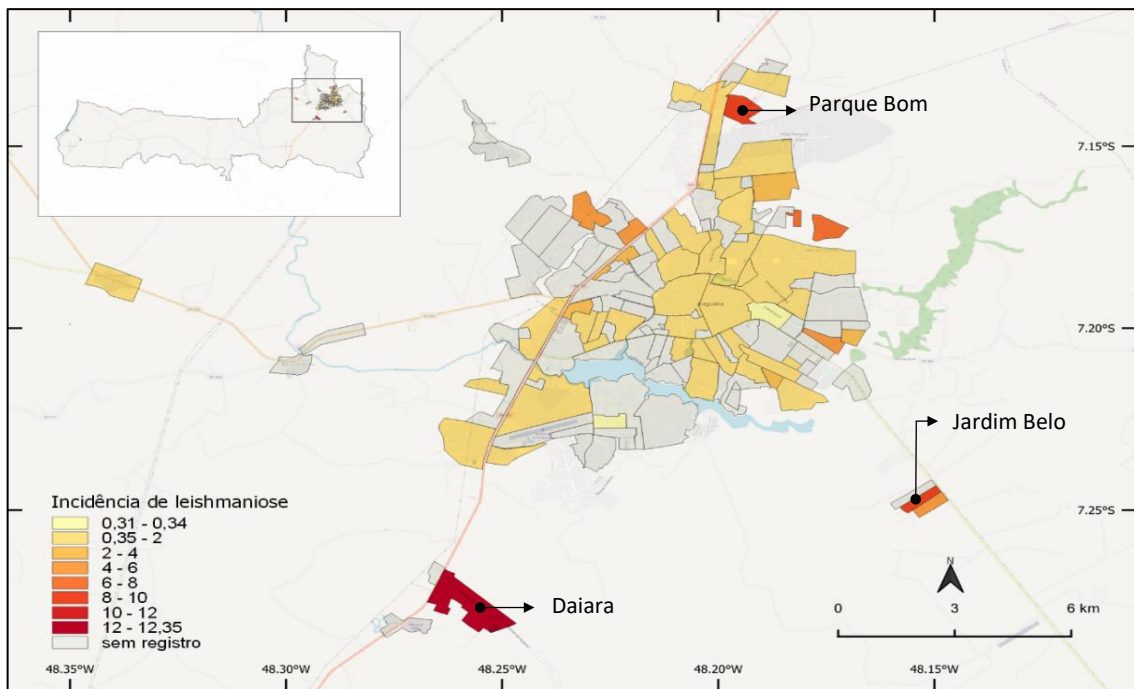
Fonte: dados da pesquisa

Figura 9 – Distribuição de leishmaniose visceral humana por bairros de Araguaína-TO, nos anos de 2015 a 2019.



Fonte: dados da pesquisa

Figura 10 - Incidência de leishmaniose visceral humana por bairros de Araguaína-TO, nos anos de 2015 a 2019.



Fonte: dados da pesquisa

Algumas pesquisas, que avaliaram séries históricas a partir da década de 1990 já retratavam essa realidade no estado do Tocantins, pois 98 % dos registros descritos ocorreram também em ambiente urbano, tanto em áreas centrais, bem estruturadas, quanto nas periferias, ambientes ainda não bem consolidados sob o ponto de vista social e de infraestrutura de equipamentos urbano (GLÓRIA, 2006; PARTATA, 2010).

Os bairros Araguaína Sul, Nova Araguaína, setor Maracanã e São João em ordem decrescente, acumularam o maior número de registros de LVH nos anos de 2007 a 2019 (PARTATA, 2010; COSTA, 2020). A presente pesquisa, de modo semelhante, mantém o setor Araguaína Sul e São João como áreas de concentração de casos, essa prevalência chama atenção para a necessidade de um melhor planejamento estratégico de intervenção à doença, e um possível ponto de partida seria, além de outras ações, o controle entomológico, tendo em vista que esses resultados alinham-se com os dados de Gomes (2008) por listar esses mesmos setores, exceto o São João, e incluindo o setor central como as localidades que apresentaram maiores índices do vetor *Lutzomya longipalpis*.

No intuito de melhor compreensão das elevadas ocorrências de LVH nesses locais, algumas situações agravantes podem ser listadas como contributiva para esses resultados, por exemplo, Sá e Bertolin (2015) caracterizaram aspectos ambientais propícios a multiplicação de criadouros para o vetor em três bairros (Nova Araguaína, Araguaína Sul e Maracanã), como resultado, eles afirmam que os impactos ambientais (antrópicos, físicos e biológicos) identificados, demonstraram a falta de estrutura higiênica sanitária nos bairros estudados.

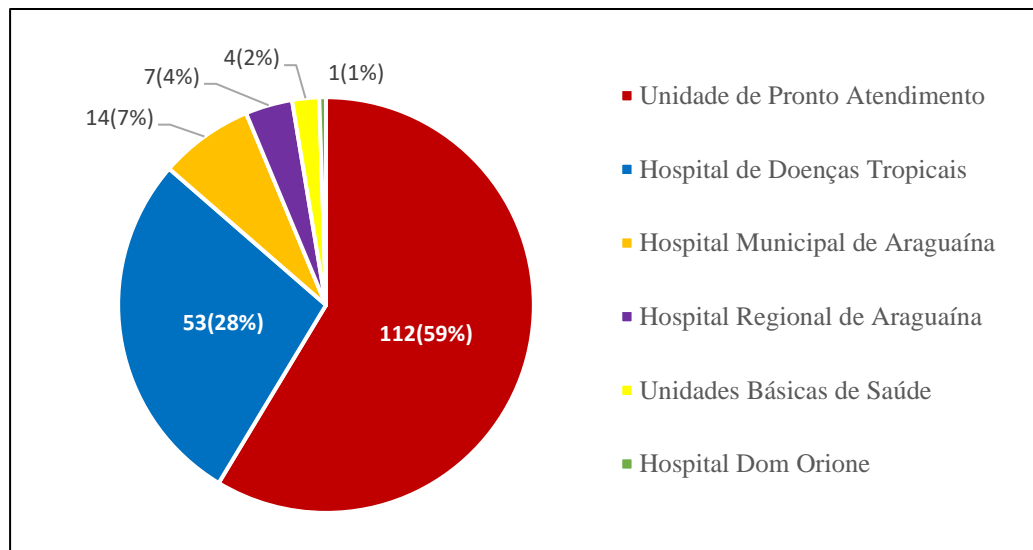
Toledo et al. (2017) observaram um padrão de disseminação centrífuga da LVH no município, em que surtos da doença atingiram progressivamente áreas centrais e periurbanas, com correlação entre maiores incidências com piores condições de vida. Eles descrevem o território de Araguaína como uma região que segue modelo de crescimento descontínuo e segregado e apesar do elevado adensamento populacional, em grande parte, apresenta áreas desocupadas com considerável espaçamento entre as edificações de modo que a expansão desordenada contribui com a transformação do habitat natural do vetor, favorecendo o aumento da doença, e podendo justificar os resultados apontados neste trabalho.

Neste período, foram intensificadas as ações de controle químico (borrifação nas residências) em dois ciclos anuais (abril a julho e agosto a novembro) nestes bairros, além de vigilância de casos humanos, vigilância e controle de casos caninos e educação em saúde desenvolvidas na comunidade e em escolas por meio dos agentes de combate às endemias e equipes de saúde da família (ARAGUAÍNA, 2016).

Apesar desses esforços, questões inerentes ao comportamento humano nesse processo, como o acúmulo de lixo, o alto índice de animais como cães, galinhas e cavalos criados sem os devidos cuidados de saúde, podem ser geradores de condições ambientais propícias à reprodução vetorial e aos reservatórios, reforçando a teoria de que a ocorrência de LVH está intimamente relacionada à situação de vulnerabilidade social (SÁ; BERTOLIN, 2015; TOLEDO et al., 2017; COSTA, 2020).

Quanto as unidades de saúde que mais notificaram casos de leishmaniose foi a UPA Anatólio Dias Carneiro e o Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins, juntos representando 87% de todas as notificações, demais unidades foram: Hospital Municipal de Araguaína - HMA com 7% dos registros, Hospital Regional de Araguaína- HRA com 4%, Unidades Básicas de Saúde -UBS com 2% e Hospital Dom Orione - HDO com 1% dos registros (Figura 11).

Figura 11 - Percentual de casos confirmados de leishmaniose visceral humana por fonte notificadora, Araguaína-TO, 2015-2019.



Fonte: dados da pesquisa

Na prática, um dos possíveis motivos dessa concentração no percentual de confirmações de LVH pela UPA e HDT/UFT é a própria estruturação do fluxograma de atendimento no município de Araguaína (Anexo 3) em que é pactuado que estes sejam inseridos na Ficha de Investigação de Leishmaniose Visceral (Anexo 1), e encaminhados ao LSPA para exames diagnósticos. Quando o atendimento inicial é na UPA, frequentemente a unidade dispõe de testes rápidos para elucidação diagnóstica neste primeiro momento, e é possível que esse tenha

sido um atalho utilizado por muitos pacientes, que pelo seu estado mais agravado foram em busca de diagnóstico em uma unidade que otimize exames laboratoriais, e não precise de um sistema de agendamento.

Esse agravamento do quadro pode ocorrer por questões de hábito cultural da região, quando muitos pacientes ao apresentarem a fase inicial da doença preferem a automedicação (MAGALHÃES, 2019), postergando um diagnóstico precoce e piorando sua situação de saúde, de maneira que, em um dado momento requeiram uma unidade de pronto atendimento ao invés de um sistema de agendamento utilizados em UBS e posterior encaminhamento para os laboratórios de referência, embora os atendimentos da demanda espontânea (não agendada) seja possível e praticável em muitas UBS's de Araguaína.

Uma outra situação, que pode explicar o maior número de notificações de LVH na UPA ou na atenção terciária é exposto por Costa (2020) no seu estudo sobre a leishmaniose visceral e o desafio da intersetorialidade no município de Araguaína, nele são identificadas situações de falhas na rede através de entrevistas a profissionais da atenção primária, secundária e terciária, por exemplo, sob a perspectiva de um dos profissionais assistencialistas da UPA, é dito que o paciente pode até buscar atendimento nas fases iniciais da doença nas UBS's, mas não se suspeita de LVH até ele retornar com trinta dias de evolução da doença e em estado mais agravado em uma Unidade de Pronto Atendimento.

Mais uma vez, as UBS perdem espaço neste cenário, também por àqueles com laudos de exames negativos por teste rápido ou RIFI que retornam para continuidade da investigação diagnóstica, pois serão direcionados para o HDT/UFT - referência em alta complexidade para elucidação diagnóstica e tratamento de LVH, além de ser porta de entrada para pessoas que convivem com o HIV/AIDS, através do Serviço de Atenção Especializada em HIV/AIDS e Centro de Testagem e Aconselhamento, público em que é comum registros de coinfeção HIV/LVH (SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017; QUEIROZ et al., 2017; HENN et al., 2018).

Com respeito aos 191 casos informados neste estudo, 179 (93,72%) dos pacientes evoluíram para cura e 12 (6,28%) obtiveram desfecho fatal, destes, quatro vieram a óbito antes de iniciar o tratamento. Em uma análise anual dos registros, conforme evidenciado na Tabela 2, o ano de 2016 destaca-se pelo maior número de casos (51), maior taxa de incidência (29 casos/100.000 habitantes), bem como uma maior mortalidade (2,3 óbitos/100.000 habitantes) e nos anos seguintes é visível um declínio progressivo a ponto de o ano de 2019 encerrar-se com

menor incidência (15 casos/100.000 habitantes), porém com maior coeficiente de letalidade (11,1%).

Tabela 2– Coeficiente de incidência, mortalidade e letalidade de leishmaniose visceral humana no período de 2015-2019 em Araguaína-TO

Ano	Casos	Óbitos	População Araguaína	Incidência 10 ⁵ /hab.	Mortalidade 10 ⁵ /hab.	Letalidade %
2015	44	1	170.183	25,9	0,6	2,5
2016	51	4	173.112	29,5	2,3	7,8
2017	39	1	175.960	22,2	0,6	2,6
2018	30	3	177.517	16,9	1,7	10,0
2019	27	3	180.470	15,0	1,7	11,1
Total	191	12	-	21,9	1,4	6,3

Fonte: dados da pesquisa

Apesar do crescente conhecimento sobre fatores prognósticos, novas ferramentas diagnósticas e o aumento no acesso a novos tratamentos como a anfotericina B lipossomal, a tem demonstrado uma tendência crescente nos últimos anos, não só em Araguaína, mas em várias regiões do Brasil (SILVA, 2017; SANTOS et al., 2018; MAIA-ELKHOURY et al., 2019; OPAS; 2020).

Segundo Partata (2010) nos anos de 2006 a 2010, Araguaína apresentava um coeficiente de incidência que iam desde 220 casos no ano de 2007 a 244 casos em 2008, no entanto, a letalidade em seu maior coeficiente não ultrapassava os 5,9%. Como expresso no presente estudo, no último ano (2019) o município de Araguaína atingiu 11,1% de letalidade, coeficiente mais alto que o do estado do Tocantins (6,8%), do país (7,7%) e das Américas (7,7%) (BRASIL, 2011; OPAS, 2020).

Para o entendimento desse acentuado índice no município de Araguaína é preciso levar em conta os fatores preditivos para a letalidade, entre os mais citados, a desnutrição, presença de comorbidades ou outras doenças tropicais, atraso no tratamento, e até escolha das drogas utilizadas, podem tornar o prognóstico ruim (BRASIL, 2006; ALVARENGA et al., 2010; BRASIL, 2011, DRIEMEIER et al., 2015); e para uma melhor compreensão, além da avaliação do tempo transcorrido até o tratamento, objeto deste trabalho, mais estudos voltados à evolução clínica desfavorável dos pacientes com LVH em Araguaína se fazem necessários.

No que diz respeito ao perfil dos pacientes, o mais jovem foi um lactente de um mês de idade e o mais velho, um idoso de 86 anos, os casos concentraram-se no sexo masculino (58%), em crianças menores de 10 anos (57,6%) e em pardos (88,5%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Caracterização sociodemográfica dos casos de leishmaniose visceral humana por associação de risco para o óbito, Araguaína-TO, 2015-2019

Variável	Casos		Óbitos		Letalidade		RR [#]	IC 95%	p-valor
	N	%	N	%					
Sexo									
Masculino	110	57,6	9	8,18	2,12	0,59-7,59	0,366		
Feminino	81	42,4	3	3,7	0,47	0,13-1,69			
Faixa etária									
<1- 09 anos	110	57,6	4	3,64	1	-	-	-	-
10-19 anos	10	5,2	0	-	0,14	2,11e ⁻⁰⁵ - 921,27	1,000		
20-29 anos	18	9,4	1	5,56	1,55	1,91e ⁻⁰¹ -12,53	0,543		
30-39 anos*	15	7,9	2	13,33	16,09	5,93 - 43,68	<0,001		
40-49 anos	15	7,9	0	-	0,09	1,40e ⁻⁰⁵ - 620,63	1,000		
50-59 anos	8	4,2	0	-	0,17	2,65e ⁻⁰⁵ - 1.142,63	1,000		
≥ 60 anos*	15	7,9	5	33,33	7,08	2,09 - 23,94	<0,001		
Escolaridade									
Analfabeto	0	-	-	-	-	-	-	-	-
1 ^a -4 ^a incompleta	11	5,8	2	18,18	1	-	-	-	-
4 ^a série	5	2,6	1	20,00	0,981	0,638 - 1,509	1,000		
EFI	22	11,5	1	4,55	1,132	0,882 - 1,452	0,539		
EFC	6	3,1	1	16,67	1,01	0,687 - 1,485	1,000		
EMI	10	5,2	0	0,00	1,18	0,930 - 1,495	0,486		
EMC	19	9,9	2	10,53	1,07	0,815 - 1,405	0,627		
ESI	0	-	-	-	-	-	-	-	-
ESC	2	1	0	0,00	1,157	0,845 - 1,585	1,000		
Ignorado	7	3,7	1	14,29	-	-	-	-	-
Não aplicável	109	57,1	4	3,67	-	-	-	-	-
Raça/Cor									
Parda	169	88,5	9	5,33	1	-	-	-	-
Branca	10	5,2	0	0,00	1,05	0,99 - 1,11	1,000		
Preta	9	4,7	2	22,22	0,86	0,65 - 1,14	0,127		
Ignorada	3	1,6	1	33,33	0,78	0,44 - 1,38	0,204		
Amarela	0	-	-	-	-	-	-	-	-

Nota: * variáveis com significância estatística, RR: Risco Relativo, e^{-X}: Notação científica resumida. E.F.I: Ensino fundamental incompleto, EFC: Ensino fundamental completo, EMI: Ensino médio incompleto, EMC: Ensino médio completo, ESI: Ensino superior incompleto, ESC: Ensino superior completo.

Fonte: dados da pesquisa

Na análise por escolaridade, 57% das notificações informaram a categoria “não aplicável”, em seguida, o “ensino fundamental incompleto” foi o mais relatado (11,5%). Dentre as variáveis estudadas de associação de risco para o óbito, embora os homens tenham altas taxas de letalidade (8,18%), não houve associação significativa de morte por sexo ($p = 0,36$), escolaridade ($p > 0,05$) e raça/cor ($p > 0,05$), houve significância estatística, para a variável idade, dentro das faixas etárias de 30 a 39 anos ($p < 0,05$) e pessoas de 60 anos ou mais ($p < 0,05$)

A tendência nacional é o sexo masculino como os mais afetados pela LVH, a causa permanece incerta, mas discute-se que o homem desempenhe atividades ocupacionais e comportamentais que facilitem a exposição à ambientes de riscos, além disso, alguns trabalhos sugerem que fatores hormônios ligados ao sexo masculino podem influenciar a resposta imunológica e em condições experimentais, foram descritas diferenças em relação à carga parasitária e a manifestação clínica segundo o sexo (ALVARENGA et al., 2010; SANTOS et al., 2018; RODRIGUEZ et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2020; RIOS JUNIOR, 2020)

A baixa escolaridade é presente em estudos epidemiológicos no país e sugerem vulnerabilidades por baixas condições socioeconômicas nos indivíduos acometidos pela LVH (CAVALCANTE; VALE, 2014; ORTIZ; ANVERSA, 2015; SOUSA; RAMALHO; MELO, 2018; ALMEIDA et al., 2020), além disso, estes dados podem apresentar-se desta maneira, pelo fato de que assim como nesta pesquisa, a leishmaniose visceral atingiu na sua maioria crianças que ainda estão galgando as séries iniciais da educação infantil.

O predomínio na cor de pele parda neste estudo (88,5%), está em concordância com os dados de Pernambuco e Ceará (SOUSA; RAMALHO; MELO, 2018; ALMEIDA et al. 2020), e diferentemente do que apresenta o estudo em São Paulo em que 61,4% dos casos ocorreram em indivíduos brancos (HENSHEL, 2019; ORTIZ; ANVERSA, 2015). O que pode ter contribuído para os resultados encontrados é o quantitativo da população parda (61,6%) em Araguaína, essa população é maior em toda região norte (72,2%) e nordeste (62,5%) do Brasil, enquanto que a região sul tem maior concentração (73,2%) de brancos (IBGE, 2010; 2020).

Vale frisar que existe uma relação indireta entre saúde e raça, baseada em questões geográficas, econômicas e sociais que de acordo com Barreto (2004) permeiam essa relação e apontam para evidências de segregação que emerge das desigualdades, principalmente no que diz respeito ao acesso aos métodos de diagnóstico e tratamento da doença.

Quanto a análise por faixa etária, crianças (< 10 anos) somaram um total de 110 casos, o que corresponde a mais da metade de todos os registros, entretanto, mantiveram baixa letalidade quando comparada com outras faixas etárias, sobretudo com adultos jovens (30 a 39

anos) e idosos que demonstraram associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) com alarmante risco de evoluírem para o óbito maior que nos mais jovens ($RR = 16,09$ e $7,08$).

Merece destaque a faixa etária de adultos jovens de 20 a 39 anos, que juntos somaram 17,3% dos casos, em concordância com os boletins epidemiológicos das américas que informam que a proporção de casos nesta faixa etária vem aumentando ao longo dos anos, chegando a 36,7% dos registros em 2019 (OPAS, 2020).

Contextualizando, idade, principalmente se associadas a comorbidades, mas não sexo, vem apresentando relevância para a morte por LVH em alguns estudos realizados no Brasil. Em Sergipe, por exemplo, publicou-se maior concentração de casos na primeira década de vida, onde a letalidade foi menor, mas com aumento a cada década, sendo significativamente maior acima dos 40 anos, chegando a 39,3% em pessoas com 60 anos ou mais (BRASIL, 2006; COSTA et al., 2010; COSTA et al., 2016; SILVA, 2017; SANTOS et al., 2018; MAIA-ELKHOURY et al., 2019; BRASIL, 2019; COSTA; COSTA, 2020).

Em âmbito nacional, o estudo realizado por Faria (2020) no período de 2017 a 2019 trouxe à tona que a letalidade nos brasileiros maiores de 50 anos de idade é a maior (17,3%), e crianças obtiveram menor coeficiente de letalidade (4,6%). Em Fortaleza, Ceará, a faixa etária de 20 a 39 anos ganhou destaque nos últimos anos, sendo relacionada ao aumento do número de casos de coinfeção-HIV na idade adulta, quando o indivíduo é mais susceptível à depressão de seu sistema imunológico (CALVACANTE; VALE, 2014; ALMEIDA et al., 2020).

De igual modo, o presente estudo aponta nesta mesma linha de evidência, em que a taxa de letalidade em crianças foi menor (3,64%) quando comparamos com de adultos na segunda e terceira década de vida (5,56%, 3,33%) e idosos (33,33%), pois neste grupo, conjectura-se encontrar maior risco de óbito devido às comorbidades que além de agravar o quadro, podem inclusive camuflar LVH, dificultando o diagnóstico precoce.

Também foi neste grupo o maior percentual (68%) de coinfeção por HIV quando se considera a soma de coinfectados de 20 a 39 anos (54%) com os idosos a partir de 60 anos (14%) (Tabela 4), percentual de grande importância, sabendo-se que a letalidade durante o primeiro episódio de LVH em pacientes portadores de HIV é de 10 a 19% e se ocorrer plaquetopenia (reduções de 10.000 plaquetas/ mm^3) há uma adição de mais 6% de risco de morte (BRASIL, 2006).

Tabela 4- Percentual de coinfectados HIV/LVH por idade em Araguaína-TO, 2015 a 2019.

Idade Faixas etárias	Coinfectados HIV	
	N	%
<1- 09 anos	2	7
10-19 anos	0	0
20-39 anos	15	54*
40-49 anos	4	14
50-59 anos	3	11
≥ 60 anos	4	14*
Total	28	100

*Soma dos valores é igual a 68%

Fonte: dados da pesquisa

Em relação ao diagnóstico precoce, a entrada desses registros ocorre pela suspeição através dos sinais e sintomas relatados durante anamnese e o exame físico destes pacientes. Tendo em mente que um único paciente pode acumular vários sintomas, a Tabela 5 lista os eventos assinalados no momento da investigação e notificação deste agravo. É possível notar que a febre (94,24%), fraqueza (68,59%), emagrecimento (49,74%) tosse e/ou diarreia (49,21%) foram os dados clínicos mais frequentes nos pacientes avaliados. A esplenomegalia (39,27%) mais presente que hepatomegalia (36,13%), por outro lado, fenômenos hemorrágicos (2,62%) foram menos citados e 14,14% dos pacientes apresentaram coinfeção pelo HIV.

Tabela 5 – Frequência absoluta e relativa das manifestações clínicas dos casos confirmados de leishmaniose visceral humana, Araguaína-TO, 2015-2019

Dados clínicos	N	%	Perda/ignorado
Febre	180	94,24	-
Fraqueza	131	68,59	1(0,52%)
Edemas	21	10,99	1(0,52%)
Emagrecimento	95	49,74	-
Tosse e/ou diarreia	94	49,21	-
Palidez	70	36,65	1(0,52%)
Esplenomegalia	75	39,27	-
Quadro Infecioso	16	8,37	-
Hepatomegalia	69	36,13	-
Icterícia	17	8,90	1(0,52%)
Fenômenos Hemorrágicos	5	2,62	1(0,52%)
Outros*	52	27,23	1(0,52%)
Coinfeção com HIV	28	14,65	10 (5,23%)
Total de Notificações			191

*Outros: distensão e/ou dor abdominal, náuseas, vômitos, pancitopenias, artralgia, mialgia, cefaleias, calafrios, hiporexia, coriza, constipação, inapetência e lombalgia.

Fonte: dados da pesquisa

Estes resultados, não fogem ao caráter inespecífico do quadro inicial da LVH, de fato, alguns autores enfatizam que as manifestações clínicas da LVH exigem um bom diagnóstico diferencial, sem deixar de lado as apresentações atípicas que são comuns, especialmente em pessoas com comprometimento imunológico, de modo que cerca de 20% apenas dos infectados desenvolvam a forma clássica, exigindo do profissional responsável pelo atendimento um olhar atento para a suspeição da leishmaniose (NASCIMENTO et al., 2005; COSTA; COSTA, 2020; BISPO et al., 2020).

Bispo et al. (2020) traz a informação de que frequentemente, os pacientes buscam o serviço de saúde fazendo uso de antimicrobianos sem resposta clínica e muitas vezes com história de tosse, diarreia e dor abdominal, afirmam também que sintomas respiratórios na admissão têm sido relacionados a pior prognóstico sobretudo em crianças, possivelmente devido à infecção pulmonar existente.

Tosse e diarreia possivelmente têm sido associadas em maior frequência nos coinfectados pelo HIV e a quantidade de coinfectados no município de Araguaína nos últimos dez anos sofreu um incremento três vezes maior. Essa realidade de Araguaína acompanha o ritmo dos dados internacionais, onde o boletim epidemiológico das Américas de 2019 informou um aumento de 55% na proporção de coinfectados/HIV em relação ao ano anterior (2018), sendo a maior proporção de coinfeção foi registrada no Paraguai (13,6%), seguido pelo Brasil (11,1%) (COUTINHO et al., 2017; HENN et al., 2018; DATASUS, 2020c; OPAS, 2020).

Os fenômenos hemorrágicos (2,62%) e quadro infeccioso (8,37%) foram menos referidos neste estudo o que leva a pensar que uma quantidade menor de pacientes se apresentou na suspeição um quadro mais crítico, sob o entendimento que as hemorragias são preditoras de gravidade e o óbito geralmente é determinado por infecções bacterianas e/ou sangramentos (BRASIL, 2006, 2019).

O tempo decorrido do início dos sintomas até a notificação gerou intervalos com ampla dispersão de dados, com variações de menos de um a 164 dias (Tabela 6). Observa-se que o no grupo geral, demorou-se 13 dias ($M_d = 13$) para a suspeição de LVH, já naqueles que obtiveram um desfecho favorável para a cura nota-se um intervalo menor de tempo ($M_d = 11$ dias).

O intervalo mais curto para a suspeição da doença ocorreu no grupo das crianças menores de 5 anos ($M_d = 10$ dias) sendo notório que os pacientes que evoluíram ao óbito apresentaram maiores medianas ($M_d = 14$) em combinação com o grupo dos pacientes mais velhos (≥ 50 anos), como pode ser visualizado na figura 12.

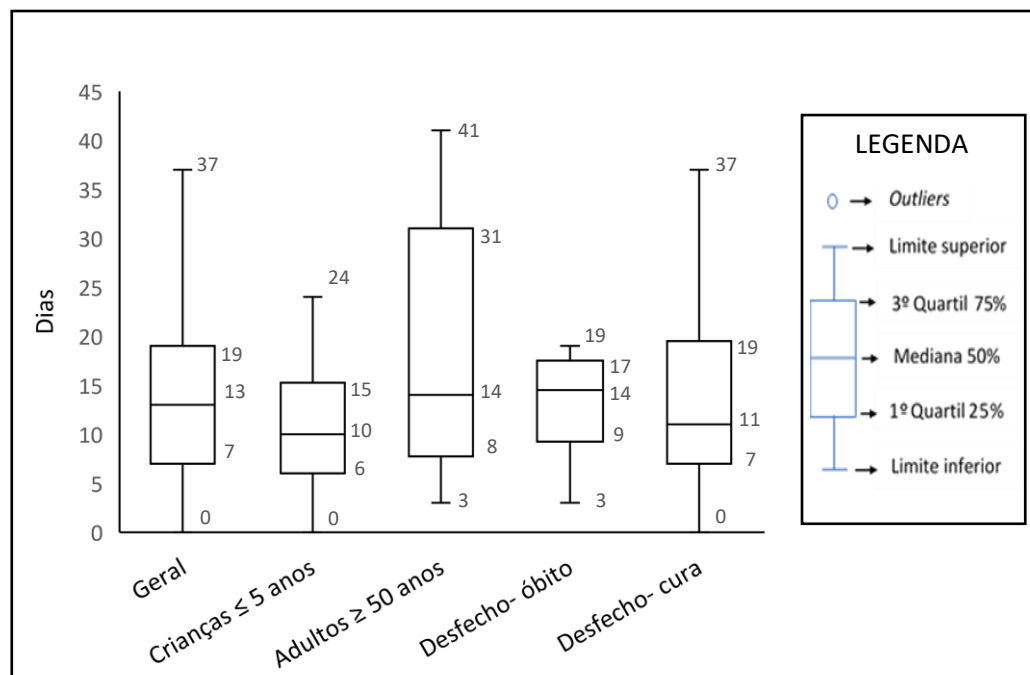
Tabela 6 - Intervalos em dias do início dos sintomas à notificação de leishmaniose visceral humana de acordo com os grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019

Grupos avaliados	Li-Ls*	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Min-Max
População Geral	0-37	7	13	19	0-164
Crianças ≤ 5 anos	0-24	6	10	15	0-90
Adultos ≥ 50 anos	3-41	8	14	31	3-122
Evoluíram ao óbito	3-19	9	14	17	3-91
Evoluíram para Cura	0-37	7	11	19	0-164

Nota: *Limite inferior e limite superior desconsiderando os outliers.

Fonte: dados da pesquisa

Figura 12- Intervalos em dias do início dos sintomas à notificação de leishmaniose visceral humana de acordo por grupo, Araguaína-TO, 2015-2019



Fonte: dados da pesquisa

Maia-Elkhoury et al., (2019) analisando os óbitos associados à LVH no Brasil nos anos de 2007 a 2014, calcularam que os indivíduos que apresentaram desfecho fatal, o tempo entre o início dos sintomas à notificação foi de 25 dias (com o intervalo interquartil - IQR de 10 a 61). Nota-se uma piora nos últimos anos, quando se lê os resultados de Faria (2020), em seu estudo realizado no período de 2017 a 2019 em que a mediana nacional dos pacientes que evoluíram para óbito foi de 40 dias e aqueles com evolução para a cura foi de 49 dias.

Com exceção de São Luís, Teresina e Palmas, as demais capitais brasileiras representaram o mesmo cenário do presente estudo, em que os indivíduos que evoluíram para óbito, obtiveram um intervalo maior de inoportunidade, comparados com aqueles que se curaram, e mesmo assim os intervalos em dias foram maiores que o apresentados em Araguaína, como por exemplo a capital que obteve o menor intervalo foi Fortaleza com mediana de 16 dias e Porto Alegre com o maior intervalo, equivalente a 95 dias (FARIA, 2020).

Identifica-se como um dos fatores associados ao mau prognóstico da doença, o tempo entre início dos sintomas e 1ª consulta médica acima de 56 dias. É possível que a procura por serviços médicos especializados e o encaminhamento dos mesmos ocorra frequentemente nesse período, pelo aparecimento de sinais e sintomas sugestivos da doença (PEDROSA; ROCHA; MAURÍCIO, 2004; ALVARENGA et al., 2010).

Em crianças menores de 5 anos, Faria (2020) calculou a mediana daqueles com desfecho para óbito ($M_d=26$), daqueles que evoluíram para a cura ($M_d=24$), e destaca quatro estados brasileiros por apresentarem o pior intervalo em dias naqueles que vieram a óbito, sendo eles: Piauí, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e Rio Grande do Norte, equivalentes à 80, 76, 69 e 63 dias, respectivamente.

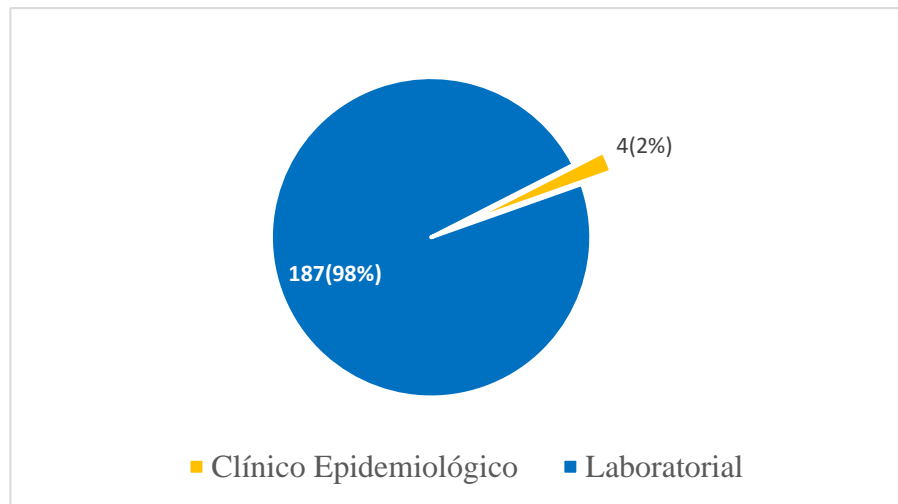
Em contraste, nos adultos a partir de 50 anos, a mediana do Brasil foi de 49 dias naqueles que obtiveram cura e em pacientes que evoluíram para o óbito, este valor foi 10,2% menor (44 dias), resultado em contramão com o desta pesquisa, e só realça a hipótese que a letalidade não está inerente apenas à oportunização do tempo para diagnóstico, embora este seja de extrema importância, e que fatores individuais e específicos de cada região devem ser melhores investigados.

Em vista disso, a oportunidade para a suspeição de LVH em Araguaína é satisfatória quando comparada com outras regiões do país. Ter apresentado esse tempo mais curto pode sugerir o acesso não postergado dos usuários em buscar de atendimento e a aptidão dos profissionais de saúde em elencar a LVH como doença suspeita e otimização da investigação por informar os dados nas fichas de investigação/Notificação, isto traduz-se possivelmente pelo maior contato na linha de atendimento destes profissionais, já que a leishmaniose é endêmica na cidade.

Conforme ilustrado na Figura 13, para confirmação diagnóstica desses pacientes, adotou-se em 98% dos casos o critério laboratorial, os 2% correspondem a quatro casos que foram fechados pelo critério clínico-epidemiológico, embora tenham sido submetidos ao teste

rápido, e dois deles a RIFI, todos apresentaram resultados negativos, 1 deles era coinfestado com HIV.

Figura 13- Percentual do critério de confirmação utilizado dos casos positivos de leishmaniose visceral humana, Araguaína-TO, 2015-2019



Fonte: dados da pesquisa

Para o diagnóstico laboratorial foram utilizados os testes rápidos Imunocromatográficos (86,38%) e RIFI (72,25%) de modo que 60,73% dos pacientes realizaram estes dois exames, 38,74% realizaram um único método diagnóstico específico e apenas 1 paciente realizou a combinação dos três métodos (Tabela 7).

Tabela 7 - Exames laboratoriais por percentual de indivíduos testados para leishmaniose visceral humana, Araguaína-TO, 2015-2019

Exames	N indivíduos	% indivíduos	Resultados +	Resultados -
Parasitológico	6	3,14%	6 (100%)	0
Teste Rápido	165	86,38%	152 (92%)	13(8%)
RIFI*	138	72,25%	125 (90%)	13(10%)
1 Método**	74	38,74%	-	-
2 Métodos	116	60,73%	-	-
3 Métodos	1	0,52%	-	-
Total de indivíduos testados				191

*RIFI- Reação de Imunofluorescência Indireta. ** Exames diagnósticos diferentes utilizados

Fonte: dados da pesquisa

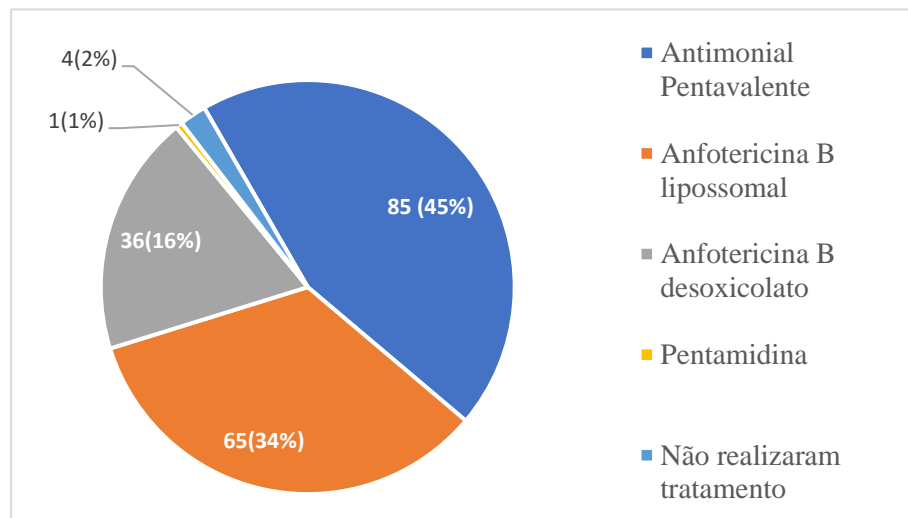
A OPAS/OMS com o objetivo de fortalecer a vigilância e controle das leishmanioses nos países endêmicos, promoveu o Programa Regional de Leishmanioses com um plano de ação para os anos de 2017 a 2022, que envolve iniciativas e objetivos específicos além de fornecerem informações que permitam avaliar o progresso nos níveis nacional e regional, bem como monitorar os indicadores propostos. Entre eles, uma das metas de indicadores de desempenho é o diagnóstico por laboratório de pelo menos 95% dos casos. Na avaliação regional das américas, o Brasil não conseguiu atingir esse indicador, seu percentual acumulado nos últimos anos (2015 a 2019) foram de 86,5% e poucos estados brasileiros conseguiram atingir essa marca, estando ela presente em Roraima (100%), Distrito Federal (96,81%) e Espírito Santo (96,77%) somente. Embora o estado do Tocantins também não tenha alcançado a meta pactuada (84,91%), o município de Araguaína apresentou desempenho satisfatório (98%), atingindo a meta por diagnóstico laboratorial (OPAS, 2020; DATASUS, 2020d).

Ainda nos anos de 2007 a 2010, ou seja, há mais de 10 anos, Araguaína já pontuava um bom indicador, com 99,5% dos casos fechados por critérios laboratoriais em relação a outras regiões do Brasil, como em Sobral no Ceará, por exemplo, em que diagnóstico laboratorial foi de 94,2% (2009-2013) e 93,24% (2014-2018), e em Sergipe (2007-2016) com 92,9% (PARTATA, 2010; SANTOS et al., 2018; RIOS JUNIOR et al., 2020).

Certamente, um dos facilitadores por essas metas atingidas no município foi a inclusão dos testes rápidos imunocromatográficos disponibilizados pelo SUS ao Laboratório de Saúde Pública de Araguaína- LSPA, além de que o HDT/UFT, estar localizado no município, compondo a rede de oferta de serviços somando-se ao suporte laboratorial.

Uma vez o diagnóstico confirmado, para o tratamento da LVH foram computadas as drogas inicialmente prescritas, não sendo consideradas para o cálculo possíveis substituições ou mudança no esquema medicamentoso ao longo do tratamento, a Figura 14 destaca Antimonial Pentavalente utilizado em 85 pacientes (45%) como o fármaco mais utilizado, seguido da Anfotericina B lipossomal (34%), e Anfotericina desoxicolato (16%). Apenas 1 paciente fez uso de Pentamidina e 4 casos evoluíram ao óbito antes de iniciar o tratamento.

Figura 14- Percentual de drogas utilizadas no tratamento específico dos casos de leishmaniose visceral humana, Araguaína-TO, 2015-2019



Fonte: dados da pesquisa

Estes resultados estão em consonância com as diretrizes terapêuticas propostas pelo Ministério da Saúde do Brasil em que os antimoniais pentavalentes são drogas de primeira escolha devido ao custo menor, a anfotericina B na sua versão lipossomal é restrita a algumas situações especiais e reservada para as formas graves, às quais apresentam maior risco de óbito, e o desoxicolato de anfotericina B indicado nas situações em que o paciente apresente hipersensibilidade ou falha terapêutica ao antimonial pentavalente e não se enquadre em nenhum dos critérios para utilização da anfotericina B lipossomal. A pentamidina também é utilizada como fármaco de segunda escolha nos casos de resistência aos antimoniais (BRASIL, 2017b).

Os antimoniais pentavalentes ainda têm sido a droga mais utilizada no mundo para o tratamento da LVH, entretanto, muitos pesquisadores têm considerado a anfotericina B lipossomal como droga de melhor escolha, pelo seu maior poder leishmanicida e menor toxicidade e defendem que apesar do maior custo, a superioridade da anfotericina lipossomal em eficácia, segurança e tempo no tratamento justifique a sua utilização como tratamento de primeira linha (NADAL et al., 2003; MONDAL et al., 2014; SANTOS et al., 2018; RODRIGO et al., 2018; SUNDAR et al., 2019; CARVALHO, 2019; LANZA et al., 2019).

Carvalho (2019) em um estudo multicêntrico realizado no Brasil demonstrou, por meio de análise de custo-efetividade que a anfotericina B lipossomal apresentou maior efetividade e maior segurança em relação ao tratamento com antimoniato de meglumina (antimonial pentavalente). Foi estimado o custo de R\$ 629,55 para cada falha terapêutica precoce

adicionalmente evitada, um custo de R\$ 60,74 a cada dia adicional de internação evitado e um custo de R\$ 203,14 para cada caso adicional de LVH curado, para a estratégia anfotericina B lipossomal, em comparação ao antimoniato de meglumina, na perspectiva da sociedade.

Na análise do tempo decorrido da notificação até o tratamento dos casos novos de leishmaniose visceral humana no município de Araguaína, apresentou menores intervalos de tempo (Md = 1 a 3 dias) com maior valor (não *outliers*) de 13 dias, ficando evidente que, uma vez levantada a suspeita de LVH o tempo para iniciar tratamento foi otimizado e se mostrou menor que nas outras séries avaliadas. As crianças iniciaram tratamento mais precocemente quando comparada com os demais grupos e aqueles que vieram a óbito, nota-se que os dados se mostraram homogêneos sem ocorrência de outliers com 75% dos registros em torno de nove dias ($Q_3= 9,5$) para início do tratamento (Tabela 8, Figura 15).

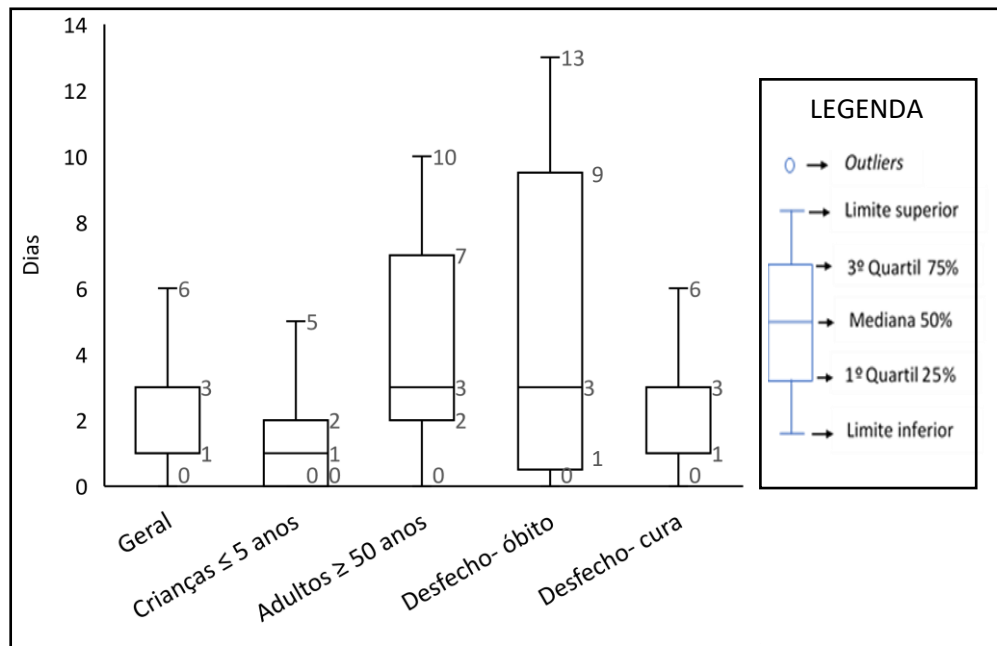
Tabela 8- Intervalos em dias da notificação ao tratamento de leishmaniose visceral humana de acordo com os grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019

Grupos avaliados	Li-Ls*	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Min-Max
População Geral	0-6	1	1	3	0-58
Crianças \leq 5 anos	0-5	0	1	2	0-26
Adultos \geq 50 anos	0-10	2	3	7	0-58
Evoluíram ao óbito	0-13	0	3	9	0-13
Evoluíram para Cura	0-6	1	1	3	0-58

Nota:*Limite inferior e limite superior desconsiderando os outliers.

Fonte: dados da pesquisa

Figura 15- Intervalos em dias da notificação ao tratamento de leishmaniose visceral humana de acordo com grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019



Fonte: dados da pesquisa

Preconiza-se no território brasileiro que a partir da suspeição da LVH, o caso deve ser notificado, investigado e encerrado no SINAN, no período máximo de 60 dias, com diagnóstico final feito de forma precisa e o mais precocemente possível (BRASIL, 2006; 2017; 2019), conforme exposto nos dados, todos os casos suspeitos foram investigados oportunamente, conforme se é exigido pelos sistemas de informação.

É provável que isso se tornou possível graças a introdução de tecnologias diagnósticas como os testes rápidos, que ganharam notoriedade pela sua praticidade de uso, no sistema básico de saúde, servindo como metodologia de teste confirmatória no SUS desde 2010 e representando um avanço para a confirmação da LVH e tão logo o tratamento (MICHALICK; GENARO, 2007; BRASIL, 2010; PERUHYPE-MAGALHAES et al., 2012; COSTA; COSTA, 2020).

É interessante que Costa (2020) comenta que dentre uma das ações preponderantes para o diagnóstico precoce da LVH com conseqüente redução dos índices de mortalidade, seria a presença de teste rápido para Calazar nas Unidades Básicas de Saúde. Essa possibilidade foi levantada em vários relatos pelos profissionais entrevistados no seu estudo e certamente resultariam em melhores oportunidade de elucidação diagnóstica, encurtando mais ainda a perda de tempo.

A oportunidade de cura pode ser observada na Tabela 9 e Figura 16, por meio da avaliação do intervalo em dias do início dos sintomas ao tratamento dos casos novos de LVH em Araguaína. O grupo com desfecho para cura ocorreu em até 50 dias, com mediana de 15 dias ($M_d=15$), mais uma vez, os piores intervalos de tempo concentraram-se no grupo dos pacientes mais velhos ($M_d=18$) e naqueles que evoluíram ao óbito ($M_d=20$).

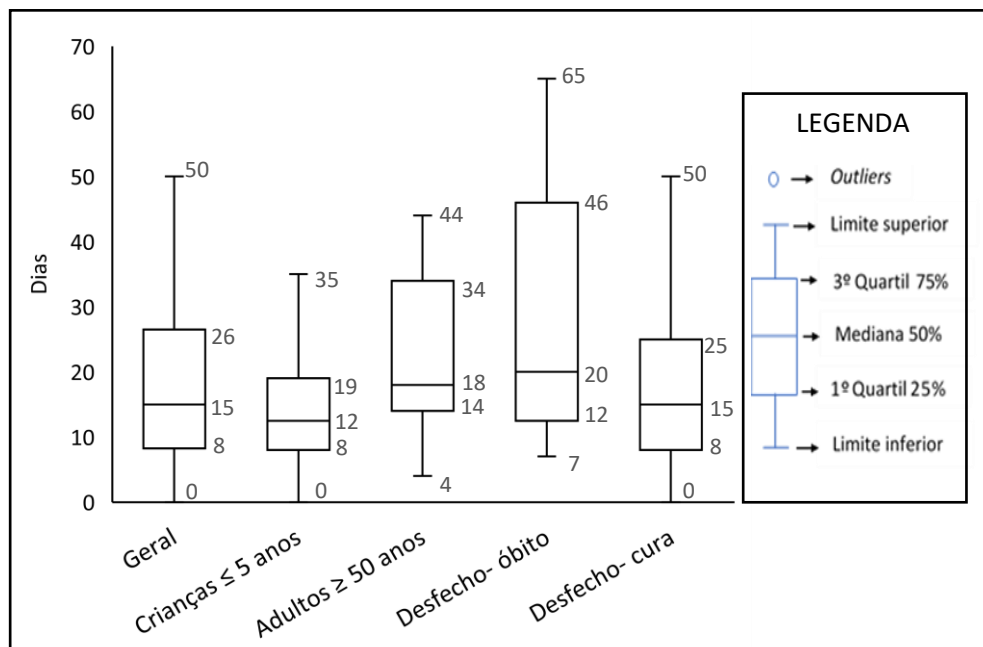
Tabela 9 - Intervalos em dias do início dos sintomas ao tratamento de leishmaniose visceral humana de acordo com os grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019

Grupos avaliados	Li-Ls*	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Min-Max
População Geral	0-50	8	15	26	0-168
Crianças ≤ 5 anos	0-35	8	12	19	0-110
Adultos ≥ 50 anos	4-44	14	18	34	4-141
Evoluíram ao óbito	7-65	12	20	46	7-100
Evoluíram para Cura	0-50	8	15	25	0-168

*Limite inferior e limite superior desconsiderando os outliers.

Fonte: dados da pesquisa

Figura 16 - Intervalos em dias do início dos sintomas ao tratamento de leishmaniose visceral humana de acordo com os grupos avaliados, Araguaína-TO, 2015-2019



Fonte: dados da pesquisa

É difundido que a identificação precoce das características clínicas e laboratoriais no primeiro atendimento ao paciente é tido como de fundamental importância para se reduzir a

mortalidade por meio da instituição de medidas terapêuticas e profiláticas eficazes, tendo em vista que a duração prolongada dos sintomas e conseqüentemente, a demora no diagnóstico e tratamento dos pacientes, tem sido associada como fator de risco para morte (BRASIL, 2011; MAIA ELKHOURY et al., 2019). Os resultados desta pesquisa confirmam esta afirmação na constatação de que cinco dias fizeram a diferença entre o grupo que concluíram o caso por cura ($M_d=15$) com o grupo dos que vieram a óbito ($M_d=20$).

No estudo conduzido com idosos em Campo Grande, Brasil, no período de 2000 a 2013, cuja taxa de letalidade foi de 20%, a análise multivariada revelou que o tempo entre o início dos sintomas e a intervenção terapêutica maior que 60 dias estava associado a maior letalidade (DRIEMEIER et al., 2015), nota-se, de igual modo nos resultados apresentados na presente pesquisa, que essa margem de tempo foi conferida justamente ao grupo dos pacientes que não alcançaram cura e vieram a óbito por LVH, reforçando a hipótese de que mais de dois meses de inoportunidade para tratamento pode ser preditor de piores desfechos.

Talvez as crianças tenham apresentado melhores oportunidade para cura no município, quando se pensa que este grupo está mais em contato com os serviços de saúde por meio das rotinas a serem cumpridas no calendário de vacinação e acompanhamentos de puericultura na atenção básica que um adulto. Essa proximidade pode justificar o acesso facilitado aos atendimentos, e uma maior vigilância nesse grupo, além de que, é mais provável que os pais ou responsáveis estejam mais propensos a busca rápida de atendimento diante de uma enfermidade em criança, que um adulto, que geralmente procura paliar seus sintomas.

6. CONCLUSÃO

Verificou-se que a LVH atingiu mais crianças, o sexo masculino e pardos, residentes na sua maioria no setor Araguaína Sul, com incidência mais alta no setor Daiara. O município de Araguaína obteve melhores oportunidades de tempo para suspeição e intervenção terapêutica, quando se compara com outras regiões do país, de modo que transcorreu-se até 50 dias ($M_d=15$) do início dos sintomas até o tratamento, crianças tiveram intervalos mais curtos de até 35 dias ($M_d=12$) em contraste com pacientes mais velhos (4-44 dias, $M_d=18$) e naqueles que evoluíram ao óbito (7-65 dias; $M_d=20$).

Apesar do declínio da incidência, ao longo do período estudado, há um preocupante aumento de letalidade, que requer que mais estudos sejam realizados em prol da compreensão e comparação multivariada dos fatores que predispõe ao óbito, além de que, existe ainda a necessidade de otimização nestes intervalos de tempo para o diagnóstico e tratamento, em especial em adultos jovens e idosos, destacando que aqueles que apresentaram maiores inoportunidade de tratamento tiveram desfecho fatal. Para tanto, além de outras estratégias de fortalecimento da rede de serviços de saúde, sugere-se o treinamento contínuo da equipe de saúde e facilitação no acesso ao diagnóstico precoce através da descentralização dos testes rápidos de detecção de LVH para Unidades Básicas de Saúde.

REFERÊNCIAS

AKHOUNDI, M. et al. A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. San Francisco, v. 10, n. 3, março de 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004349>>. Acesso em: 16 de set. de 2020.

ALMEIDA, C.P. Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em Fortaleza, Ceará, 2007-2017. **Epidemiol Serv Saúde**, Brasília, v. 29, n5, e2019422, dec., 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1679-49742020000500002>>. Acesso em: 11 mai. 2021.

ALTAMIRANO-ENCISO, A. J. et al. Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós-colombianas. **História, Ciência, Saúde-Manguinhos**. Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 853-882, set./dez., 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702003000300004>>. Acesso em 15 set. 2020.

ALVAR, J. et al. Leishmaniose mundial e estimativas globais de sua incidência. **PLOS One**. San Francisco, v. 7, n. 5, maio de 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22693548>>. Acesso em: 22 set. 2020.

ALVARENGA, D. G. et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 43, n. 2, p. 194-197, Abri 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822010000200017&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 11 mai. 2021.

AMBROSIO, R. P. **Predição e caracterização de epítomos de proteínas hipotéticas e funcionais de *leishmania spp.* aplicados no diagnóstico sorológico das leishmanioses tegumentar e visceral**. Tese de doutorado em ciências da saúde - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2019.

ARAGÓN, T.J.; FAY, M.P; WOLLSCHLAEGER, D.; OMIDPANA, A. **Epitools: Epidemiology Tools**, 2017. R package version 0.5-10.

ARAGUAÍNA. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Planejamento, Meio Ambiente, Ciência e Tecnologia. **Plano Municipal de água e Esgoto (PMAE)**. 2013. Disponível em: <<https://araguaina.to.gov.br/portal/pdf/13.pdf>>. Acesso em 11 mai. 2021.

ARAÚJO, C. M. C; COSTA, A. S. **Uso da miltefosina como terapia combinada em Leishmaniose Visceral Canina - relato de caso.** Trabalho de Conclusão de Residência. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018. Disponível em: <<https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/24499>>. Acesso em: 24 dez. 2020.

ARAGUAÍNA, Prefeitura Municipal de. **Ações preventivas de vigilância e controle do calazar são intensificadas em Araguaína.** Araguaína, Tocantins, 2016. Publicado em 4 jul. 2016. Disponível em: <<https://www.araguaina.to.gov.br/portal/paginas.php?p=not¬=noticias&id=2030>>. Acesso em 3 de jun. 2021.

ASSIS, T. S. M., et al. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH[®] para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 17, n. 2, p. 107-116, abr-jun 2008.

AZAMI-CONESA, I. et al. First detection of *Leishmania infantum* in common urban bats *Pipistrellus pipistrellus* in Europe. **Research in veterinary science**. London, v. 132, p. 172-176, Oct., 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593861/>>. Acesso em: 10 de mai. 2021.

BARRETO, J.H.S. Diferenças raciais e a sua relação com a saúde. **Rev Baiana Saúde Publ.**, Salvador, v. 28, n. 2, p. 242-258, nov. 2004. Disponível em: <<http://rbsp.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/download/1199/975>>. Acesso em: 11 mai. 2021.

BATES, P.A. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand fly. **International Journal for Parasitology**, Australia, v. 10, n. 3, p. 1097-1106, aug., 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020751907001269>>. Acesso em: 18 de set. de 2020.

BENCHIMOL, J. L. et al. Leishmanioses: sua configuração histórica no Brasil com ênfase na doença visceral nos anos 1930 a 1960. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi, Ciências Humanas**, Belém, v. 14, n. 2, p. 611-626, maio-ago. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1981.81222019000200017>>. Acesso em: 16 de set. de 2020.

BISPO, A. J. B. et al. Pulmonary involvement in human visceral leishmaniasis: Clinical and tomographic evaluation. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 15, n. 1, p. 1-12, jan. 2020. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0228176>>. Acesso em: 9 out. 2020.

BOECHAT, V. C. et al. Frequency, active infection and load of *Leishmania infantum* and associated histological alterations in the genital tract of male and female dogs. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 15, p. 11-18, set. 2020. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0238188>>. Acesso em: 16 de set. de 2020.

BRAGA, R. R. et al. *Leishmania (Viannia) utingensis* sp., a parasite from the sandfly *Lutzomyia (Viannamyia) tuberculata* in Amazonian Brazil. **Parasite**. Paris, v. 10, n. 2, p. 111-118, jun. 2003.

BRASIL. Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Presidência da República, 1975.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.399, de 15 de dezembro 1999. Regulamenta a NOB SUS 01/96 no que se refere às competências da União, estados, municípios e Distrito Federal, na área de epidemiologia e controle de doenças, define a sistemática de financiamento e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 15 nov. 1999. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/files_mf/Pm_1399_1999.pdf>. Acesso em: nov. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: 2006. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose-visceral.pdf>. Acesso em: 16 de set. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Interministerial nº 1.426, de 11 de julho 2008: Proíbe o tratamento de leishmaniose visceral canina com produtos de uso humano ou não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 11 jul. 2008. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri1426_11_07_2008.html>. Acesso em: 18 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica nº 45/2010 - UVR/CGDT/DEVEP/SVS/MS. Orientações sobre a utilização do Teste Rápido Imunocromatográfico rK39**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Brasil, 2010. Disponível em: <https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/29/Nota-Tecnica->

n452010-Orientacoes-sobre-a-utilizacao-do-teste-rapido-imunocromatografico-rK39.pdf >. Acesso em: 10 mai. 2021.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. página 109.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e Ministério da Saúde. **Nota técnica conjunta nº001/2016: Registro do produto de uso veterinário denominado Milteforan 2% Solução Oral para cães**. MAPA/MS, Brasília, 17 de agosto de 2016. Disponível em: <<https://www.sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2016/09/nota-tecnica.pdf>> Acesso em: 24 dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria de consolidação nº4, de 28 de setembro 2017a. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 28 set. 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html>. Acesso em: 18 de set. de 2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 2 ed., volume único. 2017b. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/PDF/2017/outubro/16/Volume-Unico-2017.pdf>>. Acesso em: 09 out. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico-3ed.pdf>>. Acesso em: 17 set. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. **Nota Informativa nº 13/2020- Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde**. Ministério da Saúde, Brasília, 01 de julho de 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt->

br/media/pdf/2020/dezembro/17/nota-informativa-miltefosina.pdf.>. Acesso em: 10 mai. 2021.

BRITO, R. C. F. et al. Peptide vaccines for leishmaniasis. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 9, p. 1043-1054, may, 2018. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01043>>. Acesso em: 20 de set. 2020.

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **The Lancet**, 2018, volume 392. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2818%2931204-2>>. Acesso em: 20 de set. 2020.

CAPELA, M. V.; CAPELA, J. M. V. Elaboração de gráficos box-plot em planilhas de cálculo. In: CONGRESSO DE MATEMÁTICA APLICADA E COMPUTACIONAL DA REGIÃO SUDESTE–CNMAC Sudeste. Araguara, 2011. **Anais do Congresso de matemática aplicada e computacional- CMAC sudeste**. São Paulo: 2011, p. 361-361. Disponível em: <<http://cursos.unipampa.edu.br/cursos/engenhariadeproducao/files/2016/08/sim-artigo-01-elaboracao-de-graficos-box-plot-em-planilhas-de-calculo.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2021.

CARNEIRO, L. A. et al. Susceptibility of *Cebus apella* monkey (Primates: Cebidae) to experimental *Leishmania (L.) infantum* chagasi-infection. **Rev. Inst. Med. trop.** São Paulo, v. 53, n. 1, p. 45-50, Feb. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0036-46652011000100008>> Acesso em: 04 mai. 2021

CARNEIRO, L. A., et al. First report on feline leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonenses*. In: **Amazonian Brazil. Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 19, n. 100360, p. 1-3, Jan 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405939019301571?via%3Dihub>>. Acesso em: 17 de set. 2020.

CARVALHO, I. P. S. F. **Leishmaniose visceral no Brasil: avaliação econômica dos esquemas de tratamento**. Tese de doutorado em Medicina Tropical - Universidade de Brasília, Brasília, 2019. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/36892/1/2019_IsisPoliannaSilvaFerreiradeCarvalho.pdf> Acesso em: 11 mai. 2021.

CARVALHO, M. R. et al. Phlebotomine sandfly species from an American visceral leishmaniasis area in the Northern Rainforest region of Pernambuco State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, p. 1227–1232, maio, 2007.

Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000500024>. Acesso em: 18 set. 2020.

CÁSSIA-PIRES, R. et al. Distinct *Leishmania* species infecting wild caviomorph rodents (*Rodentia: Hystricognathi*) from Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v 8, n 12, p. 1-8, december 2014. Disponível em: < <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003389>>. Acesso em: 11 mai. 2011.

CASTRO, L. S. et al. *Leishmania* presence in bats in areas endemic for leishmaniasis in central-west Brazil. **International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife**, Australian, v. 11, p. 261-267, apr. 2020. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213224420300201>. Acesso em: 11 mai. 2021.

CAVALCANTE, Í. J. M.; VALE, M. R. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis (kalaazar) in Ceará in the period 2007 to 2011. **Rev Bras Epidemiol**. São Paulo, v. 17, n. 4, p. 911-924, Oct-Dec 2014. Disponível em:< <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040010>>. Acesso em 10 mai. 2021.

COSTA, et al. A leishmaniose visceral grave é uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica? Um estudo de caso-controle. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 43, n. 4, pág. 386-392, ago. de 2010. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822010000400010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 de março de 2021.

COSTA, D. L. et al. Predizendo a morte de kala-azar: construção, desenvolvimento e validação de um conjunto de pontuação e software que o acompanha. **Rev Soc Bras Med Trop**. Uberaba, v. 49, n. 6, p. 728-740, 2016. Disponível em:< https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000600728>. Acesso em: 11 mai.2021.

COSTA, D. L. et al. **Kala-Cal: Calculator of kala-zar Severity**. Prevent® Todos os direitos reservados, 2019. Disponível em: <<http://sbmt.org.br/kalacal/>>. Acesso em: 01 nov. 2020.

COSTA, E.B.A. **A leishmaniose visceral Humana e o desafio da intersetorialidade no município de Araguaína-Tocantins**. Dissertação de Mestrado em Estudos de Cultura e Território - Universidade Federal do Tocantins, Araguaína, 2020.

COSTA, D.L.; COSTA, C. H. N. Leishmaniose Visceral. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. (org.), **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2014. Capítulo 9. p. 328-343. Disponível em: <<https://doi.org/10.7476/9788575415689>> Acesso em: 11 mai. 2021.

COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N. Leishmaniasis Visceral. In: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales**. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 capítulo 5. Pg. 495.

COSTA-VAL, A. P. et al. Serological study of feline leishmaniasis and molecular detection of *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis* in cats (*Felis catus*). **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, Jaboticabal, v. 29, n. 2, e003520, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/s1984-29612020023>>. Acesso em 21 Dez. 2020.

COURTENAY, O. et al. Coleiras impregnadas com inseticida reduzem a leishmaniose visceral clínica infantil sob condições operacionais no noroeste do Irã: Um ensaio clínico randomizado de agrupamento em toda a comunidade. **PLOS Negl Trop Dis**, San Francisco, v.13, n. 3, p. 1-19, marc. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007193>>. Acesso em 21 Dez. 2020.

COUTINHO, J. V. S. C. et al. Visceral leishmaniasis and leishmaniasis-HIV coinfection: comparative study. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 50, n. 5, p. 670-674, Sept. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000500670&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 13 mai. 2021.

CUPOLILLO, E. Parásitos. In: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales**. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 capítulo 1. Pg. 20.

DATASUS. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. Ministério da Saúde. **Casos confirmados por UF de residência segundo critério de confirmação, período de 2015 a 2019**. Brasília, 2020a. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>>. Acesso em: 11 mai. 2021

DATASUS. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. Ministério da Saúde. **Casos confirmados por ano notificação segundo município de infecção, período: 2010 a 2019**. Brasília, 2020b. Disponível em:

<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>>. Acesso em: 11 mai. 2021.

DATASUS. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. Ministério da Saúde. **Casos confirmados por Co-infecção HIV segundo ano notificação, período: 2007-2019**. Brasília, 2020c. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>>. Acesso em: 03 de mai. de 2021.

DATASUS. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. Ministério da Saúde. **Casos confirmados por Critério conf. segundo UF de notificação, período: 2015-2019**. Brasília, 2020d. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>>. Acesso em: 03 de mai. de 2021.

DEANE, L. M. **Instituto Evandro Chagas: 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical**. Belém: Fundação Serviços de Saúde Pública, 1986. Disponível em: <[http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/pc/monografias/iec/iec50anos/vol1/cap02\(53-67\).pdf](http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/pc/monografias/iec/iec50anos/vol1/cap02(53-67).pdf)>. Acesso em: 18 set. 2020.

DNDI. DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE. **Rumo a uma nova geração de tratamentos para as leishmanioses**. Geneva 2019. Disponível em: <https://dndi.org/wp-content/uploads/2019/09/DNDi_Leishmaniasis_2019_POR.pdf>. Acesso em: 18 set. 2020.

DONATO L.R; et al. Vigilância e controle de reservatórios da leishmaniose visceral no Brasil: aspectos técnicos e jurídicos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 11, n. 2, p. 18 -23, 2013.

DRIEMEIER, M. et al. Diagnóstico tardio: um fator associado à morte por leishmaniose visceral em pacientes idosos. **Pathogens and Global Health**, United Kingdom, v.109, n. 6, p. 283-289, aug., 2015. Disponível em: <DOI: 10.1179 / 2047773215Y.0000000029>. Acesso em 12 mai. 2021.

ELTOUM, I. A. et al. Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placenta. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. Arlington, v. 46, n. 2, p. 57–62, jan. 1992. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1992.46.57>. Acesso em 17 de set. de 2020.

EMBRAPA. EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **GeoMatopiba: Inteligência Territorial Estratégica para o Matopiba**. Campinas, 2020. Disponível em: <www.embrapa.br/geomatopiba>. Acesso em: 3 jan. 2021.

ESPINOSA, O. et al. An appraisal of the taxonomy and nomenclature of *trypanosomatids* presently classified as *Leishmania* and *Endotrypanum*. **Parasitology**, Cambridge, v. 145, n 4, p. 430-442, Apr., 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27976601/>>. Acesso em: 11 mai. 2021.

FARIA, A. C. M. **Avaliação temporal e espacial da oportunidade do diagnóstico para leishmaniose visceral humana. Brasil, 2017 a 2019**. Trabalho de conclusão de Curso de Medicina veterinária- Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/14735>>. Acesso em: 11 mai. 2021.

FERREIRA, E. C. et al. *Leishmania (V.) braziliensis* infecting bats from Pantanal wetland, Brazil: First records for *Platyrrhinus lineatus* and *Artibeus planirostris*. **Acta Trop**, Basel, v. 172, n. p. 217-222, may. 2017. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/28502644>>. Acesso em: 21 de maio 2021.

FRANÇA, A. O. et al. Viabilidade da *Leishmania* em doadores de sangue: Possibilidade tangível de transmissão de transfusão. **Journal Microbiology, Immunology and Infection**. Tawuan, v. 53, n. 1, p. 176-178, fev. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118218304535?via%3Dihub>>. Acesso em 17 de set. de 2020.

FREITAS, E. O. et al. The contribution of immune evasive mechanisms to parasite persistence in visceral leishmaniasis. **Frontiers in Immunology**, Suíça, v. 7, april 2016. Disponível em <<https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00153>> Acesso em: 02 Julh 2020.

GALATI, E. A. B. **Morfologia e terminologia de Phlebotominae (Diptera: Psychodidae). Classificação e identificação de táxons das Américas**. Volume 1. Apostila da disciplina bioecologia e identificação de Phlebotominae do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2019. Disponível em: <<http://fsp.usp.br/~egalati>>. Acesso em: 17 set. 2020.

GALVIS-OVALLOS, F. et al. Leishmanioses no Brasil: aspectos epidemiológicos, desafios e perspectivas. In: MENEGUETTI, D. U. O.; OLIVEIRA, J.; CAMARGO, L. M. A. **Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Protozoários**. Rio Branco:

Stricto Sensu, 2020. Capítulo 13. Páginas 214-226. Disponível em:
<<https://doi.org/10.35170/ss.ed.9786586283136>>. Acesso em 16 de set. de 2020.

GARCEZ, L. M.; SHAW, J. J.; SILVEIRA, F. T. Teste de aglutinação direta no sorodiagnóstico da leishmaniose visceral no estado do Pará. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 29, n. 2, p. 165-180, Apr. 1996 Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821996000200009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 11 mai. 2021.

GLÓRIA, M. R. B. **Leishmaniose visceral: situação epidemiológico e distribuição espacial, município de Palmas, Tocantins**. Dissertação de Mestrado Profissional em Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 2006. Disponível em:
<<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4788>>. Acesso em: 20 de setembro de 2020.

GOMES, K. C. **Estudo da fauna dos flebotomíneos no município de Araguaína (TO), no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2007**. Monografia de Especialização em Vigilância em Saúde: Controle de Zoonoses. FMT /IMT. Araguaína. 2008.

GÓMEZ, M. A.; CASTRO, M. M.; SARAVIA, N. G. Inmunopatogénesis de las leishmaniasis. In: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales**. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 capítulo 2. Pg. 83

HARHAY, M. O. et al. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends Parasitol**, v. 27, p. 403-409, set. 2011.

HENDRICKX, S. et al. Evaluating drug resistance in visceral leishmaniasis: the challenges. **Parasitology**, v. 145 n. 4, p. 453-46, apr., 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0031182016002031>>. Acesso em: 12 de maio de 2021.

HENN, G. A. L. et al. Is Visceral Leishmaniasis the same in HIV-coinfected adults?, **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 22, n. 2, , P. 92-98, march–apri 2018.

HENSHEL, P. F. F. **Leishmaniose visceral no estado de São Paulo, Brasil: avaliação das ações de vigilância e controle no Centro-Oeste Paulista, de 1999 a 2018, região endêmica para Leishmaniose Tegumentar**. Tese de doutorado em ciências - LILACS, Sec. Est. Saúde de São Paulo. São Paulo, 2019. Disponível em: <

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1087651>>. Acesso em: 12 de maio de 2021

HERRERA, G. et al. An interactive database of *Leishmania* species distribution in the Americas. **Scientific Data**, United Kingdom, v 7, n 110, p. 1-7, apr. 2020a. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41597-020-0451-5>. Acesso em :03 out. 2020.

HERRERA, G. et al. **Leishmania in the Americas DB**. Universidad del Rosario. Repositório de dados de investigación, v3, 2020b. Disponível em:< https://doi.org/10.34848/FK2_leshmania_ds>. Acesso em 03 de out. de 2020.

HERWALDT, B. L. Leishmaniasis. *The Lancet Journals*, London, v 354, n. 9185, p 1191-1199, oct., 1999. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10178-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10178-2)>. Acesso em 17 de set. de 2020.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico da população residente dos municípios do Tocantins, por cor ou raça**. Brasil, 2010. Disponível em:< <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175#resultado>>. Acesso em: 11 de mai., 2021.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2012-2019**. Brasil, 26 de maio de 2020. Disponível em:< https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101707_informativo.pdf>. Acesso em: 11 de maio, 2021.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeções da população**. Brasil, 2018. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e>>. Acesso em: 11 de maio 2021.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estimativas da população residente no Brasil e unidades da Federação com dados de referência de 2015 a 2019**. Brasil, 31 mar. 2021. Disponível em: <https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/>. Acesso em: 11 de mai., 2021.

INMET Instituto Nacional de Meteorologia. **Gráficos climatológicos, Tocantins, Araguaina-82659**. Disponível em: < <https://clima.inmet.gov.br/>>. Acesso em: 11 de mai., 2021.

JENNINGS, Y. L. et al. Phenotypic characterization of *Leishmania* spp. Causing cutaneous leishmaniasis in the lower Amazon region, western Pará state, Brazil, reveals a putative hybrid parasite, *Leishmania (Viannia) guyanensis* × *Leishmania (Viannia) shawi*. **Parasite**. Paris, v. 21, n. 39, p. 1-9, aug. 2014.

JOGAS JÚNIOR, D. G. Trópicos, ciência e leishmanioses: uma análise sobre circulação de saberes e assimetrias. **História ciência e saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v.24, n.4, p.1051-1070, out. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010459702017000401051&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 25 set. 2020.

LAINSON, R.; SHAW, J.J. New world leishmaniasis. In: COX, F. E. G. *et al.* (org.), **Topley & Wilson's: Microbiology & Microbial infections**. 10^a ed. London: Hodder Arnould, ASM Press, London, 2005, p.283- 313

LANZA, J. S. Recent advances in amphotericin B delivery strategies for the treatment of leishmaniasis. **Expert Opin Drug Deliv**. United Kingdom, v. 16, n. 10, p. 1063-1079, Oct., 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1659243>>. Acesso em: 25 fev. 2021.

LARAIA, A. C.; SANTANA, K.; DONATO, L. E. **Avaliação da resposta de anticorpos vacinais em animais vacinados contra leishmaniose visceral canina**. Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica. Centro Universitário de Brasília- UniCEUB, Brasília, 2018. Disponível em: <DOI: <https://doi.org/10.5102/pic.n1.2018.6339>>. Acesso em: 11 mai. 2021.

LEWGOY, B.; MASTRANGELO, A.; BECK, L. Tanatopolítica e biossegurança: dois regimes de governo da vida para a leishmaniose visceral canina no Brasil. **Open edition journal, Horizontes Antropológicos**, v. 57, p. 145-176, julho 2020. Disponível em: <<https://journals.openedition.org/horizontes/4423#quotation>>. Acesso em 10 mai. 2021.

LUKES, J. et al. Evolutionary and geo- graphical history of the *Leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, Washington, v. 104, n. 22, p. 9375–9380, may., 2007. Disponível em: < DOI: [10.1073/pnas.0703678104](https://doi.org/10.1073/pnas.0703678104)>. Acesso em: 25 fev. 2021.

MAGALHÃES, S. M. R. S. **A leishmaniose visceral vista a partir da história oral: práticas culturais, desafios e processos de territorialização no município de Araguaína-TO**. Dissertação (Mestrado em Estudos de Cultura e Território) – Universidade Federal do Tocantins, Programa de Pós-Graduação em Estudos de

Cultura e Território, Araguaína, 2019. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11612/2107>>. Acesso em 12 mai. 2021.> Acesso em: 4 de mai. 2021.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S; VALADAS, S.Y.O.B. Situación epidemiológica de las leishmaniasis. In: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales**. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Pag. 67.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S et al. (2019) Mortes prematuras por leishmaniose visceral no Brasil investigadas por meio de um estudo de coorte: Uma oportunidade desafiadora? **PLoS Negl Trop Dis**. San Francisco, v.13, n. 12, jun. 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007841>>. Acesso em 15 mai. 2021.

MARTÍNEZ, M. F. et al. Molecular identification of *Leishmania* in free-ranging black and gold howler monkeys (*Alouatta caraya*) in northeastern Argentina. **Acta Tropica**, Suíça, v. 210, n. oct. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105534> >. Acesso em: 4 de mai. 2021.

MARZOCHI, M. C. A. et al. A questão do controle das Leishmanioses no Brasil. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. (Org.) **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, 511 p. ISBN 978-85-7541-568-9. Disponível em: <<https://doi.org/10.7476/9788575415689>>. Acesso em: 18 set. de 2020

MAURÍCIO, I. L., STOTHARD, J. R., MILES, M. A. The strange case of *Leishmania chagasi*. In: **Parasitology Today**. 2000. Vol. 16, Ed. 5, pp. 188–189. Elsevier. doi:10.1016/s0169-4758(00)01637-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10782075/>. Acesso em 17 de set. de 2020.

MCGHEE, R. B.; COSGROVE, W. B. Biology and physiology of the lower Trypanosomatidae. **Microbiol Rev.**, United States, v. 44, n. 1, p. 140-173. Mar. 1980. Disponível em: < <https://mibr.asm.org/content/44/1/140.long>>. Acesso em 17 de set. de 2020.

MENDONÇA, H. F. **Leishmaniose em gatos domésticos (*Felis catus*)**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Medicina Veterinária) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos. Gama, DF, 2019. Disponível em: <<https://dspace.uniceplac.edu.br/handle/123456789/196>>. Acesso em: 04 de mai. 2021.

MICHALICK, M.S.S. Gênero *Leishmania*. In: NEVES, D. P. et al (org.). **Parasitologia Humana**. 11ª edição. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 41-46.

MICHALICK, M.S.S; GENARO O. Leishmaniose Visceral Humana. In: NEVES, D. P. et al. (org.) **Parasitologia Humana**. 11ª edição. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 67-84

MONDAL, D. et al. Efficacy and safety of single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in a rural public hospital in Bangladesh: a feasibility study. **Lancet Glob Health**, Holland, v. 2, n. 1, p. 51-57, jan., 2014.

NADAL, et al. Tratamiento de corta duración de la leishmaniasis visceral con anfotericina B liposómica en pacientes inmunocompetentes. **An Pediatr**. Spanish, v. 59, n. 6, p. 535-540, dec. 2003.

NASCIMENTO, A. F. S. C.; SANTOS, D. O. Leishmanioses como doenças negligenciadas: um panorama complexo. In: MENEGUETTI, D. U. O.; OLIVEIRA, J.; CAMARGO, L. M. A. **Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Protozoários**. Rio Branco: Stricto Sensu, 2020a. Capítulo 12. Páginas 214-226. Disponível em: < <https://doi.org/10.35170/ss.ed.9786586283136>>. Acesso em 16 de set. de 2020.

NASCIMENTO, A. F. S. C.; SANTOS, D. O. Tratamento das leishmanioses: do abandono à resistência - um desafio que permanece. In: MENEGUETTI, D. U. O.; OLIVEIRA, J.; CAMARGO, L. M. A. **Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Protozoários**. Rio Branco: Stricto Sensu, 2020b. Capítulo 19. Páginas 340-348. Disponível em: <https://doi.org/10.35170/ss.ed.9786586283136>. Acesso em 16 de set. de 2020.

NASCIMENTO, et al. Prevalência de infecção por *Leishmania chagasi* utilizando os métodos de ELISA (rK39 e CRUDE) e intradermorreação de Montenegro em área endêmica do Maranhão, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 6, p. 1801-1807, dez. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000600028&lng=pt&nrm=iso>. Acessos em 18 mai. 2021.

OLIVEIRA, A. R. et al. Competence of non-human primates to transmit *Leishmania infantum* to the invertebrate vector *Lutzomyia longipalpis*. **PLOS Negl Trop Dis**. San Francisco, v. 13, n. 4: 2019. Disponível em:< <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007313>. Acesso em 4 de mai. 2021.

OLIVEIRA, M. L. et al. Análise epidemiológica da Leishmaniose Visceral no Estado do Tocantins no período de 2007 a 2017. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecções**, v. 9, n. 4 fev. 2020. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/13743>>. Acesso em 4 de mai. 2021.

OLIVIER, M.; ZAMBONI, D. S. *Leishmania Viannia guyanensis*, LRV1 virus and extracellular vesicles: a dangerous trio influencing the faith of immune response during muco-cutaneous leishmaniasis. **Current Opinion in Immunology**, Philadelphia, v. 66, p. 108–113, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.08.004>>. Acesso em 4 de mai. 2021.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Leishmanioses**. Geneva: WHO, 2 de março 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>. Acesso em: 02 de jul. 2020.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Leishmanioses: Informe epidemiológico nas Américas. Núm. 9, dezembro de 2020**. Washington, D.C.: OPAS; 2020. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>>. Acesso em 28 de set. 2020.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas**. Washington, D.C.: OPAS; 2019. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/50524>>. Acesso em 03 de mai. 2021.

OPAS-OMS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **II Fórum de discussão sobre o tratamento da leishmaniose visceral canina**. Ministério da saúde. Brasília, 02/10/2009. Disponível em: <<https://www.paho.org/bra/dmdocuments/II-Forum-Tratamento-Leishmaniose-visceral-canina-2009.pdf>>. Acesso em: 12 mai. 2021.

ORTIZ, R.C.; ANVERSA, L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. **Epidemiol Serv Saúde**, Brasília, v. 24, n. 1, p. 97-104, jan-mar., 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000100011>>. Acesso em: 12 mai. 2021.

PARTATA, A. K. **Epidemiologia da Leishmaniose Visceral Humana em Araguaína – TO e o Diagnóstico sorológico da doença**. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em:

<http://pelicano.ipen.br/PosG30/TextoCompleto/Anette%20Kelsei%20Partata_D.pdf>
Acesso em: 12 mai. 2021.

PEDROSA, C. M. S.; ROCHA, MAURICIO, E. M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 37, n. 4, p. 300-304, Aug., 2004. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822004000400003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 12 mai. 2021.

PENNISI, M. G; PERSICHETTIP, M. F. Feline leishmaniosis: Is the cat a small dog? **Veterinary Parasitology**, Itália, v.251, p.131-137, fev., 2018. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401718300190?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 dez. 2020.

PERUHYPE-MAGALHAES, V. et al. Uso dos testes rápidos Kala-Azar Detect® e IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral no Brasil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 7, pág. 951-952, nov. 2012. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000700019&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 de mar. 2021.

PIRES, A. et al. Identificação e caracterização biológica de *Leishmania (Viannia) guyanensis* isolada de paciente com leishmaniose tegumentar em Goiás, área não endêmica para esta espécie no Brasil. **BioMed research international**, Reino Unido, v. 2015, p. 1-11, ago. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2015/350764>>. Acesso em 13 de mar. 2021.

PIZARRO, P. 1571- Relación del descubrimiento y conquista de los reinos del Perú etc. In: NAVARRETE, D. M. F.; SALVÁ, D. M.; SAINZ DE BARANDA, P. (org.), **Colecciones de documentos inéditos para la historia de España**. Madri, tomo V, p. 323, 1844. Disponível em: <<http://www.elquaderno.com/codoin/005.pdf>>. Acesso em: 16 de set. 2020.

POINAR JÚNIOR, G.; POINAR, R. *Paleoleishmania proterus* n. gen., n. sp., (*Trypanosomatidae: Kinetoplastida*) from Cretaceous Burmese amber. **Protist.**, Jena, v. 155, n. 3, p. 305- 310, Set. 2004.

PONTE-SUCRE, A. et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. San Francisco, v.11, n. 12, e0006052, dec., 2017. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5730103/>>. Acesso em: 11 mai. 2021.

QUEIROZ, C.D.S. et al. **Relatório de gestão do Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins - ano 2016**. Universidade Federal do Tocantins, Araguaína, 26 abr. 2017.

Disponível em:

<http://www2.ebserh.gov.br/documents/733616/2376297/Relat%C3%B3riogest%C3%A3o_2016_aprovado..pdf/6187a3d0-2e82-46d4-a142-c4728f4ef487>. Acesso em: 05 jun. 2019.

R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2021.

RIOS JUNIOR, W. O. et al. Leishmaniose visceral em Sobral, Ceará: análise epidemiológica comparativa de dois quinquênios. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, São Paulo, v. 12, n. 11, p. 1-9, 28 nov. 2020. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/5106/3273>>. Acesso em 13 de mar. 2021.

RODRIGO, C. et al. Amphotericin B for treatment of visceral leishmaniasis: systematic review and meta-analysis of prospective comparative clinical studies including dose-ranging studies. **Clin Microbiol Infect**, Oxford, v. 24, n. 6, p. 591-598, jun. 2018. Disponível em: <[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(17\)30638-9/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(17)30638-9/abstract)>. Acesso em 13 de mar. 2021

RODRIGUES, A. C. M. et al. Molecular identification of *Lutzomyia migonei* (Diptera: Psychodidae) as a potential vector for *Leishmania infantum* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae). **Veterinary Parasitology**, Amsterdam v. 220, p. 28-32, Apr., 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.02.018>>. Acesso em 13 de mar. 2021.

RODRIGUEZ, N. E. et al. Epidemiological and Experimental Evidence for Sex-Dependent Differences in the Outcome of *Leishmania infantum* Infection. **Am J Trop Med Hyg**, v. 98, n. 1, p. 142–145, 2018. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928733/>>. Acesso em 03 mai. 2021.

ROQUE, A. L. R. JANSEN, A. M. Hospedeiros e Reservatórios de *Leishmania* sp. e sua Importância na Manutenção dos Ciclos de Transmissão nos Ambientes Silvestre e Sinantrópico. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. (Org.) **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, 511 p. Disponível em: <<https://doi.org/10.7476/9788575415689>>. Acesso em: 18 set. 2020.

ROQUE, A. L. R; JANSEN, A. M. Reservorios. IN: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas**:

aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 capítulo 1. Pg. 54

ROSSI, C. N. **LEISH-TEC®: vacina recombinante contra leishmaniose visceral canina.** Manual Técnico. Hertape calier saúde animal, p. 1-19, 2018. Disponível em: <https://vetsmartparsefiles.s3.amazonaws.com/03e63db6fd3dc80d27ca9258544333ed_vetsmart_admin_pdf_file.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2021.

SÁ, R. A.; BERTOLIN, A. O. Diagnóstico situacional das condições ambientais nos três bairros de maior incidência para leishmaniose visceral em Araguaína, Tocantins. **Revista Biociências**, Taubaté, v 21 no 1, p. 56-67, 2015. Disponível em: <<http://periodicos.unitau.br/ojs/index.php/biociencias/article/view/1973>>. Acesso em 13 de mar. 2021.

SACKS, D.; KAMHAWI, S. Molecular aspects of parasite-vector and vector-host interactions in Leishmaniasis. **Annual Review of Microbiology**, Palo Alto, v. 55, p. 453-483, oct., 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.453>>. Acesso em: 18 set. 2020.

SALOMÓN, O. D. Vectores. IN: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales.** Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 capítulo 1. Pg. 43

SANTOS, A. T. O., et al. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral humana. **Revista Saúde Dos Vales**. Teófilo Otoni, v1. n1. 2019. Disponível em: <https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2019/patologia_e_patogene_se_da_leishmaniose_visceral_humana_323.pdf>. Acesso em: 17 set. 2020.

SANTOS, M. A. et al. Leishmaniose Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos e óbitos no estado de Sergipe. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul**, v. 8, n. 4, out. 2018. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11591>>. Acesso em: 17 jan. 2020.

SARKARI, B.; REZAEI, Z.; MOHEBALI, M. Immunodiagnosis of Visceral Leishmaniasis: Current Status and Challenges. **Iran J Parasitol**. V. 13, n. 3, p. 331-341, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6243177/>>. Acesso em: 17 set. 2020.

SCHLEIN, Y.; JACOBSON, R. L.; MESSER, G. Leishmania infections damage the feeding mechanism of the sandfly vector and implement parasite transmission by bite. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 89, n. 20, p. 9944-9948, 1992. Disponível em: < <https://doi.org/10.1073/pnas.89.20.9944>>. Acesso em: 17 set. 2020.

SHAW, J.J. Uma breve história de las leishmaniasis en las Américas. IN: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales**. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 capítulo 1. Pg. 5. Disponível em:< <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52645>>. Acesso em: 04 abril 2021.

SHIMOZAKO, H. J., WU, J., MASSAD, E., The Preventive Control of Zoonotic Visceral Leishmaniasis: Efficacy and Economic Evaluation. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, Egypt, vol.2017, p. 1-21, marc. 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.1155/2017/4797051>>. Acesso em: 12 de maio de 2021.

SILVA, D. A. et al. Leishmania (*Leishmania*)*hertigi* in a porcupine (*Coendou sp.*) found in Brasília, Federal District, Brazil. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.** Jaboticabal, v. 22, n.2, p. 297-299, jun. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-29612013000200297&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 16 set. 2020

SILVA, E. M. et al. *Leishmania spp.* In *didelphis spp.* from northeastern Brazil. **J Zoo Wildl Med.** Lawrence, v. 47, n.3, p. 942-944, set. 2016.

SILVA, T. A. M. **Leishmaniose visceral: análise espaço-temporal, avaliação do perfil clínico-epidemiológico e fatores associados ao óbito em Belo Horizonte e Minas Gerais**. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG Instituto de Ciências Biológicas – ICB Pós-Graduação em Parasitologia btenção do título de Doutora em Ciências. Minas Gerais, 2017. Disponível em: <<http://www.parasitologia.icb.ufmg.br/defesas/468D.PDF> 2017>. Acesso em: 14 de fev.2021.

SILVA, R. A. et al. Effectiveness of dog collars impregnated with 4% deltamethrin in controlling visceral leishmaniasis in *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) populations. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 113, n. 5, p. 1-9, mar. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762018000500303&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 nov. 2020.

SILVA, M. S. Uma breve síntese sobre o ciclo celular de parasitos Tripanossomatídeos. *In*: MENEGUETTI, D. U. O.; OLIVEIRA, J.; CAMARGO, L. M. A. **Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Protozoários**. Rio Branco: Stricto Sensu, 2020. Capítulo 1. Páginas 12-28. Disponível em: <<https://doi.org/10.35170/ss.ed.9786586283136>>. Acesso em: 16 set. 2020.

SIMPSON, L. The mitochondrial genome of kinetoplastid protozoa: genomic organization, transcription, replication and evolution. **Annual Review Microbiology**, Palo Alto, v. 41, p. 363-382, oct., 1987. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev.mi.41.100187.002051>>. Acesso em: 14 nov. 2020.

SINANWEB. SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO. **Leishmaniose visceral, Instrumentos para registro e análise, Ficha de notificação/investigação**. Ministério da saúde, 2016. Disponível em: <<http://portalsinan.saude.gov.br/leishmaniose-visceral>>. Acesso em: 14 nov. 2020.

SINCLAIR, A. N.; GRAFFENRIED, C.L. More than Microtubules: The Structure and Function of the Subpellicular Array in Trypanosomatids. **Trends in Parasitology**, v. 35, n. 10, p. 760-777, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.07.008>>. Acesso em: 14 nov. 2020.

SIQUEIRA, W. F. et al. Leishmaniose visceral: contribuições históricas e avanços no diagnóstico para o controle da doença. *In*: MENEGUETTI, D. U. O.; OLIVEIRA, J.; CAMARGO, L. M. A. **Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Protozoários**. Rio Branco: Stricto Sensu, 2020. Capítulo 16. Páginas 288-305. Disponível em: <https://doi.org/10.35170/ss.ed.9786586283136>. Acesso em: 16 set. 2020

SOUSA, J. M. S. **Leishmaniose visceral humana: aspectos socioepidemiológicos em Pernambuco e conhecimento de profissionais de saúde sobre o agravo no município de Caruaru, PE**. Dissertação de mestrado em ciência animal tropical. Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife, PE, Brasil. 2017. Disponível em: <<http://www.tede2.ufrpe.br:8080/tede2/bitstream/tede2/7297/2/Jaqueline%20Maria%20Odos%20Santos%20Sousa.pdf>>. Acesso em: 20 setembro 2020.

SOUSA, J. M. S.; RAMALHO, W. M.; MELO, M. A. Caracterização demográfica e clínica da leishmaniose visceral humana no Estado de Pernambuco, Brasil entre 2006 e 2015. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 51, n. 5, pág. 622-630, out. 2018. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0047-2018>>. Acesso em: 06 mar. 2021.

SOUSA, S. A. P. **Diagnóstico de leishmaniose em *felis catus domesticus* de área urbana endêmica da região norte do Brasil**. Tese apresentada para a obtenção do

título de Doutor em Ciência Animal junto à Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia 2017.

SOUSA-GOMES, M. L.; ROMERO, G.A.S.; WERNECK, G.L. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? **PLOS Negl Trop Dis**, San Francisco, v. 11, n. 9, p. 1-13, set. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005772>>. Acesso em: 22 set. 2020.

SOUZA, M. B. et al. Ausência da *Lutzomyia longipalpis* em algumas áreas de ocorrência de leishmaniose visceral no Município do Rio de Janeiro. **Cadernos de Saúde Pública**. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, v. 19, n. 6, p.1881–1885, nov-dez, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2003000600033>>. Acesso em: 22 set. 2020.

STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. **Parasites & Vectors**, London, v. 10, n. 82, p. 1-10, feb. 2017. Disponível em: <<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-017-2028-5>>. Acesso em: 30 mai. 2020.

SUNDAR, S. et al. Effectiveness of Single-Dose Liposomal Amphotericin B in Visceral Leishmaniasis in Bihar. **Am J Trop Med Hyg**, Baltimore, v. 101, n. 4, p. 795-79, oct. 2019.

SUNTER, J.; GULL, K. Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity: from textbook descriptions to biological understanding. **Open biology**, Kingdon State, v. 7, n. 9, p. 1-13, ago. 2017. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsob.170165>>. Acesso em: 17 set. 2020.

TEMPONE, A. J.; PITALUGA, A. N.; TRAUB-CSEKÖ, Y. M. Aspectos Moleculares da Interação Flebotomíneo-*Leishmania*. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. (org.), **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2014. p. 159-180. Disponível em: <<https://doi.org/10.7476/9788575415689>>. Acesso em: 17 set. 2020.

THOMAZ-SOCCOL, V. et al. Monophyletic origin of the genus *Leishmania* ROSS, 1903. **Annales de parasitologie humaine et comparée**, Paris, v. 68, p 107-108, 1993. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/14984389_Monophyletic_origin_of_the_genge_Leishmania_Ross_1903>. Acesso em: 17 set. 2020.

TOCANTINS. Governo do estado do Tocantins. Secretaria da comunicação. **SESAU e hospital Dom Orione firmam convênio**. Atualização em: 27/04/2007. Disponível em: <<https://secom.to.gov.br/noticias/sesau-e-hospital-dom-orione-firmam-convenio-12834/>> Acesso em: 23/01/2021.

TOLEDO, C. R. S. et al. Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. **Rev Saúde Pública**, Brasil, v. 51, n. 49, p. 1-11, dez., 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051006532.pdf>. Acesso em: 23/01/2021.

TURCHETTI, A.P. et al. Sexual and vertical transmission of visceral leishmaniasis. **J Infect Dev Ctries**. Sassari, v. 8, n.4, p. 403-407, apr., 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24727504/>>. Acesso em: 23/01/2021.

VALLADARES NETO, J. et al. *Boxplot*: um recurso gráfico para a análise e interpretação de dados quantitativos. **ROBRAC**, Goiania, v. 26, n. 76, p. 1-6, jan-mar., 2017. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-875289>>. Acesso em: 25 fev. 2021.

VALE, E. C. S.; FURTADO, T. Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 80, n. 4, pág. 421-428, ago. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962005000400015&lng=en&nrm=iso>. Acesso 18 set. 2020.

VILELA, M. L. et al. *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis*: fatores associados ao processo de expansão e urbanização da leishmaniose visceral americana. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. (Org.) **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, 511 p. Disponível em: <<https://doi.org/10.7476/9788575415689>>. Acesso em: 20 set. 2020.

WERNER, M. Bioestatística e epidemiologia. Caderno de estudo eletrônico. Balneário Camboriú: Faculdade Avantis, 2017. Disponível em: <<https://www.uniavan.edu.br/uploads/arquivo/hBFThNi1K.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2020.

ZUBEN, A. P. B., DONALÍSIO, M. R. (2016). Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, Brasil, v. 32, n. 6, p. 1–11, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00087415>>. Acesso em: 20 set. 2020.

Anexo 1 – Ficha de Investigação de leishmaniose visceral humana, frente

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		Nº	
CASO SUSPEITO: Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia. Todo indivíduo proveniente de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		2 Agravo/doença LEISHMANIOSE VISCERAL		3 Data da Notificação
	4 UF		5 Município de Notificação	Código (CID10) B 5 5.0	Código (IBGE)
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
	8 Nome do Paciente				9 Data de Nascimento
Notificação Individual	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano		11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9- Ignorado	
	14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série Incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série Incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio Incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior Incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica		13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado		
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe		
	17 UF		18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
Dados de Residência	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 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30 País (se residente fora do Brasil)
	Dados Complementares do Caso				
	Antec. Epidem.	31 Data da Investigação		32 Ocupação	
Dados Clínicos	33 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				
	<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Emagrecimento <input type="checkbox"/> Aumento do Baço <input type="checkbox"/> Aumento do Fígado <input type="checkbox"/> Fraqueza <input type="checkbox"/> Tosse e/ou diarreia <input type="checkbox"/> Quadro infeccioso <input type="checkbox"/> Icterícia <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Palidez <input type="checkbox"/> Fenômenos hemorrágicos <input type="checkbox"/> Outros _____				
Dados Labor. /Class. do caso	35 Diagnóstico Parasitológico 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		36 Diagnóstico Imunológico 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		37 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3-Transferência 9- Ignorado
	38 Data do Início do Tratamento		39 Droga Inicial Administrada 1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Anfotericina b lipossomal 5 - Outras 6 - Não Utilizada		
Tratamento	40 Peso _____ Kg		41 Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ⁺⁵ 1-Maior ou igual a 10 e menor que 15 2-Maior ou igual a 15 e menor que 20 3-Maior ou igual a 20		42 Nº Total de Ampolas Prescritas Ampolas
	43 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial 1 - Anfotericina b 2 - Anfotericina b lipossomal 3 - Outras 4 - Não se Aplica				

Leishmaniose Visceral

Sinan NET

SVS 27/09/2005

Fonte: SINANWEB, 2016

Anexo 2 – Ficha de Investigação de leishmaniose visceral humana, verso.

Conclusão	44 Classificação Final <input type="checkbox"/> 1 - Confirmado 2 - Descartado		45 Critério de Confirmação <input type="checkbox"/> 1 - Laboratorial 2 -Clinico-Epidemiologico		
	46 Local Provável da Fonte de Infecção O caso é autóctone do município de residência? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado		47 UF	48 País	
	49 Município	Código (IBGE)	50 Distrito	51 Bairro	
	52 Doença Relacionada ao Trabalho <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		53 Evolução do Caso <input type="checkbox"/> 1 - Cura 2 - Abandono 3 - Óbito por LV 4- Óbito por outras causas 5 - Transferência		
	54 Data do Óbito		55 Data do Encerramento		

Informações complementares e observações

Deslocamento (datas e locais frequentados no período de seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas)

Data	UF	MUNICÍPIO	País	Meio de Transporte

Anotar todas as informações consideradas importantes e que não estão na ficha (ex: outros dados clínicos, dados laboratoriais, laudos de outros exames e necrópsia, etc.)

Investigador	Município/Unidade de Saúde		Código da Unid. de Saúde	
	Nome	Função	Assinatura	
	Leishmaniose Visceral	Sinan NET	SVS 27/09/2005	

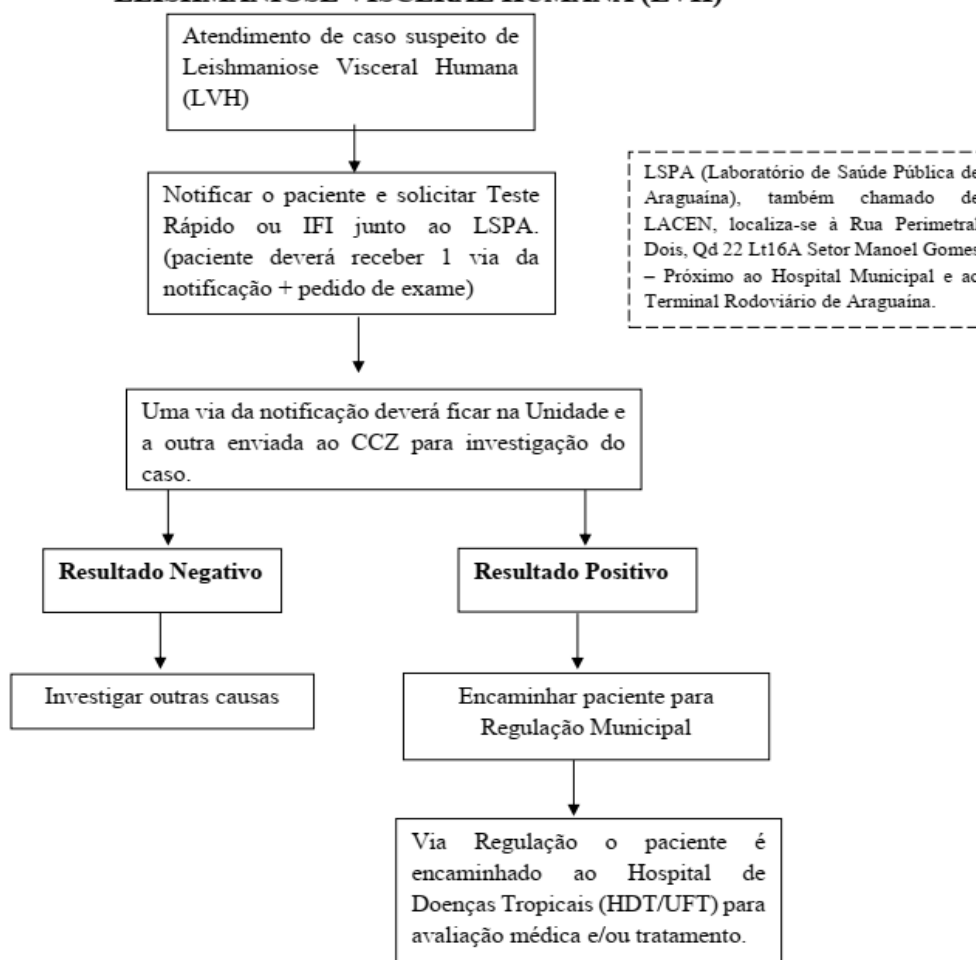
Anexo 3 – Fluxograma de atendimento de leishmaniose visceral humana de Araguaína-TO, 2015 a 2019



ESTADO DO TOCANTINS
PREFEITURA MUNICIPAL DE ARAGUAÍNA
SECRETARIA DA SAÚDE



FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO NAS UBS´s – LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA (LVH)



Obs.: Casos Suspeitos de Leishmaniose Visceral

- ❖ Pacientes de qualquer idade, provenientes ou não de área endêmica, que apresentem um dos seguintes critérios:
- ❖ Febre igual ou superior a 7 dias associada à esplenomegalia;
- ❖ Febre igual ou superior a 7 dias associada à hepatomegalia;
- ❖ Febre igual ou superior a 7 dias associada à qualquer citopenia, palidez, tosse, fraqueza e emagrecimento.

Centro de Controle de Zoonoses – CCZ

Av Verdes Mares s/n Qd 21 – Parque Sonhos Dourados. Araguaína-TO
Fones: (63) 3411-7040/ 3415-5307 (recepção); (63) 3411-7128 (leishmanioses/Malária/Doença de Chagas/Entomologia)

Anexo 4 - Parecer consubstanciado do CEP

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO TOCANTINS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: ANÁLISE DO TEMPO DA SUSPEIÇÃO AO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS CASOS POSITIVOS NO MUNICÍPIO DE ARAGUAÍNA- TO

Pesquisador: MILLENA PEREIRA DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 29617320.9.0000.5519

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal do Tocantins - Campus de Araguaína

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.987.009

Apresentação do Projeto:

O presente projeto versa sobre o dimensionamento do tempo da suspeita à confirmação diagnóstica e posterior tratamento da Leishmaniose Visceral Humana (LVH) no município endêmico de Araguaína no estado do Tocantins. A leishmaniose é uma zoonose causada pelos protozoários do gênero *Leishmania* da família Trypanosomatidae que são transmitidos pela picada de flebotomíneos infectados. Encontra-se entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo e estima-se que se a doença não for tratada, em dois anos a taxa de mortalidade pode chegar a 100% nos países em desenvolvimento. Um dos principais fatores que contribuem para o aumento dessa letalidade é o diagnóstico tardio. Tendo em vista as dificuldades de controle da doença no Brasil, a identificação precoce de LVH e seu tratamento é crucial para minimizar os problemas referentes a esta antropozoonose. O estudo terá uma abordagem quantitativa, bibliográfico de natureza exploratória e descritiva. Serão analisados os casos confirmados de LV informados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 2014 a 2018. Para tratamento dos dados os programas Microsoft® Office Excel 2019 e Bioestat® serão utilizados, realizando-se uma análise estatística descritiva e inferencial.

Metodologia Proposta:

O estudo utilizará dados secundários após autorização do Comitê de Ética em Pesquisa -CEP, observando as recomendações da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde para

Endereço: Avenida NS 15, 109 Norte Prédio do Almoarifado

Bairro: Plano Diretor Norte

CEP: 77.001-090

UF: TO

Município: PALMAS

Telefone: (63)3232-8023

E-mail: cep_uft@uft.edu.br

Continuação do Parecer: 3.987.009

Pesquisa em Seres Humanos. Os dados populacionais serão obtidos do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). As variáveis sociodemográficas (sexo, faixa etária, bairro de residência), como as clínicas epidemiológicas (tipo de unidade de saúde, tempo do início dos primeiros sinais e sintomas, notificação, confirmação diagnóstica e tratamento, métodos diagnósticos, critério de confirmação diagnóstica, drogas utilizadas no tratamento e desfecho clínico) serão extraídas da base nacional de dados do SINAN e Secretaria Municipal de Saúde, obtidas através das Fichas de Investigação e Notificação de Leishmaniose Visceral.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos os registros na base municipal e SINAN dos casos autóctones confirmados de Leishmaniose Visceral Humana no período de 2014 a 2018

Critério de Exclusão:

excluídos da coleta e análise de dados, os casos notificados e não confirmados como Leishmaniose Visceral Humana no período supracitado, ou de casos não domiciliados no município ou situações de recidiva da doença.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever aspectos epidemiológicos e tempo transcorrido da suspeição ao tratamento dos casos de Leishmaniose Visceral Humana no período de 2014 a 2018 no município de Araguaína-TO.

Objetivo Secundário:

- a) Caracterizar as variáveis sócio-demográficas e clínico-epidemiológicos dos casos confirmados no município no período de 2014 a 2018.
- b) Identificar a distribuição da doença por faixa etária, sexo, evolução da doença, letalidade, incidência e prevalência.
- c) Identificar o tempo transcorrido para a busca de atendimento de saúde após o início dos primeiros sintomas até a confirmação diagnóstica e tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa apresenta risco mínimo. Este estudo respeitará as disposições legais da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 e da legislação brasileira, portanto será mantido o anonimato dos sujeitos, nenhum nome será divulgado; nenhuma imagem será divulgada na mídia.

Endereço: Avenida NS 15, 109 Norte Prédio do Almojarifado

Bairro: Plano Diretor Norte

CEP: 77.001-090

UF: TO

Município: PALMAS

Telefone: (63)3232-8023

E-mail: cep_uft@uft.edu.br

Continuação do Parecer: 3.987.009

Os dados coletados não serão utilizados para outros fins além do objetivo principal desta pesquisa, e conferem riscos mínimos de natureza psicológica, já que os procedimentos adotados obedecem aos critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

Benefícios:

Este estudo visa trazer como benefício informações relevantes sobre a LV no município de Araguaína- TO, de forma que possam nortear o planejamento de ações de vigilância em saúde a fim de reduzir os índices de morbimortalidade por este agravo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos da Universidade Federal do Tocantins.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto devidamente assinada e carimbada

Pesquisa solicita dispensa de TCLE, com a seguinte justificativa: "Os dados analisados serão dados clínicos epidemiológicos disponíveis nas bases nacionais de informação de agravos notificáveis. Nenhum indivíduo será abordado pessoalmente ou sofrerão alguma intervenção nesta pesquisa".

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há. Pesquisa será realizada com dados de domínio público.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1498288.pdf	15/02/2020 10:22:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	15/02/2020 10:21:18	MILLENA PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	15/02/2020 08:51:31	MILLENA PEREIRA DOS SANTOS	Aceito

Endereço: Avenida NS 15, 109 Norte Prédio do Almoxarifado
Bairro: Plano Diretor Norte **CEP:** 77.001-090
UF: TO **Município:** PALMAS
Telefone: (63)3232-8023 **E-mail:** cep_uft@uft.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO TOCANTINS



Continuação do Parecer: 3.987.009

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PALMAS, 23 de Abril de 2020

Assinado por:
PEDRO YSMAEL CORNEJO MUJICA
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida NS 15, 109 Norte Prédio do Almoarifado

Bairro: Plano Diretor Norte **CEP:** 77.001-090

UF: TO **Município:** PALMAS

Telefone: (63)3232-8023

E-mail: cep_uft@uft.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO TOCANTINS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: ANÁLISE DO TEMPO DA SUSPEIÇÃO AO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS CASOS POSITIVOS NO MUNICÍPIO DE ARAGUAÍNA- TO

Pesquisador: MILLENA PEREIRA DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 29617320.9.0000.5519

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal do Tocantins - Campus de Araguaína

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.843.317

Apresentação do Projeto:

Parecer avaliado de acordo com Resolução do Conselho Nacional de Saúde de nº 466 de 12/12/12 e suas complementares.

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa", "Avaliação dos Riscos e Benefícios", Comentários e considerações sobre a pesquisa foram copiadas dos arquivos "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1613499_E1.pdf" de 29/06/2021.

O presente projeto versa sobre o dimensionamento do tempo da suspeita à confirmação diagnóstica e posterior tratamento da Leishmaniose Visceral Humana (LVH) no município endêmico de Araguaína no estado do Tocantins. A leishmaniose é uma zoonose causada pelos protozoários do gênero *Leishmania* da família Trypanosomatidae que são transmitidos pela picada de flebotomíneos infectados. Encontra-se entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo e estima-se que se a doença não for tratada, em dois anos a taxa de mortalidade pode chegar a 100% nos países em desenvolvimento. Um dos principais fatores que contribuem para o aumento dessa letalidade é o diagnóstico tardio. Tendo em vista as dificuldades de controle da doença no Brasil, a identificação precoce de LVH e seu tratamento é crucial para minimizar os problemas referentes a esta antropozoonose. O estudo terá uma abordagem quantitativa, bibliográfico de natureza exploratória e descritiva. Serão analisados os casos confirmados de LV informados no

Endereço: Avenida NS 15, 109 Norte Prédio do Almoxarifado

Bairro: Plano Diretor Norte

CEP: 77.001-090

UF: TO

Município: PALMAS

Telefone: (63)3232-8023

E-mail: cep_uff@uff.edu.br

Continuação do Parecer: 4.843.317

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 2014 a 2018. Para tratamento dos dados os programas Microsoft® Office Excel 2019 e Bioestat® serão utilizados, realizando-se uma análise estatística descritiva e inferencial.

Metodologia Proposta: O estudo utilizará dados secundários após autorização do Comitê de Ética em Pesquisa -CEP, observando as recomendações da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa em Seres Humanos. Os dados populacionais serão obtidos do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). As variáveis sociodemográficas (sexo, faixa etária, bairro de residência), como as clínico epidemiológicas (tipo de unidade de saúde, tempo do início dos primeiros sinais e sintomas, notificação, confirmação diagnóstica e tratamento, métodos diagnósticos, critério de confirmação diagnóstica, drogas utilizadas no tratamento e desfecho clínico) serão extraídas da base nacional de dados do SINAN e Secretaria Municipal de Saúde, obtidas através das Fichas de Investigação e Notificação de Leishmaniose Visceral. **Critério de Inclusão:** Serão incluídos os registros na base municipal e SINAN dos casos autóctones confirmados de Leishmaniose Visceral Humana no período de 2014 a 2018 **Critério de Exclusão:** excluídos da coleta e análise de dados, os casos notificados e não confirmados como Leishmaniose Visceral Humana no período supracitado, ou de casos não domiciliados no município ou situações de recidiva da doença.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever aspectos epidemiológicos e tempo transcorrido da suspeição ao tratamento dos casos de Leishmaniose Visceral Humana no período de 2014 a 2018 no município de Araguaína-TO.

Objetivo Secundário:

- a) Caracterizar as variáveis sócio-demográficas e clínico-epidemiológicos dos casos confirmados no município no período de 2014 a 2018;
- b) Identificar a distribuição da doença por faixa etária, sexo, evolução da doença, letalidade, incidência e prevalência;
- c) Identificar o tempo transcorrido para a busca de atendimento de saúde após o início dos primeiros sintomas até a confirmação diagnóstica e tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Riscos: descritos pelos autores - "A pesquisa apresenta risco mínimo. Este estudo respeitará as disposições legais da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 e da legislação brasileira, portanto será mantido o anonimato dos sujeitos, nenhum nome será divulgado; nenhuma imagem será divulgada na mídia. Os dados coletados não serão utilizados para outros

Endereço: Avenida NS 15, 109 Norte Prédio do Almoarifado

Bairro: Plano Diretor Norte

CEP: 77.001-090

UF: TO

Município: PALMAS

Telefone: (63)3232-8023

E-mail: cep_uft@uft.edu.br

Continuação do Parecer: 4.843.317

fins além do objetivo principal desta pesquisa, e conferem riscos mínimos de natureza psicológica, já que os procedimentos adotados obedecem aos critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos”.

- Benefícios: descritos pelos autores - “Este estudo visa trazer como benefício informações relevantes sobre a LV no município de Araguaína- TO, de forma que possam nortear o planejamento de ações de vigilância em saúde a fim de reduzir os índices de morbimortalidade por este agravo”.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- O protocolo, em geral, apresenta de modo organizado. Como se trata de um projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos da Universidade Federal do Tocantins, entende-se que o protocolo atende a Resolução 466/12 estando adequado para ser desenvolvido.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de Rosto - todos os campos foram preenchidos, datados e assinados, com identificação dos signatários. As informações prestadas são compatíveis com as do protocolo. A identificação das assinaturas contém, com clareza, o nome completo e a função de quem assinou, bem como está indicada por carimbo.
- Orçamento financeiro - detalha os recursos e destinação, apresentado em moeda nacional e explícita no projeto quem custeará a pesquisa.
- Cronograma - descreve a duração total e as diferentes etapas da pesquisa.
- TCLE: não se aplica
- TCUD: apresentada devidamente assinados pelas pesquisadoras e declarando que prezarão pela ética instituída pela CNS nº 466/12 e suas complementares. Comprometem-se a manter a confidencialidade dos dados coletados, bem como com a privacidade de seus conteúdos, prezando pela ética tal qual expresso na Resolução do Conselho Nacional de Saúde – CNS nº 466/12 e suas complementares.
- Declaração de Compromisso do Pesquisador Responsável – contemplada na folha de rosto em pesquisador responsável.
- Documento da Instituição Campo Autorizando o Estudo – emitido pela Prefeitura de Araguaína carimbado e assinado pela secretária de saúde.
- Projeto de pesquisa - anexado de forma correta.
- Instrumentos de coleta – construídos em conformidade com os objetivos da pesquisa.
- Os currículos das pesquisadoras atendem as exigências para esta pesquisa.

Endereço: Avenida NS 15, 109 Norte Prédio do Almoarifado

Bairro: Plano Diretor Norte

CEP: 77.001-090

UF: TO

Município: PALMAS

Telefone: (63)3232-8023

E-mail: cep_uft@uft.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO TOCANTINS



Continuação do Parecer: 4.843.317

Recomendações:

- Conforme item XI (DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL) na Resolução CONEP 466/12, destacamos apenas como lembrete:

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e/ou finais;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto;
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Reitera-se que, conforme Resolução CNS 466/2012, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, e Resolução CNS 510/2016, Art. 28, inc. V, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_161349 9 E1.pdf	29/06/2021 21:03:45		Aceito
Outros	Autorizacao.pdf	29/06/2021 21:00:01	MILLENA PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.pdf	20/11/2020 19:26:04	MILLENA PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	01/09/2020 09:08:56	MILLENA PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	15/08/2020 16:36:45	MILLENA PEREIRA DOS SANTOS	Aceito

Endereço: Avenida NS 15, 109 Norte Prédio do Almoarifado
Bairro: Plano Diretor Norte **CEP:** 77.001-090
UF: TO **Município:** PALMAS
Telefone: (63)3232-8023 **E-mail:** cep_uf@uft.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO TOCANTINS



Continuação do Parecer: 4.843.317

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PALMAS, 13 de Julho de 2021

Assinado por:

PEDRO YSMAEL CORNEJO MUJICA
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida NS 15, 109 Norte Prédio do Almoxarifado

Bairro: Plano Diretor Norte

CEP: 77.001-090

UF: TO

Município: PALMAS

Telefone: (63)3232-8023

E-mail: cep_uf@uft.edu.br