Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Fatores de Risco para Leishmaniose Tegumentar Americana
(LTA) no município de Bandeirantes – Paraná**

Carolina Fordellone Rosa Cruz

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Pública da Faculdade de Saúde Pública
da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof. Dra. Eunice
Aparecida Bianchi Galati

SÃO PAULO

2015

Fatores de Risco para Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no município de Bandeirantes – Paraná

Carolina Fordellone Rosa Cruz

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Pública da Faculdade de Saúde Pública
da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof. Dra. Eunice
Aparecida Bianchi Galati

SÃO PAULO

2015

"Deus nos fez perfeitos e não escolhe os capacitados, capacita os escolhidos. Fazer ou não fazer algo, só depende de nossa vontade e perseverança."

(Albert Einstein)

DEDICATÓRIA

Primeiramente a Deus por ter permitido que tudo isso acontecesse.

Ao meu pai Roberto, exemplo de amor infinito, força e perseverança.

Aos meus irmãos Mariana e Gabriel, avós e a toda minha família, exemplo de carinho e apoio incondicional.

Ao meu esposo Thiago, companheiro fiel, por tudo que ainda temos por viver.

À minha mãe Mariza, a minha grande mestra inspiradora.

E em especial a minha filha Laís, a razão do meu viver!

AGRADECIMENTOS

À minha querida orientadora Eunice Aparecida Bianchi Galati, exemplo de dedicação, amizade e sabedoria. Com toda a sua calma e paciência não mediu esforços para transmitir os seus conhecimentos. Muito obrigada por todos os momentos bons que passamos juntas.

Aos membros da banca examinadora: Dr. José Maria Pacheco de Souza, Dr. Eliseu Alves Waldman, Dr. José Eduardo Tolezano e Dra. Maria Rita Donalisio Cordeiro por aceitarem participar da banca e contribuírem com sugestões significativas para o trabalho.

Aos professores da Faculdade de Saúde Pública -USP, pelos ensinamentos transmitidos.

Ao aluno Me. Fredy Galvis e a todos os estagiários do laboratório de Flebotomíneos da FSP, pela ajuda.

À turma do mestrado e doutorado/2011: Fredy, Priscila, Andrey e Morgana pelos grupos de estudo e momentos de lazer juntos.

Ao Prof. Dr. Italmar Teodorico Navarro do departamento de medicina veterinária preventiva da Universidade Estadual do Norte do Paraná e à sua equipe, em especial às alunas Renata Cristina, Déborah Thais Silva Cepelo Brunieri, Gabriela Camargo da Silva Colpas pela ajuda e colaboração.

Aos professores e colegas da Universidade Estadual do Norte do Paraná em especial aos professores: Dra. Mariza Fordellone Rosa Cruz, Me. Talita Vidotte Costa e Me. Kelly Holanda Prezotto, Me. Carina Bortolato pelo companheirismo e colaboração;

Ao professor Dr. Ricardo Castanho Moreira pela colaboração com as análises estatísticas.

À Dra. Liza Ogawa do Laboratório de Parasitologia da Universidade Estadual do Norte do Paraná e sua equipe pela ajuda e colaboração;

Aos alunos da Universidade Estadual do Norte do Paraná: Larissa Mayer, Ana Paula Vale, Ana Carolina Oliveira e Gabriela Posseti pelas contribuições;

À Médica Veterinária Fernanda Riccioti por toda a sua dedicação e companheirismo;

À enfermeira Mayara de Almeida Martins pela ajuda e colaboração;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), pela concessão de parte do financiamento da pesquisa.

Ao prefeito do município de Bandeirantes Celso Silva por permitir o acesso ao cadastro de imóveis do município e consequentemente o acesso ao endereço dos indivíduos sorteados, em especial à funcionária Maristela por contribuir no levantamento dos endereços.

À Secretaria Municipal de Saúde de Bandeirantes/PR, em especial ao Secretário de Saúde Alessandro Otênio, à chefe da vigilância epidemiológica Kátia e a e a supervisora de Enfermagem Renata Chaves por autorizar o acesso aos dados contidos nas fichas de notificação epidemiológica e ter acesso geral às unidades básicas de saúde e a população do município de Bandeirantes.

Aos enfermeiros e todas as equipes das Unidades Básicas de Saúde do município de Bandeirantes, em especial aos Agentes comunitários de Saúde que não mediram esforços para contribuir na busca dos pacientes.

À Dra. Kátia e funcionários do laboratório de análises clínicas Bionálise do município de Bandeirantes por ceder as amostras para a pesquisa.

Às minhas amigas de São Paulo Marlete, Lilia e Aline e toda a sua família, pelo carinho e acolhimento.

Aos cunhados Thatiane Castanho da Silva e Armando Neto pela colaboração em algumas coletas;

Ao meu sogro Dário e sogra Fátima e cunhadas Thaise, Thayane, Thatiane por cuidarem da minha filha Laís quando precisei me ausentar para coletas e desenvolvimento da pesquisa.

Aos moradores dos bairros pesquisados por terem participado e contribuído para a realização desse trabalho e a todos que colaboraram direta ou indiretamente para esta pesquisa.

Cruz CFR. Fatores de Risco para Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no município de Bandeirantes – Paraná. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2015.

RESUMO

A leishmaniose é uma ameaça para cerca de 350 milhões de pessoas em 88 países no mundo. No município de Bandeirantes, estado do Paraná, Brasil, foram notificados 183 casos de leishmaniose tegumentar americana (LTA) entre 2000 a 2013. **Objetivos:** Descrever e analisar os casos de LTA ocorridos no município de Bandeirantes – Paraná, entre 2007 e 2013 e investigar os fatores de risco associados à ocorrência da doença, considerando-se fatores socioeconômicos, condições habitacionais e do entorno das residências, atividades ocupacionais e de lazer, conhecimento sobre a LTA na população de estudo e algumas práticas; investigar a presença de anticorpos anti *Leishmania* sp. na população canina e descrever as características socioeconômicas, condições habitacionais e do entorno das residências, atividades ocupacionais, de lazer nos casos que evoluíram para óbitos bem como as características clínicas. **Métodos:** estudo caso-controle não pareado. A amostra constou de 104 casos autóctones de LTA notificados na Secretaria Municipal de Saúde de Bandeirantes e 90 controles, residentes selecionados aleatoriamente que apresentassem reação de imunofluorescência indireta (RIFI) negativa. A amostra da população canina foi composta por animais presentes nas residências dos casos e dos controles. Foram investigados os óbitos entre os indivíduos que tiveram LTA no período do estudo. **Resultados:** O sexo feminino prevaleceu entre os casos (62,50%) e controles (68,89%), bem como a faixa etária maior ou igual a 60 anos em ambos os grupos (46,15% e 33,33%, respectivamente). Todavia estas condições não se mostraram como fatores de risco significante. Mostraram-se como fatores de risco significantes ($p < 0,05$) as seguintes variáveis: ser analfabeto (OR = 10,09), aposentados (OR = 2,35), praticar atividades de lazer relacionadas à zona rural (OR = 4,47), frestas na casa (OR = 2,15), presença de matos próximos ao domicílio (OR = 6,92), presença de plantas frutíferas no peridomicílio (OR=2,02), anexos peridomiciliares (OR = 4,30), galinheiro (OR=2,15) e canil (OR = 3,90), dormir fora do quarto (OR=4,97),

combate a animais sinantrópicos (OR = 2,69), uso de repelente corporal (5,43) e conhecer o mosquito transmissor (OR = 3,48), a relação com outros animais (OR = 2,51) e prevenção (OR = 2,24). Como fatores de proteção: renda familiar > 3 salários mínimo (OR = 0,22), casa de alvenaria e reboco (OR = 0,41), abastecimento de água de rede (OR = 0,41), presença de rede de esgoto (OR = 0,33), coleta de lixo pública (OR = 0,35). Os exames sorológicos realizados nos cães do estudo demonstraram que 38,23% foram reagentes para os casos e 2,12% nos controles. Os cães dos casos possuem 28,47 vezes mais chance de contrair a LTA quando comparados com os cães dos controles ($p < 0,0001$). Foram investigados 14 óbitos, 35,71% estavam em tratamento da LTA e 42,86% apresentavam lesões compatíveis com a LTA. **Conclusões:** A ocorrência da LTA em Bandeirantes mostrou-se associada estatisticamente às variáveis: idade, escolaridade, renda familiar, atividades de lazer relacionadas à zona rural, presença de anexos domiciliares e vegetação próximo ao domicílio, assim como o uso de repelente corporal, dormir fora do quarto e conhecer o mosquito vetor da LTA e a sua forma de prevenção.

Palavras-chave: Leishmaniose Tegumentar Americana, Epidemiologia, Caso-controle, Fatores de risco.

CRUZ CFR. Risk Factors for American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) in Bandeirantes - Parana. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2015.

ABSTRACT

The leishmaniasis threat around 350 million people in 88 countries around the world. In Bandeirantes - Parana from 2000 to 2013 183 cases of American tegumentary leishmaniasis (ATL) were reported. **Objectives:** to describe and analyze the occurrence of ATL in human population in Bandeirantes - Parana, between 2007 and 2013; to investigate the risk factors associated with the disease considering socioeconomic factors, housing conditions and the surrounding residences, occupational and leisure activities, knowledge of the LTA in the study population and some practical; investigate the presence of antibodies against *Leishmania* sp. the canine population and describe the socio-economic characteristics, housing conditions and the surrounding residences, occupational activities, leisure in cases that evolved to death and the clinical characteristics. **Methods:** A not paired case-control study was performed in with 104 cases, individuals who had autochthonous ATL notified in the Municipal Health Department of Bandeirantes and 90 controls were randomly selected out of those who presented negative reaction of indirect immunofluorescence (IIF). The canine population was selected from the cases and controls. The deaths among those individuals who had ATL during the study period were investigated. **Results:** Females were more abundant in case (62,5%) and control groups (68.89%) with predominance of age equal or greater than 60 years in both groups (46,15 and 33.33 % respectively). However, these conditions were not significant risk factors. The significant risk factors ($p < 0,05$) were: illiterate people (OR = 10,09), those who receive one to three minimum wages (OR = 4,48), retired people (OR = 2,35), to practice leisure activities related to rural area (OR = 4,47), openings on the house (OR = 2,15), presence of forests near the domicile (OR = 6,92), presence of fruit plants near the house (OR = 2,02), attachments to the house (OR = 4,30), chicken stay (OR = 2,15), kennel (OR = 3,90), to sleep out of the bedroom (OR = 4,97), to combat urban plagues (OR = 2,69), to use repellent (5,43) and to know the phlebotomine (OR = 3,48) and its relation with other animals (OR = 2,51), and prevention (OR = 2,24). The protective factors were house of masonry and plaster (OR = 0.41), water supply network (OR = 0.41),

presence of sewage (OR = 0.33), public garbage collection (OR = 0.35). The serological tests performed in dogs of the study showed that 38.23% were reactive to the cases and 2.12% to the controls. The dogs of the cases have 28.47 times more chance of catching the ATL when compared with the dogs of the controls ($p < 0.0001$). Fourteen deaths were investigated, out of which 35.71% were in treatment of ATL and 42.86% had lesions compatible with the ATL.

Conclusions: The occurrence of ATL in Bandeirantes proved to be statistically associated with the variables: age, education, family income, leisure activities related to rural area, presence of attachments to the house and vegetation near the domicile, as well as the use of repellent, sleeping outside of the room and knowing the disease vector of ATL and its prevention.

Keywords: American Tegumentary Leishmaniasis, Epidemiology, Case-control, risk factor.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	HISTÓRICO	23
1.2	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA) NO BRASIL	24
1.3	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO ESTADO DO PARANÁ E NO MUNICÍPIO DE BANDEIRANTES	27
1.4	AGENTE ETIOLÓGICO	30
1.5	VETORES	36
1.6	RESERVATÓRIOS	38
1.7	INTERAÇÃO PARASITA HOSPEDEIRO	39
1.8	DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA	40
1.9	ASPECTOS TERAPÊUTICOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR	42
1.10	PREVENÇÃO E CONTROLE	43
1.11	FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA LTA	45
2	OBJETIVOS	46
2.1	OBJETIVO GERAL	46
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
3	MÉTODOS	47
	DELINEAMENTO DO ESTUDO	47
	CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DO ESTUDO	47
	Dados Climatológicos	47
	Vegetação e Solo	49
	Recursos Hídricos	49
	POPULAÇÃO HUMANA E PERÍODO DO ESTUDO	49
	DEFINIÇÃO E CONCEITOS	50
	Definição de Caso e Controle	50
	CrITÉRIOS de Inclusão e Exclusão	50
	CrITÉRIOS de Inclusão e Exclusão dos Casos	50

Critérios de Inclusão e Exclusão dos Óbitos	51
Critérios de Inclusão e Exclusão dos Controles	51
FONTE DE DADOS	51
VARIÁVEIS DO ESTUDO	51
CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA	51
SELEÇÃO DA AMOSTRA HUMANA DO ESTUDO	53
INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	60
TÉCNICAS DE LABORATÓRIO	61
ATIVIDADES DE CAMPO	62
INFORMAÇÕES REFERENTES AOS CÃES	64
População e amostra canina	64
Instrumento de coleta de dados	65
Técnicas de laboratório	65
Atividades de campo	65
ORGANIZAÇÃO E MANEJO DOS DADOS	65
ANÁLISE DOS DADOS	65
CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DAS QUESTÕES ÉTICAS DA PESQUISA	67
4 RESULTADOS	68
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS CASOS E CONTROLES	68
4.2 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS CÃES	78
4.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS CASOS QUE EVOLUÍRAM A ÓBITO	79
5 DISCUSSÃO	91
5.1 CARACTERÍSTICAS DOS CASOS E CONTROLES	91
5.2 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS CÃES	103
5.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS CASOS QUE EVOLUIRAM A ÓBITO	106
6 CONCLUSÕES	114
7 REFERÊNCIAS	116
ANEXOS	130

Anexo 1 – Ficha de Investigação Epidemiológica	130
Anexo 2 – Questionário Epidemiológico A – CASO	131
Anexo 3 – Questionário Epidemiológico B – CONTROLE	137
Anexo 4 – Ficha de Cadastramento de Animais	142
Anexo 5 – Termo de Consentimento para coleta de materiais biológicos de animais	143
Anexo 6 – Termo de Autorização de imagem	144
Anexo 7 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	145
Anexo 8 – Modelo de identificação (crachá)	147
Anexo 9 – Etiqueta de identificação para coleta sanguínea humana	148
Anexo 10 - Etiqueta de identificação para coleta sanguínea animal	149
Anexo 11 – Glossário de variáveis	150
Anexo 12 - Termo de Consentimento para coleta de materiais biológicos em humanos	153
Anexo 13 A - Técnica para realização e leitura do teste de imunofluorescência indireta (IFI)	157
Anexo 13 B – Instrumento para leitura do teste de imunofluorescência indireta (IFI)	160
Anexo 14 – Carta de aprovação do Comitê de ética em pesquisa	161
Anexo 15 – Carta de anuência e termo de compromisso da Secretaria Municipal de Saúde de Bandeirantes – Paraná	162
Anexo 16 – Carta de solicitação para colaboração em projeto de pesquisa	163
Anexo 17 – Declaração de anuência e termo de compromisso	165
Anexo 18 - Parâmetros e cálculo do tamanho da amostra do estudo	166
Anexo 19 – Imagens fotográficas de etapas desenvolvidas na pesquisa	167
Currículo Lattes	175

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ELISA – Ensaio imunoenzimático
CNS – Conselho Nacional de Saúde
FSP – Faculdade de Saúde Pública
IAEP – Índice de abundância de espécies padronizado
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC – Intervalo de Confiança
IDRM – Intradermorreação de Montenegro
FIE – Ficha de Investigação Epidemiológica
FMT – Fundação de Medicina Tropical
FUNASA – Fundação Nacional de Saúde
LC – Leishmaniose cutânea
LCD – Leishmaniose cutânea difusa
LCL – Leishmaniose cutânea localizada
LMC – Leishmaniose muco-cutânea
LT – Leishmaniose tegumentar
LTA – Leishmaniose tegumentar americana
LVA – Leishmaniose visceral americana
OMS – Organização Mundial de Saúde
OR – *Odds Ratio*
p - probabilidade
PCR – Reação em cadeia de polimerase
PSG – Proteofosfoglicanos
RIFI – Reação de imunofluorescência indireta
RM – Reação de Montenegro
SES – Secretaria Estadual de Saúde
SINAN – Sistema de informação de agravos de notificação
SUCEN – Superintendência de Controle de Endemias
USP – Universidade de São Paulo
WHO – World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Distribuição das leishmanioses cutâneas no Velho e Novo mundo.	22
Figura 2 -	Huaco mochica exibindo mutilação do nariz e lábio superior, lesões sugestivas de espúndia.	23
Figura 3 -	Densidade de casos e circuitos de produção LTA por município. Brasil, 2005 a 2007 e casos em 2008.	26
Figura 4 -	Taxa de incidência de LTA por 1000 hab., segundo o ano de notificação. Bandeirantes-PR, 2000 – 2013.	30
Figura 5 -	Ciclo de vida da <i>Leishmania</i> .	31
Figura 6 -	Localização do município de Bandeirantes no Brasil e Estado do Paraná.	47
Figura 7 -	Foto aérea por satélite do município de Bandeirantes – Paraná, mostrando a zona urbana e parte da zona rural, 2012.	48
Figura 8 -	Fluxograma com a amostragem do estudo (casos). Bandeirantes, 2011-2014.	53
Figura 9 -	Fluxograma com a amostragem do estudo (casos e controles). Bandeirantes, 2011-2014.	54
Figura 10 -	Casos de LTA por período de ocorrência (ano) na zona rural do município de Bandeirantes – Paraná, 2007-2013.	56
Figura 11 -	Casos de LTA por período de ocorrência (ano) na zona urbana do município de Bandeirantes – Paraná, 2007-2013.	57
Figura 12 -	Distrito Nossa Senhora da Candelária, vulgarmente conhecido como “Sertãozinho”. Bandeirantes, 2011-2014.	58
Figura 13 -	Mapeamento da Zona Rural. Bandeirantes, 2011-2014.	59
Figura 14 -	Lâmina positiva pa. ra <i>Leishmania spp</i> evidenciando-se o flagelo fluorescente na reação de imunofluorescência indireta (IFI).	62
Figura 15 -	Fluxograma com a amostragem dos Cães. Bandeirantes, 2011-2014.	64
Figura 16 -	Número de óbitos de pacientes que tiveram LTA por período (ano). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	80

- Figura 17 -** Taxa de Mortalidade por 1000 habitantes e por período (ano). 80
Bandeirantes-Paraná, 2009-2014.
- Figura 18 -** Proporção de pacientes que foram a óbito segundo a variável sexo. 81
Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.
- Figura 19 -** Proporção de pacientes que foram a óbito segundo a variável idade 82
(anos) e sexo. Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.
- Figura 20 -** Proporção de pacientes segundo a causa do óbito. Bandeirantes-Paraná, 90
2007-2014.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Número de domicílios em Bandeirantes – PR, segundo uso e tipo de ocupação, em 2010.	50
Tabela 2 -	Distribuição das variáveis socioeconômicas nos grupos caso e controle, segundo sexo, idade, cor/raça, escolaridade, profissão/ocupação e renda familiar, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	69
Tabela 3 -	Distribuição das variáveis zona de moradia e tempo de moradia nos grupos caso e controle, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	70
Tabela 4 -	Distribuição das variáveis zona de trabalho e horário de trabalho nos grupos caso e controle, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	70
Tabela 5 -	Distribuição da variável atividade de lazer relacionada à zona rural (pesca, pesque-pague, churrasco em beira de rio e visitas à zona rural) nos grupos caso e controle, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	71
Tabela 6 -	Distribuição das variáveis dicotômicas relacionadas à caracterização da residência e análise univariada, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014. Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	72
Tabela 7 -	Distribuição das variáveis dicotômicas relacionadas ao ambiente peridomiciliar, e análise univariada, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	74

Tabela 8 -	Distribuição das variáveis dicotômicas relacionadas a hábitos ou práticas dos moradores, e análise univariada, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	75
Tabela 9 -	Distribuição das variáveis dicotômicas relacionadas ao conhecimento dos entrevistados sobre a LTA e análise univariada das variáveis dicotômicas relacionadas ao conhecimento dos entrevistados sobre a LTA, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	76
Tabela 10 -	Tabela 10 – Modelo final de regressão logística no nível de significância de 0,05 com (OR = “ <i>Odds ratio</i> ”) bruto e ajustado, intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	77
Tabela 11 -	Distribuição das variáveis sexo, zona de moradia, idade, raça e porte nos grupos cães caso e cães controle. Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	78
Tabela 12 -	Distribuição das variáveis relacionada ao exame sorológico da Reação de imunofluorescência Indireta (RIFI) nos cães dos casos e controles e a análise univariada, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	79
Tabela 13-	Distribuição das variáveis socioeconômicas nos óbitos, segundo cor/raça, escolaridade, profissão/ocupação e renda familiar. Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.	82
Tabela 14-	Distribuição das variáveis zona de moradia e tempo de moradia nos grupos caso e controle. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.	83
Tabela 15 -	Distribuição das variáveis tabagismo e consumo de álcool nos óbitos. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.	83
Tabela 16-	Distribuição das variáveis relacionadas a Atividades de lazer entre os óbitos segundo pesca, pesque-pague, visitas à zona rural. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.	84

- Tabela 17 -** Distribuição das variáveis relacionadas à caracterização da residência 85
nos óbitos segundo condição da casa, material da casa, telhado, forro,
frestas na casa, piso, abastecimento de água, rede de esgoto, número
de cômodos e número de moradores. Bandeirantes - Paraná, 2007 -
2014.
- Tabela 18 -** Distribuição das variáveis relacionadas às características do ambiente 87
no peridomicílio entre os óbitos segundo a presença de terrenos
vizinhos, presença de anexos domiciliares, presença de animais,
pomar, horta, matéria orgânica no peridomicílio, destino do lixo e uso
de repelente. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.
- Tabela 19 -** Distribuição das variáveis clínicas e epidemiológicas da LTA 89
segundo classificação do caso, forma clínica, forma de diagnóstico,
droga utilizada, presença de lesão, tipo de lesão, presença de cicatriz,
zona provável de infecção, local provável da infecção, conhecimento
sobre a LTA nos óbitos. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são classificadas como antroponoses, infecções transmitidas ao homem a partir de um reservatório animal. São doenças não contagiosas e de evolução crônica, com etiologia atribuída a várias espécies do protozoário do gênero *Leishmania*, transmitidas pela picada de fêmeas de flebotomíneos, dípteros da família Psychodidae, com ampla distribuição no mundo. Manifesta-se clinicamente nas formas visceral, tegumentar e muco-cutânea. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Atualmente a leishmaniose ocorre em quatro continentes e é considerada endêmica em 98 países e territórios, dos quais 2,3% são abrangidos pelas Américas. Estima-se que 75% de todos os casos de leishmaniose cutânea estão concentrados em 10 países, sendo que quatro estão nas Américas: Brasil, Colômbia, Peru e Nicarágua. Globalmente, mais de 12 milhões de pessoas estão infectadas com leishmaniose, e 350 milhões estão em risco Leishmaniose (figura 1) (WHO, 2014).

O Brasil é um dos seis países em que 90% dos casos de leishmaniose visceral são encontrados (os outros são Etiópia, Índia, Bangladesh, Sudão e Sudão do Sul). Foram identificadas nas Américas 15 das 22 espécies de *Leishmania* que causam doenças em humanos e 54 espécies diferentes de vetores estão potencialmente envolvidos na sua transmissão. Nas Américas são diagnosticados anualmente uma média de 60 mil casos novos de leishmaniose cutânea e das mucosas e 4000 casos de leishmaniose visceral, com uma taxa de mortalidade de 7% (WHO, 2014).

A leishmaniose é uma doença transmitida por vetores com um amplo espectro clínico e uma variedade de parasitas, reservatórios e vetores (Flebotomíneos) envolvidos na sua transmissão. Está diretamente ligada com a pobreza, mas também é influenciada por fatores ambientais e climáticos. A forma cutânea da doença causa úlceras na pele e pode resultar em deformação. A leishmaniose Mucosa pode destruir parcialmente ou totalmente as membranas mucosas do nariz, boca e garganta cavidades e os tecidos circundantes. A forma visceral é a mais grave e produz febre alta, perda de peso, inchaço do baço e do fígado, anemia e resulta em morte em 90% dos casos, se não tratada. O diagnóstico precoce e tratamento adequado são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (WHO, 2014).

São doenças que se associam a desnutrição, condições precárias de habitação, analfabetismo, deficiência do sistema imunológico e migração de pessoas não imunes para áreas endêmicas. Também estão relacionadas à mudanças ambientais decorrentes de desmatamento, construção de barragens, sistemas de irrigação novos e urbanização (WHO, 2011).

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma zoonose amplamente distribuída no continente americano, estendendo-se do sul dos Estados Unidos ao norte da Argentina. É considerada uma das doenças infecciosas de maior relevância nas Américas. No Brasil a doença está amplamente distribuída, com casos autóctones em todas as regiões e unidades federadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). É uma das endemias de maior importância em saúde pública, devido à sua ampla distribuição e ocorrência de formas clínicas graves e dificuldades em seu diagnóstico e tratamento (DORVAL et al., 2006).

Estudos vêm identificando mudanças no comportamento da LTA, com a coexistência de um duplo perfil epidemiológico, um deles representado por casos originários de focos antigos ou de áreas próximas a eles, e o outro, decorrente de surtos epidêmicos associados ao desenvolvimento de atividades econômicas, realizadas em condições ambientais altamente favoráveis à transmissão da doença, como garimpos, expansão de fronteiras agrícolas e extrativismo, entre outras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O estabelecimento de ações efetivas de controle da LTA representa um grande desafio, uma vez que essa doença apresenta grande diversidade e constantes mudanças nos seus padrões epidemiológicos de transmissão, devido a diferentes espécies de vetores, reservatórios e agentes etiológicos, associados à ação do homem sobre o meio ambiente (COSTA, 2005).

As ações recomendadas para o controle dessa enfermidade são específicas para cada área, segundo a situação epidemiológica e estão centradas no diagnóstico precoce, no tratamento adequado dos casos humanos, na identificação do agente etiológico circulante e do vetor predominante e na redução do contato homem-vetor, por meio da adoção de medidas de proteção individuais e coletivas específicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Segundo a Organização Mundial (WHO, 2010), é fundamental na redução da incidência de leishmaniose tegumentar sob condições de epidemias a busca ativa de casos a partir da triagem por trabalhadores de saúde baseada em fatores de risco bem definidos, tais como, histórico de viagens a focos da doença, lesões da pele com mais de duas semanas de duração, sexo masculino, profissão associada com agricultura ou visitas a matas. Todavia, em Bandeirantes,

entre os 183 casos de LTA notificados no período de 2000 a 2013, com pico epidêmico em 2007, a distribuição da doença foi heterogênea no município, predominando casos urbanos, no sexo feminino que exercem atividade doméstica e na idade igual ou superior a 60 anos, sugerindo transmissão em área domiciliar e peridomiciliar (CRUZ, 2010). Com essas características, a ocorrência da LTA em Bandeirantes possivelmente apresenta fatores de risco divergentes dos considerados pela WHO (2010), o que motivou a realização dessa pesquisa.

Além disso, embora a predominância da incidência tenha sido urbana, a investigação flebotomínica em onze pontos distintos na zona urbana revelou densidades baixíssimas em todos eles (CRUZ, 2010; CRUZ et al. 2010), dificultando explicar a transmissão nesse ambiente e reforçando ainda mais a necessidade do desenvolvimento da pesquisa.

Figura 1 - Distribuição das leishmanioses cutâneas no Velho e Novo mundo.

Fonte: WHO, 2013.

(Fonte: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis_CL_2013.png)

1.1 HISTÓRICO

Nas Américas, a leishmaniose tegumentar é considerada uma doença autóctone. Foram encontradas cerâmicas pré-colombianas, *huacos* (vasos de cerâmica com reprodução de figuras humanas) feitas pelos índios do Peru e, datadas de aproximadamente 500 anos d.C., apresentando mutilações de lábios e narizes, características de leishmaniose tegumentar (figura 2). Em 1908, no Peru, Tamayo identificou as lesões dos *huacos* como uma doença de nome *uta*. (MEDEIROS e ROSELINO, 1999; BASANO e CAMARGO, 2004).

Figura 2 - Huaco mochica exibindo mutilação do nariz e lábio superior, lesões sugestivas de espúndia.

(Fonte: ALTAMIRANO-ENCISO et al., 2003)

VALE E FURTADO (2005) também relataram em revisão histórica da origem, expansão e etiologia da leishmaniose tegumentar, que estudos arqueológicos desenvolvidos em *huacos* peruanos confirmam a presença de figuras sadias e mutiladas por diferentes moléstias. Dentre estas, as doenças chamadas de *uta* e *espúndia*, denominação local para a leishmaniose tegumentar.

No Brasil a única indicação segura e talvez mais antiga para a leishmaniose tegumentar encontra-se na tese de Tello: “Antigüedad de La syphilis em El Perú”, de 1908, relativo à obra *Pastoral Religioso-Político Geographico*, editada em 1827, que descreve a viagem de um missionário pela região amazônica do Brasil, onde observava indivíduos com úlceras dos braços e pernas, relacionadas a picadas de insetos, tendo como consequência lesões destrutivas de boca e nariz (VALE e FURTADO, 2005).

Rabello acreditava que a doença se disseminou nos estados do Norte do Brasil por indivíduos que buscavam trabalhos nos seringais. Nas regiões Centro-Oeste e Sul do país acreditava-se na disseminação da doença a partir da Amazônia, via Mato Grosso, Bolívia, Paraguai ou Paraná. Ocorrências da doença foram evidenciadas em museu da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro em 1882 com exposição de gravura de casos diagnosticados em imigrantes italianos de São Paulo, descritos por Breda (1884) na Itália como “*buba brasiliana*” e reprodução de aquarela de casos de afecções ulcerosas de nariz observados por Carneiro e Cunha (1906) em Paciente de Uberaba, Minas Gerais, apresentada pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (VALE e FURTADO, 2005).

No entanto, no Brasil, só foi confirmada pela primeira vez a natureza das lesões leishmanióticas em 1909 por Lindenberg, que encontrou as formas de leishmânias idênticas a *Leishmania tropica* em lesões cutâneas de indivíduos que trabalhavam nas matas do interior de São Paulo. Gaspar Vianna, por considerar o parasita diferente da *L. tropica*, descreveu-o como *Leishmania braziliensis*, sendo considerado o agente etiológico da “úlceras de Bauru”, “Ferida brava” ou “nariz de tapir” (BASANO e CAMARGO, 2004).

1.2 APECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA) NO BRASIL

A leishmaniose vem ocorrendo de forma endêmico-epidêmica e apresentando diferentes padrões de transmissão, relacionados não somente à introdução do homem em focos silvestres, mas, frequentemente, ocorre em áreas de expansão de fronteiras agrícolas. A adaptação dos vetores e reservatórios a ambientes modificados sugere a presença da doença em áreas de

colonização antiga. A doença é um importante problema de saúde pública pela sua magnitude, transcendência e pouca vulnerabilidade às medidas de controle (DUNAISK, 2006).

O padrão epidemiológico predominante nas primeiras décadas do século XX foi o de uma zoonose de transmissão silvestre, a qual atingia o homem nos ambientes florestais. O crescente desaparecimento das florestas deu lugar ao aparecimento do fenômeno da domiciliação de vetores, alterando a condição de exposição do homem ao parasito. A circulação dos agentes causais em ambientes fora dos limites geográficos dos focos naturais é crescente e induz ao aparecimento de mudanças dos perfis clássicos da doença. Outro fator determinante da exposição do homem é a expansão demográfica, aonde o processo de urbanização vem ocorrendo próximos das áreas dos focos naturais (GOMES, 1992).

Pode-se considerar que, no Brasil, a LTA apresenta três padrões epidemiológicos de transmissão: **i) silvestre** - a ocorrência da transmissão dá-se em áreas de vegetação primária por se tratar de uma zoonose de animais silvestres e acomete o homem quando este entra em contato com o ambiente de ocorrência da enzootia; **ii) ocupacional e lazer** - está relacionado à exploração desordenada das florestas e derrubada de matas para construção de estradas, usinas hidrelétricas, instalação de povoados, extração de madeira, desenvolvimento de trabalho agropecuário, de treinamento de militares e ecoturismo e **iii) rural e periurbano** em áreas de colonização – relaciona-se a processos migratórios como também, pela ocupação de encostas e formação de aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais (GUIMARÃES, 2010). Tais áreas de transmissão da LTA apresentam características epidemiológicas e paisagísticas semelhantes, no entanto apresentam grandes diferenças e instabilidade na incidência da doença, em consequências das formas de ocupação do espaço e de uso do solo (KAWA et al., 2010).

Um dos padrões de ocorrência da LTA já bem identificados é aquele presente em áreas de ocupação antiga da Mata Atlântica, ao longo do litoral das regiões Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil, onde a transmissão é predominantemente no domicílio e no seu entorno (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

De 2004 a 2013 foram registrados 226.191 casos de LTA no Brasil, com média anual de 22.619 casos novos. As regiões Norte e Nordeste vêm contribuindo, ao longo dos anos, com os maiores percentuais de casos do país, de modo que, do total confirmado no período de 2004 a

2013, 41,47% ocorreram na região Norte; 31,61%, na região Nordeste; 15,37%, na região Centro-Oeste; 9,05%, na Sudeste e 2,04%, na região Sul (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Na figura 3 observam-se as análises parciais, realizadas considerando-se o indicador de densidade de casos, no período de 2005 a 2007, mostram que existem 25 circuitos ativos de produção de LTA de importância epidemiológica no Brasil. Verifica-se que aproximadamente 47% dos casos registrados em 2008 estão inseridos nos circuitos de produção da doença, distribuídos em 463 municípios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). O norte do Paraná se encontra em uma das áreas desses circuitos e inclui o município de Bandeirantes.

Figura 3 – Densidade de casos e circuitos de produção LTA por município. Brasil, 2005 a 2007 e casos em 2008.

Fonte: Sinan/SVS/MS, 2010.

A LTA no Brasil vem apresentando expansão geográfica, sendo que, no início da década de 80, foram registrados casos em 19 (70%) Unidades Federadas e, em 1999, somente o estado do Rio Grande do Sul não havia registro da autoctonia da doença (COSTA, 2005); todavia, Razera et al. (2005) relatam a ocorrência de casos autóctones neste estado desde 2001. Apesar da análise da distribuição espacial da LTA no Brasil mostrar sua ampla dispersão, forte concentração ocorreu em algumas áreas, e em outras, houve menor endemicidade ou ocorrência apenas de casos isolados. Em 2005, Costa comenta que a Região Norte do Brasil representará o grande problema da doença nos próximos anos, pois naquela data contribuía com o maior número de casos detectados (36,6% do total dos casos registrados no período). Em 2013 esta região registrou 46,1% dos casos do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A importância do melhor entendimento epidemiológico da LTA não se dá apenas pelo fato de possuir ampla distribuição geográfica no país, mas também pela constatação de que formas com lesões permanentes tendem a acarretar graves comprometimentos psicossociais no indivíduo afetado. Entendê-la globalmente é fundamental para a adoção de medidas que possam minimizar a sua incidência e, conseqüentemente, o sofrimento daqueles que convivem com essa zoonose (SILVA e MUNIZ, 2009).

1.3 APECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO ESTADO DO PARANÁ E MUNICÍPIO DE BANDEIRANTES

A Região Sul do Brasil contribuiu no período de 10 anos de 2004 a 2013 com 2,05% do total de casos que ocorreram no Brasil, sendo que 87,2% foram registrados no Estado do Paraná (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Neste Estado, a LTA tem se mostrado endêmica, ocorrendo em 276 dos 399 municípios, caracterizando-se como um problema de saúde pública. Vem sendo notificada desde 1980, em todas as faixas etárias e em ambos os sexos, sugerindo a transmissão domiciliar e peridomiciliar (LONARDONI et al., 2006).

Focos de LTA podem ser gerados devido à ocupação desordenada da terra e à derrubada de árvores, cuja madeira é utilizada na construção das moradias precárias (LONARDONI et al.,

2006). Tal situação pode ser vistas em áreas de assentamentos rurais no município de Bandeirantes

A LTA tem ocorrido em áreas com elevado grau de antropia, nas quais prevalecem grandes plantações de soja, milho, cana-de-açúcar e pastagem, ao lado de matas remanescentes (LONARDONI et al., 2006). Características também observadas no município de Bandeirantes, principalmente o cultivo de cana-de-açúcar.

O caráter endêmico da leishmaniose tegumentar tem relação íntima com matas residuais modificadas. Porém, a adaptação de flebotomíneos e reservatórios silvestres de *Leishmania* ao peridomicílio de zonas rurais e a periferia de zonas urbanas pode estar favorecendo a sua manutenção (LONARDONI et al., 2006).

Segundo TEODORO et al. (2006b), as investigações realizadas sobre os vetores no Estado do Paraná mostram que *Pintomyia fischeri*, *Nyssomyia neivai*, *Migonemyia migonei*, *Pintomyia pessoai* e *Nyssomyia whitmani* são as espécies mais frequentes, destacando-se *Ny. whitmani* e *Ny. neivai*. Zanzarine et al. (2005) também citam que na maioria das localidades do norte do Paraná as espécies de flebotomíneos predominantes são *Ny. neivai* e *Ny. whitmani*, com altas frequências em ambiente intra e peridomiciliar.

As cinco espécies de flebotomíneos mais abundantes constatadas no Paraná, todas tiveram infecção natural por *Leishmania (Viannia) braziliensis* ou *Leishmania (V.) sp.* demonstrada no Paraná ou em outras áreas brasileiras e na Argentina (QUEIROZ et al., 1994; SILVA e GRUNEWALD, 1999; LUZ et al., 2000; CORDOBA-LANUS et al., 2006; PITA-PEREIRA et al., 2005, 2009; MARCONDES et al., 2009; ROCHA et al. 2010; OLIVEIRA et al. 2011; LANA et al. 2014; NEITZKE-ABREU et al. 2014).

No Estado do Paraná a ocorrência de LTA está associada à *L. (V.) braziliensis*. A presença de cães infectados por *L. (V.) braziliensis* no norte do Estado tem sido constatada em áreas rurais (ZANZARINI et al., 2005).

TEODORO et al. (2006b) observaram que em todas as localidades rurais estudadas foram registrados vários casos de LTA, envolvendo mulheres, crianças e cães, o que levou à hipótese de que a infecção ocorria no domicílio e peridomicílio. Além disso, as características ambientais podem ter favorecido a infecção por *Leishmania*, pois é muito comum nestas localidades a proximidade de domicílios e anexos (galinheiros, chiqueiros, paióis e outros) de matas remanescentes, onde possivelmente persistem focos enzoóticos de *Leishmania*.

FORDELLONE et al. (2012), em estudo no município de Itambaracá, vizinha a Bandeirantes, observou em todas as localidades amostradas a presença de flebotomíneos, com predominância de cinco espécies com capacidade vetorial de agentes de LTA, destacando-se a *Ny. neivai*, inclusive em peridomicílios. Houve transmissão ativa da doença, com dois casos notificados em área de baixa frequência de flebotomíneos (FORDELLONE-CRUZ, 2008).

As investigações sobre a participação de animais domésticos e da fauna de flebotomíneos na epidemiologia da LTA deveriam fazer parte da rotina dos serviços de saúde, especialmente nas áreas onde a doença é endêmica (TEODORO et al., 2006a).

No município de Bandeirantes - Paraná de 2000 a 2013 foram notificados 183 casos de LTA. Todavia, o aumento de notificações teve início no ano de 2004, atingido o pico máximo em 2007, quando foram registrados 35 casos, representavam 28,45% dos notificados nesse período de 10 anos. Após o surto epidêmico houve uma queda dos casos nos anos de 2008 e 2009. Após o surto epidêmico, houve uma queda dos casos nos anos de 2008 e 2009. Em 2010, outro aumento das notificações ocorreu que se manteve por 3 anos consecutivos e houve queda em 2013. Embora o período de observação não seja tão longo, evidencia-se comportamento cíclico da ocorrência de casos da doença no município de Bandeirantes, com picos a cada três anos, aproximadamente. A manter este comportamento, ações de prevenção da doença e promoção da saúde no município podem ser mais bem planejadas (Figura 4) (CRUZ, 2010). Todavia, a ciclicidade pode ser resultante de fatores climáticos como por exemplo interferência do El Niño e do padrão agropecuário.

Figura 4 - Taxa de incidência de LTA por 1000 hab., segundo o ano de notificação. Bandeirantes-PR, 2000 – 2013.

Fonte: CRUZ, 2010.

1.4 AGENTE ETIOLÓGICO

É amplamente aceito que flebotomíneos são os vetores de *Leishmania* (ADLER E THEODOR, 1957; KILLICK-KENDRICK, 1999). As leishmânias são protozoários pertencentes à família Trypanosomatidae. São parasitas digenéticos intercalando seu ciclo de vida entre hospedeiros vertebrados e invertebrados. As formas amastigotas parasitam os macrófagos de hospedeiros vertebrados, enquanto que as formas promastigostas, desenvolvem-se no tubo digestivo de hospedeiros invertebrados, dípteros, principalmente da subfamília Phlebotominae (CAMARGO e BARCINSKI, 2003).

O ciclo de vida da *Leishmania* no vetor competente inicia-se quando os flebotomíneos (vetores) se infectam ingerindo o sangue de mamíferos contendo macrófagos com formas amastigotas, as quais se diferenciam em promastigotas procíclica, formas pequenas e lentas com curto flagelo, alojando-se na parte posterior do intestino médio, quando se inicia o primeiro ciclo de multiplicação no inseto. A seguir, os parasitas da *Leishmania* se diferenciam em diversos

estágios à medida que migram para a parte anterior do intestino médio (região torácica) e válvula estomodeal. Cada uma dessas fases é caracterizada por alterações morfológicas e funcionais destinadas a garantir a sobrevivência desses flagelados (figura 5) (KAMHAWI, 2006).

Figura 5 – Ciclo de vida da *Leishmania*.

Fonte: (KAMHAWI, 2004)

As formas procíclicas são observadas precocemente no intestino médio sendo envolvidas pela matriz peritrófica (PM), são relativamente resistentes às enzimas digestivas. As formas procíclicas transformam-se em nectomonas, formas grandes e delgadas cuja função é escapar da matriz peritrófica, se ancorar no revestimento das células epiteliais do intestino médio e migrar para o intestino "torácico". As leptomonas são formas curtas que surgem a partir das nectomonas, quando submetem-se ao segundo ciclo de multiplicação. Finalmente dois estágios são observados, as haptomonas, com flagelos curtos não móveis e são altamente especializadas em fixar-se na válvula estomodeal e as metacíclicas, que são as formas infectantes. Estas possuem longo flagelo, são rápidas e resistentes, alojam-se próximo à válvula estomodeal e são

altamente adaptadas para garantir o sucesso da transmissão para o hospedeiro vertebrado (KAMHAWI, 2006). As leishmânias do subgênero *Viannia* além do intestino médio também se desenvolvem no intestino posterior (LAINSON e SHAW, 1979; PIMENTA et al. 2003).

As taxas de infecção de algumas espécies de flebotomíneos e seus períodos de incubação extrínseca são demonstrados no estudo de DINIZ et al. (2014). Foram observadas seis espécies, *Ex. firmatoi* (4,3%), *Mg. migonei* (3,9%), *Ny. intermedia* (40,5%), *Ny. neivai* (7,1%), *Ny. whitmani* (9,6%) e *Pi. Fischeri* (34,6%). A taxa de infecção mais alta foi observada para *Ny. whitmani* (34,4%) e as menores para *Ny. neivai* (13,3%) e *Ny. intermedia* (6,2%). A espécie *Migonemyia migonei* apresentou-se as formas infectiva no 5º dia após a alimentação, mas nas outras espécies as formas potencialmente infectantes foram observados a partir do 4º dia.

Nos hospedeiros vertebrados o ciclo biológico começa quando a forma promastigota é inoculada pela picada do mosquito vetor. As formas promastigotas são fagocitadas pelos macrófagos e retornam à forma amastigota intracelular. Esta forma replica-se no interior dos fagossomos, até que pela grande quantidade e danos causados à célula hospedeira, esta é lisada e os parasitos são liberados no meio intercelular, para serem novamente fagocitados (DUNAISK, 2006).

As leishmânias têm evoluído ao longo de muitos milhões de anos sob pressões seletivas que dependiam das alterações ecológicas naturais. Esta evolução pode ter sido rápida, tendo como causas tempestades, inundações, furacões e erupções vulcânicas que perturbaram a relação vetor-hospedeiro, ou ter sido mais lenta devido às mudanças climáticas, tais como a idade do gelo, levando a drásticas reduções de chuvas e consequente ampliação de regiões áridas (SHAW, 2007).

O gênero *Leishmania* compreende dezoito espécies bem definidas, presentes em pelo menos vinte e cinco países da América. No continente americano, quatorze desses parasistas provocam infecção humana e são responsáveis por quatro formas clínicas de doença: leishmaniose visceral americana (LVA), leishmaniose muco-cutânea (LMC), leishmaniose cutânea difusa (LCD) e leishmaniose cutânea localizada (LCL). A leishmaniose visceral é caracterizada por febre prolongada, com ou sem duplos picos, anemia, perda de apetite e peso, e hepatosplenomegalia (ROTUREAU et al., 2006; SINGH e SIVAKUMAR, 2004).

As leishmânias que infectam mamíferos estão classificadas em duas seções ou dois subgêneros, de acordo com o local de desenvolvimento no tubo digestivo do vetor. Se

localizadas na região anterior ao piloro, são classificadas na seção Suprapylaria ou subgênero *Leishmania* e se além desta região também se desenvolve na parte posterior ao piloro, na seção Perypilaria ou subgênero *Viannia* (LAINSON e SHAW, 1979; SHAW, 1982; LAINSON e SHAW, 1987; OMS, 1996; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; PIMENTA et al., 2003; DESBOIS et al. 2014).

Na América existem espécies dos subgêneros *Leishmania* e *Viannia*, enquanto que no Velho Mundo, apenas de *Leishmania* (SHAW, 1994). Segundo GONTIJO e CARVALHO (2003) e LAINSON e SHAW (2005) até o momento, sete espécies de *Leishmania*, pertencentes aos subgêneros *Leishmania* e *Viannia*, foram identificadas, no Brasil, como causadoras de LTA humana:

1. *Leishmania (Viannia) braziliensis*: é a espécie mais prevalente no homem e pode causar lesões cutâneas e mucosas. É encontrada em todas as zonas endêmicas do País, desde o norte até o sul, tanto em áreas de colonizações antigas ou recentes, estando geralmente associada à presença de animais domésticos. Tem sido relatada nos estados da Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Rondônia, Pará, Amazonas, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (GRISARD et al., 2000; SILVA, 2005; PITA-PEREIRA et al., 2009). A *Leishmania (V.) braziliensis* ainda é o agente mais frequentemente encontrado em áreas de colonização antiga, onde o ambiente se encontra bastante modificado, o qual assumiu características epidemiológicas distintas no decorrer do tempo devido à larga distribuição de espécies de flebotomíneos (ANDRADE-FILHO et al., 2007). A sua transmissão ocorre por diferentes espécies de flebotomíneos que de acordo com a classificação de GALATI (2003) compreendem: *Ny. whitmani*, *Ny. neivai*, *Pi. pessoai*, *Pi. fischeri*, *Mg. migonei*, *Psychodopygus wellcomei*, *Nyssomyia intermedia*, *s. lat.* dentre outras.

Durante o processo de colonização das Regiões Sul e Sudeste do Brasil, a transmissão era associada aos vetores *Ny. whitmani*, *Pi. pessoai* e *Mg. migonei*, de comportamentos silvestres. Atualmente encontra-se associada à *Ny. intermedia* nas áreas endêmicas litorâneas dos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo e *Ny. neivai* na região do planalto e Vale do Ribeira, assim como nos vales de grandes rios do interior de São Paulo e Paraná, onde o vetor pode ser encontrado em abrigos de animais domésticos e dentro e ao redor de habitações (ANDRADE-FILHO et al., 2007; MASSAFERA et al., 2005; TEODORO et al., 1993).

Segundo MEDEIROS e ROSELINO (1999) a *Leishmania (V.) braziliensis* apresenta-se principalmente em regiões florestais dos Estados de São Paulo; Paraná; Mato Grosso, Goiás e Minas Gerais. Nos últimos anos houve a tendência do seu desaparecimento no sul do Brasil, devido ao desbravamento de novas terras para pecuária e agricultura, deslocando-se para o norte do Paraná e sul do Mato Grosso do Sul provocando um aumento do número de casos.

Com a modificação ambiental, a transmissão pode ocorrer em ambiente domiciliar, atingindo indivíduos de ambos os sexos e todos os grupos etários, com tendência a concentração dos casos em um único foco, predominando nas residências próximas às encostas de morros e matas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

No homem a doença é caracterizada por lesão cutânea, única ou múltipla, a qual pode, por metástase pela via hematogênica, atingir as mucosas nasofaríngeas, com destruição desses tecidos. As lesões podem ocorrer em face (pálpebras) ou em áreas cobertas pelo vestuário, sugerindo que a transmissão ocorra no interior das habitações. E em geral as populações mais atingidas são de baixo padrão socioeconômico (BASANO e CAMARGO, 2004; SILVA, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Os principais reservatórios relacionados com a infecção são os roedores *Akodon* sp., *Proechimys* sp., *Rattus* sp., *Oryzomys* sp., *Rhipidomys* sp. e o marsupial *Didelphis* sp. Além dos animais silvestres, também tem sido relatada em animais domésticos como o cão, eqüinos, mulas, roedores domésticos ou sinantrópicos e em gatos, os quais alojam o parasita e podem ter participação na transmissão domiciliar (MARZOCHI, 1992; BASANO e CAMARGO, 2004; SILVA, 2005; LAISON e SHAW, 2005).

2. *Leishmania (V.) guyanensis*: causa a leishmaniose cutânea, sendo caracterizadas por múltiplas lesões cutâneas e raramente lesões nas mucosas. A frequência tem ocorrido em maior quantidade em indivíduos que exercem atividades profissionais em florestas, que na maioria das vezes são indivíduos masculinos, jovens ou adultos, em fase reprodutiva. Ocorrem na margem norte do Rio Amazonas no Brasil (Amazonas, Pará, Amapá e Roraima), nas Guianas, Peru, Equador, Venezuela e Colômbia (DAVIES et al., 2000). A transmissão está associada com desdentados e marsupiais, como a preguiça (*Choloepus didactylus*), o tamanduá (*Tamandua tetradactyla*), *Didelphis* sp., *Proechimys* sp. As principais espécies de flebotomíneos envolvidas na transmissão são a *Nyssomyia umbratilis*, *Nyssomyia anduzei*, e *Ny. whitmani*, sendo o primeiro o principal vetor.

3. *Leishmania (V.) naiffi* ocorre nos Estados do Pará e Amazonas, e na Guiana Francesa, tendo o tatu (*Dasypus novemcinctus*) como reservatório natural. A parasita causa LTA de evolução branda e seus principais vetores são *Psychodopygus squamiventris*, *Psychodopygus paraensis* e *Psychodopygus ayrozai*, que apresentam antropofilia, cujos hábitos zoofílicos são pouco conhecidos (LAINSON e SHAW, 2005).

4. *Leishmania (V.) shawi*: responsável por casos esporádicos no Amazonas e Pará, e tem como reservatórios vários animais silvestres como macacos (*Cebus apella*, *Chiropotes satanas*), preguiças (*Choloepus didactylus*) e procionídeos (*Nasua nasua*), sendo o vetor a *Ny. whitmani*, que tem como habitat natural troncos de florestas primárias (LAINSON e SHAW, 2005).

5. *Leishmania (V.) lainsoni*: registrada na Amazônia, foi descrita no Pará, Peru e Bolívia. Como hospedeiro suspeito de reservatório natural tem-se a paca (*Agouti paca*) e como único vetor, a *Trichophoromyia ubiquitalis*, causando a leishmaniose cutânea (BASANO e CAMARGO, 2004; LAINSON e SHAW, 2005).

6. *Leishmania (V.) lindenbergi*: presente em Belém (PA). Até o momento foi isolada somente de casos humanos, e o provável vetor envolvido é *Nyssomyia antunesi* (LAINSON e SHAW, 2005).

7. *Leishmania (Leishmania) amazonensis*: A infecção ocorre em diferentes regiões do Brasil, distribui-se principalmente na região Norte: Amazônia, Pará e Rondônia; Nordeste: Maranhão e Bahia; Sudeste em Minas Gerais, no Centro-Oeste em Goiás e Mato Grosso do Sul (LAINSON e SHAW 2005; DORVAL et al., 2006) , e no Sul foi reportada para o Paraná (SILVEIRA et al., 1990, 1999) e Santa Catarina (GRISARD et al., 2000). Também foi encontrada em roedores e cães no estado de São Paulo (TOLEZANO, 2000). É responsável pela leishmaniose cutânea e ocasionalmente cutâneo-difusa anérgica, normalmente em indivíduos com deficiência imunológica inata, sendo considerada uma forma sem tratamento que pode provocar mutilações e caracteriza-se por infiltrações, tubérculos e papas em áreas cutâneas extensas e com grande quantidade de parasitos por lesão. Geralmente a transmissão está associada à presença de roedores silvestres (*Proechimys* sp; *Oryzomys* sp.; *Nectomys* sp.; *Neacomys* sp. e *Dasyprocta* sp.) também conhecidos popularmente como ratos espinhosos, Bristly mouse e cutia respectivamente; marsupiais conhecidos como cuíca, gambá e marmosa (*Metachirus* sp., *Philander* sp., *Didelphis* sp. e *Marmosa* sp.) e a raposa (*Cerdocyon thous*). Segundo a classificação de Galati (2003) os principais vetores pertencem ao gênero

Bichromomyia; *Bichromomyia flaviscutellata*; *Bichromomyia olmeca nociva*; *Bichromomyia reducta*. Esses vetores têm hábitos noturnos e voo baixo e são considerados pouco antropofílicos, caracterizando uma menor frequência de infecção em humanos (BASANO e CAMARGO, 2004; SILVA, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A doença pode ter uma grande variedade de sintomas clínicos, que pode ser cutânea, mucocutânea ou visceral. A leishmaniose cutânea é a forma mais comum (WHO, 2011).

1.5 VETORES

Os vetores são flebotomíneos (Ordem Diptera; Família Psychodidae; Sub-Família Phlebotominae) (CAMARGO e BARCINSKI, 2003).

Os flebotomíneos são vetores naturais de alguns agentes etiológicos de doenças humanas e de animais, como protozoários do gênero *Leishmania*, bactérias do gênero *Bartonella* e numerosos arbovírus. Eles distribuem-se por quase todas as regiões de fauna do mundo, sendo mais abundantes na Região Neotropical, com maior número de espécies e densidade que flutuam de acordo com a estação climática (SHERLOCK, 2003).

Cerca de 960 espécies ou subespécies de flebotomíneos atuais e 29 fósseis foram descritas, sendo que aproximadamente 510 atuais e 17 fósseis ocorrem no Novo Mundo (GALATI, 2003, 2014).

GALATI (1995) propôs classificação de Phlebotominae, com ênfase para os da América, com abordagem filogenética, reproduzidos por cladogramas, bem como uma classificação por sequenciação.

Os flebotomíneos geralmente não ultrapassam 0,5 cm de comprimento, tendo pernas longas e delgadas, e o corpo densamente piloso, castanhos claros ou cor-de-palha. Têm como característica o voo saltitante ou contínuo com pequeno raio de dispersão, em torno de 200 metros e a manutenção das asas eretas, mesmo em repouso, ao contrário dos outros dípteros. Apenas as fêmeas estão adaptadas com o respectivo aparelho bucal para picar a pele de vertebrados e sugar o sangue. Apresentam vários nomes populares, variando segundo os países, estados e regiões, a saber: mosquito palha, asa dura, asa branca, tatuquira, birigui, cangalha,

cangalhinha, ligeirinho, péla-égua, arrupiado (FORATTINI, 1973; CAMARGO e BARCINSKI, 2003).

Além do sangue, os flebotomíneos alimentam-se de néctares de flores, frutos e outros sucos de plantas. Os carboidratos são utilizados como fonte de energia e amadurecimento dos ovários da maioria das espécies, e podem afetar o desenvolvimento de infectividade das leishmânias em seu tubo digestivo (SHERLOCK, 2003).

Na natureza, as principais fontes de carboidratos são provenientes da seiva vegetal e secreções açucaradas de afídeos e outros homópteros. Os açúcares mais frequentemente encontrados são a frutose e a sacarose. Quando os flebotomíneos ingerem o açúcar, este é estocado no divertículo, onde é levado ao trato digestivo e então absorvido (BRAZIL e BRAZIL, 2003).

As formas imaturas dos flebotomíneos têm o hábitat terrestre, desenvolvendo-se em locais ricos em matéria orgânica e em decomposição. Os tipos de abrigos para os adultos variam de acordo com o micro-habitat, estação do ano, umidade relativa do ar e de acordo com a espécie. Normalmente abrigam-se em locais onde possam proteger-se das mudanças que ocorrem no meio ambiente (AGUIAR e MEDEIROS, 2003).

São dípteros holometábolos, pois passam por quatro fases em seu ciclo evolutivo: ovo, larva, pupa e adulto. As fêmeas depositam seus ovos, após o repasto sanguíneo no solo rico em matéria orgânica. A duração de cada estágio varia de acordo com as espécies, condições climáticas e tipo de alimento disponível: fase embrionária, 7 a 10 dias; fase larvária, 15 a 70 dias; fase de pupa, 7 a 14 dias e fase adulta de 15 a 30 dias, em média 20 dias. O ciclo evolutivo completo, dura em média de 30 a 90 dias dependendo das condições ambientais. Os adultos vivem em temperaturas entre 20 e 30°C, necessitam de umidade elevada, acima de 80% e proteção da chuva e vento (FORATTINI, 1973; MARZOCHI, 1992; SHERLOCK, 2003).

Muito pouco se sabe de seus criadouros, encontrando-se as formas imaturas em detritos de fendas de rocha, cavernas, raízes do solo e de folhas mortas e úmidas, e também nas forquilhas das árvores em tocas de animais – ou seja, em solo úmido, mas não molhado, e em detritos ricos em matéria orgânica em decomposição (CAMARGO e BARCINSKI, 2003).

O gênero *Lutzomyia*, segundo as classificações de Martins et al. (1978) e de YOUNG e DUNCAN (1994) é o responsável pela transmissão das leishmanioses nas Américas. Todavia, de acordo com Galati (1995, 2003) os flebotomíneos vetores são incluídos em duas subtribos:

Lutzomyiina e Psychodopygina, com vários gêneros em cada uma. Em Lutzomyiina destacam-se os gêneros *Lutzomyia*, *Migonemyia* e *Pintomyia* e em Psychodopygina: *Bichromomyia*, *Nyssomyia*, *Psychodopygus*, *Trichophoromyia* e *Viannamyia*.

O aumento da população de vetores da LTA tem como fatores favoráveis a umidade e as temperaturas elevadas, tendo implicação direta com risco de infecção numa determinada região. O clima quente e úmido, a declividade (boqueirões), fontes de alimento e outros parâmetros ecológicos determinam a distribuição e a possível ocorrência do ciclo da doença (LE MOS e LIMA, 2005).

1.6 RESERVATÓRIOS

As leishmanioses podem ser agrupadas em duas grandes categorias de acordo com a fonte de infecção humana: leishmanioses zoonóticas, em que o reservatório são hospedeiros selvagens, comensais ou animais domésticos, e leishmanioses antroponóticas, em que o reservatório é hospedeiro humano. Embora cada espécie de *Leishmania* geralmente pode estar incluídas em uma ou a outra destas categorias, exceções ocasionais são observadas (WHO, 2010).

Os principais reservatórios da leishmaniose cutânea são responsáveis pela manutenção de longo prazo dos agentes infecciosos e são basicamente os mamíferos. A relação entre os parasitas e os seus hospedeiros é usualmente complexa. Essa relação envolve o parasita, o flebotomíneo, e os mamíferos (SALIBA e OUMEISH, 1999).

Várias espécies de preguiça são importantes reservatórios de várias espécies de *Leishmania*. *Choloepus didactylus* é o principal reservatório de *L. guyanensis* no Brasil e na Guiana Francesa, que mantém a zoonose na floresta. A mesma espécie é hospedeiro para *L. shawi* na região amazônica (WHO, 2010).

Tamandua tetradactyla, que tem hábitos arborícolas, é o principal reservatório no ciclo de transmissão de *L. guyanensis* no Brasil. Sugere-se que esse animal é responsável pela dispersão do parasita. *Didelphis marsupialis* é o hospedeiro secundário de *L. guyanensis*. Considerado hospedeiro primário em floresta primária (61,9% das amostras estavam infectadas no Amazonas), mas este não é o caso no ciclo natural zoonótico. É também um hospedeiro secundário para *L. amazonensis*. (WHO, 2010).

Proechimys guyanensis e *Proechimys cuvieri* são hospedeiros acidentais de *L. guyanensis* e primários da *L. amazonensis*. Diversos roedores espécies como *Oryzomys*, *Nectomys* e *Dasyprocta* podem atuar como hospedeiros secundários da *L. amazonensis*. No Brasil, *Proechimys* spp. infectado com *L. amazonensis* foram encontrados em plantações de pinus (WHO, 2010).

Leishmania braziliensis foi isolada a partir de roedores (*Akodon*, *Bolomys*, *Nectomys*, *Rattus*) e tem sido identificada por métodos moleculares em outros pequenos mamíferos que habitam o solo, incluindo marsupiais, em vários estados brasileiros. Esse resultado indica que um mosaico de pequenos mamíferos são fontes de infecção. A incidência de infecção encontrada por PCR indica que a principal fonte de infecção depende do nicho ecológico. Não há evidência de um ciclo enzoótico arbóreo para *L. braziliensis*, e que todos os comprovados vetores foram encontrados ao nível do solo em áreas endêmicas (WHO, 2010).

1.7 INTERAÇÃO PARASITA HOSPEDEIRO

O protozoário *Leishmania* pode manipular o comportamento alimentar do flebotomíneo, aumentando assim a eficiência da transmissão. Uma característica fundamental do parasita em estágios finais do seu ciclo de desenvolvimento é a secreção de um gel contendo Proteofosfoglicanos (PSG). Este gel viscoso, juntamente com as formas flageladas de *Leishmania*, principalmente, as metacíclicas, atuam bloqueando a passagem do sangue no tubo digestivo, interferindo na alimentação. A função do gel seria basicamente aumentar a chance de transmissão da *Leishmania*. (ROGERS e BATES, 2007).

A secreção do PSG é um potente fator de virulência do parasita e juntamente com a saliva aumenta significativamente a co-infecção cutânea na pele dos mamíferos (ROGERS e BATES, 2007).

A transmissão e a evolução do parasita podem contribuir para o êxito da disseminação da *Leishmania* devido à adaptação a novos vetores. Estudos vêm sinalizando que algumas espécies do parasita apresentam especificidade pelo vetor, no entanto, vários flebotomíneos são permissivos ao desenvolvimento de diferentes leishmânias (MYSKOVA et al., 2007).

A competência vetorial dos flebotomíneos não específica tem sido considerada de grande importância epidemiológica, pois facilita a adaptação da *Leishmania* em novos vetores.

Atualmente as mudanças no clima, propagação de assentamentos humanos têm aumentado o risco da propagação dos vetores que levam a doenças incluindo as leishmanioses (VOLF e MYSKOVA, 2007).

1.8 DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

A LTA é uma doença com manifestações que variam desde úlcera de pele única até formas disseminadas, podendo acometer a mucosa oral, nasal, vias aéreas superiores e levar a destruição do septo nasal. As lesões mucosas podem aparecer após meses ou anos do início da doença, por disseminação hematogênica e atingem com mais frequência boca, nariz, laringe e faringe (DIETZE, 2003; FALQUETO e SESSA, 2005; MINODIER e PAROLA, 2006, BRANDÃO E SANTOS, 2007). Porém o óbito é um evento raro na leishmaniose tegumentar (REITHINGER et al., 2007).

As manifestações clínicas das formas tegumentares da leishmaniose dependem de alguns fatores, como a espécie de *Leishmania* envolvida e a relação do parasito com seu hospedeiro. A LTA produz amplo espectro de lesões, o que torna o diagnóstico clínico nem sempre simples ou imediato (GUEDES et al., 2008).

O diagnóstico parasitológico continua a ser o padrão de referência em diagnóstico para leishmaniose cutânea por causa da sua elevada especificidade. A sensibilidade varia, dependendo da localização geográfica, espécies e estágio da lesão. O material para diagnóstico parasitológico pode ser obtido por aspiração, raspagem, com agulha fina ou biópsia de lesões. A biópsia da pele fornece material mais abundante (uma vantagem quando os parasitas são escassos) o que permite também a realização de cultura ou histopatologia para diagnósticos alternativos (por exemplo, para micobactérias e fungos) (WHO, 2010).

A pesquisa do parasita deve ser feita antes do início do tratamento, pois, uma vez instituída a terapêutica, as chances de positividade do exame diminuem de maneira significativa. Pode-se realizar a pesquisa direta do parasita por raspado da lesão, biópsia, procedendo-se a aposição ou ao exame histopatológico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007; GUEDES et al., 2008).

Quanto maior a experiência e o empenho do examinador, maiores as chances de detecção do parasito (DIETZE, 2003). E quanto menor o tempo de evolução da lesão, maiores as chances de se encontrar a leishmânia (DIETZE, 2003; FALQUETO e SESSA, 2005). A presença de

infecção bacteriana secundária diminui a possibilidade de se encontrar o parasita na lesão. Deve-se, portanto, realizar o tratamento da infecção secundária antes da pesquisa de leishmânia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

O reconhecimento da infecção sem manifestação clínica baseia-se em resultados reagentes de testes sorológicos: imunoenzimático (ELISA) e a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) que expressa os níveis de anticorpos circulantes, realizados em centros de referência, porém não está disponível comercialmente, devendo ter seu uso restrito à pesquisa. O diagnóstico imunológico pode ser feito através da intradermorreação de Montenegro (IDRM), que é uma rotina diagnóstica em nível de unidade básica de saúde em indivíduos aparentemente saudáveis, residentes em áreas de transmissão de LTA, com história prévia negativa para LTA. A positividade destes exames está associada ao tempo de evolução da doença, sendo mais frequente em presença do comprometimento de mucosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007; WHO, 2004; FUNASA, 2000).

A intradermorreação de Montenegro (IDRM), realizado principalmente em locais onde não há condições de se realizar o exame parasitológico. Consiste na aplicação intradérmica de 0,1ml de antígeno de formas promastigotas de leishmânia, fazendo-se a leitura entre 48 e 72 horas após a aplicação. Observa-se se há induração, percebida pela palpação, maior ou igual a 5mm, o que caracteriza a positividade do teste. A positividade da reação de Montenegro (RM) não significa necessariamente infecção, mas sim, sensibilização (FALQUETO e SESSA, 2005). A reação de Montenegro pode ser falsamente positiva na doença de Chagas e na esporotricose (BARROS, 2006).

O exame parasitológico direto permite a demonstração do parasito, sendo o procedimento de primeira escolha por ser mais rápido, de menor custo e de fácil execução é importante que o diagnóstico seja dado por um técnico treinado, evitando possíveis erros de leitura. Para a pesquisa direta são utilizados os seguintes procedimentos: escarificação, biópsia com impressão por aposição e punção aspirativa, porém o rendimento diagnóstico é maior quando se retira material da borda da lesão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007; FUNASA, 2000).

O diagnóstico sorológico é de uso limitado no tratamento da leishmaniose cutânea por causa de sua baixa sensibilidade e especificidade variável. O teste de Montenegro pode ser útil em estudos epidemiológicos, mas tem pouco valor no diagnóstico. Nem testes sorológicos, nem o teste cutâneo de Montenegro distingue as infecções passadas e presentes (WHO, 2010).

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um exame molecular que vem sendo amplamente utilizado para fins de pesquisa. É uma técnica de biologia molecular que pode aumentar o rendimento diagnóstico. A PCR é especialmente útil em situações de baixa carga parasitária, como nas lesões mucosas, apresentando sensibilidade e especificidade altas (GONTIJO, 1997; DIETZE, 2003; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

1.9 ASPECTOS TERAPÊUTICOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

O espectro clínico da leishmaniose tegumentar é amplo e pode se assemelhar com outras condições da pele, como a infecção estafilocócica ou estreptocócica, úlcera micobacteriana, hanseníase, infecção fúngica, cancro, sarcoidose e úlcera tropical. O tratamento da LTA é caro e tóxico, a confirmação diagnóstica é necessária (WHO, 2010).

O tratamento da LTA no Brasil é dificultoso devido à complexidade de sua epidemiologia, além das drogas disponíveis apresentarem elevada toxicidade, e baixa eficácia. Uma doença negligenciada e o investimento em seu tratamento são desprezíveis, assim foi permitido que a droga de primeira escolha fosse, até hoje, o antimonial pentavalente, introduzido no início do século passado, tóxico e injetável, portanto com propriedades inadequadas a uma população de doentes predominantemente da zona rural. A recidiva, a falha terapêutica em pacientes imunodeprimidos e a resistência ao tratamento são fatores que motivam a busca de uma droga ideal (LIMA et al., 2007).

O antimonial pentavalente foi padronizado pela Organização Mundial de Saúde na dose entre 10 a 20mg/Sb+5/kg/dia por 20 a 30 dias. No Brasil, o Ministério da Saúde distribui gratuitamente o antimoniato N-metil-glucamina (Glucantime) na rede pública de saúde, o Glucantime apresenta potencial de toxicidade cardíaca, hepática, pancreática e renal, devendo ser utilizado com cautela e sob monitorização. Há drogas alternativas como o stibugloconato de pentamidina e anfotericina B, que devem ser utilizadas em cardiopata, nefropatas e gestantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007; BASANO e CAMARGO, 2004).

O antimonial pentavalente continua sendo a droga de escolha para o tratamento das leishmanioses cutânea e mucosa. Apesar de sua disponibilidade nas unidades de saúde, sua alta toxicidade e seu uso parenteral são fatores limitantes para o tratamento adequado dos casos de LT. É importante destacar que a maioria desses casos ocorre em áreas de difícil acesso, nas zonas

rurais, o que dificulta a aplicação parenteral da droga e o monitoramento de seus efeitos colaterais (ALMEIDA e SANTOS, 2011).

O tratamento de segunda linha é recomendado em casos de contra indicações, intolerância e resistência ao antimonial pentavalente. As drogas usadas na segunda linha de tratamento também apresentam toxicidade, podem não curar e manifestar resistência (LIMA et al., 2007).

A Pentamidina é uma diamidina que se une ao DNA do cinetoplasto do parasito (LIMA et al., 2007). No Brasil, estudo comparando a eficácia do isotionato de pentamidina (4mg/kg/dia), três aplicações, IM, durante uma semana, e NMG 20 mg SbV/kg/dia durante 20 dias, EV, apontou eficácia semelhante (71,05% e 73,17%, respectivamente) com a vantagem de redução do tempo de tratamento e menor toxicidade cardíaca no grupo pentamidina (PAULA et al., 2003).

A Anfotericina B (AB) é um antibiótico polieno que interage com o ergosterol da membrana celular, formando poros que alteram a permeabilidade celular e o balanço iônico, causando morte celular. As formulações lipídicas da AB têm baixa nefrotoxicidade e podem ser usadas em doses altas por curto tempo (LIMA et al., 2007).

O tratamento da LT com as drogas disponíveis atualmente representa um obstáculo à condução clínica adequada dos casos de leishmaniose, e esforços devem ser efetivados no sentido de ampliar os ensaios clínicos com as drogas promissoras e pesquisar o uso de novas drogas alternativas (ALMEIDA e SANTOS, 2011).

No Brasil, duas vacinas contra leishmaniose visceral foram comercializadas para cães. Os resultados das fases 1 e 2 dessas vacinas mostraram uma diminuição promissora no severidade da doença clínica entre os cães, e as vacinas foram licenciadas pelo Ministério da Agricultura. O Ministério da Saúde, contudo, não recomenda a sua utilização para fins de saúde pública, porque não existe estudo conclusivo mostrando seu efeito potencial na redução da taxa de transmissão (WHO, 2010).

Ainda não existe vacina para uso geral contra a leishmaniose. Como a recuperação a partir infecção é geralmente acompanhada por forte imunidade e como é possível proteger os animais experimentais, espera-se que o desenvolvimento de uma vacina para os seres humanos funcione (WHO, 2010).

1.10 PREVENÇÃO E CONTROLE

Existem diferentes situações epidemiológicas no Brasil que requerem diferentes estratégias para o controle da leishmaniose, tais como estudos epidemiológicos juntamente com a integração dos serviços de saúde e tecnologias apropriadas de diagnóstico, tratamento e prevenção (MARZOCHI et al., 1994).

A identificação dos fatores de risco da transmissão da leishmaniose é importante, já que incentiva as precauções para não contrair a doença (SOSA-ESTANI et al., 2001).

A infecção pode ser prevenida com o uso de telas nas casas, em áreas de ocorrência de vetores; uso de inseticidas em focos de transmissão ativa nos domicílios e peridomicílios e quando a transmissão é silvestre, devem ser usados equipamentos de proteção individual, como roupas teladas com mangas e repelentes de insetos (FUNASA, 2000).

A detecção ativa dos casos tem sido uma medida fundamental na redução da incidência de leishmaniose tegumentar sob condições de epidemias. Embora a maioria dos sistemas de saúde dependa de detecção passiva de casos para encontrar a leishmaniose cutânea, os modelos ativos devem ser explorados. A triagem realizada por trabalhadores de saúde, baseada em fatores de risco bem definidos: histórico de viagens a focos da doença, lesões da pele com mais de duas semanas de duração, sexo masculino, profissão associada a agricultura ou a visitas a matas, e o encaminhamento das suspeitas de casos para os centros de referências, onde a confirmação é possível, contribuirá para melhor controle da leishmaniose cutânea (WHO, 2010).

Outra estratégia de controle seria a abordagem dos focos de transmissão peridomiciliar, implementando as condições de saneamento, para evitar o acúmulo de lixo e de detritos que possam atrair roedores e pequenos mamíferos. Também deveriam ser valorizadas as atividades de capacitação profissional e por fim, como medida definitiva, o uso de uma vacina eficiente e operacional (BASANO e CAMARGO, 2004).

Porém o despreparo das unidades de saúde para o diagnóstico da LTA é um grande desafio. A maior parte dos serviços não está capacitada para realizar a pesquisa de parasitas em esfregaço e/ou não possuem o antígeno de Montenegro. Neste caso, a oferta de ações de saúde eficiente no diagnóstico e condução clínica dos casos seria uma alternativa para abrandar os agravos causados pela endemia (BASANO e CAMARGO, 2004).

Em 2007, a OMS aprovou uma série de medidas para melhorar a prevenção, controle e tratamento da leishmaniose nos países afetados. O Fundo Estratégico da OPAS auxilia países

endêmicos nas Américas na compra de medicamentos e outros suprimentos necessários para o tratamento da leishmaniose. A OPAS oferece treinamento em vigilância, prevenção, tratamento e produz guias para o manejo clínico de pacientes (WHO, 2014).

1.11 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA LTA

Considerando os padrões epidemiológicos da LTA (**i. silvestre, ii. ocupacional e lazer e iii. rural e periurbano**), os fatores de risco para o desenvolvimento da doença são os atributos da população humana, tais como sexo, idade, nível socioeconômico, ocupação, atividades de lazer, zona, local e características de moradia, características do entorno do domicílio, tais como presença de anexos domiciliares (barracão, paiol, tulha e abrigos de animais domésticos), animais domésticos, animais sinantópicos, proximidade com matas, que propiciam o contato com os vetores das *Leishmanias spp.* Vale lembrar que o nível de infecção natural dos vetores dependem da intensidade da sua relação com os reservatórios da leishmania, e que as condições climatológicas influenciam na densidade vetorial.

Tendo em vista esses fatores de risco o presente estudo se propôs a investigar as seguintes hipóteses:

- No município de Bandeirantes – Paraná a ocorrência de LTA está associada ao sexo, ocupação, idade e nível socioeconômico dos indivíduos?
- A espacialização dos casos de LTA no município de Bandeirantes está associada à zona de moradia?
- O tempo de moradia influencia na ocorrência da LTA?
- A prática de atividades de lazer relacionadas à zona rural, tais como pesca, pesque-pague, churrasco em beira de rio e visitas à zona rural no município de Bandeirantes aumentam as chances de transmissão da LTA?
- A chance de transmissão de LTA no município de Bandeirantes – Paraná, está condicionada aos indivíduos que possuem anexos domiciliares, tais como, barracão, paiol, tulha galinheiro, chiqueiro, canil, abrigos de caprino/ovino, bovino/equino, e à presença de cães mais outros animais no peridomicílio?
- Possuir algum conhecimento sobre a LTA diminui as chances de desenvolver a doença no município de Bandeirantes?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Descrever e analisar os casos de leishmaniose tegumentar americana (LTA) ocorridos no município de Bandeirantes – Paraná, entre 2007 e 2013 e investigar os fatores de risco associados à ocorrência de LTA na população humana.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever os fatores socioeconômicos, condições habitacionais e do entorno das residências bem como as atividades ocupacionais e de lazer;
- Analisar o conhecimento sobre a LTA na população;
- Investigar a presença de anticorpos anti *Leishmania* sp. na população humana e canina; e
- Descrever as características socioeconômicas, condições habitacionais e do entorno das residências, as atividades ocupacionais e de lazer nos óbitos, bem como as características clínicas.

3 MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo descritivo e estudo observacional analítico tipo caso-controle de base populacional, não pareado, selecionando um controle para cada caso.

CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DO ESTUDO

O município de Bandeirantes, com extensão territorial de 446,301 km², está localizado no norte velho do Paraná (figura 6). Sua sede localiza-se a 23°06'36"S; 50°27'28" O e 420 m acima do nível do mar (figura 7).

Figura 6 - Localização do município de Bandeirantes no Brasil e Estado do Paraná.

Fonte: (MASSAFERA et al., 2005).

Figura 7 – Foto aérea por satélite do município de Bandeirantes – Paraná, mostrando a zona urbana e parte da zona rural, 2012.

Fonte: Google Earth (2012).

Dados Climatológicos

O município de Bandeirantes apresenta clima subtropical, com verões quentes e geadas no inverno. O volume de precipitação varia entre 1.300 a 1.400 mm ano, sendo o período de maiores volumes o mês de janeiro (150 a 200 mm) e os de menores, entre junho e julho (50-75 mm). A temperatura média anual é de 21°C, variando no verão entre 22° e 28°C e no inverno de 14° a 18°C. Os ventos dominantes são de sudoeste para o noroeste, com uma velocidade média de 2,5 m/s. (Prefeitura Municipal de Bandeirantes, 2005).

Vegetação e Solo

No município de Bandeirantes - PR, o solo é argiloferruginoso de composição basáltica, conhecido como terra-roxa. Os solos predominantes são o latossolo vermelho escuro e o terra roxa estruturada. O uso do solo do município concentra-se principalmente em culturas anuais, pastagens e cana-de-açúcar (SILVEIRA REIS et al., 2009).

Recursos Hídricos

A expansão de suas fronteiras e modelo fundiário adotado na colonização da região, com lotes alongados cujas cabeceiras se estendem desde os espigões até os cursos d'água, provocaram drástica diminuição das áreas de florestas, inclusive aquelas localizadas em áreas de preservação permanente como as margens de rios e córregos, entorno das nascentes e topos de morros. O Município pertence a bacia do rio Paranapanema, banhado pelo sistema hidrográfico dos rios Laranjinhas e das Cinzas. Apresenta lago artificial (Termas Yara), com fontes minerais e termais com águas medicinais comprovadas, com propriedades em cloro sulfatado, estimulante digestivo e ação em doença de pele (Prefeitura Municipal de Bandeirantes, 2005; 2012).

POPULAÇÃO HUMANA E PERÍODO DO ESTUDO

A população de referência foi composta por indivíduos do município de Bandeirantes – Paraná entre os anos de 2007 e 2014. A população de Bandeirantes estimada em 2010 foi de 32.182 habitantes, 88,1% localizada na área urbana (IBGE 2010). O número de domicílios e sua condição de ocupação em 2010 encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 - Número de domicílios na população geral de Bandeirantes – PR, segundo uso e tipo de ocupação, em 2010.

Domicílios	urbanos	%	rurais	%	Total	%
coletivos	17	0,16	1	0,06	18	0,15
ocupados	8.907	87,74	1.181	78,90	10.088	86,60
não ocupados	1.228	12,10	315	21,04	1.543	13,25
Total	10.152	100,00	1497	100,00	11.649	100,00

Fonte: IBGE - Censo Demográfico (2010)

Nota: Dados da sinopse preliminar do censo.

DEFINIÇÕES E CONCEITOS

Definição de Caso e Controle

Definiu-se como casos, as pessoas portadoras de uma doença ou condição específica e os controles são pessoas que não sofrem dessa doença ou condição. Existem características (exposições ou fatores de risco) que ocorrem em maior ou menor frequência entre casos do que entre controles (RODRIGUES e WERNECK, 2009).

Os casos de LTA são aqueles identificados pelo Sistema de Saúde Local, ou seja, com a presença de lesão ou cicatriz e exames complementares que confirmaram o diagnóstico da doença. Os controles foram indivíduos sem lesão ou cicatriz sugestiva de leishmaniose e com testes sorológicos não reagentes à presença de anticorpos contra *Leishmania* spp.

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão e exclusão dos Casos

Foram incluídos na pesquisa todos os indivíduos que tiveram a leishmaniose tegumentar americana (LTA) com notificação na Secretaria Municipal de Saúde de Bandeirantes entre os anos de 2007 e 2013. Foram excluídos os indivíduos que se mudaram de cidade, ou que não concordaram em participar da pesquisa. Os menores participaram com a autorização de um maior responsável.

Critérios de inclusão e exclusão dos Óbitos

Foram incluídos todos os óbitos que ocorreram com os indivíduos que tiveram LTA no período do estudo, em que a família concordou em participar do estudo. Dos 15 óbitos notificados, um foi excluído por motivo de mudança de cidade e perda de contato com familiares.

Critérios de inclusão e exclusão dos Controles

Entre os controles sorteados foram incluídos os que não apresentaram reatividade no exame sorológico e ausência de lesão(ões) e/ou cicatrize(s) sugestiva(s) de LTA e que concordaram em participar da pesquisa. Foram excluídos os indivíduos com exame sorológico reativo para a presença de anticorpos anti *Leishmania* spp e os que não concordaram em participar da pesquisa.

FONTE DE DADOS

Para a população humana foram utilizados dados populacionais obtidos junto Fundação IBGE. A identificação e endereço dos casos e óbitos foram fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde; informações relativas aos aspectos clínicos das Fichas de Investigação Epidemiológica (FIE) arquivadas no setor de Vigilância Epidemiológica dessa Secretaria (Anexo 1) e as demais, foram obtidas através do questionário A (Anexo 2). Dos controles, as informações foram obtidas por meio do questionário B (Anexo 3).

Para os óbitos foram utilizados dados primários. As informações foram obtidas através do questionário Epidemiológicos A (casos).

VARIÁVEIS DO ESTUDO

Através dos questionários e das FIE foram coletadas informações sobre as seguintes variáveis:

Demográficas e socioeconômicas: idade, sexo, raça/cor, escolaridade, renda familiar, zona de moradia e religião.

Ocupacionais: profissão/ocupação, ocupação secundária/extra; horários de trabalho, locais de trabalho, horário de permanência fora de casa (horas), realização de atividades agropecuárias e dormir no local de trabalho.

Atividades de lazer: caça, pesca, pesque-pague, visitação à zona rural, caminhadas/atividades próximo às matas, churrasco à beira do rio, acampamentos em ranchos/sítios e atividades esportivas.

Hábitos (frequência e quantidade): álcool e tabagismo.

Caracterização da residência: condição da casa, número de cômodos, número de residentes, tempo de residência, local de origem, material da casa, telhado, forramento, piso, presença de frestas na casa, material do banheiro, localização da casa, tipo de iluminação, meios de comunicação, meios de locomoção.

Condições de saneamento básico: abastecimento da água, destino dos dejetos, destino do lixo, local do banho e das necessidades fisiológicas, tratamento da água, local de lavar utensílios e roupas.

Caracterização do ambiente peridomiciliar: Presença de terrenos baldios, matos, matas, plantações e/ou pastos próximos ao domicílio, anexos domiciliares (piso, parede, cobertura e distância da casa), animais domésticos, pomares e hortas e de matéria orgânica em decomposição;

Hábitos ou práticas domiciliares: combate a animais sinantrópicos, janelas vedadas com telas, uso de repelentes, dorme fora do quarto. Hábitos extradomiciliares: realizar atividades domésticas fora de casa.

Conhecimento da LTA e medidas de controle: definição de LTA, transmissão, conhecimento sobre o vetor, reservatórios, prevenção da LTA, proteção da residência, localidade e/ou pessoa com a presença da doença, relação com o trabalho.

Aspectos clínicos da LTA (somente para os casos)*: data da investigação, data da notificação, data do diagnóstico, presença de lesão, tipo de lesão, local/aspecto, presença de cicatriz de LTA, local e aspecto, presença de familiares ou amigos que já apresentaram lesão, e co-infecção HIV, diagnóstico da doença, classificação do caso, data do início do tratamento, droga inicial administrada, peso do paciente, total de ampolas prescritas, dose prescrita, outra droga utilizada no tratamento inicial, classificação epidemiológica, zona provável de infecção, local provável de infecção, locais frequentados antes de aparecer a lesão, pessoas que frequentaram as mesmas localidades do caso, com sintomas de LTA e evolução do caso. Essas informações também constam nas fichas de investigação epidemiológica (FIE) disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) disponíveis da Secretaria Municipal de

Saúde do município de Bandeirantes/PR. Para facilitar o entendimento dessas variáveis foi criado um glossário de variáveis (Anexo 11).

CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Inicialmente o tamanho da amostra para estudos de casos-controle não pareados, foram calculados de acordo com método de Kelsey et al. (1996) e Fleiss et al. (2003) apud OpenEpi (2010), considerando-se os parâmetros e seus valores que deveriam variar entre 68 e 75 casos e os controles entre 135 e 150 (ANEXO 18). Com o decorrer da pesquisa foi decidido incluir todos os casos notificados para LTA ocorridos no período do estudo, assim selecionando um caso para cada controle.

SELEÇÃO DA AMOSTRA HUMANA DO ESTUDO

Foram selecionados 138 indivíduos que tiveram a LTA autóctone notificada na Secretaria Municipal de Saúde do município de Bandeirantes - Paraná entre os anos de 2007 e 2013 para compor a população humana dos CASOS. Dos 138 indivíduos, 14 são óbitos, 07 foram excluídos por recidiva da doença e 27 por mudança de município. Totalizando uma amostra final de 104 CASOS (figura 8). Após a seleção dos casos, foram selecionados 90 controles no município de Bandeirantes (figura 9).

Figura 8 – Fluxograma com a amostragem do estudo (casos). Bandeirantes, 2011-2014.

Figura 9 – Fluxograma com a amostragem do estudo (casos e controles). Bandeirantes, 2011-2014.

A busca dos casos foi feita a partir de visitas aos endereços dos casos e óbitos de LTA ocorridos entre os anos de 2007 a 2013 notificados à Secretaria Municipal de Saúde do município de Bandeirantes. As visitas domiciliares urbanas ocorreram com a presença de um agente de saúde da secretaria municipal de saúde pertencente à localidade do domicílio e as visitas rurais ocorreram apenas com a presença do pesquisador.

Os controles foram sorteados incluindo-se a população rural e urbana do município (figuras 10 e 11 respectivamente). Para a zona urbana o sorteio foi feito com base no cadastro dos imóveis da Prefeitura de Bandeirantes e para a zona rural foi criado um banco de imagens de satélite através do Google Earth®, onde foram pontuadas todas as residências visualizadas na zona rural do município de Bandeirantes.

No sistema de cadastro de imóveis da prefeitura foi gerada uma lista com as propriedades pertencentes à zona urbana do município de Bandeirantes mais o Distrito Nossa Senhora da Candelária, popularmente conhecido como “Sertãozinho”, o qual pertence à prefeitura municipal de Bandeirantes (figura 12) e através do Google Earth foram selecionadas as propriedades

(casas) na zona rural (figura 13). Quando foram sorteados números que correspondiam a terrenos baldios ou terrenos em construção, foi sorteado o número subsequente. Em cada propriedade sorteada, foi sorteado um morador.

No morador sorteado que concordou em participar do estudo, foi feito o exame físico corporal, com o intuito de descartar a presença de lesão ou cicatriz suspeita de LTA e também foi colhida uma amostra de seu sangue para exame sorológico e investigação da presença de anticorpos contra *Leishmania* spp. Os indivíduos com sorologia reagentes não foram incluídos como controle, e foi selecionado outro morador do domicílio. Quando o indivíduo sorteado ou seu responsável não concordou em participar do estudo, pediu-se a colaboração de outro morador. Quando nenhum morador ou responsável concordou em participar do estudo selecionou-se uma das residências vizinhas.

Figura 10 – Casos de LTA por período de ocorrência (ano) na zona rural do município de Bandeirantes – Paraná, 2007-2013.

Figura 12 – Distrito Nossa Senhora da Candelária, popularmente conhecido como “Sertãozinho”. Bandeirantes, 2011-2014.

Fonte: Google Earth (2014).

Figura 13 – Mapeamento da zona rural. Bandeirantes, 2011-2014.

Fonte: Google Earth (2014).

INSTRUMENTO DE COLETA DOS DADOS

Para a coleta de dados foram utilizadas as FIE (Anexo 1), e foram criados questionários epidemiológicos para os casos e óbitos (Anexo 2) e controles (Anexo 3). Os questionários foram submetidos a pré-teste pela equipe em voluntários da população. Não foi necessário realizar ajustes em relação à apresentação das variáveis e abordagem dos indivíduos.

A coleta dos dados foi realizada por uma equipe composta pela doutoranda em Saúde Pública e responsável pelo projeto, com formação básica em enfermagem, uma docente e médica veterinária, alunos de enfermagem e medicina veterinária, todos integrantes da Universidade Estadual do Norte do Paraná – Campus Luiz Meneghel (UENP/CLM). Todos receberam treinamento para o preenchimento dos questionários epidemiológicos A e B para cada grupo (caso ou controle, respectivamente), para coleta sanguínea humana (enfermeiros treinados com o auxílio dos estudantes de enfermagem) e coleta sanguínea animal (Médica veterinária treinada com o auxílio de estudantes de medicina veterinária) para determinação do soro-prevalência da doença. As visitas foram realizadas utilizando os questionários para cada grupo (caso ou controle). Após as entrevistas, em algumas casas selecionadas, foram registradas imagens do peri e intradomicílio com o uso de uma câmera digital, mediante autorização do entrevistado ou seu responsável (Anexo 6).

O treinamento da equipe para coleta de dados foi iniciado pelo pesquisador com a apresentação do projeto; leitura e explicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 7); leitura minuciosa do questionário com as devidas instruções para o seu preenchimento; observações do que observar no domicílio e peridomicílio e entrega do crachá (Anexo 8). Técnica para Coleta Sanguínea Humana e Animal

Após o treinamento da equipe para a aplicação dos questionários epidemiológicos, foi realizado os treinamentos para as coletas de sangue. Os estudantes de enfermagem foram treinados no laboratório de enfermagem da universidade Estadual do Norte do Paraná pela própria pesquisadora/enfermeira. Os estudantes de medicina veterinária foram treinados pela docente e médica veterinária da UENP/CLM em laboratório próprio da Universidade. Houve esclarecimentos sobre conduta e manuseio do material coletado, assim como o material (etiquetas) de identificação humano (Anexo 9) e animal (Anexo 10), e do Kit de trabalho para as coletas sanguíneas composto por: Sabão líquido e toalha para as mãos, álcool gel para higienização das mãos; algodão; álcool; luvas de procedimento; recipiente próprio para descarte do material usado perfuro-cortante e contaminado; garrote, seringas e agulhas

descartáveis, tubos primário com gel separador, caixas de isopor, bolsas rígidas termogel (Gelox), corda (para contenção dos animais), gilete para raspagem de pelos do animais, lápis e caneta e os formulários da pesquisa.

TÉCNICAS DE LABORATÓRIO

A utilização de métodos de diagnóstico laboratorial visa não somente a confirmação dos achados clínicos, mas pode fornecer importantes informações epidemiológicas, pela identificação da espécie circulante, quando se utiliza, por exemplo, testes moleculares e isoenzimáticos, orientando quanto às medidas a serem adotadas para o controle do agravo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

O teste padrão ouro mundialmente indicado como comprovação final no diagnóstico da ocorrência ou não de anticorpos anti *Leishmania* sp no homem é a RIFI. O diagnóstico laboratorial da doença canina é semelhante ao realizado na doença humana. Pode ser baseado no parasitológico (exames de observação de lâmina, histopatológico ou cultura) ou sorológico (RIFI e ELISA) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

A técnica da RIFI tem como objetivo a comprovação final no diagnóstico da presença ou não de anticorpos anti *Leishmania* sp. (figura 14). No presente estudo foi realizada a RIFI utilizando lâminas contendo promastigotas de *Leishmania amazonensis*, conjugado anti-IgG de coelho (Sigma Chemical®, United States) para as amostras humanas e o controle positivo de animais infectados, analisados previamente. A amostra somente foi considerada positiva quando reagiu para um título ≥ 40 . (GONÇALVES et al., 2012).

Figura 14 - Lâmina positiva para *Leishmania spp* evidenciando-se o flagelo fluorescente na reação de imunofluorescência indireta (IFI).

(Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

ATIVIDADES DE CAMPO

A coleta de dados ocorreu por meio de entrevistas individuais nos domicílios sorteados. Cada morador, antes da entrevista, teve acesso ao TCLE e recebeu explanação verbal do entrevistador, o qual explicou sobre os objetivos da pesquisa, e a liberdade dele em se recusar em participar da pesquisa e o compromisso dos pesquisadores para com o anonimato dos entrevistados. O TCLE só foi lido pelos entrevistadores quando os moradores declararam ser incapazes de realizar tal leitura.

As coletas sanguíneas foram realizadas nas residências dos indivíduos pesquisados. Após a aplicação do questionário e assinatura nos termos de autorização de pesquisa e coleta sanguínea foi realizada a coleta da amostra sanguínea. O indivíduo era acomodado em uma cadeira e o braço era apoiado em uma superfície firme para a realização de uma avaliação das veias antes da punção. Todas as punções venosas foram realizadas nos membros superiores

(braços direito ou esquerdo). Para realização da técnica foi utilizada a agulha BD PrecisionGlide com calibre 0,70x25mm ou o scalp BD nº 23 ou 24 (para as veias menos calibrosas) e seringa hipodérmica sem agulha BD Plastipak de 10 ml. Após a perfuração da veia e coleta do sangue (aproximadamente 5 ml), o mesmo era acondicionado em tubo seco (BD Vacutainer® Serum, REF 367820) sem realizar a homogeneização, para evitar a lise das hemácias. Os tubos eram imediatamente armazenados em badejas próprias dentro de uma caixa térmica refrigerada com gelox.

Durante o trabalho de campo, o material biológico humano coletado foi devidamente identificado e conservado em caixas de isopor com bolsas termogel, nas quais foram transportados para o laboratório de Parasitologia da UENP/CLM, onde foi realizada a triagem da sorologia, ou seja, a centrifugação dos tubos com sangue humano. A seguir, foi extraído o soro sanguíneo do tubo vermelho e creme leucocitário do tubo roxo, que foram armazenados em eppendorfs devidamente etiquetados e acondicionados em um freezer do laboratório até o envio para o laboratório de zoonoses da Universidade de Londrina para realização das reação de imunofluorescência indireta (RIFI).

Após o término das coletas sanguíneas, o sangue era transportado para o laboratório de Parasitologia da Universidade Estadual no Norte do Paraná sob a responsabilidade da professora Dra. Liza Ogawa. Nesse local era realizada extração do soro do sangue coletado.

O procedimento de extração do soro ocorreu da seguinte forma: inicialmente os tubos sem as tampas eram pesados em uma balança pendular calibrada e eram separados aos pares, os quais tinham que apresentar o mesmo peso. Quando não era encontrado um par com o mesmo peso, então era adaptado um tudo com água para a pesagem. Após a pesagem, os tubos eram colocados em uma centrífuga BRIO6000 com capacidade para 14 tubos e ocorria a centrifugação à 3000 rpm por dez minutos. Após o término da centrifugação os tubos eram retirados cuidadosamente da centrífuga e colocados em uma bandeja própria. Para extração foram utilizadas pipetas pasteur, graduada, volume de trabalho capacidade de três ml, não estéril. O soro extraído (era armazenado em microtubos de centrifugação, graduado transparente, com capacidade para 1,5 ml devidamente identificados e após eram congelados no freezer do laboratório, o qual ficava sob a responsabilidade da técnica de Laboratório.

Após o término de todas as triagens (extração dos soros), todas as amostras foram transportadas para o laboratório de Protozoologia do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva (DMVP) da Universidade Estadual de Londrina (UEL), e acondicionadas em Freezer vertical Electrolux, antes de ser realizada a RIFI.

No laboratório de Protozoologia da UEL, antes da realização da técnica da RIFI ocorreu o preparo do antígeno de *L. amazonensis* para a sensibilização das lâminas, e a após, a sensibilização das lâminas foram seguidos os passos conforme o anexo 13 A e foi utilizado o instrumento para leitura do teste de imunofluorescência indireta (IFI) (anexo 13 B).

INFORMAÇÕES REFERENTES AOS CÃES

População e amostra canina

A população de referência foi composta por cães do município de Bandeirantes – Paraná entre os anos de 2007 e 2014 em áreas urbanas e rurais.

A população canina foi selecionada a partir dos casos e controles. Foi incluído um cão por caso e um cão por controle, desde que o indivíduo possuísse o animal e concordasse em participar da pesquisa. Foram excluídos os cães que se mudaram de cidade, que foram a óbito, filhotes com menos de seis meses, cães bravos e cães em que os donos não permitiram a coleta (figura 15)

Figura 15 – Fluxograma com a amostragem dos Cães. Bandeirantes, 2011-2014.

Foram escolhidos os cães mais velhos das residências, quando existia mais de um. Os cães mais velhos viveram por mais tempo e ficaram mais tempo expostos ao ambiente em que vivem os casos e controles.

Instrumento de coleta de dados

Para os cães foram utilizados dados primários. Os animais foram abordados nas residências dos casos e controles selecionados para a pesquisa onde ocorreu um cadastramento dos animais (Anexo 4). Após a autorização dos donos dos animais e assinatura do termo de consentimento para coleta de materiais biológicos de animais (Anexo 5) foram realizadas as coletas de sangue dos cães.

Técnicas de laboratório

Para as amostras sanguíneas de cães também foram realizados os testes de RIFI, os procedimentos realizados ocorreram da mesma forma como nas amostras humanas.

Atividades de campo

As coletas sanguíneas dos cães foram realizadas nas residências dos indivíduos pesquisados. Após a aplicação do questionário e assinatura nos termos de autorização de coleta sanguínea animal, foi realizada a coleta da amostra sanguínea. O cão era acomodado em uma superfície plana e firme para a realização de uma avaliação das veias antes da punção. Todas as punções venosas foram realizadas nos membros superiores ou inferiores. O material utilizado para coleta do sangue foi o mesmo utilizado para os humanos. E após a coleta foram realizados os mesmos procedimentos realizados com o material biológico humano.

ORGANIZAÇÃO E MANEJO DO BANCO DE DADOS

Todas as informações foram armazenadas e codificadas no Microsoft Excel; Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) e Programa para análises epidemiológicas de dados tabulados (EPIDAT 3.1).

ANÁLISE DOS DADOS

Primeiramente foi realizada a análise descritiva com percentual simples de todas as variáveis que segundo Medronho et al. (2009) se refere à distribuição e frequências das variáveis que caracteriza a população. Posteriormente, foi feita uma análise univariada de todas as variáveis comparando os dois grupos, casos e controles.

A existência de associação entre a doença e cada uma das variáveis foi analisada através do Qui-quadrado, e sua força mensurada pelo Odds Ratio (OR), com Intervalo de confiança (IC) de 95% e o valor da probabilidade ($p < 0,05$) (MEDRONHO *et al.*, 2009).

A principal medida de associação estimada em estudos casos-controle é a *razão de chances* (*odds ratio* – OR), é uma medida da força da associação entre a exposição e/ou fatores de risco e a doença sob estudo (MEDRONHO *et al.*, 2009).

Após as análises descritivas e univariada de todas as variáveis, comparando os dois grupos, casos e controles foi ajustado um modelo final de regressão logística bivariada no Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 20).

Inicialmente foi feita a inclusão de todas as variáveis selecionadas pela análise univariada. As variáveis com mais de duas categorias foram transformadas em variáveis dicotômicas (dummies). Posteriormente, foi realizado o descarte sucessivo das variáveis que não apresentassem o nível de significância ($p < 0,20$). Esse ponto de corte foi escolhido para minimizar o número de variáveis para que o modelo resultante fosse mais facilmente generalizado e mais estável numericamente. Assim, aplicou-se o método Backward Conditional, o qual incorporou todas as variáveis selecionadas e após percorrer várias etapas, com algumas variáveis eliminadas, o processo foi interrompido e as variáveis restantes definiram o modelo final, tendo todas as variáveis que permaneceram com $p < 0,05$.

O modelo continha todas as variáveis apresentadas na análise univariada que obtiveram $p < 0,05$. Entraram no modelo 19 variáveis, sendo retiradas a cada etapa aquelas com $p > 0,05$. Ao final permaneceram 10 variáveis no modelo de regressão.

Desta forma, o modelo de regresso logística final foi composto por 10 variáveis independentes (idade, escolaridade, renda familiar, atividades de lazer relacionadas à zona rural, presença de vegetação próximo ao peridomicílio em um raio menor que 500 metros, presença de anexos domiciliares, uso de repelente corporal, dormir fora do quarto, conhecimento do flebotomíneo e saber sobre a prevenção da doença). O modelo contendo todos os preditores foi estatisticamente significativo, $\chi^2=116,73$, $p < 0,001$ (*Omnibus Test of Model Coefficients*) e $\chi^2=14,53$, $p = 0,069$ (*Hosmer and Lemeshow Test*), indicando que o modelo foi capaz de distinguir entre respondentes que apresentaram LTA daqueles que não apresentaram LTA. O modelo como um todo explicou entre 45,2% (*Cox e Snell R Square*) e 60,4% (*R Nagelkerke Square*) da variação na ocorrência de LTA, e um percentual de acurácia na classificação de 80,4% dos casos.

CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DAS QUESTÕES ÉTICAS DA PESQUISA

O projeto foi submetido à Secretaria Municipal de Saúde de Bandeirantes – Paraná solicitando a autorização ao acesso das fichas de investigação epidemiológicas (FIE) e aos endereços dos pacientes por intermédio da equipe de saúde do município.

Após a autorização acima ser concedida, o projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa, da FSP/USP, e somente após a sua aprovação sob o parecer (COEP/216/2012), a pesquisa epidemiológica foi desenvolvida com base em informações contidas nas fichas de investigação epidemiológica de casos de LTA, nos questionários epidemiológicos cuja autorização para seu uso foi solicitada através do consentimento e assinatura do TCLE pelos entrevistados.

Dos pacientes que foi colhido material biológico: sangue para determinação da soroprevalência e raspagem da borda da lesão para a identificação da *Leishmania*, como procedimento de rotina pelo laboratório, foi solicitado que assinasse o termo de consentimento livre e esclarecido para que uma amostra do tecido fosse submetida aos testes de laboratório e molecular. Para isto, foram esclarecidos sobre os objetivos do projeto e foi solicitado a assinatura do Termo de Consentimento para Coleta de Material Biológico (Anexo 12).

Os indivíduos classificados como controles que apresentaram reatividade ao teste sorológico foram encaminhados para as Unidades Básicas de Saúde para uma investigação clínica.

Todas as informações foram utilizadas de acordo com os padrões éticos em conformidade com a resolução do CNS 466/12 e complementares.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS CASOS E CONTROLES

Foram visitadas 194 residências distribuídas nas zonas urbanas (162) e rurais (32) do município de Bandeirantes – Paraná. A maior parte das visitas foi bem aceita por parte dos entrevistados que receberam os entrevistadores em suas casas para aplicação dos questionários epidemiológicos, coleta de amostra sanguínea dos cães e dos indivíduos controles, além do registro fotográfico, quando pertinente. Alguns indivíduos demonstraram medo para a coleta sanguínea e desistiram de participar da pesquisa, indicando outro morador da casa.

Dos 90 controles sorteados, 11 (12,22%) pertenciam à zona rural e cinco apresentaram amostra biológica reagente para LTA no teste de imunofluorescência indireta (IFI). Esses cinco (5,55%) indivíduos foram comunicados e excluídos da pesquisa e foram encaminhados para um serviço de saúde para uma avaliação clínica. Consequentemente foram selecionados novos participantes com características semelhantes à dos indivíduos excluídos. A seleção do novo indivíduo foi feita a partir da vizinhança.

Na tabela 2 consta a distribuição das variáveis socioeconômicas. A amostra do estudo constitui-se de indivíduos masculinos e femininos, com predomínio destes últimos no grupo de casos (62,50%) e de controles (68,89%). A LTA incidiu em todas as faixas etárias, com predomínio na maior ou igual a 60 anos (42,10%). Em A média de idade entre os indivíduos do estudo foi de 54,06 anos e a mediana foi 55 anos. se tratando de escolaridade, 32,69% dos casos são analfabetos. Entre os controles apenas 8,89% são analfabetos. A variável escolaridade demonstra que os indivíduos analfabetos e possuem o ensino fundamental possuem maior risco em desenvolver a LTA em relação aos indivíduos que possuem o ensino médio e/ou superior (OR=10,09 IC95%=3,84-26,53 e OR=2,91 IC95%=1,43-5,90 respectivamente). Valores estes, estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

As variáveis ocupação e renda familiar mostraram-se estatisticamente significantes. Sendo que o indivíduo aposentado possui 2,35 vezes mais chances de desenvolver a LTA em relação aos não aposentados (IC95%= 1,25-4,41). E entre os que recebem > 1 a 3 salários mínimos possuem 4,48 vezes mais chances em relação aos que recebem > 3 salários mínimos (IC95%=1,90-10,60) (tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das variáveis socioeconômicas nos grupos caso e controle, segundo sexo, idade, cor/raça, escolaridade, profissão/ocupação e renda familiar, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

		Casos (n=104)		Controles (n=90)		OR ¹	IC 95%	p
Variáveis		N	%	N	%			
Sexo	Masculino	39	37,50	28	31,11	1,32	0,73-2,41	0,3507
	Feminino (ref)	65	62,50	62	68,89	1	1	1,0000
Idade	0-29	14	13,46	10	11,11	0,87	0,34-2,721	0,7785
	30-59	42	40,38	50	55,55	0,52	0,28-0,96	0,0387
	≥60 (ref)	48	46,15	30	33,33	1	1	1,0000
Cor/Raça	Branca	67	64,42	62	68,89	0,82	0,44-1,49	0,5111
	Não branca* (ref)	37	35,50	28	31,11	1	1	1,0000
Escolaridade	Analfabeto	34	32,69	8	8,89	10,09	3,84-26,53	0,0000
	Fundamental	54	51,92	44	48,89	2,91	1,43-5,90	0,0026
	Médio/superior (ref)	16	15,38	38	42,22	1	1	1,0000
Ocupação/profissão	Aposentado	43	41,34	20	22,22	2,35	1,25-4,41	0,0071
	Não aposentado (ref)	61	58,70	70	77,77	1	1	1,0000
Renda Familiar (salário mínimo)	0 a 1	32	30,07	26	28,89	3,42	1,36-8,58	0,0075
	>1 a 3	63	60,57	39	43,33	4,48	1,90-10,60	0,0004
	> 3 (ref)	9	8,65	25	27,78	1	1	1,0000

¹OR Bruto

* Não branca: preta, parda, amarela.

**casos: auxiliar de “barmen”, calheiro, costureira, eletricitista engenheiro agrônomo, impressor de corte e vinco, lavadeira, maquinista, soldador, torneiro mecânico, tratorista.

**controles: agente de endemias, auxiliar de consultório dentário, auxiliar de limpeza, bombeiro, caseiro, cozinheiro, engenheiro agrônomo, auxiliar de limpeza, manicure, motorista, música, operador de máquinas, porteiro, reciclador, soldador, técnico em radiologia, vigia noturno e zeladora.

Quanto à zona de moradia, 79,80% dos casos e 88,89% dos controles moram na zona urbana. Entre os casos, os moradores da zona rural representam 20,19% e entre os controles 11,11%. Em relação ao tempo de moradia a maior parte dos casos e controles relataram morar a mais de 10 anos (61,53%, e 61,11% respectivamente). Estas associações não se mostraram estatisticamente significante (IC95%= 0,90-4,49 e 0,57 e 1,81 respectivamente) (tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição das variáveis zona de moradia e tempo de moradia nos grupos caso e controle, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

Variáveis		Casos (n=104)		Controles (n=90)		OR ¹	IC 95%	p
		N	%	N	%			
Zona de Moradia	Rural	21	20,19	10	11,11	2,02	0,90-4,49	0,0852
	Urbana (ref)	83	79,80	80	88,89	1	1	1,0000
Tempo de Moradia (em anos)	> 10	64	61,53	55	61,11	1,01	0,57-1,81	0,9514
	< 10 (ref)	40	38,46	35	38,88	1	1	1,0000

¹OR Bruto

A tabela 4 demonstra as variáveis local de trabalho (zona) e horário de trabalho com as estimativas de risco para o desenvolvimento da doença LTA. Entre os casos 36,53% relataram trabalhar na zona urbana e 21,15% zona rural, já entre os controles 14,44% relataram trabalhar em zona rural e 35,55% zona urbana. Os indivíduos que trabalham de dia apresentam 2,91 vezes mais chances de serem atingidos pela LTA quando comparados aos indivíduos que trabalham a noite (IC95%=0,91-9,26 e p=0,0619).

Tabela 4 - Distribuição das variáveis zona de trabalho e horário de trabalho nos grupos caso e controle, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

Variáveis		Casos (n=104)		Controles (n=90)		OR ¹	IC 95%	p
		N	%	N	%			
Zona de Trabalho	Rural (ref)	22	21,15	13	14,44	1	1	1,0000
	Urbana	38	36,53	32	35,55	0,70	0,30-1,61	0,4028
	Não trabalha	44	42,30	45	50,00	0,57	0,25-1,28	0,1777
Horário de trabalho	Noturno (ref)	6	5,80	9	10,00	1	1	1,0000
	Diurno	51	49,00	35	38,88	2,91	0,91-9,26	0,0619
	Não trabalha	48	46,15	45	50,00	2,13	0,67-6,72	0,1888

¹OR Bruto

A variável atividade de lazer relacionada à zona rural (pesca, pesque-pague, churrasco em beira de rio e visitas à zona rural) está representada na tabela 5, mostrando que 73,00% dos casos relataram praticar alguma atividade de lazer, enquanto que apenas 37,77% dos controles praticam. Praticar atividades de lazer, mostrou-se como fator de risco para o desenvolvimento da LTA em relação aos indivíduos que praticam atividades de lazer,

aumentando 4,47 vezes a chance de desenvolver a doença (IC95%=2,43-8,20) com associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabela 5 - Distribuição da variável atividade de lazer relacionada à zona rural (pesca, pesque-pague, churrasco em beira de rio e visitas à zona rural) nos grupos caso e controle, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

		Casos (n=104)		Controles (n=90)		OR ¹	IC 95%	P
Variável		N	%	N	%			
Atividade de Lazer*	Sim	76	73,00	34	37,77	4,47	2,43-8,20	0,0000
	Não(ref)	28	27,00	56	62,22	1	1	1,0000

¹OR Bruto

* pesca, pesque-pague, churrasco em beira de rio e visitas à zona rural. As frequências das visitas mais relatadas foram semanais e mensais (16,66% e 15,55%) entre os casos e as mensais (7,77%) entre os controles.

A situação caracterização da residência foi analisada por alguns fatores, tais como tipo de material empregado, tamanho, número de moradores e conservação, assim como condições de saneamento básico. Destaca-se nos grupos casos e controles respectivamente: casa de alvenaria com reboco (78,85% e 91,11%), casa com forro (82,69% e 91,11%) e chão de alvenaria (83,33% em ambos). A presença de frestas na casa foi relatada por 36,54% dos casos e 21,11% dos controles. Em relação à rede de esgoto 75,00% dos casos e 87,78% dos controles possuem. A coleta pública do lixo foi citada por 80,77% entre os casos e 92,22% entre os controles (tabela 6).

Foi estimado que os domicílios que possuem suas paredes rebocadas oferecem proteção contra o desenvolvimento da LTA (OR=0,41, IC 95% 0,18-0,93, $p=0,0345$), assim como a presença de rede de esgoto (OR=0,33, IC 95% 0,15-0,74, $p=0,0057$), o abastecimento de água por rede (OR=0,41, IC 95% 0,19-0,89, $p=0,0239$) a coleta pública do lixo (OR=0,35, IC 95% 0,14-0,89, $p=0,0245$). Já a presença de frestas na casa representou um aumento no risco de contrair a LTA em 2,15 vezes (IC 95%=1,13-4,07, $p=0,0186$) (tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição das variáveis dicotômicas relacionadas à caracterização da residência e análise univariada, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p).Bandeirantes-Paraná, 2007-2014. Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

Variáveis	Casos (n=104)		Controles (n=90)		OR ¹	IC 95%	p
	Sim ²	%	Sim	%			
Casa Própria	81	77,88	68	75,56	1,14	0,58-2,22	0,7015
Casa de alvenaria com Reboco	82	78,85	81	90,00	0,41	0,18-0,93	0,0345
Casa com Forro	86	82,69	82	91,11	0,46	0,19-1,13	0,0861
Laje no domicílio	25	24,04	23	25,56	0,92	0,48-1,76	0,8071
Presença de frestas na casa	38	36,54	19	21,11	2,15	1,12-4,09	0,0186
Chão de Alvenaria	70	67,30	72	80,00	0,53	0,27-1,04	0,0642
Presença de telas nas janelas	7	6,73	4	4,44	1,55	0,43-5,48	0,4923
Telhas de barro/cimento	81	77,88	73	81,11	0,82	0,40-1,65	0,5796
Presença de ≤ 5 cômodos	56	53,85	45	50,00	1,16	0,66-2,05	0,5928
Presença de > 2 moradores	68	65,38	56	62,22	1,14	0,63-2,06	0,6474
Abastecimento de água por Rede	76	73,08	80	88,89	0,41	0,19-0,89	0,0239
Coleta pública do lixo	84	80,77	83	92,22	0,35	0,14-0,88	0,0245
Rede de Esgoto	78	75,00	79	87,78	0,33	0,15-0,74	0,0057
Presença de meio de comunicação	93	89,42	84	93,33	0,60	0,21-1,70	0,3368
Presença de meio de locomoção	71	68,27	66	73,33	0,78	0,41-1,45	0,4400

¹OR Bruto.

²O não foi tomado como população de referência.

Na tabela 7 estão expostas as variáveis relacionadas ao ambiente peridomiciliar. Destaca-se a presença de terrenos baldios, matos, matas, plantações e/ou matas próximos ao domicílio (menos de 500 metros da residência) com 93,27% entre os casos e 66,66% nos controles. A presença de anexos domiciliares, tais como galinheiro, chiqueiro, canil, abrigo de caprino/ovino, abrigo bovino/equino, barracão, paiol, tulha, foi presente em 37,50% dos casos e 12,22% dos controles. A presença de animais no peridomicílio esteve presente nos dois grupos, entre os casos 70,19% e controles 77,78%, a presença de plantas frutíferas também foi citada com 45,19% e 54,81%. Galinheiro, chiqueiro e canil no peridomicílio também foram relatados pelos casos (23,08%, 12,50% e 15,38% respectivamente).

A presença de matéria orgânica no peridomicílio foi considerada a presença de folhas, cascas de frutas, restos de caules e troncos, esterco de animais em estado de decomposição no peridomicílio. Os resultados demonstraram que existia, matéria orgânica em decomposição no

momento da visita em 41,35% dos casos e 31,11% dos casos. No peridomicílio, a presença de horta foi de 24,04% entre os casos e 13,33% controles.

Os indivíduos que disseram morar próximo a terrenos baldios e/ou matos (a menos de 500 metros da residência) possuem 6,92 vezes mais chance de desenvolver a leishmaniose tegumentar americana (IC 95%=2,86-19,76 $p=0,0000$), quando comparado com os que não disseram. Possuir anexos domiciliares aumenta 4,30 vezes o risco de contrair a doença (IC 95%=2,04-9,07 $p=0,0001$). Foi atribuído às pessoas que possuem animais no peridomicílio um risco de ter LTA o equivalente a 1,12 vezes quando comparados com os que não possuem animais, essa associação não se mostrou estatisticamente significativa (IC95%=0,56-2,25).

Ter plantas frutíferas no peridomicílio representa risco para o desenvolvimento da LTA (OR= 2,02; IC 95%=1,11-3,68 $p=0,0194$). Entre os que relataram ter canil no peridomicílio possui um risco de 3,90, essa associação mostrou-se estatisticamente significantes (IC 95%=1,25-12,16).

Tabela 07- Distribuição das variáveis dicotômicas relacionadas ao ambiente peridomiciliar, e análise univariada, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

Variáveis	Casos (n=104)		Controles (n=90)		OR ¹	IC 95%	p
	Sim ²	%	Sim	%			
Presença de vegetação próximos ao domicílio*	97	93,27	60	66,66	6,92	2,86-16,76	0,0000
Presença de anexos domiciliares**	39	37,50	11	12,22	4,30	2,04-9,07	0,0001
Galinheiro no peridomicílio	24	23,08	11	12,22	2,15	1,00-4,63	0,0499
Chiqueiro no peridomicílio	13	12,50	6	6,67	2,00	0,72-5,50	0,1728
Canil no peridomicílio	16	15,38	4	4,44	3,90	1,25-12,16	0,0125
Presença de plantas frutíferas	47	45,19	26	28,89	2,02	1,11-3,68	0,0194
Horta no peridomicílio	25	24,04	12	13,33	2,05	0,97-4,33	0,0584
Presença de matéria orgânica no peridomicílio	43	41,35	28	31,11	1,56	0,86-2,82	0,1400
Cães no peridomicílio	37	35,58	39	43,33	0,72	0,40-1,28	0,2697
Gatos no peridomicílio	5	4,81	5	5,56	0,85	0,24-3,06	0,8143
Presença de outros animais no peridomicílio	83	79,80	70	77,78	1,12	0,56-2,25	0,7298

¹OR Bruto.

²O não foi tomado como população de referência.

*Presença de terrenos baldios, matas, plantações e/ou pastos a menos de 500 metros do domicílio

**galinheiro, chiqueiro, canil, abrigos de caprino/ovino, bovino/equino, barracão, paiol, tulha.

O combate aos animais sinantrópicos (uso de veneno borrifado, spray ou em pó no peridomicílio e/ou domicílio) e o uso de repelente corporal atuam como fator de risco para o desenvolvimento da LTA (OR=2,69 IC 95%=1,49-4,85 e OR=5,43 IC 95%=1,79-16,52 respectivamente) quando comparados aos que não combatem e não utilizam o repelente corporal, associações estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Dormir fora do quarto foi considerado um fator de risco, aumentando as chances de desenvolver a doença em 4,97 vezes (IC 95%=2,23-11,02 $p=0,0000$). A variável tabagismo foi presente em 16,34% dos casos e 17,87% dos controles. O álcool é consumido por 23,07% e 27,78% nos grupos caso e controle respectivamente, não houve associação estatisticamente significante em nenhuma variável ($p > 0,05$) (tabela 8).

Tabela 08 - Distribuição das variáveis dicotômicas relacionadas a hábitos ou práticas dos moradores, e análise univariada, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

Variáveis	Casos (n=104)		Controles (n=90)		OR ¹	IC 95%	p
	Sim ²	%	Sim	%			
Combate a animais sinantrópicos*	73	70,19	42	46,67	2,69	1,49-4,85	0,0009
Uso de repelente corporal	21	20,19	4	4,44	5,43	1,79-16,52	0,0011
Morador dorme fora do quarto	37	35,58	9	10,00	4,97	2,23-11,02	0,0000
Tabagismo	17	16,34	16	17,78	1,10	0,52-2,34	0,7913
Consumo de álcool	24	23,07	25	27,78	1,28	0,67-2,45	0,4523

¹OR Bruto

²O não foi tomado como população de referência.

*uso de veneno borrifado, spray ou em pó no peridomicílio e/ou domicílio.

Na tabela abaixo estão listadas as variáveis relacionadas ao conhecimento dos entrevistados sobre a LTA, 55,77% e 51,11% dos casos e controles já ouviram falar da doença respectivamente. Na forma de transmissão 50,96% dos casos e 33,33% dos controles sabem da forma de transmissão. Apenas 27,88% dos casos e 10% dos controles conhecem o flebotomíneo (inseto vetor da doença), 29,81% e 14,44% sabem da relação da doença com outros animais respectivamente. Sobre a prevenção, 37,50% dos casos e 21,11% dos controles relataram saber.

As variáveis relacionadas ao conhecimento da leishmaniose tegumentar americana, segundo o conhecimento do flebotomíneo (inseto vetor da doença) (OR=3,48 IC 95%=1,54-7,83), a relação da doença com outros animais (OR=2,51 IC95%=1,22-5,18) e saber sobre a prevenção (OR=2,24 IC95%=1,17-4,26) aparecem como associações de risco para o desenvolvimento da doença, associações estatisticamente significantes (p<0,05) (tabela 9).

Tabela 09 - Distribuição das variáveis dicotômicas relacionadas ao conhecimento dos entrevistados sobre a LTA e análise univariada das variáveis dicotômicas relacionadas ao conhecimento dos entrevistados sobre a LTA, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

Variáveis	Casos (n=104)		Controles (n=90)		OR ¹	IC95%	p
	Sim ²	%	Sim	%			
Já ouviu falar da LTA	58	55,77	46	51,11	1,20	0,68-2,12	0,5292
Sabe da forma de transmissão	49	50,96	33	36,66	1,53	0,86-2,73	0,1418
Conhece o mosquito flebotomíneo	29	27,88	9	10,00	3,48	1,54-7,83	0,0017
Sabe da relação com outros animais	31	29,81	13	14,44	2,51	1,22-5,18	0,0108
Sabe sobre a prevenção	39	37,50	19	21,11	2,24	1,17-4,26	0,0129

¹OR Bruto.

²O não foi tomado como população de referência.

Foi realizada a análise de regressão logística binária no presente estudo e obteve um modelo final composto por dez variáveis estatisticamente significativas (idade, escolaridade, renda familiar, atividades de lazer relacionadas à zona rural, presença de terrenos baldios, matas, matos e plantações a menos de 500 metros do domicílio, presença de anexos domiciliares, uso de repelente corporal, dormir fora do quarto, conhecer o flebotomíneo e saber da forma de prevenção da LTA), no nível de significância de 0,05. Esse modelo teve o poder de explicação de 80,4%. Com isso, tornou-se possível analisar o peso das variáveis de forma conjunta, na tentativa de recriar a realidade (tabela 10).

Tabela 10 – Modelo final de regressão logística no nível de significância de 0,05 com (OR = “Odds ratio”) bruto e ajustado, intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

Variáveis		OR bruto	OR ajustado	p	IC 95%
Idade	≥ 60 anos	1	1	-	-
	0-29 anos	0,87	0,80	0,769	0,18-3,50
	30-59 anos	0,52	0,27	0,009	0,10-0,71
Escolaridade	Analfabeto	10,09	19,34	0,000	4,24-88,22
	Fundamental	2,91	5,01	0,004	1,65-15,20
	Médio/Superior	1	1	-	-
Renda Familiar (Salário mínimo)	0 a 1	3,42	2,11	0,317	0,49-9,13
	>1 a 3	4,48	3,70	0,048	1,01-13,00
	>3	1	1	-	-
Hábitos Pessoais	Atividades de lazer relacionadas à zona rural*	4,47	5,29	0,000	2,15-13,00
Ambiente peridomiciliar	Presença de vegetação a menos de 500 metros do domicílio**	6,92	3,45	0,046	1,02-11,65
	Presença de anexos domiciliares***	4,30	5,06	0,002	1,81-14,12
Práticas domiciliares	Uso de repelente corporal	5,43	4,18	0,063	0,93-18,89
	Dormir fora do quarto	4,97	3,33	0,022	1,18-9,35
Conhecimento sobre a LTA	Conhece o flebotômico	3,48	4,87	0,009	1,50-15,91
	Saber sobre a prevenção da LTA	2,24	3,20	0,028	1,13-9,03

* pesca, pesque-pague, churrasco em beira de rio e visitas à zona rural. As frequências das visitas mais relatadas foram semanais e mensais (16,66% e 15,55%) entre os casos e as mensais (7,77%) entre os controles.

** presença de terrenos baldios, matas, plantações e/ou pastos a menos de 500 metros do domicílio

***galinheiro, chiqueiro, canil, abrigos de caprino/ovino, bovino/equino, barracão, paiol, tulha.

Os indivíduos com a faixa etária de 30 a 59 anos possuem menor risco de desenvolver a LTA quando comparados com os indivíduos com ≥ 60 anos (OR ajustado=0,52 IC 95%=0,10-0,71). Em relação à escolaridade, os analfabetos, apresentam um risco 19,34 vezes maior de contrair a LTA (IC 95%=4,24-88,22) quando comparado aos indivíduos que possuem o ensino médio e/ou superior, já os que tem o ensino fundamental possuem 5,01 mais chances (IC 95% = 1,65-15,20). Quanto a renda, nota-se que os recebem de >1 a 3 salários mínimos apresentam um risco 4,48 vezes maior do que aqueles que recebem mais três salários mínimos (IC 95%=1,01-13,00). As atividades de lazer relacionadas à zona rural destacam-se como fatores de risco para o desenvolvimento da doença com *Odds Ratio* ajustado de 5,29. As pessoas que relataram possuir a presença de matos (terrenos baldios, matas, plantações e/ou pastos) a menos de 500 metros do domicílio tem 3,45 mais chances de contrair a doença quando comparados aos que não possuem (IC 95%=1,02-11,65). A presença de anexos domiciliares também atuou como fator de risco (OR ajustado=4,30 e IC 95%=1,81-

14,12). Os indivíduos que dormem fora do quarto possuem um risco 4,97 vezes maior do que os que dormem no quarto (IC 95%= 1,18-9,35). Em relação ao conhecimento da LTA: conhecer o flebotomíneo (inseto vetor da doença) e saber sobre a prevenção da doença atuaram como fator de risco no desenvolvimento da LTA, aumentando em 3,48 e 2,24 vezes as chances (IC 95%= 1,50-15,91 e 1,13-9,03) respectivamente.

4.2 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS CÃES

Foram coletadas 34 amostras sanguíneas de cães dos indivíduos que tiveram a doença (casos) e 47 amostras dos indivíduos controles em zonas urbanas e rurais do município de Bandeirantes-Paraná. Em relação ao sexo dos cães, no grupo dos casos predominaram as fêmeas com 52,94%, já entre os controles os machos computaram 51,06%. A zona de moradia predominante em ambos os grupos foi a urbana com 73,53% e 80,85% respectivamente. A idade do cão que se destacou também em ambos os grupos foi de 1 a 5 anos (76,47% e 48,94%). A grande maioria dos indivíduos relataram possuir cães sem raça definida (SRD) (85,29% casos e 74,47% controles) e cão de médio porte foi o mais citado com 50% e 44,68% respectivamente (tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição das variáveis sexo, zona de moradia, idade, raça e porte nos grupos cães caso e cães controle. Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

		Cães Casos (n=34)		Cães Controles (n=47)		Total (n=81)	
Variáveis		N	%	N	%	N	%
Sexo	Macho	16	47,06	24	51,06	40	49,38
	Fêmea	18	52,94	23	48,94	41	50,62
Zona de moradia	Urbana	25	73,53	38	80,85	63	77,78
	Rural	10	29,41	9	19,15	19	23,46
Idade	1 a 5 anos	26	76,47	23	48,94	49	60,49
	6 a 10 anos	7	20,59	19	40,43	26	32,10
	>10 anos	1	2,94	5	10,64	6	7,41
Raça	Sem Raça Definida (SRD)	29	85,29	35	74,47	64	79,01
	Com Raça	5	14,71	12	25,53	17	20,99
Porte	Pequeno	9	26,47	16	34,04	25	30,86
	Médio	17	50,00	21	44,68	38	46,91
	Grande	8	23,53	10	21,28	18	22,22

Para a pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania* spp. foi realizada a técnica de imunofluorescência indireta (IFI) utilizando lâminas contendo formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, conjugado anti-IgG de cão (Sigma Chemical®, United State) e controle positivo de animais naturalmente infectados, analisados previamente. A amostra somente foi considerada positiva quando reagiu para um título ≥ 40 (OLIVEIRA, et al., 2008).

Os exames sorológicos realizados nos cães do estudo demonstraram que dentre os cães da amostra dos casos 38,23% foram reagentes e dos controles apenas 2,12%. Os cães dos casos possuem 28,47 vezes mais chance de contrair a LTA quando comparados com os cães dos controles, associação estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) (tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição das variáveis relacionada ao exame sorológico da Reação de imunofluorescência Indireta (RIFI) nos cães dos casos e controles e a análise univariada, bem como razão de chances (OR = “Odds ratio”), intervalo de confiança (IC) e probabilidade (p). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

		Cães dos Casos (n=34)		Cães dos Controles (n=47)		Total (n=81)		OR ¹	IC 95%	p
Variáveis		N	%	N	%	N	%			
RIFI	Positiva	13	38,23	1	2,12	14	17,28	28,47	3,49-232,17	0,0000
	Negativa (ref)	21	61,76	46	97,87	67	82,71	1	1	1,0000

¹OR Bruto

4.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS CASOS QUE EVOLUÍRAM A ÓBITO

Foram investigados todos os óbitos ocorridos com os indivíduos que tiveram a LTA no período do estudo (2007 a 2013). No total, ocorreram 15 óbitos em 133 casos notificados no período (11,27%), porém foram investigados 14 óbitos, pois uma família não foi localizada por mudança de endereço. Do total de óbitos investigados, dois ocorreram em 2009 (14,28%), um em 2010 (7,14%), dois em 2011 (14,28%), quatro em 2012 (28,57%), dois em 2013(14,28%) e três em 2014 (21,42%) (figura 16).

Figura 16 - Número de óbitos de pacientes que tiveram LTA por período (ano). Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

Também foram calculadas as taxas de mortalidade por 1000 habitantes no período do estudo. A taxa de mortalidade mais alta foi observada no ano de 2012 com 1,2/1000 habitantes, seguida 0,09/1000 habitantes no ano de 2014 (figura 17).

Figura 17 - Taxa de Mortalidade entre os indivíduos participantes do estudo por 1000 habitantes e por período (ano). Bandeirantes-Paraná, 2009-2014.

Pode-se observar na figura 18 uma grande predominância do sexo feminino entre os óbitos analisados (93%).

Figura 18 - Proporção de pacientes que foram a óbito segundo a variável sexo. Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

Nas variáveis socioeconômicas destacam-se a cor branca e analfabetismo com 57,14%, a ocupação/profissão do lar (sem remuneração) com 64,29%, seguida por aposentado (28,57%) e renda familiar de 1 a 3 salários mínimos (78,57%) (tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição das variáveis socioeconômicas nos óbitos, segundo cor/raça, escolaridade, profissão/ocupação e renda familiar. Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

Óbitos (n=14)			
Variáveis		N	%
Cor/Raça	Branca	8	57,14
	Não branca	6	42,86
Escolaridade	Analfabeto	8	57,14
	Ensino fundamental incompleto	6	42,86
Ocupação/profissão	Do lar (não remunerada)	9	64,29
	Aposentado	4	28,57
	Encostado	1	7,14
Renda Familiar (em salários mínimos)	< 1	3	21,43
	1 a 3	11	78,57

Quase todos os óbitos ocorreram em pacientes com mais de 50 anos com exceção de um paciente do sexo masculino que possuía 48 anos quando foi a óbito (7,14%). As demais pacientes, todas mulheres, foram a óbito com idade superior a 50 anos. Destaca-se a idade igual ou acima de 70 anos, nas quais ocorreram 50% dos óbitos investigados (figura 19).

Figura 19 - Proporção de pacientes que foram a óbito segundo a variável idade (anos) e sexo. Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

Em relação a zona de moradia nota-se que a zona urbana é mais abundante com 78,57% e a rural com 21,43%. O tempo de moradia na casa mais relatado foi por mais de 20 anos (50%), seguido por 11 a 20 anos (28,57%) e 1 a 10 anos (21,43%) (Tabela 14).

Tabela 14- Distribuição das variáveis zona de moradia e tempo de moradia nos grupos caso e controle. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

		Óbitos (n=14)	
Variáveis		N	%
Zona de Moradia	Urbana	11	78,57
	Rural	3	21,43
Tempo de Moradia	1 a 10 anos	3	21,43
	11 a 20 anos	4	28,57
	> 20 anos	7	50,00

Quanto ao tabagismo e consumo de álcool pode ser observado que 35,71% relatam fumar contra 64,29% dos não fumantes. O uso de bebida alcoólica foi citado por 14,29% dos investigados (tabela 15).

Tabela 15- Distribuição das variáveis tabagismo e consumo de álcool nos óbitos. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

		Óbitos (n=14)	
Variáveis		N	%
Tabagismo	Sim	5	35,71
	Não	9	64,29
Álcool	Sim	2	14,29
	Não	12	85,71
Total		14	100,00

Na tabela 16 estão distribuídas as variáveis relacionadas a atividade de lazer. Visitas à zona rural foi predominante com 42,85%, seguida por pesca (21,42%), pesque-pague e pesque-pague e visitas à zona rural (14,28%) e por último pesca e visitas à zona rural (7,4%).

Tabela 16 - Distribuição das variáveis relacionadas a Atividades de lazer entre os óbitos segundo pesca, pesque-pague, visitas à zona rural. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Óbitos (n=14)			
Variáveis		N	%
Atividade de Lazer	Pesca	3	21,42
	Pesque-pague	2	14,28
	Visitas à zona rural	6	42,85
	Pesca + Visitas à zona rural	1	7,14
	Pesque-pague + Visitas à zona rural	2	14,28
Total		14	100,00

A caracterização da residência e as condições de moradia foram analisadas por poder influenciar no desenvolvimento da doença. Observa-se que 78,57% dos pacientes possuíam a casa própria e com material de alvenaria com reboco, seguida por material de madeira (14,29%) e misto (madeira e alvenaria) com 14,29%. Em relação ao telhado da casa, 85,71% relataram possuir telhado de barro e 14,29% amianto. Quanto ao forro 35,71% possuíam laje, 21,43% forro de madeira, 14,29% forro de PVC, 14,29% misto (laje e madeira) e 14,29% relataram que a casa não tinha forro. Quanto à presença de frestas na casa, 71,43% relataram não possuir frestas. O piso de alvenaria foi mencionado por 92,86%, o abastecimento e água por rede foi relatado por 78,57%, presença de saneamento básico (71,43%), ter mais de 5 cômodos na casa (71,43%) e quanto ao número de moradores teve um empate com 50% para mais de dois moradores e 50% para menos de dois moradores (tabela 17).

Tabela 17 - Distribuição das variáveis relacionadas à caracterização da residência nos óbitos segundo condição da casa, material da casa, telhado, forro, frestas na casa, piso, abastecimento de água, rede de esgoto, número de cômodos e número de moradores. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Óbitos (n=14)			
Variáveis		N	%
Condição da Casa	Própria	11	78,57
	Cedida	3	21,43
Material da Casa	Alvenaria com reboco	11	78,57
	Madeira	2	14,29
	Misto (alvenaria + madeira)	2	14,29
Telhado	Telha de barro	12	85,71
	Amianto	2	14,29
Forro	Laje	5	35,71
	Madeira	3	21,43
	PVC	2	14,29
	Misto (laje + madeira)	2	14,29
	Sem forro	2	14,29
Frestas na casa	SIM	4	28,57
	NÃO	10	71,43
Piso	Alvenaria	13	92,86
	Madeira	1	7,14
Abastecimento de água	Mina	1	7,14
	Poço caseiro	2	14,29
	Rede	11	78,57
Rede de Esgoto	Saneamento básico	10	71,43
	Fossa no quintal	3	21,43
	Fossa no curso d'água	1	7,14
Número de cômodos	≤ 5	4	28,57
	> 5	10	71,43
Número de moradores	≤ 2	7	50,00
	> 2	7	50,00
Total		14	100,00

As características do peridomicílio no ambiente foram analisadas por colaborarem ativamente para o desenvolvimento da doença, principalmente em relação ao acúmulo de matéria orgânica no solo e presença de matos e matas, facilitando a procriação dos vetores.

A presença de terrenos baldios, matos e matas ao lado da residência foi relatado por 71,42% dos entrevistados. Em relação aos anexos domiciliares 78,57% relataram não possuir, entre os que possui (21,43%), 14,29% possuem galinheiro, chiqueiro, barracão, paiol e tulha. Ter animais domésticos foi relatado por 92,86%, sendo que 57,14% possuem cão e 35,71% possuem o cão e outros animais, tais como felinos, suínos, aves e bovinos. O pomar no peridomicílio foi relato por 50% e horta por 42,86%. Quanto a presença de matéria orgânica acumulada no peridomicílio foi relatado por 64,29% e 78,57% destinam o lixo para a coleta pública. Apenas 7,14% faziam o uso de repelente corporal (tabela 18).

Tabela 18 - Distribuição das variáveis relacionadas às características do ambiente no peridomicílio entre os óbitos segundo a presença de terrenos vizinhos, presença de anexos domiciliares, presença de animais, pomar, horta, matéria orgânica no peridomicílio, destino do lixo e uso de repelente. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Óbitos (n=14)			
	Variáveis	N	%
Presença de terrenos vizinhos	Não	2	14,29
	Pasto ao lado	1	7,14
	Brejo ao lado	1	7,14
	Terreno baldio	5	35,71
	Matos ou matas	5	35,71
Presença de Anexos Domiciliares*	Sim	3	21,43
	Não	11	78,57
Quais Anexos Domiciliares	Não	11	78,57
	Galinheiro	1	7,14
	Galinheiro + chiqueiro+ barracão+paiol/tulha	2	14,29
Presença de Animais	Sim	13	92,86
	Não	1	7,14
Quais Animais	Cães	8	57,14
	Cães + outros animais**	5	35,71
Presença de pomar	Sim	7	50,00
	Não	7	50,00
Presença de horta	Sim	6	42,86
	Não	8	57,14
Matéria orgânica no peridomicílio	Sim	9	64,29
	Não	5	35,71
Destino do lixo	Coleta pública	11	78,57
	Enterrado	1	7,14
	Exposto ao céu aberto	1	7,14
	Incineração	1	7,14
Uso de repelente	Sim	1	7,14
	Não	13	92,86
Total		14	100,00

*galinheiro, chiqueiro, canil, abrigo de caprino/ovino, abrigo bovino/equino, barracão, paiol, tuia.

**felinos, suínos, aves e bovinos

Todos os casos de leishmaniose tegumentar americana confirmados são notificados para a Secretaria Municipal de Saúde de Bandeirantes – Paraná e são levantadas variáveis clínicas e epidemiológicas dos pacientes. Em relação à classificação dos casos 85,71% foram classificados como casos novos e 14,29% recidiva, ou seja, tiveram a doença mais de uma vez. Cem por cento tiveram a forma cutânea, foram diagnosticados pelo exame laboratorial Parasitológico direto e utilizaram o antimonial pentavalente injetável para o tratamento medicamentoso da doença. Quanto a presença de lesão, 42,86% tinham quando foram a óbito e 92,86% tinham mais de uma lesão, 64,29% tinham as suas lesões já cicatrizadas quando morreram. A zona urbana foi relatada por 57,14% como local provável de infecção, e rural por 42,85% enquanto que o local mais provável da infecção foi dentro da própria casa (71,43%). Quanto ao conhecimento sobre a LTA, 92,87% relataram não saber nada sobre a doença (tabela 19).

Tabela 19 - Distribuição das variáveis clínicas e epidemiológicas da LTA segundo classificação do caso, forma clínica, forma de diagnóstico, droga utilizada, presença de lesão, tipo de lesão, presença de cicatriz, zona provável de infecção, local provável da infecção, conhecimento sobre a LTA nos óbitos. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Óbitos (n=14)			
Variáveis		N	%
Classificação do Caso	Caso novo	12	85,71
	Recidiva	2	14,29
Forma Clínica	Cutânea	14	100,00
	Outras	0	0,00
Forma de Diagnóstico	Parasitológico direto	14	100,00
	Outros	0	0,00
Droga Utilizada	Antimonial pentavalente	14	100,00
	Outras	0	0,00
Presença de lesão	Sim	6	42,86
	Não	8	57,14
Tipo de lesão	Única	1	7,14
	Múltiplas	13	92,86
Presença de cicatriz	Sim	9	64,29
	Não	5	35,71
Zona provável de infecção	Zona rural	6	42,86
	Zona urbana	8	57,14
Local provável da Infecção	Dentro da própria casa	10	71,43
	Peridomicílio da própria casa	2	14,29
	Longe de sua residência	2	14,29
Conhecimento sobre a LTA	Sim	1	7,14
	Não	13	92,86
Total		14	100,00

As causas dos óbitos foram parada cardiorrespiratória (43%) e Infarto Agudo do Miocárdio (29%), seguida por embolia pulmonar, anasarca (edema generalizado), atropelamento e suicídio, todos com 7% (figura 20).

Figura 20 - Proporção de pacientes segundo a causa do óbito. Bandeirantes-Paraná, 2007-2014.

5. DISCUSSÃO

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS CASOS E CONTROLES

O presente trabalho foi desenvolvido em área endêmica para Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) onde foram estudados os fatores potencialmente associados à sua transmissão. Foi utilizado o desenho de estudo caso-controle não pareado. Foram incluídos todos os casos notificados de LTA no período de 2007 a 2013 no município de Bandeirantes mais os óbitos, tanto em área urbana como rural e foi sorteado um controle para cada caso ainda residente na população em zona urbana e rural, possibilitando a adequada avaliação das associações entre as variáveis estudadas.

De um modo geral pode-se observar na pesquisa, que nas variáveis socioeconômicas, predomina o sexo feminino em ambos os grupos e a faixa etária ≥ 60 anos apenas nos casos. Os indivíduos não alfabetizados e aposentados apresentam maior risco de desenvolver a LTA quando comparados com os alfabetizados e os não aposentados. A renda familiar > 3 salários mínimos mostraram-se como fator de proteção em relação aos que recebem renda inferior. A variável atividade de lazer relacionada à zona rural aumenta as chances do desenvolvimento da LTA quando comparada à chance dos que não praticam. Em relação às variáveis relacionadas à caracterização da residência, casas com paredes rebocadas, presença de abastecimento de água por rede, coleta pública do lixo e rede de esgoto mostram-se como fatores de proteção para o desenvolvimento da doença. Quanto ao ambiente peridomiciliar, a variável: presença de terrenos baldios, matos, matas, plantações e/ou pastos a menos de 500 metros do domicílio atua como fator de risco para a LTA, assim como a presença de anexos (barracão, paiol, tulha, galinheiro, chiqueiro, canil e abrigos de outros animais), galinheiro, canil e plantas frutíferas. A presença destas condições apresentou associações estatisticamente significantes para o aparecimento da LTA em relação a ausência delas no peridomicílio. Alguns hábitos da população de estudo, tais como, combate aos animais sinantrópicos, uso de repelente corporal e dormir fora do quarto mostraram-se como fato de risco para a LTA, assim como conhecer o mosquito flebotomíneo, saber da relação da doença com outros animais e conhecer sobre a prevenção da doença.

Para as variáveis demográficas e socioeconômicas foram analisados como possíveis fatores de risco: sexo, idade, cor/raça, escolaridade, ocupação/profissão e renda familiar, zona de moradia, tempo de moradia e religião.

O sexo feminino prevalece nos grupos casos e controles e no grupo dos casos todas as faixas etárias foram atingidas, desde lactentes, crianças, jovens, adultos e idosos, já no grupo dos controles as faixas etárias de zero a 19 anos não foram incluídas, pois não foram contempladas no sorteio. A média de idade entre os indivíduos do estudo foi de 54,06 anos e a mediana foi 55 anos. A faixa etária ≥ 60 anos foi predominante entre os casos e mostrou-se como fator de risco em relação às demais. Os idosos são mais susceptíveis, possivelmente, por apresentarem carência nutricional e déficit do sistema imunológico, o que facilita o desenvolvimento de doenças.

Os dados acima descritos em relação ao sexo e idade são também demonstrados em outros estudos realizados no Brasil. Entretanto, segundo o MINISTÉRIO DA SAÚDE (2007) embora a LTA ocorra em ambos os sexos e todas as faixas etárias, na média do país, predomina os maiores de 10 anos, representando 90% dos casos e o sexo masculino, 74%.

No Norte do Brasil no município de Rio Preto da Eva – Amazonas, os dados demonstrados foram discordantes com os da presente pesquisa, pois houve predomínio do sexo masculino (70%) e a faixa etária com maior frequência de casos (31,7%) foi de 11 a 20 anos (FIGUEIRA et al., 2014); em outro estudo também realizado no Norte do Brasil por OLIART-GUSMÁN et al. (2013) no município de Assis Brasil – Acre, também houve predomínio do sexo masculino com 63% e a média de idade foi de 20,2 anos e a mediana de 16,5; a idade mínima foi de 2 meses e a máxima, de 86 anos; resultados semelhantes foram encontrados em Montes Claros – Minas Gerais em estudo realizado por VIANA et al. (2012) com 63,45% de homens notificados com LTA, sendo que a idade dos pacientes variou entre um e 90 anos (média= 37,6 anos). A faixa etária predominante da população infectada foi a de 35 a 49 anos (22,65%).

A média e mediana de idade encontradas por ARAÚJO (2014), que objetivou em seu estudo, determinar os fatores de risco associados a Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Timbaúba, Pernambuco, com um estudo de caso-controle, também divergem das encontradas no presente estudo. Em relação às variáveis estudadas, a distribuição por idade apresentou uma maior concentração de casos na faixa adulta ativa (19 a 60 anos), enquanto que a faixa de crianças e jovens (0 a 18 anos) e idosos (>60) apresentam-se com menor número de casos. Assim, foi observado uma média de idade para os casos de 35,29 anos.

No município de Açailândia – Maranhão no Nordeste do Brasil, a ocorrência de LTA em homens foi de 90,6% e a faixa etária mais acometida pela doença (76,6%) estava entre 20

a 45 anos (SOUSA et al., 2013). PEDROSA (2007) aponta em seu estudo que 64,3% dos casos eram do sexo masculino e em relação à idade, apesar de maior frequência na faixa etária de 20 a 49 anos, chamou a atenção a elevada ocorrência, 15,3% na faixa de um a nove anos e 30,5% na de 10 a 19 anos.

Na região noroeste do estado do Paraná, CURTI et al. (2009) mostram que o percentual de pacientes do sexo masculino era de 72,6% e quanto à faixa etária, 44,6% dos homens e 33% das mulheres tinham idade entre 30 e 49 anos. Em outro estudo também realizado no noroeste do Paraná por LEATTE et al. (2014) demonstram que 83,65% dos investigados eram homens, porém em relação à faixa etária, o estudo apresenta resultados semelhantes aos da presente pesquisa, sendo que a faixa etária mais atingida foi a de ≥ 50 , com 116 (38,93%) pacientes de ambos os sexos. Em um estudo realizado por MIRANDA et al. (2011) é demonstrado que ambos os sexos foram atingidos em igual proporção.

Diferentemente do presente estudo, onde houve uma predominância das mulheres, ARAÚJO (2014) observou que para a variável gênero, os indivíduos do sexo masculino têm uma maior chance de adquirir LTA apresentando uma OR de 5,85 e com $p < 0,001$.

A predominância de mulheres e idosos no presente estudo sugere uma mudança no padrão de ocorrência da LTA no município de Bandeirantes-Paraná, afetando principalmente mulheres de idades variadas na área domiciliar e peridomiciliar, indicando que possivelmente nesses locais está sendo criado um ambiente favorável para a atração dos flebotomíneos e transmissão da doença (CRUZ, 2010).

Alguns fatores podem ter contribuído para a mudança no perfil epidemiológico da LTA na região, entre eles a deterioração do meio ambiente, o aprofundamento das iniquidades e desigualdades sociais, configuram-se entre as mais importantes. A exploração do turismo sem as medidas de prevenção devidas, além da migração de populações suscetíveis para regiões em focos ativos da LTA, são variáveis que potencializam o risco de transmissão em uma região (DEJEUX, 2004).

Estas características sugerem uma complexidade nas formas de transmissão da LTA nas regiões norte e noroeste do estado do Paraná e indicam a necessidade de atenção para as formas de detecção e de controle da doença (CURTI et al., 2007). As estratégias para o controle devem ser específicas, visando a necessidade de se considerar o padrão epidemiológico regional e o comportamento da transmissão em cada local (NASSER et al., 2009).

BORGES et al. (2008), em estudo caso-controle realizado em Belo Horizonte - MG com intuito de analisar os fatores de risco envolvidos com o desenvolvimento da Leishmaniose Visceral (LV) em 2006, demonstrou que a doença foi mais frequente em homens (62,2%), sendo estimado que este sexo tenha 2,57 vezes mais chance de contrair LV que a mulher ($p < 0,001$). Esta disparidade entre gêneros ainda permanece sem explicação científica, mas provavelmente a maior exposição masculina acontece pelo mais frequente trânsito do trabalho para casa em horários que coincidem com os de alimentação do flebótomo.

Em relação à variável cor/raça a não branca (preta, parda e amarela) houve o predomínio de indivíduos com a raça branca (64,42% entre os casos e 68,89% controles). Variável discordante com o estudo de Viana et al. (2012) mostrando que em relação à cor da pele, 48,88% eram pardos, 17,94% brancos e 3,81% negros. Dados que estão de acordo com os estudos de NAME et al. (2005) e SAMPAIO et al. (2009).

A variável escolaridade demonstrou que uma pessoa que nunca frequentou uma escola, ou que se classifica como analfabeto, tem 10,09 vezes mais chance de desenvolver a LTA do que um indivíduo alfabetizado ($IC_{95\%} = 3,84-26,53$). BORGES (2006) também mostra em seu estudo que os indivíduos analfabetos possuem oito vezes mais chance de serem acometidos pela LV do que um indivíduo alfabetizado.

Esta associação pode ser explicada pela maioria dos analfabetos estar entre a população de baixo poder aquisitivo, que também é a que mais sofre com a doença, segundo BEVILACQUA et al. (2001). A educação em saúde, praticada atualmente, em diversos momentos durante a formação estudantil traz consigo forte potencial de controle epidemiológico, com isso, a limitação gerada pela ausência ou baixa escolaridade parece se refletir na também ausente ou minimizada prática preventiva (BORGES et al., 2008).

Já os indivíduos que possuem o ensino médio ou completo têm menor chance de aquisição da LTA quando comparado com os que não possuem. Resultado semelhante pode ser observado no estudo de PEDROSA (2007) onde observou menor chance de aquisição da LTA para o grupo de indivíduos com mais de quatro anos de estudo, assim a melhoria do nível de escolaridade e condições de vida poderia reduzir em até 70% o número de casos da doença.

Quanto ao poder econômico, ou seja, a renda familiar em salários mínimos pode-se observar no presente estudo que os indivíduos que recebem menos de três salários mínimos, possuem maior risco de contrair a LTA quando comparado com os indivíduos que recebem

mais de um salário mínimo. Em contrapartida os que recebem mais de três salários possuem menos chance de desenvolver a LTA. Dados que estão de acordo com os de BORGES et al. (2008) mostrando em seu estudo realizado com casos e controles que os indivíduos que recebem menos de um salário mínimo têm 2,06 vezes mais chance de desenvolver a LV ($p=0,011$), quando comparados com as pessoas com renda equivalente ou superior à citada.

A explicação mais provável para a relação entre poder econômico e o desenvolvimento da doença, é que a população de baixa renda residente, principalmente, em periferias das cidades, é a que sente maior impacto da incidência de doenças transmissíveis em virtude da falta de acesso a condições sanitárias desejáveis, e convivem estreitamente com animais e entulhos (BORGES et al., 2008).

Achados divergentes do presente estudo são mostrados por PEDROSA (2007) que realizou, estudo com casos e controles para LTA no estado de Alagoas – Brasil, no qual mostra que para a faixa de renda mais elevada o que equivaleria a uma melhor condição social, observou-se maior risco de aquisição de LTA, mesmo ajustando a renda aos demais fatores, a associação ainda permaneceu, não ficando claro qual é o mecanismo que media essa associação.

A ocupação/profissão foi analisada e nota-se que os aposentados possuem 2,35 vezes mais risco de desenvolver a LTA no município de Bandeirantes-Paraná (IC 95%=1,25-4,41). Normalmente os aposentados encontram-se na faixa etária com mais de 60 anos, que além de ser mais susceptível por carência nutricional e déficit do sistema imunológico, o que facilita o desenvolvimento de doenças, os indivíduos apresentam o tempo livre para exercerem atividades de lazer, muitos destes, frequentam e visitam áreas rurais se expondo ao vetor da LTA.

Ao avaliar a profissão ou ocupação e verificar com a correspondência do desenvolvimento da doença, foi demonstrado que 26,7% dos acometidos por LV declararam não exercer nenhuma atividade remunerada e 15,84% estavam desempregados. O desemprego vigente nesta faixa populacional favorece o aumento do número de indivíduos sem qualquer atividade rentável, o que parece refletir no baixo poder aquisitivo e no precário nível de escolaridade, potencializando as condições de avanço da LV em Belo Horizonte (BORGES, 2006).

A zona de moradia e tempo de moradia também foram avaliados no presente estudo e pode-se notar que embora a maioria dos casos e controles resida na zona urbana (79,80 e

88,89% respectivamente). E quanto ao tempo de moradia, não houve nenhuma associação estatística.

Resultados da zona de moradia condizem com os de RIBEIRO et al. (2014), onde percebe-se maior prevalência de casos de Leishmaniose na zona urbana, podendo estar relacionada ao amplo aumento demográfico e ao decorrente do processo de desmatamento em áreas próximas a grandes cidades. CURTI et al. (2009) também observou que o maior número de casos de LTA ocorreu entre indivíduos que residiam em área urbana.

Já em relação ao tempo de moradia segundo BORGES (2006) pelas análises de regressão logística realizadas em seu estudo foi possível estimar que pessoas que moram a menos ou equivalente a cinco meses no atual domicílio, tem 1,91 vezes mais chance de serem acometidas pela LV que aquelas com moradia superior a este tempo (IC 95% 1,06-3,40%). Esta relação pode ser atribuída à modificação recente do local em que se instalou a moradia, da falta ou ainda inadequada estrutura habitacional e da permanência de características rurais.

Em contrapartida, MORENO (2002) não encontrou associação entre o tempo de residência e a doença, porém a autora admite que tal relação é possível em outras localidades.

Diferentemente do presente estudo, ANDRADE et al. (2012) ao analisar as condições de moradia dos pacientes, evidencia que a o maior número dos casos notificados está em área rural, área que tem destaque no cenário epidemiológico da doença, pois concentra inúmeros fatores de risco, o que sugere haver grande interação dos participantes da cadeia epidemiológica.

No ambiente rural os homens buscam na mata e/ou em seu entorno a sobrevivência, seja caçando animais, trabalhando na agricultura, tirando madeira para construção de suas próprias moradias; ou as mulheres nos afazeres domésticos como na lavagem de roupas nos rios e até as crianças em suas atividades de lazer ou acompanhando seus pais (ANDRADE et al., 2012).

Os indivíduos que relataram trabalhar em zona rural possuem mais risco de contrair a LTA quando comparados com os que trabalham na zona urbana e o horário de trabalho diurno aparece como fator de risco para o desenvolvimento da doença, porém ambas variáveis sem associações estatisticamente significativas.

Os resultados do local de trabalho em zona rural são mostrados no trabalho de PEDROSA (2007), demonstrando que os indivíduos que possuem atividades laborais em zona rural possuem 6,50 mais chances de desenvolver a doença quando comparados com os que trabalham em zona urbana (IC=1,46-28,80). Dados também coincidentes com os de ARAÚJO (2014), que observou uma maior chance de aquisição de LTA em indivíduos com atividade

laboral exercida em área rural. Demonstrando que a associação da LTA e a atividade econômica, em Timbaúba/PE apresenta duas vezes mais de chance de adoecer por leishmaniose tegumentar quando se trabalha em área rural.

Na zona rural predominam as atividades relacionadas à agricultura, onde os trabalhadores encontram-se constantemente em contato com áreas de matas. Em área próxima à do presente estudo, FORDELLONE-CRUZ (2008) identificou na zona rural o predomínio de atividades ligadas à agricultura, pecuária, inclusive atividades como trabalhadores volantes, e sempre a população está em contato com áreas de matas.

Como já relatado por ANDRADE et al. (2012) a área rural tem destaque no cenário da leishmaniose, pois apresenta fatores de risco e facilita o contato do homem com o vetor da doença.

Quanto às atividades de lazer relacionadas à zona rural, tais como pesca, pesque-pague, churrasco em beira de rio e visitas à zona rural aparecem como fator de risco para o desenvolvimento da doença. Ao praticarem essas atividades de lazer, os indivíduos entram em contato direto com o cenário epidemiológico da doença, onde existem umidade, presença de matéria orgânica, vegetações, matas, animais silvestres e domésticos, gerando condições que facilitam a formação de criadouros dos flebotomíneos que são os transmissores de *Leishmania*.

PEDROSA (2007) demonstra em sua pesquisa que ter atividade de lazer elevou a chance de adquirir LTA, em mais de cinco vezes. Dentre as atividades de lazer, o hábito de caçar estava relacionado a uma maior chance de adquirir LTA com OR= 6,0 (IC 95%=1,34-26,80).

Já o hábito de pescar caracterizou-se como fator de proteção no estudo de PEDROSA (2007), com associação estatisticamente significativa, contrário do esperado, considerando que a permanência fora do domicílio, deveria aumentar as chances do indivíduo desenvolver a LTA.

A seguir serão discutidas todas as variáveis relacionadas à caracterização da residência, devido ao grande potencial dessas variáveis na contribuição do desenvolvimento da LTA.

As variáveis, casa de alvenaria com reboco, abastecimento de água por rede, coleta pública do lixo e rede de esgoto mostram-se como fator de proteção para o desenvolvimento da doença, com associação estatística significativa ($p < 0,05$). Já a presença de frestas na casa atuou como fator de risco para o desenvolvimento da doença.

Para PEDROSA (2007) em relação aos fatores relacionados à unidade domiciliar, existe uma associação estatisticamente significativa para material da parede da casa não durável, sugerido que precárias condições de moradia aumentam a chance da aquisição da LTA. Este achado pode ser entendido de duas maneiras, como uma medida das condições sociais ou como uma situação facilitadora de acesso do transmissor ao interior da casa pelas frestas presentes nas paredes. Informação que pode ser comparada ao do presente estudo em relação à presença de frestas nas casas, que aponta um risco 2,15 vezes de desenvolver a LTA (IC 95%=1,12-4,09) em relação a ausência delas.

Achados coincidentes com o do presente estudo foram encontrados no estudo de BORGES (2006) onde foi estimado que residências com suas paredes rebocadas oferecem mais proteção aos seus moradores perante a LV do que um domicílio não rebocado (OR=0,39, IC95%=0,20-0,76). A proteção física dos moradores ao utilizarem reboco, dificultando a entrada do vetor no intradomicílio, pode explicar a associação encontrada neste estudo.

Conforme observado por ARAÚJO (2014), as variáveis material de revestimento da casa e densidade de moradores por dormitório não apresentaram valores estatisticamente significativos para associação com a LTA.

Em relação às variáveis relacionadas ao ambiente peridomiciliar. Destaca-se a presença de terrenos baldios, matas, plantações e/ou pastos a menos de 500 metros aumentando em 6,92 vezes o risco de desenvolver a LTA (IC 95%=2,86-16,76). Em estudo semelhante, PEDROSA (2007) demonstra que a presença de matas a menos de 200 metros da casa mostrou-se como fator de risco para a LTA (OR de 3,00, IC95%=1,27-7,05), refletindo a sua importância na transmissão relacionada com o criatório e a capacidade de dispersão do transmissor. Já SOSA-ESTANI et al. (2001) em seu estudo realizado na Argentina, não observaram associação estatisticamente significativa com LTA e presença de mato alto a menos de 200 metros da casa.

A associação positiva entre a presença de matos próxima ao peridomicílio provavelmente está relacionado à densidade relativa de vetores e hospedeiros sinantrópicos e silvestres. Neste ambiente os flebotomíneo tem a sobrevivência garantida pelo aumento da relação alimentar com o homem e os demais hospedeiros remanescentes, tornando possível a circulação da *Leishmania* entre a população humana e animais domésticos (GOMES et al., 1980). O que explica a maior frequência de cães reagentes entre aqueles da amostra dos casos (38,23%) comparado aos controles (2,12%).

A presença de anexos domiciliares (galinheiro, chiqueiro, canil, abrigo de caprino/ovino, abrigo de bovino/equino, barracão, paiol e tulha) também caracterizou um aumento no risco para o desenvolvimento da doença com *Odds Ratio* de 4,30 (IC 95%=2,04-9,07). SOSA-ESTANI et al. (2001) demonstram em seu estudo que a presença de animais domésticos mostrou incremento de risco para o desenvolvimento da LTA quando se encontraram equinos e suínos em número de igual ou superior a três. PEDROSA (2007) também demonstra em seu estudo que criação de animais dentro de casa aumenta o risco de adquirir a LTA. Tais resultados confirmam a importância de galinheiros, chiqueiros e outros anexos domiciliares sobre a epidemiologia da LTA, por terem poder atrativo quanto ao que se refere a abrigo e fonte alimentar para o vetor.

ARAÚJO (2014) demonstra em seu estudo que a ausência de criação de animais no domicílio e no peridomicílio diminui as chances dos indivíduos de se infectarem com agentes da leishmaniose tegumentar. Esses resultados indicam que uma menor concentração de animais no domicílio e no peridomicílio interfere no ciclo de vida dos insetos vetores, além da diminuição da exposição dos indivíduos as picadas dos flebotomíneos responsáveis pela transmissão da LTA. De forma contrária, a concentração de animais no domicílio e no peridomicílio pode aumentar cerca de três vezes a chance dos indivíduos adoecerem por leishmaniose tegumentar. A criação de animais poderia então atrair uma maior quantidade de flebótomos ao local.

Dormir fora do quarto tem uma chance de 4,97 vezes de contrair a doença quando comparado com quem dorme dentro do quarto (IC 95%=2,23-11,02). Achado este coincidente com o de SOSA-ESTANI et al. (2001), que também observaram risco no hábito de dormir fora do quarto. Hábito este que está ligado às elevadas temperaturas entre os meses de setembro e maio. Esses meses coincidem com as maiores frequências das três espécies de flebotomíneos implicadas como vetores de agentes de LTA, *Nyssomyia neivai*, *Nyssomyia whitmani* e *Pintomyia pessoai* em Bandeirantes – Paraná (CRUZ et al., 2013). Além disso, os flebotomíneos embora sejam capturados em sua maioria até 240 metros do ponto de soltura, podem voar até 940 metros (MORRISON et al., 1993; CASANOVA et al., 2005; GALATI et al., 2009).

As plantas frutíferas presentes no ambiente peridomiciliar atuaram como fator de risco para o desenvolvimento da LTA.

Para BORGES (2006) a presença de plantas no peridomicílio foi mais frequente em domicílios onde ocorreram casos humanos da doença (87,8% nos casos e 79,8% nos

controles) aumentando as chances destes moradores em 2,03 vezes (IC 95%=0,92-4,48), quando comparados com aqueles que não possuem plantas em seus quintais. As bananeiras e outras plantas frutíferas também estavam presentes na maioria das residências dos casos (43,2% e 66,7%, respectivamente), aumentando as chances de se ter LV em 2,19 e 2,24 vezes (IC 95%=1,24-3,84 e 1,28-3,89), respectivamente. O incremento no risco de ser acometido por LV, para indivíduos que tinham bananeiras em seus peridomicílio pode ser explicado pelo fato desta planta ser bastante atrativa para os flebótomos, que se alimentam de sua seiva e usam de suas folhas para abrigo.

Apesar do tipo de cultura não ter feito parte das variáveis pesquisadas por PEDROSA (2007), durante a coleta de dados pôde-se observar que a cultura da bananeira esteve muito presente nas áreas de transmissão de LTA. Esta possível associação pode ter correlação com criadouros específicos do(s) provável(is) vetor(es) e que segundo AGUIAR E MEDEIROS (2003) *Lutzomyia whitmani*, *L. intermedia* e *L. migonei* são citadas como vetoras da LTA e encontradas associadas ao cultivo da bananeira. Durante a coleta de dados do presente estudo, que apesar de não ter sido investigada a presença da bananeira, pode-se observar a sua existência em grande parte dos domicílios estudados, mesmo em zonas urbanas. Muitas vezes a bananeira era associada à LTA pelos moradores.

BORGES (2006) informa que o cultivo de hortaliças teve frequência bem similar à encontrada para matéria orgânica, estando em 28,4% das residências dos casos e em 27,6% dos controles. A presença de matéria orgânica em decomposição estava presente em 69,1% das residências dos casos, sendo esta situação responsável por aumentar as chances de se contrair LV em 2,83 vezes (IC 95%=1,61-4,97).

A presença de plantas, horta e matéria orgânica no peridomicílio, entre os grupos e o aumento do risco para o desenvolvimento da LTA pode ser explicada pela atração do vetor pela vegetação, já que essa lhe fornece abrigo e alimento e a terra rica em matéria orgânica e umidade contribuem para a procriação e desenvolvimento dos ovos, ou seja, a formação de criadouros.

O combate a animais sinantrópicos no peridomicílio e o uso de repelente corporal mostraram-se como fatores de risco significantes (OR=2,69 e 5,43 – IC 95%=1,49-4,85 e 1,79-16,52), respectivamente. Tendo-se presente que essas medidas são destinadas à diminuição do contato entre o homem e fontes de infecção e vetores, os resultados parecem indicar maior exposição entre os casos do que os controles a ambientes mais propícios para a presença de flebotomíneos e reservatórios competentes, entre eles, os animais sinantrópicos.

O abastecimento de água por rede, coleta pública do lixo e rede de esgoto mostraram-se como fatores de proteção para o desenvolvimento da doença. Uma vez que essas medidas distanciam os vetores de suas residências, diminuindo as chances de contrair a doença.

Dados semelhantes aos descritos acima podem ser conferidos no trabalho de ARAÚJO (2014) que ao analisar a variável abastecimento de água, pode observar que em residências onde o abastecimento de água é realizado com a canalização interna na casa, as chances de adquirir a doença diminuem. Em casas onde não há água encanada e o abastecimento é realizado com a obtenção de água em açudes e rios, necessitando que os indivíduos se desloquem até esses locais, a chance de adquirir a doença aumenta. Neste caso a ação de recolher água em locais externos a casa aumenta a chance de ser picado por flebótomos infectados com *Leishmania* sp., indicando que no peridomicílio há maior risco de se infectar pelo parasito.

A coleta de lixo pode propiciar menor presença de matéria orgânica no peridomicílio, afastando animais sinantrópicos e vetores deste ambiente. Além disso, não se pode perder de vista que a população sem a coleta de lixo geralmente reside na periferia das áreas urbanas, ou na zona rural, onde, geralmente a presença de terrenos com matos ou matas são comuns. Fatores estes que se mostram de risco para a LTA.

BORGES (2006) informa que a coleta do lixo doméstico é uma variável de grande importância, ao se tratar de flebótomos, devido sua potencialidade em servir de criadouro para os vetores. Isto pode ser constatado em seu estudo que mensurou um incremento de 9,45 vezes na chance de se contrair LV para moradores de locais onde não existe coleta de lixo ($p < 0,001$).

Em relação às variáveis relacionadas ao conhecimento dos entrevistados sobre a LTA, nota-se que 55,77% entre os acometidos pela LTA e 51,11% entre os controles já ouviram falar da doença respectivamente. Resultados semelhantes podem ser observados no estudo de BORGES et al. (2008) que em relação ao conhecimento sobre a leishmaniose visceral, verificou que 50% dos indivíduos acometidos pela doença desconheciam-na completamente quando foram infectados e 26,8% já tinham ouvido falar, já entre os controles a doença era desconhecida por 30,5% do grupo e 40,2% já tinham ouvido falar.

Outras variáveis que atuaram como fator de risco para o desenvolvimento da LTA foram: conhecer o mosquito flebotomíneo, saber da relação da doença com outros animais e saber da prevenção, todas estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

Coincidentemente com esse estudo, BORGES et al. (2008) encontraram que pessoas que dizem conhecer, ao menos um nome dado ao vetor, tem 1,58 vezes mais chance de serem acometidas pela leishmaniose visceral que aquelas que desconhecem os nomes (IC=0,88-2,85). Essa associação não se mostrou estatisticamente significativa, mas pode ser explicada pelo fato desse conhecimento existir devido a um contato prévio com a doença, seja por pessoas ou animais próximos infectados.

Como mostrado nos resultados de regressão logística, dez variáveis comportaram-se como fatores de risco para LTA (idade, escolaridade, renda familiar, atividades de lazer relacionadas à zona rural, presença de terrenos baldios, matas, matos e plantações a menos de 500 metros do domicílio, presença de anexos domiciliares, uso de repelente corporal, dormir fora do quarto, conhecer o flebotômíneo e saber da forma de prevenção da LTA), no nível de significância de 0,05. O mais forte preditor de risco para LTA foi a escolaridade com *odds ratio* de 19,34 (IC 95% 4,24-88,22), com $p < 0,001$. Isto indicou que os participantes não alfabetizados tiveram aproximadamente 20 vezes mais probabilidade de relatar histórico de LTA do que os alfabetizados, considerando o controle de todos os outros fatores no modelo.

A partir do reconhecimento de que o padrão epidemiológico da LTA no município de Bandeirantes-Paraná é também do tipo periurbano e urbano, outros estudos epidemiológicos ainda precisam ser realizados para melhor entender o comportamento da LTA em nosso meio. Com relação ao parasito, segundo CRUZ (2010), a espécie causadora da LTA no município de Bandeirantes é a *L. (V.) braziliensis*, comprovada através de amostras das feridas cedidas por pacientes portadores da LTA no município. Entretanto, novos estudos, incorporando técnicas modernas de biologia molecular, precisam ser realizados com o intuito de melhor caracterizar o(s) agente(s) etiológico(s) da LTA.

O conhecimento da LTA ainda é muito limitado em alguns aspectos o que a torna de difícil controle, assim o MINISTÉRIO DA SAÚDE (2007) recomenda que as ações sejam voltadas para o diagnóstico precoce, tratamento adequado dos casos detectados e estratégias de controle flexíveis, distintas e adequadas a cada padrão de transmissão. Mesmo considerando que estudos futuros precisam ser realizados para melhor conhecer os aspectos relacionados com a transmissão da LTA, com base no padrão de transmissão observado e nos dados obtidos nesse trabalho, medidas de controle podem ser tomadas com objetivo de diminuir a incidência dessa enfermidade.

O risco encontrado no presente estudo relacionado às atividades rurais de lazer como visitas à zona rural e churrascos em beira de rio, a presença de matos ao lado da casa e anexos

domiciliares no peridomicílio e dormir fora do quarto aliados ao analfabetismo e renda inferior a um salário mínimo apontam para o alcance das medidas de controle e prevenção da LTA no município de Bandeirantes.

A precariedade de informação sobre a LTA, mostrada nesses resultados, aponta a necessidade da realização de medidas e práticas educativas em toda a população do município de Bandeirantes-Paraná, mobilizando a participação dos médicos, enfermeiros e agentes de saúde das unidades básicas assim como os médicos veterinários da secretaria municipal de saúde em conjunto com a Universidade Estadual do Norte do Paraná contando com a atuação de professores e alunos de enfermagem e medicina veterinária para realização de palestras e visitas domiciliares.

Assim como no estado de Alagoas em estudo citado por PEDROSA (2007) o padrão de transmissão da LTA no município de Bandeirantes - Paraná não obedece mais ao padrão clássico do tipo zoonose de animais silvestres, que acomete pessoas que têm contato com florestas primárias (perfil silvestre) ou transmissão associada à exploração desordenada da floresta para atividade extrativa de madeira, construção de estradas, instalação de atividades agropecuárias, ou ecoturismo (perfil ocupacional ou lazer). Esses padrões ainda persistem na região Amazônica, tanto no Brasil quanto em outros países da América do Sul.

Em contrapartida ALVES E RIBAS-SILVA (2013) observam que apesar do avanço da LTA nas áreas urbanas, percebe-se que a doença ainda mantém interdependência com os locais mais próximos das matas remanescentes modificadas. Essas áreas despertam a atenção, pois podem gerar focos de LTA devido à ocupação desordenada de terra, normalmente localizadas às margens da mata. Sugere-se que este fato pode ter ocorrido no Município de Terra Boa, pois no centro da cidade há uma reserva nativa. Esta informação também foi observada no trabalho de LONARDONI et al. (2006) em que o aumento da ocorrência de LTA no Município de Mariluz - Paraná está associado à interdependência às matas modificadas.

5.2 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS CÃES

Foi observada a presença de cães em 67,78% residências dos indivíduos que tiveram a LTA e 68,88% nos domicílios dos controles. Informação que vai de acordo com os achados de BORGES (2006) mostrando que a presença de cães no peridomicílio estava presente em 63% das moradias dos casos e já no grupo dos controles em apenas 43,91%.

Possuir cão no peridomicílio foi considerado um fator de proteção para o desenvolvimento da doença no estudo de PEDROSA (2007) entre os controles da comunidade, onde a presença de cães ou gatos fora da casa constitui-se em fator de proteção para aquisição de LTA. Essa associação pode ser explicada pelo mecanismo de transmissão, supondo que estes animais exerceriam maior atração aos transmissores, que assim picariam menos os seres humanos.

Porém contrapõem-se aos resultados achados por BORGES (2006) onde foi atribuído às pessoas possuidoras de cães, um aumento no risco de ter LV equivalente a 1,62 vezes, quando comparadas com indivíduos que não possuem os animais ($p=0,01$). A tendência crescente do risco perante a presença de cães vem confirmar a importância deste animal na epidemiologia da LV, seja como atrativa fonte alimentar para o vetor seja pelo potencial de servir de reservatório do parasita. Em relação à LTA o papel do cão como reservatório é controverso.

Os animais domésticos exercem influências diversas em relação à LTA. Podem tornar-se reservatório do parasito, participando da cadeia de transmissão e aumentando o risco de LTA. No estudo de PEDROSA (2007), cães e equinos foram encontrados com lesões cutâneas suspeita de LTA e houve associação entre a doença e a presença de equinos, cães e gatos criados fora do domicílio. A atração dos transmissores para o peri ou intradomicílio pode fazer com que esses vetores piquem também o homem, acabando por transmitir-lhes a *Leishmania*. Por outro lado, esses mesmos animais poderiam atrair os flebotomíneos para si próprios, evitando assim que o homem fosse picado por eles, atuando, portanto, como uma barreira para a LTA humana.

Em relação ao sexo dos cães, as fêmeas predominaram (52,94%) no grupo caso e os machos (51,06%) no grupo controle.

A idade do cão mais citada foi de um a cinco anos com 76,47% nos casos e 48,94% controles. Dados que vão de acordo com o estudo de CERINO et al. (2010) realizado no município de Cianorte com o objetivo de investigar a LTA nos cães, tendo sido examinados 161 cães (62,7% machos) com idades que variavam de dois meses a 13 anos com média de idade de três anos e um mês. Diferentemente, BORGES (2006) verificou que em domicílios dos casos houve maior número de cães com idade inferior a um ano, que nas casas dos controles (11% e 10,4%, respectivamente). No presente estudo, a predominância (19,6%) também ocorreu quando se tratou de cães com idade entre 1 a 3 anos. No entanto, a variável idade do cão não se mostrou significativa, nas análises estatísticas.

Em relação à zona de moradia dos cães destaca-se a urbana (73,53% e 80,85% respectivamente em caso e controle). Predominância que vai de acordo com a distribuição dos proprietários, em sua grande maioria, residentes na zona urbana. No estudo realizado por CERINO et al. (2010), 53,8% dos cães são originados de áreas urbanas da cidade.

Em relação à distribuição dos animais à reação imunológica (Reação de Imunofluorescência Indireta - RIFI), na presente pesquisa observa-se que os cães dos casos possuem 28,47 vezes mais chances de contrair a LTA quando comparados com os cães dos controles. Associação estatisticamente significativa (IC 95%=3,49-232,17 e $p<0,001$).

No município de Paracambi, Estado do Rio de Janeiro, foi realizado um inquérito epidemiológico sobre a LTA na população canina residente em áreas endêmicas rural e semiurbana. Foram cadastrados 179 cães e 138 (77,1%) e examinados, segundo seus aspectos clínicos e desenvolvimento de hipersensibilidade tardia ao antígeno *Imunoleish* e respostas sorológicas à reação de imunofluorescência indireta e ao ensaio imunoenzimático. A prevalência da infecção canina observada através do teste cutâneo, RIFI e ELISA foi, respectivamente, 10,1%, 16,7% e 27,8%. A presença das formas clínica/subclínica da LTA na população canina associada à infecção humana sugere que o cão possa atuar como possível fonte de infecção, assim como na disseminação da doença (SANTOS et al., 2005).

No trabalho de ARAÚJO et al. (2014) foram realizados exames clínicos e diagnóstico sorológico através das técnicas de ELISA e RIFI em 100 cães de diferentes sexo, idade e categorias companhia e de caça. Todas as localidades apresentaram cães soropositivos com resultados de 21% de positividade para a técnica de ELISA e 10% para a de RIFI. Maiores prevalências foram observadas em cães machos, assintomáticos, na faixa etária de dois anos de idade e de caça, confirmando a importância epidemiológica do cão como reservatório da infecção e poderá auxiliar nas medidas de prevenção e controle da doença.

No presente estudo, foi realizado apenas um tipo de teste sorológico (RIFI) e a presença de lesões ou cicatrizes não esteve associada aos resultados positivos.

O resultado deste trabalho sugere que houve a circulação do agente etiológico e, conseqüentemente, a exposição desses cães ao parasito. Ainda são necessários novos estudos com cães domiciliados, com ou sem sintomatologia sugestiva para LTA, devem ser realizados para esclarecer melhor a participação do cão na epidemiologia da LTA no município de Bandeirantes – Paraná.

5.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS CASOS QUE EVOLUÍRAM A ÓBITO

A LTA é uma doença infecciosa que pode acometer pele e mucosas, cujo agente etiológico é um protozoário do gênero *Leishmania*. Seu tratamento ainda é um desafio porque as drogas disponíveis apresentam elevada toxicidade, e nenhuma delas é bastante eficaz. A recidiva, a falha terapêutica em pacientes imunodeprimidos, resistência ao tratamento e a alta taxa de mortalidade foram fatores que motivaram a investigação dos óbitos em pacientes que tiveram a LTA no município de Bandeirantes – Paraná.

Além disso, no Brasil, os casos de LTA têm aumentado, e o tratamento é a grande arma de combate devido à complexidade de sua epidemiologia. É doença negligenciada, e o investimento em seu tratamento é desprezível. A droga de primeira escolha seja, até hoje, o antimonial pentavalente, introduzido no início do século passado, tóxico e injetável, portanto com propriedades inadequadas a uma população de doentes predominante rural. Os estudos das drogas existentes são controversos, porque não há um protocolo padronizado com variáveis constantes (LIMA et al., 2007).

Portanto, foram investigados todos os óbitos que ocorreram com os indivíduos que tiveram a LTA no período do estudo. Dos 15 óbitos ocorridos em 133 casos notificados (11,27%), 14 foram investigados, apenas um foi excluído por mudança de endereço e perda de contato com os familiares. A maioria dos óbitos ocorreu no de 2012 (28,57%) com taxa de mortalidade de 0,12/1000 habitantes.

Em relação às variáveis socioeconômicas houve uma predominância do sexo feminino (93%), com idade superior a 60 anos (85,71%); destaca-se a cor/raça branca (57,14%); o analfabetismo (57,14%); a ocupação/profissão do lar (64,29%) e a renda de um a três salários mínimos (78,57%). A zona de moradia mais relatada foi a urbana (78,57%) e 50% residia a mais de 20 anos no domicílio.

Os dados relacionados ao sexo e idade do presente estudo foram divergentes ao de um estudo realizado no município de Londrina-Paraná a 100 km do município de Bandeirantes-Paraná com o intuito de levantar o perfil epidemiológico da LTA entre os pacientes atendidos no município. Participaram desse estudo 470 pacientes (com prevalência de 8,72 por 100.000 habitantes). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (62,62%) e com idade de 21 a 40 anos (35,1%) (PONTELLO-JUNIOR et al., 2013).

Outros dados divergentes ao da presente pesquisa foram encontrados no estudo de CURTI et al. (2009) realizado na região noroeste do estado do Paraná apontando que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (72,6%) e quanto à faixa etária, 44,6% dos homens e 33% das mulheres tinha idade entre 30 e 49 anos.

Diferentemente do presente estudo, ALVES E RIBAS-SILVA (2013) em estudo realizado sobre os aspectos epidemiológicos da LTA na região Centro ocidental do Paraná apontam a predominância do sexo masculino (69,7%), com acometimento de todas as faixas etárias, predominando dos 10 aos 49 anos (74,8%) e no que diz respeito à ocupação dos pacientes analisados, 49,6% exerciam atividade agrícola.

No estudo de SILVA E CUNHA (2007) foram detectados 458 casos confirmados e notificados de LTA na macrorregião de Campinas no período de 1998 a 2004. Houve predominância dos indivíduos do sexo masculino (62%) e os adultos com faixa etária entre 30 e 50 anos. Dados que divergem aos do presente estudo, todavia, a maioria também residia na área urbana (57,64%).

Outros dados que se contrapõem ao da presente pesquisa foram observados no estudo de NOBRES et al. (2013) realizado no norte do Mato Grosso com o intuito de levantar a incidência de LTA. O número de casos confirmados foi maior no intervalo de 20 a 49 anos de idade (64,78%). O sexo masculino apresentou em todos os anos estudados uma maior ocorrência da doença, com 89% de acometidos em relação ao sexo feminino. Indivíduos com permanência escolar entre quatro e sete anos adoeceram mais, e aqueles com 12 anos ou mais de escolaridade adoeceram menos, correspondendo a 50% e 3% do total, respectivamente.

Em relação à raça/cor, ALVES E RIBAS-SILVA (2013) observaram uma prevalência maior em indivíduos de etnia caucasoide (72,3%) e os pacientes habitavam a zona urbana ou a rural em proporções muito parecidas (48,7 e 51,3%, respectivamente). Já no estudo de VIANA ET AL. (2012) mostra-se que a raça predominante em seu estudo foi parda (48,88%), seguida pela branca (17,84%).

Entre as variáveis relacionadas à zona de lazer, destacam-se as visitas à zona rural (42,85%) e pesca (21,42%).

CURTI et al. (2009) relatam em seu estudo que 51,3% dos participantes adquiriram a infecção durante as atividades de lazer, tais como pesca, caça e acampamentos.

Para ALVES E RIBAS-SILVA (2013) as áreas de maior ocorrência são ocupacionais e de lazer, com desenvolvimento de atividades agropecuárias, usinas açucareiras e ecoturismo.

Há relatos de casos nas zonas rurais e periurbana, relacionando-se o processo de ocupação e aglomerados de centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais.

As variáveis clínicas foram levantadas com o intuito de se compreender melhor o desenvolvimento da LTA nos pacientes que foram a óbito. Apesar da maioria dos casos serem classificados como caso novo (85,71), 14,29% dos pacientes apresentou recidiva da doença. Destaca-se a forma cutânea (100%); a única forma de diagnóstico utilizada foi o Exame Parasitológico Direto; e a única droga utilizada foi o antimonial pentavalente. No dia da morte 42,86% dos pacientes ainda possuíam a lesão de LTA aberta; 92,86% possuíam lesões múltiplas e 57,14% tinham as lesões cicatrizadas.

Em relação à forma de diagnóstico e droga utilizada no tratamento da LTA observam-se dados semelhantes no estudo de ALVES E RIBAS-SILVA (2013), onde todos os casos tiveram a confirmação da doença pelo diagnóstico parasitológico direto e receberam tratamento com o Glucantime®. Dados também concordantes em relação ao tratamento com os de ALVES E RIBAS-SILVA (2013) ao analisarem o tratamento dos indivíduos nas fichas epidemiológicas foi possível observar que todos os indivíduos receberam tratamento inicial com Glucantime®. E que também vão de acordo com o estudo de PONTELLO-JUNIOR et al. (2013) que 91,7% receberam o Glucantime®, 5,6% pentamidina e 2,8% a vacina. Noventa e oito por cento dos pacientes terminaram por completo o tratamento.

Também foi observado por CURTI et al. (2009) a predominância da forma cutânea da doença (88,9%), sendo que o diagnóstico da maioria dos pacientes foi estabelecido nos dois primeiros meses de evolução das lesões (54,0%). E no estudo de PONTELLO-JUNIOR et al. (2013) realizado no município de Londrina-PR, mostram que 83,4% dos pacientes apresentaram forma cutânea.

Em contrapartida PONTELLO-JUNIOR et al. (2013) dizem que 71% dos pacientes possuíam lesão única, enquanto que no presente estudo apenas 7,14% relataram apresentar apenas uma lesão.

Em outro estudo os dados de seguimento dos casos diagnosticados com LTA mostram que a maioria evoluiu para a cura (267 casos), tendo havido 17 abandonos ao tratamento; 25 casos foram transferidos para outro serviço, e em sete pacientes a evolução foi ignorada. A LTA não é doença letal e, portanto, os oito óbitos informados foram, provavelmente, devidos a outras causas (SILVA E CUNHA, 2007).

As zonas prováveis de infecção relatadas foram: urbana (57,14%), seguida pela rural (42,85%) e o local provável de infecção foi dentro da própria casa (71,43%).

Em seu estudo LEATTE et al. (2014) realizado em uma região endêmica no Sul do Brasil, mostra que dos 202 pacientes que residiam em área urbana, 109 (53,97%) provavelmente adquiriram a infecção em atividades de lazer, 15 (7,42%) durante o trabalho, 16 (7,92%) no domicílio e 62 (30,69%) não souberam informar. Dos 89 pacientes relacionados à área rural, seis (6,74%) provavelmente infectaram-se em atividades de lazer, 15 (16,85) durante o trabalho, 42 (47,19%) no domicílio e 26 (29,22%) não souberam informar. Entre os que residiam na zona rural, mencionaram que a infecção provavelmente ocorreu no domicílio ou peridomicílio, que pode estar relacionada à presença de animais domésticos, que servem de reservatório para LTA e a existência de vetores próximos à habitação.

Informações semelhantes também vão de encontro ao estudo de CURTI et al. (2009) mostrando que uma parcela (34,4%) significativa dos pacientes que residiam em área rural adquiriu a infecção no domicílio ou peridomicílio. O estudo mostra a predominância da forma cutânea da LTA e sugere a atividade de lazer e o ambiente do domicílio como fatores preditivos importantes para a infecção.

Por meio dessas informações pode-se reforçar a ideia de que está ocorrendo uma mudança no padrão de ocorrência da LTA no município de Bandeirantes, tanto na zona urbana quanto rural, afetando principalmente as mulheres que ficam quase todo o tempo cuidando da casa, só saindo para consultas médicas e atividades de lazer com a família. Além disso, algumas características ambientais também podem ter influenciado a infecção, como a presença de anexos domiciliares (galinheiros, chiqueiros, canis, abrigos de animais), matos e terrenos baldios no peridomicílio e aos arredores do domicílio, além dos animais domésticos. Todos esses fatores indicam que nestes locais está sendo criado um ambiente favorável para a atração dos flebotomíneos e para a transmissão da LTA.

A característica de domiciliação da LTA vem sendo historicamente relatada em trabalhos realizados no Brasil. GOMES et al. (1986), no Vale do Ribeira, Estado de São Paulo, relataram a tendência dos flebotomíneos invadirem as habitações humanas. No Estado do Paraná, TEODORO et al. (1993) relataram a presença marcante de flebotomíneos no domicílio e peridomicílio e TEODORO et al. (2006a) relatam em seu estudo que em todas as áreas rurais estudadas foram registrados vários casos de LTA, envolvendo mulheres, crianças e cães, o que induz a hipótese de que a infecção ocorreu no domicílio e peridomicílio. Além das características ambientais que podem ter influenciado a infecção por *Leishmania*, pois é

comum a presença de anexos como galinheiros, chiqueiros, outros além de matas remanescentes.

No noroeste do estado do Paraná as espécies de flebotomíneos predominantes são, nesta ordem, *Nyssomyia neivai* (Pinto), *Ny. whitmani* (Antunes & Coutinho), *Migonemyia migonei* (França) e *Pintomyia fischeri* (Pinto) que, em conjunto representaram de 91,5% (SILVA et al., 2008) a 98,6% (TEODORO et al., 2006) das espécies de flebotomíneos estudadas.

VIANA et al. (2012) também observam que a adaptação do flebotomíneo ao ambiente peridomiciliar, ou até mesmo domiciliar, propicia a transmissão da *Leishmania* a animais domésticos, assim como ao homem, tornando a probabilidade de transmissão semelhante em toda a população que se encontra sob risco, não importando a faixa etária, sexo ou atividade profissional. Mudanças ambientais vêm provocando a domiciliação dos flebotomíneos, levando a um novo padrão da transmissão da doença, uma vez que são crescentes os índices de notificação dos casos de LTA em populações que teriam menos riscos de aquisição da doença.

Esses fatos sugerem que a presença de animais domésticos em residências próximas à mata, pode criar um ambiente propício à atração de flebotomíneos, indicando uma adaptação destes insetos a ambientes antrópicos e facilitando a transmissão da doença (LEATTE et al., 2014).

Quanto ao conhecimento da LTA entre os óbitos, 92,86% dos familiares relataram que os pacientes não sabiam nada sobre a doença.

Resultados semelhantes foram observados no estudo de BORGES et al. (2008) em relação ao conhecimento sobre a leishmaniose visceral, verificou-se que 50% dos indivíduos acometidos pela doença desconheciam na completamente quando foram infectados, 26,8% já tinham ouvido falar da doença, 3,7% conheciam os sintomas e apenas 1,2% conhecia o vetor. Entre os controles, a leishmaniose visceral era desconhecida para 30,5% do grupo, 40,2% já tinham ouvido falar da doença, 4,3% conheciam os sintomas e apenas 3% conheciam o vetor. A precariedade de informação sobre a leishmaniose visceral, traduzida nesses resultados, aponta a necessidade da realização de práticas educativas em diferentes frentes, que podem contar com a participação de médicos e veterinários, durante consultas, professores e agentes de saúde em palestras e durante as visitas domiciliares.

Quando o conhecimento e a percepção da população sobre a leishmaniose são restritos, retardando a procura do diagnóstico e do tratamento, especialmente entre as populações rurais de área endêmica, as mais carentes de informação. Em Três Braços, na Bahia, área de alta

prevalência de infecção por *Leishmania braziliensis*, a percepção da população local dos vários aspectos da leishmaniose mucocutânea indica que a população tinha um entendimento razoavelmente bom de alguns aspectos epidemiológicos e do tratamento, entretanto demonstraram pouco conhecimento concernente à etiologia e à prevenção (GAMA et al., 1998).

Para finalizar a investigação dos óbitos foram levantadas algumas variáveis relacionadas sobre a causa do óbito. As causas mais ocorrentes foram: Parada cardiorrespiratória (43%) seguida por Infarto Agudo do Miocárdio (29%).

Em um estudo realizado em Feira de Santana – Bahia foi relatado um caso de leishmaniose cutâneomucosa em um paciente de 45 anos que foi tratado com antimonial pentavalente por 30 dias, sem haver remissão da lesão. Dez dias após essa fase do tratamento e antes de iniciar uma nova série terapêutica com a mesma droga, o paciente foi acometido por uma parada cardíaca súbita que o levou a óbito (OLIVEIRA et al., 2005).

Resultado semelhante também com desfecho fatal foi encontrado no estudo de LIMA et al. (2007) onde os autores relatam o caso de paciente de 58 anos, aposentada, viúva, procedente da área rural do Município de Cianorte, Paraná, que procurou o serviço de saúde, apresentando lesão ulcerativa de 10cm de diâmetro na coxa direita, de dois meses de evolução. Hipertensa e diabética, com diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana, tratada com antimoniato de N-metil-glucamina (15mg SbV/kg/dia), acompanhada pelo serviço de atenção básica em saúde e que evoluiu para óbito no 18º dia de tratamento.

Em outro estudo realizado no município de Bandeirantes – Paraná pode-se observar outro desfecho fatal. O único óbito notificado ocorreu em uma paciente residente em um dos pontos de coleta do estudo, onde a própria paciente relatou que apresentava doenças pré-existentes, tais como Diabetes Mellitus, cardiopatia e trombose. Os sintomas clínicos se intensificaram durante o tratamento da LTA com o uso de Glucantime por via intramuscular, fornecido pela SMS do município de Bandeirantes – PR. A paciente foi submetida ao tratamento medicamentoso por duas vezes (80 injeções), pois houve o reaparecimento da lesão cutânea, a qual foi submetida à biópsia no laboratório de análises clínicas, confirmando a presença do parasita, a *Leishmania*. Durante o segundo tratamento, em dezembro de 2009 a paciente apresentou piora significativa dos sintomas clínicos levando-a a óbito (CRUZ, 2010).

Outro desfecho fatal foi observado do estudo de COSTA et al. (2003), os autores relatam a ocorrência de óbito em paciente portador da forma cutânea da LTA no município de Caxias-MA. Trata-se de paciente do sexo masculino, 22 anos, gari, portador de lesão ulcerada

no membro inferior, diagnosticado, após encontro do parasita (*Leishmania*) na lesão, tratado com stibogluconato de sódio BP88â (Shandong Xinhua) na dose de 10mg/Sb+5/kg/dia/20 dias. Após a terceira dose apresentou dores articulares, náuseas, mal estar geral. Com a continuação da medicação houve agravamento do quadro, apresentou dispnéia associado à dor torácica, foi internado, necessitando de tratamento intensivo. Veio a falecer tendo como causa do óbito, insuficiência cardiorrespiratória.

Apesar das lacunas existentes no conhecimento do Stibogluconato de sódio (Sb+5), alerta-se o Ministério da Saúde que quando da aquisição de tais medicamentos, preocupe-se com a qualidade e procedência do produto, sobretudo quais seriam as consequências para a saúde humana, como ocorreu no presente relato. Neste aspecto, o controle de qualidade em medicamentos é de vital importância, podendo constituir-se em um problema de saúde pública (COSTA et al., 2003).

No Estado do Paraná, apesar das melhorias ocorridas na atenção ao paciente portador desse agravo, ainda há despreparo e desinteresse no acompanhamento dos pacientes durante o tratamento. Quando ocorre um óbito de portador de agravo de baixa letalidade como foi o caso da LTA, pode ser indicador da qualidade da atenção oferecida pelo serviço. A alta rotatividade e o despreparo dos profissionais de saúde, assim como a precariedade de infraestrutura para atendimento dos casos nas unidades básicas de saúde, são condições frequentemente observadas e que exigem esforços adicionais para que a descentralização da atenção se transforme efetivamente em caminho para a redefinição das práticas de saúde (LIMA et al., 2007).

A interpretação dos resultados apresentados nesta tese deve levar em conta algumas limitações. Uma delas é o viés de memória, próprio dos estudos retrospectivos; entretanto, algumas informações desta pesquisa, não sofreu esse viés, pois foram obtidas por meio das fichas e investigação epidemiológicas (FIE) notificadas na secretaria municipal de saúde. Outro fator que pode ter influenciado no estudo foi a seleção dos controles, os quais deveriam ser representativos da mesma população de onde se originaram os casos. Apesar dos controles terem sido selecionados aleatoriamente na população, algumas faixas etárias e algumas localidades não foram contempladas. Outra limitação refere-se ao número de perdas de casos por mudança de endereço e perda de contato, informações que poderiam ser acrescidas ao estudo.

Outras limitações referem-se as informações contidas nas FIE, as principais limitações encontradas podem estar associadas à falta de informação dos profissionais de saúde para o

correto preenchimento da ficha; falta de adesão e o não retorno da informação analisada; dificuldade dos profissionais de saúde em compreenderem a relevância da doença na saúde pública e a falta de adesão à notificação devido à demora do preenchimento das fichas. Além de que, a população pode estar subestimada devido à baixa cobertura de serviços de saúde sobre a doença, diagnósticos incorretos e falta de organização no serviço de saúde (WALDMAN, 1998).

Outro fator que pode ter influenciado foi a seleção de casos que evoluíram para óbito, se comparado com aqueles que se curaram, em função da maior dificuldade de padronizar as informações obtidas através das entrevistas.

No entanto, o estudo apresenta um ponto que fortalece a sua validade, o fato de ter sido de base populacional, ou seja, os casos foram selecionados a partir de todos os casos notificados na SMS. Além disso, os controles foram selecionados em toda a população do município, estratégia que diminui os potenciais vieses introduzidos por controles selecionados apenas em hospitais, por exemplo.

Apesar das limitações apontadas nesta tese, os resultados relativos aos fatores de risco associados à LTA no município de Bandeirantes são consistentes com a literatura e poderão subsidiar futuras pesquisas e intervenções de saúde para a doença referentes ao diagnóstico precoce, tratamento adequado dos casos detectados e estratégias de controle flexíveis, distintas e adequadas ao seu padrão de transmissão no município.

Mesmo considerando que estudos subsequentes precisam ser realizados para melhor conhecer os aspectos relacionados com a transmissão da LTA, com base no padrão de transmissão observado e nos dados obtidos nesse trabalho, medidas de controle podem ser tomadas com objetivo de diminuir a incidência dessa enfermidade.

6. CONCLUSÕES

- Entre os casos houve predomínio do sexo feminino e faixa etária igual ou superior a 60 anos. A predominância de mulheres e idosos no presente estudo sugere uma mudança no padrão de ocorrência da LTA no município de Bandeirantes-Paraná;
- A LTA afetando, principalmente, mulheres idosas na área domiciliar e peridomiciliar, sugere que nesses locais está sendo criado um ambiente favorável para a atração dos flebotomíneos e transmissão da doença;
- Os indivíduos analfabetos e que possuem renda familiar menor que três salários mínimo apresentam maior risco em desenvolver a LTA;
- As atividades de lazer relacionadas à zona rural elevam significativamente as chances de adquirir a LTA. Ao praticarem essas atividades, os indivíduos entram em contato direto com o cenário epidemiológico da doença, onde existe umidade, presença de matéria orgânica, vegetações, matas e animais silvestres e domésticos, gerando condições que facilitam a formação de criadouros dos flebotomíneos que são os transmissores da *Leishmania* sp.;
- A presença de terrenos baldios, matos, matas, plantações e/ou pastos próximos ao domicílio e anexos domiciliares atuam como fatores de risco aumentando as chances de se contrair a doença. Essas associações provavelmente estão relacionadas com os criadouros e a densidade relativa de vetores e hospedeiros, aumentando a tração dos vetores à área da moradia humana;
- Dormir fora do quarto é outra variável que aumenta muito as chances de se contrair a LTA. Hábito que muitas vezes está relacionado à maior exposição do indivíduo ao vetor transmissor, facilitando o seu contato;
- Conhecer o mosquito flebotomíneo e saber sobre a prevenção da LTA mostram-se como fatores de risco para o aparecimento da doença;
- O resultado do teste de imunofluorescência reagente em cães sugere que houve a circulação do agente etiológico e, conseqüentemente, a exposição desses cães ao parasito;
- A presença da infecção em cães infectados foi significativamente mais elevada entre os casos do que nos controles; todavia, ainda são necessários novos estudos com cães domiciliados para esclarecer melhor a participação do cão na epidemiologia da LTA no município de Bandeirantes – Paraná.

- Dos 15 óbitos ocorridos em 133 casos notificados (11,27%) no período do estudo, 14 foram investigados. Os casos em sua grande maioria foram classificados como caso novo, todos apresentaram forma cutânea diagnosticada unicamente pelo exame parasitológico direto e para o tratamento foi utilizado somente o antimonial pentavalente. A maioria dos pacientes possuíam lesões múltiplas e grande parte dos pacientes ainda possuíam a lesão aberta quando morreram;
- Conclui-se com o modelo final de regressão logística que a associação com a LTA é mais evidente entre os indivíduos com idade ≥ 60 anos, analfabetos, com renda familiar de >1 a 3 salários mínimo, que praticam atividades de lazer relacionadas à zona rural, que possuem vegetação a menos de 500 metro do domicílio e com presença de anexos domiciliares, uso de repelente corporal, dormir fora do quarto, e conhecer o mosquito flebotomíneo e a forma de prevenção da LTA;
- Sendo assim, nota-se que o padrão de transmissão da LTA no município de Bandeirantes não obedece mais ao padrão clássico do tipo zoonose de animais silvestres;
- A partir do reconhecimento de que o padrão epidemiológico da LTA no município de Bandeirantes-Paraná é também do tipo periurbano e urbano, outros estudos epidemiológicos ainda precisam ser realizados para melhor entender o comportamento da LTA em nosso meio;
- Os resultados apresentados relativos aos fatores de risco associados à LTA no município de Bandeirantes são consistentes com a literatura e poderão subsidiar futuras pesquisas e intervenções de saúde para a doença referentes ao diagnóstico precoce, tratamento adequado dos casos detectados e estratégias de controle flexíveis, distintas e adequadas ao seu padrão de transmissão no município.

7 REFERÊNCIAS

Adler STO. Transmission of disease agents by phlebotomine sand flies. *Annu. Rev. Entomol.* 1957; (2):203–226.

Aguiar GM, Medeiros WM. Distribuição regional e habitats das espécies de flebotomíneos do Brasil. In: Rangel EF, Lainson R, editores. *Flebotomíneos do Brasil*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003, p. 207-255.

Almeida OLS, Santos JB. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86(3): 497-506.

Altamirano-Enciso AJ, Marzochi MCA, Moreira JSSAO, Marzochi KBF. Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós-colombianas. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*.2003;10(3):853-882.

Alves PFR e Ribas-Silva RC. Aspectos Epidemiológicos da Leishmaniose tegumentar americana na região centro ocidental do Paraná. *Rev. Saúde e Biol.*, 2013; 8(1):77-84.

Andrade TAS, Soares FCS, Ramos JVAR, Faustino MAG. Perfil epidemiológico dos casos notificados de Leishmaniose tegumentar americana no município de Igarassu (PE) no período de 2008 a 2010. *Revista Scire Salutis*. 2012;2(2).

Andrade-Filho JD, Galati EAB, Falcão AL. *Nyssomia intermedia* (Lutz & Neiva, 1912) and *Nyssomia neivai* (Pinto, 1926) (Diptera: Psychodidae: Phebotominae) geographical distribution and epidemiological importante. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007; 102 (4): 481-487.

Araújo AR. Fatores de risco associados à leishmaniose tegumentar americana em área endêmica do estado de Pernambuco, Brasil. [Dissertação de Mestrado]. Pernambuco. Universidade Federal de Pernambuco, 2014.

Araújo FRF, Andre WPP, Reis PFCC, Fernandes FM, Batista JS. Leishmaniose tegumentar americana canina na zona rural do município de São Miguel, Rio Grande do Norte. *Rev Bras Ci Vet*. 2014; 21(3):188-191.

Barros MBL. Positive Montenegro Skin Test among patients with sporotrichosis in Rio de Janeiro. *Acta Trop*. 2006; 100 (1): 264-269.

Basano AS, Camargo ALM. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Rev Bras Epidemiol.* 2004; 7(3): 328-337.

Bevilacqua PD, Paixão HH, Modena CM, Castro MCPS. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. *Arq. Bras. Méd. Vet. Zootec.* 2001; 53(1).

Borges, Bárbara Kellen Antunes. Fatores de risco para leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais. [Dissertação de mestrado]. Minas Gerais. Universidade Federal de Minas Gerais, 2006.

Borges BKA, Silva JÁ, Haddad JPA, Moreira EC, Magalhães DF, Ribeiro LML, Fiúza VOP. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2008; 24(4):777-784

Brandão ES, Santos I. Afecções cutâneas. In: Figueiredo NMA, Meireles IB, SILVA RCL, organizadores. *Feridas: fundamentos e atualizações em enfermagem*. 2. ed. São Caetano do Sul: Yendis; 2007, p. 224-225.

Brazil PR, Brazil GB. Biologia de flebotomíneos neotropicais. In: Rangel EF, Lainson R, editores. *Flebotomíneos do Brasil*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003, p. 257-274.

Camargo LMA, Barcinski MA. Leishmanioses, feridas bravas e Kalazar. *Ciênc Cult.* 2003; 1: 34-7.

Casanova C, Costa AL, Natal D. Dispersal Patterno of the Sand fly *Lutzomyia neivai* (Diptera:Psychodidae): in a cutaneous leishmaniasis endemic rural area in southeastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006; 100:717-724.

Castilho TM, Shaw JJ; Floeter-Winter LM. New PCR Assay Using Glucose-Phosphate Dehydrogenase for Identification of *Leishmania* Species. *Journal of Clinical Microbiology.* 2003; 41(2):540-546.

Córdoba-Lanús E, Lizarralde De Grosso M, Piñero JE, Vakkadares B, Salomón OD. Natural infection of *Lutzomyia neivai* with *Leishmania* spp. in Northwestern Argentina. *Acta Trop.* 2006; 98:1-5.

Costa JML, Garcia AM, Rêbello MM, Guimarães KM, Guimarães RM, Nunes PMS. Óbito durante tratamento da leishmaniose tegumentar americana com stibogluconato de sódio bp 88â (shandong xinhua). 2003; *Rev da Soc Bras de Med Trop.* 36(2):295-298.

Costa JML. Epidemiologia das Leishmanioses no Brasil. *Gazeta Médica da Bahia*. 2005; 75(1):3-17.

Cruz CFR. Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no município de Bandeirantes – Paraná, entre 2000 e 2009 [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2010.

Cruz CRF, Cruz MFR, Galati EAB. Sandflies (Diptera: Psychodidae) in rural and urban environments in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108(3): 303-311.

Cruz MFR, Galati EAB, Cruz CFR. Ecological aspects of the sandfly fauna (Diptera, Psychodidae) in an American cutaneous leishmaniasis endemic area under the influence of hydroelectric plants in Paranapanema river, State of Paraná, Brazil. *Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012; 45(4):430-436.

Curti MCM, Perles TF, Barros FMF, Fernandes ACBS, Zanzarini D, Venazi EAS, Silveira TGV, Arraes SMAA, Lonardoni MVCL. Aspectos Laboratoriais da leishmaniose tegumentar americana nas formas cutânea e mucosa na Região Noroeste do Estado do Paraná, Brasil. *Arq Mudi*. 2007;11(1):138.

Curti MCM, Silveira TGV, Arraes SMAA, Bertolini DA, Zanzarini PD, Venazzi EAS, Fernandes ACS, Teixeira JJV, Lonardoni MVC. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana na região Noroeste do Estado do Paraná. *Rev ciênc farm básica apl*. 2009; 30(1): 63-68.

DATASUS – Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde epidemiológicas e morbidade, doenças de notificação, Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília, 2012.

Davies CR, Reithinger R, Campbell-Lendrum, D, Feliciangeli, D, Borges R, Rodrigues N. The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries. *Cad Saúde Pública*. 2000; 16(4): 925-50.

Desbois N, Pratlong F, Quist D, Dedet JP. *Leishmania (Leishmania) martiniquensis* n. sp. (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), description of the parasite responsible for cutaneous leishmaniasis in Martinique Island (French West Indies). *Parasite* 2014; 21: 12.

Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immun Microbiol Infect Dis*. 2004; 27:305-18.

Dietze R. Leishmaniose tegumentar americana. In: Cimerman S, Cimerman B. Med. Trop. Sao Paulo: Atheneu; 2003, p.85-103.

Diniz MMCSL, Ovallos FG, Gomes CMC, Lavitschka CO, Galati EAB. Host-biting rate and susceptibility of some suspected vectors to *Leishmania braziliensis*. Parasites & Vectors. 2014; 7:139.

Dorval MEC, Oshiro ET, Cupollilo E, Camargo de Castro AC, Alves TP. Ocorrência de leishmaniose tegumentar americana no Estado do Mato Grosso do Sul associada à infecção por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Rev Soc Bras Med Trop. 2006; 39:43-46.

Dunaisk M. Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana na região do Vale do Ribeira Paraná: cães reservatórios ou hospedeiros acidentais? [dissertação de mestrado]. Curitiba: Setor de ciências agrárias da Universidade Federal do Paraná, 2006.

Falqueto A, Sessa PA. Leishmaniose tegumentar americana. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2005:1543-1557.

Ferreira JCV. O Paraná e seus municípios. Maringá: Memória Brasiliense; 1996:170-171.

Figueira LP, Soares FV, Naiff MF, Silva SS, Espir TT, Pinheiro FG, Franco RMA. Distribuição de casos de Leishmaniose Tegumentar no município de Rio Preto da Eva, Amazonas, Brasil. 2014; Rev Patol Trop Vol. 43 (2): 173-181.

Forattini OP. Entomologia Médica, 4º v. São Paulo: Edgard Blücher/EDUSP; 1973: 658.

Fordellone-Cruz MR. Estudo Epidemiológico da leishmaniose tegumentar americana (LTA), no município de Itambaracá, região norte do Estado do Paraná, Brasil, em áreas de influência do complexo hidrelétrico na bacia do Rio Paranapanema, 2004-2006 [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2008.

FUNASA - Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 5. ed. Brasília (DF); 2000.

Galati EAB. Phylogenetic systematics of Plebotominae (Diptera, Psychodidae) with emphasis in American groups. Bol Dir Malariol y San Amb. 1995; 35(1):133-142.

Galati EAB, Nunes VLB, Dorval MEC, Rocha HC, Gonçalves-Andrade RM, Naufel G. Attractiveness of black Shannon trap for phlebotomines. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001; 96: 641-647.

Galati EAB. Morfologia e Taxonomia. In: Rangel EF, Lainson R, Flebotomíneos do Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 23-51.

Galati EAB, Fonseca MB, Marassá AM, Bueno EFM. Dispersal and survival of *Nyssomya intermedia* and *Nyssomya neivai* (Diptera:Psychodidae:Phlebotominae) in a cutaneous leishmaniasis endemic area of the speleological province of the Ribeira Valley, State of São Paulo, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009;104:1148-1158.

Gama MEA, Barbosa JS, Pires B, Cunha AKB, Freitas AR, Ribeiro IR, Costa JML. Avaliação do nível de conhecimento que populações residentes em áreas endêmicas têm sobre leishmaniose visceral, Estado do Maranhão, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. 1998; 14(2):381-390.

Gomes AC, Rabello EX, Santos JLF, Galati EAB. Aspectos ecológicos da leishmaniose tegumentar americana: estudo experimental da frequência de flebótomos a ecótopos artificiais com referência especial a *Psychodopygus intermedius*. Rev Saúde Pública. 1980;14:540-556.

Gomes AC, Santos JLF, Galati EAB. Ecological Aspects of American cutaneous leishmaniasis. Observations on the endophilic behavior of the sandfly and the vectorial role of *Psychodopygus intermedius* in the Ribeira Valley Region of the São Paulo State, Brasil. Rev Saúde Pública. 1986;20:280-287.

Gomes AC. Perfil Epidemiológico da leishmaniose tegumentar no Brasil. An Bras Dermatol, 1992; 67(2): 55-60.

Gonçalves DD, Gerônimo EC, Caetano ICS, Agostinis RO, Menegas PH, Uliana GLT, Lopes-Mori FMR, Evers F, Nino BSL, Navarro IT. Leishmaniose tegumentar americana em cão errante da região noroeste do estado do Paraná – Relato de caso. Arq CiêncVet. Zool. UNIPAR, 2012; 15(1): 85-87.

Gontijo B, Carvalho MLR. Leishmaniose tegumentar americana. Rev Soc Bras Med Trop. 2003; 36(1):71-80.

Gontijo BA. Reação em cadeia da polimerase (PCR) no diagnostico da leishmaniose tegumentar americana [Tese de Doutorado]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 1997.

Google Earth. [acesso em 14 mar 2012]. Disponível em: <http://www.google.com/intl/pt-PT/earth/index.html>.

Guimarães HCQCP. Leishmaniose – oportunidade para o desenvolvimeto de um novo domínio na enfermagem. Acta Paul Enferm. 2010;23(4).

Guimarães MC, Giovannini VL, Camargo ME. Antigenic standardization from mucocotaneous leishmaniasis immunofluorescence test. Rev do Insti Med Tropide São Paulo. 1974; 16:145-148.

Grisard EC, Steindel M, Shaw JJ, Ishikawa EAY, Carvalho-Pinto CJ, Eger-Mangrich I, Toma HK, Lima JH, Romanha AJ, Campbell DA. Characterization of *Leishmania* sp. strains isolated from autochthonous cases of human cutaneous leishmaniasis in Santa Catarina State, southern Brazil. Acta Tropica. 2000; 74(1): 89-93.

Guedes ACM, Carvalho MLR, Melo MN. Leishmaniose tegumentar americana: apresentação pouco comum. An. Bras Dermatol. 2008; 83(5): 445-449.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades: Paraná. Bandeirantes; 2010.

Kamhawi S, Ramalho-Oritigao M, Pham VM, Kumar S, Lawyer PG, Turco JS, Barillas-Mury C, Sacks DL, Venezuela JG. A Role for Insect Galectins in Parasite Survival. Cell. 119(3):329-341.

Kamhawi S. Phlebotomine sand flies and *Leishmania* parasites: friends or foes? Trend Parasit. 2006; 22(9):439-445.

Kawa HSPC, Oliveira RM, Barcellos C. A produção do lugar de transmissão da leishmaniose tegumentar: o caso da Localidade Pau da Fome na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2010; 26(8): 1495-1507.

Killick-Kendrick, R., 1999. The biology and control of phlebotomine sand flies. Clin. Dermatol. 17, 279–289.

Lainson R, Shaw JJ. The role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis. In: Lumsden WHR, Evans DA, editors. Biology and medicine. Academic Press. 1979; 2:1-114.

Lainson R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution. In: Peters W; Killick, R. The leishmaniasis in biology and medicine. Academic Press. 1987; 1: 1-120.

Lainson R, Shaw JJ. New world leishmaniasis. In: Cox FEG, Kreier JP, Wakelin D. Microbiology and microbial infections. Parasitology. 2005. p. 313-49.

Lana RS, Michalsky EM, Fortes-Dias CL, França-Silva JC, Lara-Silva FO, Lima ACVMR, Avelar DM, Martins JCD, Dias ES. Phlebotomine sand fly fauna and Leishmania infection in the vicinity of the Serra do Cipó National Park, a natural Brazilian heritage site. BioMed Research International 2014. Article ID 385493

Leatte EP, Braga TV, Ciupa L, Skraba CM, Silveira TGV, Ribas-Silva RC. Aspectos epidemiológicos e laboratoriais da leishmaniose tegumentar americana em uma região endêmica do sul do Brasil. Ver Uningá REVIEW 2014;19(1):19-23.

Lemos JC, Lima SC. Leishmaniose tegumentar americana: flebotomíneos em área de transmissão no Município de Uberlândia, MG. Rev Soc Bras Med Trop. 2005; 22-26.

Lima AP, Minelli L, Teodoro U, Cumunello E. Distribuição da leishmaniose tegumentar por imagens de sensoriamento remoto orbital, no Estado do Paraná, Brasil. An Bras Dermatol. 2002; 77 (7): 681-692.

Lima EB, Porto C, Motta JOC, Sampaio RNR. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. An Bras Dermatol. 2007; 82(2):111-124.

Lima MVN, Oliveira RZ, Lima AP, Cerino DA, Silveira TGVS. Leishmaniose cutânea com desfecho fatal durante tratamento com antimonial pentavalente. An Bras Dermatol. 2007;82(3):269-71.

Lonardoni MVC, Silveira TGV, Alves WA, Maia-Elkoury ANS, Membrive UA, Membrive NA, Rodrigues G, Reis N, Zanzarini PD, Ishikawa E, Teodoro U. Leishmaniose tegumentar americana e canina no município de Mariluz, Estado do Paraná, Brasil. Cad Saúde Pública. 2006; 22(12): 2713-2716.

Luz E, Membrive N, Castro EA, Dereure J, Pratlong J, Dedet A, Pandey A, Thomaz-Soccol V. *Lutzomyia whitmani* (Diptera: Psychodidae) as vector of *Leishmania* (V.) *braziliensis* in Paraná State, southern Brazil. Annals of Tropical Medicine and Parasitology. 2000; 94: 623-631.

Marcondes CB, Bittencourt IA, Stoco PH, Eger I, Grisard EC, Steindel M. Natural infection of *Nyssomyia neivai* (Pinto, 1926) (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae) by *Leishmania* (*Viannia*) spp. in Brazil. Trans Roy Soc Trop Med. 2009; 103:1093-1097.

Martins AV, Willians P, Falcão AL. American sand flies (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae). Acad Bras Cienc. 1978; 195.

Marzochi MCA. Leishmanioses no Brasil. As leishmanioses tegumentares. J Bras Med. 1992; 63 (5/6): 82-104.

Marzochi MCA, Marzochi KBF, Carvalho RW. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro. Parasitol Today. 1994; 10:37.

Massafera R, Silva AM, Carvalho AP, Santos DR, Galati EAB, Teodoro U. Fauna de flebotomíneos do município de Bandeirantes, no Estado do Paraná. Rev Saúde Pública. 2005; 39(4):571-577.

Medeiros ACR, Roselino AMF. Leishmaniose tegumentar americana: do histórico aos dias de hoje. An Bras Dermatol. 1999; 74(4):329-36.

Medronho RA., et al. Epidemiologia. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2009.

Ministério da Saúde (BR). Guia de Vigilância Epidemiológica. Fundação Nacional de Saúde. Brasília. 2002; 503-24.

Ministério da Saúde (BR). Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Fundação Nacional de Saúde. Brasília (BR); 2007

Ministério da Saúde (BR). Boletim Eletrônico Epidemiológico. Situação epidemiológica das zoonoses de interesse para saúde pública. Ano 10, n° 2; 2010.

Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução 466. 2012 Brasília: CNS; 2012.

Ministério da Saúde (BR). Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2013
<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/09/LT-Casos.pdf>. Acessado em 9 de fevereiro de 2015

Minodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2006; 5(1):150-158.

Miranda TM, Malaquias LCC, Escalda PMF, Ramalho KC, Silva AR, Corrêa-Oliveira R, Reis AB. Estudo descritivo sobre a Leishmaniose tegumentar americana na área urbana do Município de Governador Valadares, Estado de Minas Gerais, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude* 2011; 2(1):27-35.

Morrison AC, Ferro C, Morales A, Tesle RB, Wilson MC. Dispersal of the sand fly *Lutzomyia longpalpis* (Diptera:Psychodidae) at an endemic focus of visceral leishmaniasis in Colombia. *Journal of medical entomology*. 1993; 30:427-435.

Myskova J, Svobodova M, Beverley MS, Volf P. A lipophosphoglycan-independent development of *Leishmania* in permissive sand flies. *Microbes and infection*. 2007; 317-324.

Murback NDN, Filho GH, Nascimento RAF, Nakazato KRO, Dorval MEMC. Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):55-63.

Name RQ, Borges KT, Nogueira LSC, Sampaio DHJ, Tauil PL, Raimunda NS. Estudo clínico, epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2005; 80 (3):249-54.

Nasser JT, Donalisio MR, Vasconcelos CH. Distribuição espacial dos casos de leishmaniose tegumentar americana no município de Campinas, Estado de São Paulo, no período de 1992 a 2003. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42(3):309-314.

Neitzke-Abreu HC, Reinhold-Castro KR, Venazzi MS, Regiane Bertin de Lima Scodro RBL, Dias AC, Silveira TGV, Teodoro U, Lonardoní MVC. Detection of *Leishmania* (*Viannia*) in *Nyssomyia neivai* and *Nyssomyia whitmani* by multiplex polymerase chain reaction, in southern Brazil. *Rev Instit Med Trop*. 2014; 56(5):391-395.

Nobres ES, Souza LA, Rodrigues DJ. Incidência de leishmaniose tegumentar americana no norte de Mato Grosso entre 2001 e 2008. *Acta Amazônica*. 2013; 43(3): 297 – 304.

Oliveira MC, Amorim RFB, Freitas RA, Costa ALL. Óbito em caso de leishmaniose cutaneomucosa após o uso de antimonial pentavalente. *Rev Soc Brasil Med Trop*. 2005; 38(3):258-260.

Oliveira DM, Reinhold-Castro KR, Bernal MVZ, Legriffon CMO, Lonardoni MVC, Teodoro U, Silveira TGV. Natural infection of *Nyssomyia neivai* by *Leishmania (Viannia)* spp. in the State of Paraná, Southern Brazil, Detected by multiplex polymerase chain reaction Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2011, 11(2): 137-143.

OMS - Organización Mundial de La Salud. Epidemiología y control de la leishmaniasis em lãs Américas por país o território. Washington, DC; 1996.

Pallant Julie. SPSS - SURVIVAL MANUAL. A step by step guide to data analysis using SPSS. Allen&Unwin, Australia. 4th edition. 2011.

Paula CDR, Sampaio JHD, Cardoso DR, Sampaio RNR. Estudo comparativo de eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mg SbV/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da Leishmaniose tegumentar americana. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36:365-71.

Pedrosa, Fernando de Araújo. Fatores de risco para Leishmaniose tegumentar americana (LTA) no estado de Alagoas, Brasil. [Tese de Doutorado]. Pernambuco: Universidade Estadual de Pernambuco, 2007.

Pimenta PFP, Secundino NFC, Nieves Blanco EE. Interação Vetor-Hospedeiro. In: Rangel EF, Lainson R. Flebotomíneos do Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 275-89.

Pita-Pereira D, Alves CR, Souza MB, Brazil RP, Bertho AL, Barbosa AF, Britto C. Identifications of naturally infected *Lutzomyia intermedia* and *Lutzomyia migonei* with *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Rio de Janeiro (Brazil) revealed by a PCR multiplex non-isotopic hybridization assay. *Trans Trop Med Hyg*. 2005; 99: 905-913.

Pita-Pereira D, Souza GD, Zwetsch A, Alves CR, Britto C, Rangel EF. First Report of *Lutzomyia (Nyssomyia) neivai* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) Naturally Infected by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in a Periurban Area of South Brazil Using a Multiplex Polymerase Chain Reaction Assay. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80(4):593-595.

Pontello-Junior RP, Gon AS, Ogama A. American cutaneous Leishmaniasis: epidemiological profile of patients treated in Londrina from 1998 to 2009. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):748-53.

Queiroz RG, Alencar I, Vasconcelos IB, Vasconcelos AW, Pessoa FAC, Sousa RN, David JR. Cutaneous Leishmaniasis in Ceara State in Northeastern Brazil: Incrimination of *Lutzomyia whitmani* (Diptera: Psychodidae) as a Vector of *Leishmania braziliensis* in Baturite Municipality. Am J Trop Med Hyg. 1994; 50(6): 693-698.

Razera F, Blanco LFOB, Bonamigo RR. Leishmaniose tegumentar americana: primeiros casos autóctones notificados no Rio Grande do Sul desde 2001 e revisão de literatura. Revista AMRIGS, 2005; 49(30):165-170.

Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous Leishmaniasis. Lancet Infect Dis. 2007;7:581-596.

Ribeiro JOG, Roewer SP, Nascimento MVM. Prevalência de Leishmaniose tegumentar americana no município de Barra do Garças-MT. Revista Eletônica da UNIVAR. 2014;11(1):71-76.

Rocha LSO, Santos CB, Falqueto A, Grimaldi Jr G, Cupolillo E. Molecular biological identification of monoxenous trypanosomatids and *Leishmania* from antropophilic sand flies (Diptera: Psychodidae) in Southeast Brazil. Parasitol Res. 2010; 107(2):465-468.

Rodrigues LC, Werneck GL. Estudos caso-controle. In: Medronho RA., et al. Epidemiologia. 2. Ed. São Paulo:Atheneu; 2009, p.221-236.

Rogers EM, Bates AP. *Leishmania* manipulation of sand fly feeding behavior results in enhanced transmission. Plos Pathog. 2007; 3(6): 818-825.

Rotureau B, Ravel C, Nacher M, Couppié P, Curtet I, Dedet JP, Carme B. Molecular Epidemiology of *Leishmania (Viannia) guyanensis* in French Guiana. J Clin Microbiol. 2006; 44(2):468-473.

Saliba E, Oumeish OY. Reservoir hosts of cutaneous leishmaniasis. Clinics Dermatol. 1999; 17: 275-277.

Sampaio RR, Gonçalves CM, Leite AV, França VB, Santos F, Carvalho MSL, Tauil PL. Estudo da transmissão da leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal. Rev Soc Brasil Med Trop. 2009; 42(6):686-690.

Santos PLS, Sanavria A, Marzochi MCA, Santos EGOB, Silva VL, Pacheco RS, Mouta-Confort E, Espíndola CB, Souza MB, Ponte CS, Conceição NF, Andrade VA. Prevalência

da infecção canina em áreas endêmicas de leishmaniose tegumentar americana, do município de Paracambi, Estado do Rio de Janeiro, no período entre 1992 e 1993. Rev Soc Brasil Med Trop. 2005; 38(2):161-166.

Shaw JJ. Taxonomia das leishmânias da Amazônia. An Brasil Dermatol. 1982; 57(3): 129-32.

Shaw JJ. Taxonomy of the *leishmania*: Present and future trends and their implications. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1994; 89 (3): 471-78.

Shaw JJ. The leishmaniasis - survival and expansion in a changing world. A mini-review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007; 102(5): 541-547.

Sherlock IA. A importância dos flebotomíneos. In: Rangel EF, Lainson R. Flebotomíneos do Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 15-21.

Silva AM, Camargo NJ, Santos DR, Massafra R, Ferreira AC, Postai C, Cristóvão EC, Konolsaisen JF, Bisetto Júnior A, Perinazo R, Teodoro U, Galati EAB. Diversidade, Distribuição e Abundância de Flebotomíneos (Diptera:Psychodidae) no Paraná. Neotrop Entomol. 2008; 37(2):209-225.

Silva LMR e Cunha PR. A urbanização da leishmaniose tegumentar americana no município de Campinas – São Paulo (SP) e região: magnitude do problema e desafios. An Bras Dermatol. 2007;82(6):515-9.

Silva DA. Aspectos Ecológicos da fauna flebotomínea (Diptera, Psychodidae) e suas implicações na epidemiologia das leishmanioses em Cotia, Estado de São Paulo, Brasil [dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2005.

Silva OS, Grunewald J. Contribution to the sandfly fauna (Diptera: Phlebotominae) of Rio Grande do Sul, Brazil and *Leishmania* (*Viannia*) infections. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999; 94(5):579-582.

Silva NS, Muniz VD. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana no Estado do Acre, Amazônia brasileira. Cad Saúde Pública. 2009; 25(6):1325-1336.

Silveira Reis TES, Barros ONF, Reis LC. Determinação do uso do solo do município de Bandeirantes, estado do Paraná, através de imagem do Landsat e técnicas de geoprocessamento. Semina: Ciências Agrárias, 2005; 26(1):41-48.

Silveira TG, Teodoro U, Arraes SM, Lonardoni MV, Dias ML, Shaw JJ, Ishikawa EA, Lainson R. An autochthonous case of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis* Lainson & Shaw, 1972 from the north of Paraná State, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1990; 85: 475-476.

Silveira TGV, Arraes SMAA, Bertolini DA, Teodoro U, Lonardoni MVC, Roberto ACBS, et al. Observações sobre o diagnóstico laboratorial e a epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana no Estado do Paraná, sul do Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 1999; 32:413-23.

Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. J infect chemother. 2004;10(6): 307-315.

Sosa-Estani S, Segura EL, Gomez A, Salomón OD, Peralta M, Coutada V, Ruiz LM. Leishmaniose cutânea no Norte da Argentina. Fatores de risco identificados num estudo caso-coorte em três municípios de Salta. Rev Soc Brasil Med Trop. 2001; 34 (6): 511-517.

Sousa AC, Firmo WCA, Martins NB, Cruz EM. Leishmaniose tegumentar americana (LTA): uma análise em Açailândia, Maranhão, Brasil. 2013; Rev Biol Farm. 9 (3).

Teodoro U, Salvia Filho LV, Lima EM, Spinosa RP, Barbosa OC, Ferreira MEMC, et al. Observações sobre o comportamento de flebotomíneos em ecótopos florestais e extraflorestais, em área endêmica de leishmaniose tegumentar americana, no norte do Estado do Paraná, sul do Brasil. Rev Saúde Pública. 1993; 27(4): 242-249.

Teodoro U, Santos DR, Santos AR, Oliveira OES, Neitzke HC, et al. Avaliação de medidas de controle de flebotomíneos no Município de Lobato, Estado do Paraná, Sul do Brasil. Cad Saúde Pública. 2006a; 22(2):451-455.

Teodoro U, Santos DR, Santos AR, Oliveira O, Poiani PL, Silva MA, et al. Informações preliminares sobre flebotomíneos do norte do Paraná. Rev Saúde Pública. 2006b; 40(2):327-330.

Tolezano JE. Ecoepidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Perpetuação da LTA no Estado de São Paulo, região endêmica de colonização antiga [Tese de doutorado]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2000.

Uliana SR, Affonso MH, Camargo EP, Floeter-Winter LM. *Leishmania*: genus identification based on a specific sequence of the 18s ribosomal RNA sequence. Ex. Parasitol. 1991; 72(2):157-63.

Vale ECS, Furtado T. Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia. An Bras Dermatol. 2005; 80(4): 421-428.

Viana AG, Souza FV, Paula AMB, Silveira FM, Botelho AC. Aspectos clínico-epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana em Montes Claros, Minas Gerais. Rev Med Minas Gerais. 2012; 22(1): 1-128.

Volf P, Myskova J. Sand flies and *Leishmania*: specific versus permissive vectors. Trends Parasitol. 2007; 23: p.91-92.

Zanzarine PD, Santos DR, Santos AR, Oliveira O, Poiani LP, Lonardoni MVC, et al. Leishmaniose tegumentar americana canina em municípios do norte do Estado do Paraná, Brasil. Cad Saúde Pública. 2005; 21(6):1957-1961.

Waldman, EA. Vigilância em Saúde Pública. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1998

World Health Organization (WHO). Leishmaniasis disease information. 2004.

World Health Organization (WHO). Who Technical Report Series. CONTROL OF THE LEISHMANIASIS. Geneva, 22-26, March, 2010.

World Health Organization (WHO). Leishmaniasis disease information. 2011.

Young DG e Duncan MA. Guide to the identification and geographic distribution of *Lutzomyia* sand flies in the Mexico, the West Indies, Central and the South America (Diptera:Psychodidae). Mem Am Entomol Inst. 1994;54:1-881.

Yadon ZE, Rodrigues LC, Davies CR, Quigley Ma. Indor and Peridomestic Transmission of American cutaneous leishmaniasis in Northwestern Argentina: A retrospective case-control study. Amer J Trop Med Hyg. 2003;68(5): 519-526.

ANEXOS
ANEXO 1
FICHA DE INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA - LTA

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		N°																	
FICHA DE INVESTIGAÇÃO LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA																					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2- Individual			2 Data da Notificação																	
	3 Município de Notificação			Código (IBGE)																	
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)			Código																	
Dados do Caso	5 Agravado LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA			Código (CID10) B 5 5 - 2																	
	6 Data do Diagnóstico			7 Nome do Paciente																	
	8 Data de Nascimento			9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos																	
	10 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado			11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado																	
Dados de Residência	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6-Não se aplica 9-Ignorado			13 Número do Cartão SUS																	
	14 Nome da mãe			15 Logradouro (rua, avenida,...)																	
	16 Código			17 Número																	
	18 Complemento (apto., casa, ...)			19 Ponto de Referência																	
	20 Município de Residência			Código (IBGE)																	
	21 Bairro			Código (IBGE)																	
	22 CEP			23 (DDD) Telefone																	
	24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado			25 País (se residente fora do Brasil)																	
Dados Complementares do Caso																					
Antecedentes Epidemiológicos	26 Data da Investigação		27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica																		
	28 Deslocamento (datas e locais frequentados no período de seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas)																				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Data</th> <th>Local/Município</th> <th>UF</th> <th>País</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>					Data	Local/Município	UF	País												
	Data	Local/Município	UF	País																	
29 Presença de Lesão 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado																					
Dados Clínicos	30 Cutânea Cutânea Difusa		31 Em Caso de Presença de Lesão Mucosa, Há Presença de Cicatrizes Cutâneas																		
	32 Mucosa		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado																		
Dados Labor.	33 Parasitológico Direto 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado 9 - Ignorado		34 IRM 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado 9 - Ignorado		35 Histopatologia 1 - Encontro do Parasita 2 - Compatível 3 - Não Compatível 4 - Não Realizado 9 - Ignorado																
	36 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 9 - Ignorado		37 Forma Clínica 1 - Cutânea 2 - Mucosa																		
Tratamento	38 Data do Início do Tratamento		39 Droga Inicial Administrada 1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Outras 5 - Não Utilizada																		
	40 Peso Kg		41 Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ⁵ 1 - < 10 2 - >= 10 < 15 3 - 15 4 - >15 < 20 5 - 20 6 - >20		42 Nº Total de Ampolas Prescritas Ampolas																
	43 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial 1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Outros 5 - Não Se Aplica																				

ANEXO 2

QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO A – CASO

Número: _____ Data: _____ Entrevistador: _____

1. IDENTIFICAÇÃO (Dados demográficos e socioeconômicos)

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____

Data de Nascimento/Idade: _____

Sexo: () masculino () feminino

Filiação: _____

Escolaridade: () analfabeto () ensino fundamental incompleto () fundamental completo () médio incompleto () médio completo () profissionalizante () superior incompleto () superior completo () pós-graduado

Raça/cor: () branca () preta () amarela () parda () indígena () outro

Renda Familiar (em salários mínimos): () < 1SM () 1 SM () 1 a 3SM () 4 a 10 SM () >10SM

Pessoas que contribuem para a renda familiar: _____

Zona de Moradia: () urbana () rural () periurbana () urbana/rural () outro

Há quanto tempo reside na casa? _____

Religião: _____

2. ANTECEDENTES OCUPACIONAIS

Profissão/ocupação: _____

Há quanto tempo trabalha no presente trabalho? _____

Ocupação secundária/extra: _____

Horários de trabalho: _____

Locais de trabalho: _____

Realização de atividades agropecuárias? () sim () não Qual e local _____

Permanência fora de casa (horas) _____

Dorme no local de trabalho? Sim () não () as vezes

3. ATIVIDADES DE LAZER

(**H:** horário das atividades; **F:** frequência das atividades/Quantificar **Q:** quando/data)

() CAÇA **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() PESCA **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() PESQUE PAGUE **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() VISITAS À ZONA RURAL **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() CAMINHADAS PRÓXIMO ÀS MATAS **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() CHURRASCO BEIRA DO RIO **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() ACAMPAMENTOS EM RANCHOS/SÍTIOS **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() ATIVIDADES ESPORTIVAS _____ **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() OUTROS _____ **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

4. HÁBITOS

Hábitos	Frequência	Quantidade	Nunca
Cigarro/fumo			
Álcool			
Outro _____			

5. CARACTERIZAÇÃO DA RESIDÊNCIA

6.

Condição da casa: () própria () alugada () cedida () compartilhada () outro _____

Nº de cômodos da casa: _____ Nº de pessoas que residem: _____

Tempo de residência: _____ Local de origem: _____

Material da Casa: () alvenaria com reboco () alvenaria sem reboco () lona plástica () madeira () misto _____

Telhado: () telhas de barro/cimento () amianto () palha () lona plástica () madeira ()
outro_____

Forramento: () laje () madeira () sem forro

Presença de frestas na casa: () sim () não

Piso: () alvenaria () madeira () terra () outro_____

Banheiro: () alvenaria () madeira () privada/fossa

Localização da Casa (distância): () matas () matos () pomar/árvore frutíferas ()
plantações_____

Tipo de iluminação: () luz elétrica () lampião () velas () lamparina

Meios de comunicação: () telefone na casa () telefone comunitário () celular () telefone residencial +
celular () outro_____

Meios de Locomoção: () bicicleta () carro () moto () caminhão () trator () carroça () ônibus () a
pé () outro_____

Hábitos domiciliares: Combate a animais sinantrópicos () sim () não
Como_____

As janelas são vedadas com telas () sim () não

Uso de repelentes () sim () não. Frequência_____

Dorme fora do quarto? () sim () não () as vezes. Local_____

Hábitos extradomiciliares: Realiza atividades domésticas fora de casa? () sim () não () as vezes.
Local_____

Presença de anexos domiciliares:

Anexo/Material	Piso	Parede	Cobertura	Distância da casa (metros)	Local e Data
Galinheiro					
Chiqueiro					
Abrigo carneiro					
Abrigo equino					
Barracão					
Paio					
Tulha					
Canil					
Outro					

Animais domésticos (colocar a quantidade): () caninos () felinos () suínos () bovinos ()
equinos () aves () ovino-caprinos ()

Data que adquiriu os animais:_____

Outros_____

Possui pomar: () sim () não

Possui horta: () sim () não

Citar árvores frutíferas: _____

Presença de matéria orgânica no perdomicílio: () não () sim/Qual matéria, quantidade e local _____

_____.

7. CONDIÇÕES DE SANEAMENTO BÁSICO

Abastecimento de água: () rede () poço artesiano () poço caseiro () mina () cisterna () açude/córregos () rio () represa () outro

Desde quando? _____

Como armazena água na casa? _____

Como a água chega até a casa: () canalizada interna () coleta em casa vizinha () poço () torneira

Destino dos dejetos: () saneamento básico () fossa no quintal () fossa no curso da água () no ambiente () outro

Destino do lixo: () coleta pública () incineração () exposto a céu aberto () enterrado () outro _____

Local do banho: () banheiro dentro da casa () banheiro fora da casa () rio () riachos/lagoas () outro _____

Local das necessidades fisiológicas: () banheiro dentro da casa () banheiro fora da casa () rio () riachos/lagoas () outro _____

Tratamento da água: () tratamento público () tratamento domiciliar () filtro () outro _____

Local de lavar utensílios: _____

Local de lavar roupas: _____

8. ASPECTOS CLÍNICOS DA LTA

Data da investigação: _____ Data de notificação: _____

Data do diagnóstico: _____

Presença de lesão: () sim () não

Se sim, qual é o tipo de lesão: () cutânea única () cutânea com múltiplas lesões () mucosa () cutânea + mucosa () disseminada

Local/aspecto: _____

_____ Presença de cicatriz de LTA: () sim () não

Local/aspecto: _____

Alguém da família ou amigos já apresentou lesões ou cicatrizes compatíveis com LTA: () sim () não Quem?: _____

Co-infecção HIV: () sim () não

Como foi diagnosticada a doença: () parasitológico direto () intradermoreação de Montenegro (IRM) () histopatologia () outro _____

Classificação do caso: () caso novo () recidiva () transferência () outro

Data do início do tratamento: _____

Droga inicial administrada: () antimonial pentavalente (Glucantime) () anfotericina B () pentamidina () não utilizada () outra _____

Peso do paciente (em quilos): _____ Total de ampolas prescritas: _____

Dose prescrita em Mg/Kg/diaSb⁺⁵: () menor que 10 () ≥ 10 e < 15 () igual a 15 () ≥ 15 e < 20 () maior ou igual a 20

Outra droga utilizada na falência do tratamento inicial: () anfotericina B () pentamidina () não se aplica () outros _____

Classificação epidemiológica: () autóctone () importado () indeterminado

Se importado onde? _____

Zona provável de infecção: () zona urbana () zona rural () zona periurbana

Bairro: _____

Local provável de infecção: () dentro da própria residência () no peridomicílio da sua residência () próximo a sua casa () em áreas vizinhas a sua casa () não sabe () longe da sua residência

Onde? _____

Em uns meses antes de aparecer a sua lesão, você frequentou: () parques ecológicos () matas () rios/cachoeiras () pesque pague () zona rural () não saiu de casa () não se lembra

Outras pessoas que frequentaram as mesmas localidades que você apresentou sintomas da leishmaniose: () sim () não

Quem? _____

Evolução do caso: () cura () abandono () óbito por LTA () óbito por outras causas () transferência () mudança de diagnóstico

9. CONHECIMENTO SOBRE A LTA E MEDIDAS DE CONTROLE

Você conhece ou já ouviu falar da leishmaniose tegumentar (ferida brava)?

Tem algum conhecimento de como se transmite a leishmaniose tegumentar? () sim () não
Como? _____

Conhece o mosquito-palha (flebotomíneo)? () sim () não

Como ele é? _____

Você sabe se outros animais podem se infectar com o parasita da leishmaniose () não () sim. Se sim, quais? _____

Tem conhecimento de como se previne a leishmaniose tegumentar? () sim () não. Se sim, como? _____

Tem conhecimento de como proteger a sua casa em relação aos mosquitos que transmitem a leishmaniose? () sim () não. Se sim, como? _____

Tem informação sobre algum local onde alguém contraiu a doença? () sim () não
Onde? _____

Doença relacionada ao seu trabalho: () sim () não () não sabe

Alguém desta propriedade (casa, sítio ou fazenda) já teve leishmaniose? Quem? _____

Observações: _____

ANEXO 3

QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO B - CONTROLE

Número: _____ Data: _____ Entrevistador: _____

10. IDENTIFICAÇÃO (Dados demográficos e socioeconômicos)

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____

Data de Nascimento/Idade: _____

Sexo: () masculino () feminino

Filiação: _____

Escolaridade: () analfabeto () ensino fundamental incompleto () fundamental completo () médio incompleto () médio completo () profissionalizante () superior incompleto () superior completo () pós-graduado

Raça/cor: () branca () preta () amarela () parda () indígena () outro

Renda Familiar (em salários mínimos): () < 1SM () 1 SM () 1 a 3SM () 4 a 10 SM () >10SM

Pessoas que contribuem para a renda familiar: _____

Zona de Moradia: () urbana () rural () periurbana () urbana/rural () outro

Há quanto tempo reside na casa? _____

Religião: _____

11. ANTECEDENTES OCUPACIONAIS

Profissão/ocupação: _____

Há quanto tempo trabalha no presente trabalho? _____

Ocupação secundária/extra: _____

Horários de trabalho: _____

Locais de trabalho: _____

Realização de atividades agropecuárias? () sim () não Qual e local _____

Permanência fora de casa (horas) _____

Dorme no local de trabalho? Sim () não () as vezes

12. ATIVIDADES DE LAZER

(**H:** horário das atividades; **F:** frequência das atividades/Quantificar **Q:** quando/data)

() CAÇA **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() PESCA **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal

() trimestral () semestral () anual

Local: _____

() PESQUE PAGUE **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() VISITAS À ZONA RURAL **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() CAMINHADAS PRÓXIMO ÀS MATAS **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() CHURRASCO BEIRA DO RIO **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() ACAMPAMENTOS EM RANCHOS/SÍTIOS **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() ATIVIDADES ESPORTIVAS _____ **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

() OUTROS _____ **H:** () diurno () entardecer () noite **F:** () diária () semanal () mensal () trimestral () semestral () anual

Local: _____

13. HÁBITOS

Hábitos	Frequência	Quantidade	Nunca
Cigarro/fumo			
Álcool			
Outro _____			

14. CARACTERIZAÇÃO DA RESIDÊNCIA

Condição da casa: () própria () alugada () cedida () compartilhada () outro _____

Nº de cômodos da casa: _____ Nº de pessoas que residem: _____

Tempo de residência: _____ Local de origem: _____

Material da Casa: () alvenaria com reboco () alvenaria sem reboco () lona plástica () madeira () misto _____

Telhado: () telhas de barro/cimento () amianto () palha () lona plástica () madeira ()
outro_____

Forramento: () laje () madeira () sem forro

Presença de frestas na casa: () sim () não

Piso: () alvenaria () madeira () terra () outro_____

Banheiro: () alvenaria () madeira () privada/fossa

Localização da Casa (distância): () matas () matos () pomar/árvore frutíferas ()
plantações_____

Tipo de iluminação: () luz elétrica () lampião () velas () lamparina

Meios de comunicação: () telefone na casa () telefone comunitário () celular () telefone residencial +
celular () outro_____

Meios de Locomoção: () bicicleta () carro () moto () caminhão () trator () carroça () ônibus () a
pé () outro_____

Hábitos domiciliares: Combate a animais sinantrópicos () sim () não
Como_____

As janelas são vedadas com telas () sim () não

Uso de repelentes () sim () não. Frequência_____

Dorme fora do quarto? () sim () não () as vezes. Local_____

Hábitos extradomiciliares: Realiza atividades domésticas fora de casa? () sim () não () as vezes.
Local_____

Presença de anexos domiciliares:

Anexo/Material	Piso	Parede	Cobertura	Distância da casa (metros)	Local e Data
Galinheiro					
Chiqueiro					
Abrigo carneiro					
Abrigo eqüino					
Barracão					
Paio					
Tulha					
Canil					
Outro					

Animais domésticos (colocar a quantidade): () caninos () felinos () suínos () bovinos ()
eqüinos () aves () ovino-caprinos ()

Data que adquiriu os animais:_____

Outros_____

Possui pomar: () sim () não

Possui horta: () sim () não

Citar árvores frutíferas: _____

Presença de matéria orgânica no perdomicílio: () não () sim/Qual matéria, quantidade e local _____

_____.

15. CONDIÇÕES DE SANEAMENTO BÁSICO

Abastecimento de água: () rede () poço artesiano () poço caseiro () mina () cisterna () açude/córregos () rio () represa () outro

Desde quando? _____

Como armazena água na casa? _____

Como a água chega até a casa: () canalizada interna () coleta em casa vizinha () poço () torneira

Destino dos dejetos: () saneamento básico () fossa no quintal () fossa no curso da água () no ambiente () outro

Destino do lixo: () coleta pública () incineração () exposto a céu aberto () enterrado () outro _____

Local do banho: () banheiro dentro da casa () banheiro fora da casa () rio () riachos/lagoas () outro _____

Local das necessidades fisiológicas: () banheiro dentro da casa () banheiro fora da casa () rio () riachos/lagoas () outro _____

Tratamento da água: () tratamento público () tratamento domiciliar () filtro () outro _____

Local de lavar utensílios: _____

Local de lavar roupas: _____

16. CONHECIMENTO SOBRE A LTA E MEDIDAS DE CONTROLE

Você conhece ou já ouviu falar da leishmaniose tegumentar (ferida brava)?

Tem algum conhecimento de como se transmite a leishmaniose tegumentar? () sim () não
Como? _____

Conhece o mosquito-palha (flebotomíneo)? () sim () não

Como ele é? _____

Você sabe se outros animais podem se infectar com o parasita da leishmaniose () não () sim. Se sim, quais? _____

Tem conhecimento de como se previne a leishmaniose tegumentar? () sim () não. Se sim, como? _____

Tem conhecimento de como proteger a sua casa em relação aos mosquitos que transmitem a leishmaniose? () sim () não. Se sim, como? _____

Tem informação sobre algum local onde alguém contraiu a doença? () sim () não
Onde? _____

Doença relacionada ao seu trabalho: () sim () não () não sabe

Alguém desta propriedade (casa, sítio ou fazenda) já teve leishmaniose? Quem? _____

Observações: _____

ANEXO 4
FICHA DE CADASTRAMENTO DOS ANIMAIS

CADASTRAMENTO DOS ANIMAIS		
Ficha N° _____		
Localidade:		
Data:		
Espécie:		
Raça:	Sexo (☐) M (☐) F	Idade:
Cor da pelagem:		
Sinais particulares:		
Proprietário:		
Endereço:		
Nome do animal:		
Observações:		

ANEXO 5
TERMO DE CONSENTIMENTO PARA COLETA DE MATERIAIS BIOLÓGICOS
DE ANIMAIS

Título do Projeto: Estudo Caso-controle em áreas de risco para Leishmaniose tegumentar americana, no município de Bandeirantes, Paraná, Brasil.

Eu, abaixo descrito e assinado, autorizo a retirada de materiais biológicos (sangue, ou pedacinho da(s) lesão(ões), dos animais de minha propriedade, necessários para o desenvolvimento da pesquisa sobre Leishmaniose em nossa região, para fins de diagnóstico da doença e/ou identificação da leishmânia.

Nome: _____

Data: _____

Localidade: _____

Número Documento: _____

Assinatura Responsável _____

Carolina Fordellone Rosa Cruz

Aluna Pós-Graduação FSP/USP

Departamento de Epidemiologia

End. (Res.): Rua Frei /Rafael Proner, 869

Tel. (Res.): (43)35423377

E-mail: fordellone@usp.br

Eunice A. Bianchi Galati

Professora Associada

Faculdade de Saúde Pública - USP

Departamento de Epidemiologia

Av. Dr. Arnaldo, 715, São Paulo -

Tel. (11) 30667786

E-mail: egalati@usp.br

ANEXO 6
TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO USO DE IMAGEM

Eu _____(nome completo),
portador da Cédula de Identidade RG nº _____, residente à
Rua _____, nº _____, na cidade de
_____, AUTORIZO o uso não identificado de minha imagem, e/ou
imagem de minha propriedade e animais em todo e qualquer material entre fotos, documentos
e outros meios de comunicação, para ser utilizada exclusivamente para a pesquisa, desde que
não haja desvirtuamento da sua finalidade.

A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso da imagem acima
mencionada em todo território nacional e no exterior, das seguintes formas: tese de doutorado;
artigos científicos (revistas científicas); pôsteres; apresentação oral de trabalhos em
multimídia. Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima
descrito.

Bandeirantes, ____ de _____, de 20____.

Nome do modelo ou responsável legal:

Carolina Fordellone Rosa Cruz

Aluna Pós-Graduação FSP/USP

Departamento de Epidemiologia

End. (Res.): Rua Frei /Rafael Proner, 869

Tel. (Res.): (43)35423377

E-mail: fordellone@usp.br

Eunice A. Bianchi Galati

Professora Associada

Faculdade de Saúde Pública - USP

Departamento de Epidemiologia

Av. Dr. Arnaldo, 715, São Paulo -

Tel. (11) 30667786

E-mail: egalati@usp.br

ANEXO 7

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título da Pesquisa: Estudo Caso-controle em áreas de risco para Leishmaniose tegumentar americana, no município de Bandeirantes, Paraná, Brasil.

Objetivos da Pesquisa. Investigar fatores de risco associados à ocorrência de leishmaniose tegumentar americana na população humana do município de Bandeirantes – Paraná, entre 2007 e 2013.

Apresentação. Sou Aluna do curso de Pós Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Sob a orientação da professora Eunice Aparecida Bianchi Galati estamos realizando uma pesquisa no município de Bandeirantes, a qual será tema da minha tese de doutorado, sobre uma doença chamada leishmaniose tegumentar americana, mais conhecida como “ferida brava”, porque aparece como feridas na pele e às vezes na boca e nariz.

Informações sobre a doença e exames laboratoriais para o seu diagnóstico. Essas feridas bravas são difíceis de sarar sem um tratamento correto, que é feito com injeções próprias para a doença, aplicadas pelo Posto de Saúde. Esta doença é causada por micróbios (chamados cientificamente de *Leishmania*), possíveis de serem visto somente sob microscópio, que penetram no sangue pela picada de um mosquito conhecido como “birigui” ou “mosquito palha”. Quando a fêmea do mosquito pica um animal que tem os micróbios no sangue e depois pica uma pessoa, ela pode transmitir a doença para esta pessoa, podendo então aparecer as feridas, que deixam cicatrizes profundas ou deformações nas partes afetadas. Para saber se as pessoas foram infectadas pelos micróbios da ferida brava, tem que fazer exames de laboratório do sangue delas e se tiverem a ferida, é preciso de um pedacinho da borda da ferida.

Solicitação. Solicitamos, portanto, a sua autorização para aplicação do questionário com perguntas sobre essa doença, suas características sócio-econômicas, atividades ocupacionais e de lazer, aspectos de sua residência, hábitos domiciliares e extra-domiciliares.

Outras informações sobre a pesquisa. Caso o(a) Sr(a) queira obter mais informações sobre a pesquisa encontram-se abaixo nossos endereços e telefones e do Comitê de Ética em pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

Eu, abaixo descrito e assinado, declaro estar ciente do exposto e desejo participar da pesquisa, cedendo parte do fragmento da(s) lesão (ões) retirado(s) pelo Serviço de Saúde de Bandeirantes para identificação da espécie de *Leishmania* /ou desejo que

(nome do menor ou incapacitado) participe da pesquisa.

Bandeirantes ____/____/____ .

Nome e assinatura do sujeito/ ou do responsável:

Desde já agradecemos a sua participação.

Após ler e receber explicações sobre a pesquisa, e ter meus direitos de:

1. receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados à pesquisa;
2. retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;
3. não ser identificado e ser mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à privacidade.
4. procurar esclarecimentos com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, no telefone 11 3061-7779 ou Av. Dr. Arnaldo, 715 – Cerqueira César, São Paulo - SP, em caso de dúvidas ou notificação de acontecimentos não previstos.

Carolina Fordellone Rosa Cruz

Aluna Pós-Graduação FSP/USP

Departamento de Epidemiologia

End. (Res.): Rua Frei /Rafael Proner, 869

Tel. (Res.): (43)35423377

E-mail: fordellone@usp.br

Eunice A. Bianchi Galati

Professora Associada

Faculdade de Saúde Pública - USP

Departamento de Epidemiologia

Av. Dr. Arnaldo, 715, São Paulo -

Tel. (11) 30617786

E-mail: egalati@usp.br

ANEXO 8
MODELO DE IDENTIFICAÇÃO (CRACHÁ)

<div style="border: 2px dashed black; width: 150px; height: 100px; margin: 0 auto;"></div> <p style="font-size: 1.2em;">Foto</p>	<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> <div><p style="margin: 0;">Universidade Estadual do Norte do Paraná—</p><p style="margin: 0;">Campus Luiz Meneghel (UENP/CLM)</p></div></div> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 5px;"><p style="margin: 0; font-size: 0.9em;">CNPJ 75.626.135/0001-66 Fone.: (43)35428000 Fax.: (43) 35428008—Rodovia 369, Km 54—Bandeirantes/PR</p></div>
	<div style="border: 1px solid black; height: 40px; margin-bottom: 10px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"><p style="margin: 0;">NOME DO ENTREVISTADOR</p></div> <div style="border: 1px solid black; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"><p style="margin: 0;">Função</p></div>

ANEXO 9
ETIQUETA DE IDENTIFICAÇÃO PARA COLETA SANGUÍNEA HUMANA

ETIQUETA COLETA SANGUÍNEA HUMANA/ N° _____	
Data:	Horas:
Nome (iniciais):	
Endereço:	
Sexo () M () F	Idade:
Categoria: () caso () controle	

ANEXO 10**ETIQUETA DE IDENTIFICAÇÃO PARA COLETA SANGUÍNEA ANIMAL**

ETIQUETA COLETA SANGUÍNEA ANIMAL/ N° _____		
Data:		Horas:
Nome animal:	Raça:	Cor pelagem:
Endereço:		
Sexo () M () F		Idade:
Proprietário (iniciais):		
Categoria: () caso () controle		

ANEXO 11

GLOSSÁRIO DE VARIÁVEIS

DATA DE NOTIFICAÇÃO: encontra-se o dia, mês e ano da notificação da LTA;

IDADE: encontra-se a idade numérica em anos;

SEXO: masculino ou feminino;

RAÇA/COR: branca, negra, parda ou amarela

ESCOLARIDADE: analfabeto (a); 1 grau; 2 grau; 3 grau; ou não de aplica para os casos de menores que estão em processo de alfabetização.

ZONA DE RESIDÊNCIA: Urbana; Rural ou Periurbana;

PROFISSÃO: as profissões relatadas foram: agricultor (a); do lar; empacotador; motorista; aposentado (a); atendente; estudante; tratorista; mecânico; comerciante; ensacador; contador (a); relações públicas; Calheiro; diretora; pedreiro, servente de obras; costureira; maquinista; professor (a); engenheiro agrônomo; destilado; padeiro; cabeleireiro; eletricista; soldador.

CLASSIFICAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO CASO:

- Autóctone: os quais ocorrem quando a doença tiver origem dentro dos limites do lugar de referência ou sob investigação;
- Importado: ocorrem quando a doença tiver origem fora dos limites do lugar de referência ou sob investigação;
- Indeterminado: ocorre quando o a pessoa sob investigação não sabe informar o local de transmissão.

TIPO DE ENTRADA:

- Caso Novo: casos notificados pela primeira vez;
- Recidiva: Quando existe uma segunda notificação;
- Transferência: ocorre quando a notificação é transferida para outro município;
- Ignorado: não se enquadra em nenhuma das alternativas descritas acima.

FORMA CLÍNICA:

- Cutânea: em geral a lesão é única, caracterizada por úlcera circular com bordos elevados e infiltrados, com fundo granuloso avermelhado e apresentando exsudação discreta, normalmente serosa ou seropurulenta. (BRANDÃO e SANTOS, 2007);
- Mucosa: geralmente aparecem após anos do início da doença, sendo causadas por disseminação hematogênica. Atingem mais frequentemente a boca, nariz, a laringe, faringe, podendo, ocorrer destruição do septo nasal. (BRANDÃO e SANTOS, 2007).;

- Ignorado: Quando não existe nenhuma das formas acima relatada.

MÉTODOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO:

- Parasitológico direto: O diagnóstico laboratorial baseia-se principalmente na pesquisa de parasitas em esfregaço das lesões após a coloração de Giemsa. Utiliza-se para a coleta do material a escarificação do bordo da lesão, biópsia do bordo com impressão por aposição em lâmina de vidro e/ou punção aspirativa da lesão. (BASANO e CAMARGO, 2004).
- Intradermorreação de Montenegro (IDRM): através da mensuração da resposta imune celular com a injeção intradérmica de antígenos do parasita (intradermorreação de Montenegro), que deve ser medida em 48 a 72 horas, sendo consideradas positivas as reações com área de endureção maior que 5mm. (BASANO e CAMARGO, 2004).
- Histopatologia: coloração pela hematoxilina-eosina e uso de anticorpos marcados com imunoperoxidase para detecção do parasita.
- Parasitológico negativo: quando não são encontrados os parasitas.

DROGA INICIAL ADMINISTRADA:

- Antimonial Pentavalente (Glucantime): é a droga de primeira escolha no tratamento das leishmanioses.
- Anfotericina B: não havendo resposta satisfatória com o tratamento pelo antimonial pentavalente, as drogas de segunda escolha são a anfotericina B e as pentamidinas. O desoxicolato de Anfotericina B é um antibiótico poliênico com excelente atividade *in vitro* na destruição de *Leishmania* intra e extracelular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).
- Pentamidina: As pentamidinas são diamidinas aromáticas que vêm sendo utilizadas como drogas de segunda escolha no tratamento da leishmaniose tegumentar em áreas endêmicas dos continentes americano, asiático e africano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).
- Não Utilizadas: Quando nenhum tipo de droga é utilizado no tratamento.

CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO:

- Clínico: a classificação clínica é baseada em critérios como fisiopatogenia a partir do local da picada do vetor, aspecto e localização das lesões, incluindo a infecção inaparente e leishmaniose linfonodal. Classicamente a doença se manifesta sob duas formas: leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa, esta última também conhecida como mucocutânea, que podem apresentar diferentes manifestações clínicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).
- Laboratorial: A utilização de métodos de diagnóstico laboratorial visa não somente à confirmação dos achados clínicos, mas pode fornecer importantes informações

epidemiológicas, pela identificação da espécie circulante, orientando quanto às medidas a serem adotadas para o controle do agravo. Os métodos foram citados acima em métodos auxiliares de diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

DOENÇA RELACIONADA COM O TRABALHO

- Ocorre quando a transmissão acontece no ambiente de trabalho.

EVOLUÇÃO DO CASO:

- Alta por Cura: acontece quando o paciente responde positivamente ao tratamento e evolui com melhora do quadro clínico;
- Óbito: o paciente vem a falecer em virtude da doença ou tratamento.

ANEXO 12

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO HUMANO

Título da Pesquisa: Estudo Caso-controle em áreas de risco para Leishmaniose tegumentar americana, no município de Bandeirantes, Paraná, Brasil.

Objetivos da Pesquisa. Investigar fatores de risco associados à ocorrência de leishmaniose tegumentar americana na população humana do município de Bandeirantes – Paraná, entre 2007 e 2013.

Apresentação. Sou Aluna do curso de Pós Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Sob a orientação da professora Eunice Aparecida Bianchi Galati estamos realizando uma pesquisa no município de Bandeirantes, a qual será tema da minha tese de doutorado, sobre uma doença chamada leishmaniose tegumentar americana, mais conhecida como “ferida brava”, porque aparece como feridas na pele e às vezes na boca e nariz.

Informações sobre a doença e exames laboratoriais para o seu diagnóstico. Essas feridas bravas são difíceis de sarar sem um tratamento correto, que é feito com injeções próprias para a doença, aplicadas pelo Posto de Saúde. Esta doença é causada por micróbios (chamados cientificamente de *Leishmania*), possíveis de serem visto somente sob microscópio, que penetram no sangue pela picada de um mosquito conhecido como “birigui” ou “mosquito palha”.

Quando a fêmea do mosquito pica um animal que tem os micróbios no sangue e depois pica uma pessoa, ela pode transmitir a doença para esta pessoa, podendo então aparecer as feridas, que deixam cicatrizes profundas ou deformações nas partes afetadas.

Para saber se as pessoas foram infectadas pelos micróbios da ferida brava, tem que fazer exames de laboratório do sangue delas e se tiverem a ferida, é preciso de um pedacinho da borda da ferida.

A coleta de sangue será feita por enfermeiros treinados, na sua própria residência. Será feita uma picada no seu antebraço para a retirada de sangue. Isto é rápido e pouco doloroso.

Quando se tem a ferida, um pedacinho dela é colocado em uma lâmina de vidro que é observada sob microscópio. Por este exame pode-se saber se existe o parasita, mas não é possível saber qual é a sua espécie.

Para saber qual é a espécie do parasita, precisa ser feito outro tipo de exame no pedacinho da ferida que foi retirado. Este exame é chamado de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) que normalmente não é feito pelo Serviço de Saúde de Bandeirantes.

A observação do parasita no exame ao microscópio é suficiente para poder iniciar o tratamento. Mas é de interesse saber também qual é a espécie do parasita que ocorre em Bandeirantes, para orientar os serviços de saúde quanto ao tratamento mais adequado do seu caso e de outros que poderão ocorrer.

Solicitação. Solicitamos, portanto, se necessário, a sua autorização para utilizar parte do material colhido de sua ferida para fazer o exame de PCR e/ou retirada de material biológico (sangue).

Informações sobre armazenamento do material e processamento do exame. O material colhido de sua ferida, com a devida identificação, ficará em meio adequado de preservação em temperatura ambiente e o sangue será armazenado em freezer a -20°C, no Laboratório de Parasitologia da Universidade Estadual do Norte do Paraná, Campus Luiz Meneghel, sob minha responsabilidade.

O seu material e os de outros pacientes que surgirem serão armazenado por um período de até dois meses para que vários exames sejam feitos de uma só vez. O resultado do seu exame será entregue por mim diretamente em sua residência em até três meses após a coleta. Se necessário, durante esse tempo o(a) senhor(a) receberá o devido tratamento pelo serviço de saúde do município de Bandeirantes-PR.

Para que seja feito o exame de PCR e o de sangue, o material será levado ao Laboratório de Zoonoses Da Universidade de Londrina. Os exames serão feitos com a orientação do Dr. Itamar Teodorico Navarro.

A sobra deste material será armazenada no, onde será armazenada Laboratório de Zoonoses Da Universidade de Londrina por um período de cinco anos e não será utilizada em estudos posteriores por qualquer instituição.

Custos dos exames para o paciente. Não haverá custos para o(a) Sr(a) para realização do exame.

Divulgação dos resultados da pesquisa. O resultado do seu exame que fará parte da pesquisa somente será divulgado na forma de número, ou seja, não aparecerá o seu nome, nem o seu endereço.

Termo de concordância. Caso concorde em ceder o pedacinho de sua ferida não utilizado para o exame ao microscópio, pedimos a gentileza de assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Se não concordar em ceder a amostra da ferida não haverá problema algum, e mesmo concordando, o (a) Senhor (a) estará livre de retirar o seu consentimento a qualquer momento.

Outras informações sobre a pesquisa. Caso o(a) Sr(a) queira obter mais informações sobre a pesquisa encontram-se abaixo nossos endereços e telefones e do Comitê de Ética em pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

Eu, abaixo descrito e assinado, declaro estar ciente do exposto e desejo participar da pesquisa, cedendo parte do fragmento da(s) lesão (ões) retirado(s) pelo Serviço de Saúde de Bandeirantes para identificação da espécie de *Leishmania* /ou desejo que

(nome do menor ou incapacitado) participe da pesquisa.

Bandeirantes ____/____/____ .

Nome e assinatura do sujeito/ ou do responsável:

Desde já agradecemos a sua participação.

Após ler e receber explicações sobre a pesquisa, e ter meus direitos de:

1. receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados à pesquisa;
2. retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;
3. não ser identificado e ser mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à privacidade.
4. procurar esclarecimentos com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, no telefone 11 3061-7779 ou Av. Dr. Arnaldo, 715 – Cerqueira César, São Paulo - SP, em caso de dúvidas ou notificação de acontecimentos não previstos.

Carolina Fordellone Rosa Cruz

Aluna Pós-Graduação FSP/USP

Departamento de Epidemiologia

End. (Res.): Rua Frei /Rafael Proner, 869

Tel. (Res.): (43)35423377

E-mail: fordellone@usp.br

Eunice A. Bianchi Galati

Professora Associada

Faculdade de Saúde Pública - USP

Departamento de Epidemiologia

Av. Dr. Arnaldo, 715, São Paulo -

Tel. (11) 30617786

E-mail: egalati@usp.br

ANEXO 13 A

TÉCNICA PARA REALIZAÇÃO E LEITURA DO TESTE DE IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA (IFI)

Seguir os seguintes passos:

- Forrar a área da bancada a ser utilizada com o papel kraft e prender as bordas do mesmo com fita adesiva;
- Selecionar as lâminas, contendo antígeno, armazenadas dentro de um recipiente tampado identificado como lâminas para *L. amazonensis*, no congelador da geladeira limpa (Brastemp duplex) e colocar para secar na estufa de cultura à 37°C;
- Cada lâmina com antígeno de *Leishmania* é específica para cada espécie;
- As lâminas devem conter formas promastigotas do antígeno a ser testado;
- Em recipiente com tampa, (armário sob a pia) colocar papel toalha umidificado levemente com “respingos” de água da torneira e colocar na estufa de cultura à 37°C (câmara úmida);
- Descongelar e organizar os soros testes, (Freezer vertical Electrolux) e coloca-los em um suporte de tubos para sorologia, (balcão da sala de cultivo de água);
- Selecionar e descongelar os soros controles positivo (TP) e negativo (TN), os (caixa identificada no congelador da geladeira limpa (Brastemp duplex);
- Selecionar uma placa para diluição de fundo em U limpa e identificar conforme será pipetado nas placas.
- Pegar o PBS 1x [] na geladeira limpa Brastemp duplex e pipetar 190µl (pipeta Gilson de 200 µl) nas primeiras cavidades que irão receber cada amostra;
- Nas outras cavidades (2° até o 5°) pipetar 100µl de PBS 1x [];
- Pipetar 10µl (Pipeta Gilson de 10 ou 20 µL) da amostra em cada frasco da 1ª diluição (uma amostra por frasco);
- Pipetar 100µl da amostra diluída na 1ª cavidade e passar para a 2ª cavidade, 100µl da 2ª cavidade, para a 3ª cavidade, repetindo essa diluição seriada até a 5ª cavidade; na medida em que os diferentes soros testes são pipetado em ordem numérica crescente ou alfabética, ir anotando no mapa para identificação dos soros testados, homogeneizar;
- Transferir 100µl da 1ª diluição para a 2ª diluição, repetindo o processo até a 5ª diluição;

- Homogeneizar;
- Diluir os soros controles TP e TN em 190µl de PBS 1x [];
- Retirar as lâminas da estufa e numerá-las de acordo com a placa de fundo em U;
- Pipetar 10µl de cada diluição nos pocinhos das lâminas, começando da maior diluição para a menor, deixando o pocinho nº 01 para o controle positivo TP e o pocinho nº 07 para o controle negativo TN;
- Pipetar 10µl do controle positivo TP no pocinho nº 01 e 10µl do controle negativo TN no pocinho nº 07;
- Colocar as lâminas na câmara úmida e incubar em Estufa de Cultura à 37°C durante 40 minutos;
- Fazer mapa das lâminas, anotando soro e diluição de cada pocinho, espécie animal, diluição do conjugado, interessado pelo exame e data do exame;
- Após os 40 minutos de incubação na câmara úmida, retirar da estufa de cultura e colocar as lâminas em uma cuba de lavagem, preencher a cuba com solução PBS 1x [] e realizar 3 processos de lavagem, com duração de 5 minutos cada;
- Retirar as lâminas da cuba de lavagem e secando em temperatura ambiente;
- Fazer os cálculos e diluir o conjugado espécie-específico em solução PBS 1x

VT (volume total do conjugado) = nº de lâminas x 12 pocinhos de cada lâmina que serão utilizados x volume utilizado de conjugado específico para a espécie necessário para cada pocinhos, considerando-se o título do mesmo

- Após a secagem das lâminas, pipetar 10µl do conjugado diluído em cada pocinho das lâminas, cuidando para que o conjugado não fique muito tempo exposto à luz, evitando que haja reação devido o mesmo ser fotossensível;
- Colocar as lâminas na câmara úmida e incubar em Estufa de Cultura à 37°C por 40 minutos;

- Após os 40 minutos de incubação na câmara úmida, retirar as lâminas da Estufa de Cultura e coloca-las em uma cuba de lavagem, preencher a cuba com solução PBS 1x [] e realizar 3 processos de lavagem, com duração de 5 minutos cada;
- Retirar as lâminas da cuba de lavagem e deixar secar em temperatura ambiente;
- Após a secagem das lâminas, colocar um pouco de Glicerina tamponada pH 8,0 no meio de cada uma e cobrindo-a lamínula 24x60mm;
- Realizar leitura em um Microscópio de Epifluorescência da marca Nikon, localizado no segundo andar do Laboratório de Protozoologia, em aumento de 400x (GUIMARÃES et al., 1974); e utilizar instrumento próprio para a marcação dos resultados (anexo 13 B).

ANEXO 13 B

INSTRUMENTO PARA LEITURA DO TESTE DE IMUNOFLOURESCÊNCIA

INDIRETA (IFI)

**UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA**

**CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA PREVENTIVA
LABORATÓRIO DE ZONOSSES E SAÚDE PÚBLICA**

RIFI: _____ ORIGEM: _____ DATA: ____/____/____

INTERESSADO: _____ DILUIÇÃO DO CONJUGADO: _____

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DMVP-UEL	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

Valdecir / Ademir

Valdecir / Ademir

ANEXO 14

CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

OF.COEP/216/12

27 de novembro de 2012.

Prezada pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, analisou, de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, o protocolo de pesquisa n.º CAAE 07960212.6.0000.5421, intitulado "LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA, NO MUNICÍPIO DE BANDEIRANTES, PARANÁ, BRASIL: ESTUDO CASO-CONTROLE.", sob responsabilidade da pesquisadora Carolina Fordellone Rosa Cruz, considerando-o APROVADO "AD REFERENDUM".

Cabe lembrar que, de acordo com a Res. CNS 196/96, são deveres do(a) pesquisador(a): 1) Comunicar de imediato qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste Comitê de Ética em Pesquisa para dar continuidade à pesquisa; 2) Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo COEP, no caso eventual auditoria; 3) Comunicar formalmente a este Comitê por ocasião do encerramento da pesquisa; 4) Elaborar e apresentar relatórios parciais e final; 5) Justificar perante o COEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Claudio Leone

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - FSP/USP

Ilm.ª Sr.ª

Carolina Fordellone Rosa Cruz

ANEXO 15**CARTA DE ANUÊNCIA E TERMO DE COMPROMISSO DA SECRETARIA
MUNICIPAL DE SAÚDE DE BANDEIRANTES – PARANÁ** **PREFEITURA MUNICIPAL DE BANDEIRANTES**

ESTADO DO PARANÁ

PREFEITURA MUNICIPAL DE BANDEIRANTES - PARANÁ
Rua Frei Rafael Proner, 1.457
CNPJ - 76.235.753/0001-48

CARTA DE ANUÊNCIA E TERMO DE COMPROMISSO

Eu Alessandro Otênio declaro que conheço e cumprirei o requisitos da resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os dados e materiais coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo de pesquisa intitulado: “Leishmaniose tegumentar americana, no município de Bandeirantes, Paraná, Brasil: Estudo caso-controle”, de Carolina Fordellone Rosa Cruz, aluna do curso de pós-graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo sob a orientação da professora Eunice Aparecida Bianchi Galati. O objetivo do projeto consiste em investigar os fatores de risco associados à ocorrência da LTA na população humana e animal do município de Bandeirantes-Paraná, entre 2007 e 2013.

Declaro ainda estar ciente da realização da pesquisa acima intitulada nas dependências da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Bandeirantes – Paraná. E como a SMS de Bandeirantes/PR tem condições para o desenvolvimento desse projeto eu autorizo a sua execução.

Bandeirantes, 04 de setembro de 2012.

Alessandro José Otênio
SECRETÁRIO MUNICIPAL DA SAÚDE
PORTARIA 923/2012

Alessandro Otênio

Secretário de Saúde do Município de Bandeirantes - Paraná

ANEXO 16

CARTA DE SOLICITAÇÃO DE COLABORAÇÃO EM PROJETO DE PESQUISA

UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

Ilmo. Sr.

Dr. Itamar Teodorico Navarro

Professor responsável pelo Laboratório de zoonoses do departamento de medicina veterinária preventiva da Universidade Estadual de Londrina – Paraná

Vimos por meio desta, solicitar colaboração do Laboratório de zoonoses do departamento de medicina veterinária preventiva da Universidade Estadual de Londrina – Paraná , para subsidiar a realização de testes sorológicos provenientes de amostras de sangue humano e de animais domésticos do município de Bandeirantes, Paraná que foram obtidas pelo projeto de pesquisa de doutorado intitulado “ Fatores de Risco para Leishmaniose tegumentar americana (LTA) no município de Bandeirantes - Paraná, Brasil”, de Carolina Fordellone Rosa Cruz, aluna do Curso de Pós Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo sob a orientação da professora Eunice Aparecida Bianchi Galati.

O objetivo do projeto foi investigar fatores de risco associados à ocorrência de LTA na população humana do município de Bandeirantes – Paraná, entre 2007 e 2013.

Inicialmente foram realizados os treinamentos para as coletas de sangue. Os enfermeiros e estudantes de enfermagem foram treinados no laboratório de enfermagem da universidade Estadual do Norte do Paraná pela própria pesquisadora/enfermeira. Médicos veterinários e estudantes de medicina veterinária foram treinados pela docente e médica veterinária da UENP/CLM em laboratório próprio da Universidade. Houve esclarecimentos sobre conduta e manuseio do material coletado, assim como do material (etiquetas) de identificação de humanos e de animais e do Kit de trabalho para as coletas sanguíneas composto por: sabão líquido e toalha para as mãos, álcool gel para higienização das mãos; algodão; álcool; luvas de

procedimento; recipiente próprio para descarte do material usado perfuro-cortante e contaminado; garrote, seringas e agulhas descartáveis, tubos primário com gel separador, caixas de isopor, bolsas rígidas termogel (Gelox), corda (para contenção dos animais), gilete para raspagem de pelos do animais, lápis e caneta.

Durante o trabalho de campo o material coletado devidamente identificado foi conservado em caixas de isopor com bolsas termogel, posteriormente foram transportados e acondicionados em um freezer no laboratório de Parasitologia da UENP/CLM, até que foram enviados para o Laboratório de zoonoses do departamento de medicina veterinária preventiva da Universidade Estadual de Londrina – Paraná para realização dos testes sorológicos.

Foi assinado um Termo de Consentimento para Coleta de Material Biológico para que uma amostra do material biológico fosse submetida aos testes de laboratório. Para isto, foram esclarecidos sobre os objetivos do projeto.

Os animais foram abordados nas residências dos casos e controles selecionados para a pesquisa onde houve um cadastramento dos animais. Após a autorização dos donos dos animais e assinatura do termo de consentimento para coleta de materiais biológicos de animais foram realizadas as coletas de sangue dos cães.

A pesquisa apresentará interesse científico de acordo com os padrões éticos em conformidade com a resolução do CNS 196/96 e complementares.

Atenciosamente,

Carolina Fordellone Rosa Cruz

Aluna Pós-Graduação FSP/USP
Departamento de Epidemiologia
End. (Res.): Rua Frei /Rafael Proner, 869
Tel. (Res.): (43)35423377- 99777835
E-mail: fordellone@usp.br

Eunice A. Bianchi Galati

Professora Associada
Faculdade de Saúde Pública - USP
Departamento de Epidemiologia
Av. Dr. Arnaldo, 715, São Paulo -
Tel. (11) 30667786
E-mail: egalati@usp.br

ANEXO 17

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA e TERMO DE COMPROMISSO

Eu Dr. Itamar Teodorico Navarro declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo de pesquisa intitulado "Fatores de risco para Leishmaniose tegumentar americana (LTA) no município de Bandeirantes - Paraná, Brasil", de Carolina Fordellone Rosa Cruz, aluna do Curso de Pós Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo sob a orientação da professora Eunice Aparecida Bianchi Galati. O objetivo do projeto foi investigar fatores de risco associados à ocorrência de LTA na população humana do município de Bandeirantes – Paraná, entre 2007 e 2013. Declaro, ainda, estar ciente da realização da pesquisa acima intitulada nas dependências do Laboratório de zoonoses do departamento de medicina veterinária preventiva da universidade Estadual de Londrina – Paraná e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.

Londrina, 10 de fevereiro de 2015..

Dr. Itamar Teodorico Navarro
Professor responsável pelo Laboratório de zoonoses do Departamento de Medicina
Veterinária Preventiva da Universidade Estadual de Londrina – Paraná

Londrina
2015

ANEXO 18

Parâmetros e cálculo do tamanho da amostra do estudo

Tabela A - Parâmetros e seus valores utilizados para o cálculo da amostra.

Nível de confiança bilateral (1-alpha)	95
Poder (% de probabilidade de detecção)	80
Razão de controles por caso	2
Proporção hipotética de controles com exposição	30
Proporção hipotética de casos com exposição:	50,18
Menor Odds Ratio a ser detectado	2,35*

* baseado em estudo de caso controle de LTA (Sosa-Estani et al. 2001)

Tabela B - Tamanho da amostra para estudo de casos-controle não pareado, segundo Kelsey et al. (1996) e Fleiss et al. (2003) apud OpenEpi (2010).

	Kelsey	Fleiss	Fleiss com CC
Tamanho da amostra - Casos	68	68	75
Tamanho da amostra - Controles	135	136	150
Tamanho total da amostra	203	204	225

Resultados da calculadora de código aberto OpenEpi Versão 2 – SSCC.

ANEXO 19**IMAGENS FOTOGRÁFICAS DE TODAS AS ETAPAS DESENVOLVIDAS NA PESQUISA**

Figura A – Entrevista com indivíduo participante da pesquisa. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura B – Entrevista e inspeção das cicatrizes da Leishmaniose tegumentar americana participante da pesquisa. Bandeirantes - Paraná, 2007 – 2014.

Figura C – Entrevista com indivíduo participante da pesquisa em zona rural. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura D – Entrevista com indivíduo participante da pesquisa em zona rural. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura E– Lesão de Leishmaniose tegumentar americana em região abdominal de indivíduo participante do estudo, no primeiro dia de tratamento medicamentoso. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura F – Lesões de Leishmaniose tegumentar americana em membros inferiores de pacientes participantes do estudo, feridas em diferentes fases de cicatrização. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura G- Cicatriz típica de leishmaniose tegumentar americana em membro inferior de paciente participante do estudo. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura H- Paciente de zona rural com múltiplas cicatrizes de Leishmaniose tegumentar americana em membros inferiores, as cicatrizes estão apontadas pelas setas. Bandeirantes - Paraná, 2007 – 2014.

Figura I – Imagem típica encontrada em bairros urbanos do município. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura J – Peridomicílio de residência sorteada localizada em área urbana no centro do município. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura K – Peridomicílio de residência rural de paciente portador da LTA e participante da pesquisa localizada na zona rural do município. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura L – Peridomicílio de residência rural de paciente portador da LTA e participante da pesquisa localizada na zona rural do município. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura M – Coletas de amostras sanguíneas de cães participantes da pesquisa. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura N – Coletas de amostras sanguíneas humana em participantes da pesquisa. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura O – Coletas de amostras sanguíneas humana em participantes da pesquisa. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Figura P– Algumas etapas do teste de imunofluorescência indireta (ifi), realizado no laboratório de zoonoses do departamento de medicina preventiva da Universidade Estadual de Londrina. Bandeirantes - Paraná, 2007 - 2014.

Currículo Lattes

Carolina Fordellone Rosa Cruz

Bolsista de Doutorado do CNPq

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3478210290276971>

Última atualização do currículo em 14/05/2015

Doutoranda em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Mestre em Epidemiologia e Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP), Especialista em Saúde da Mulher no Climatério pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP) concluída em 2006; Especialista em Enfermagem Obstétrica pela Academia Brasileira de Ciências da Educação, concluída em 2009; Especialista em Gestão Hospitalar e Saúde Pública pelo Centro Internacional de Pesquisa, Pós-graduação e Extensão, concluída em 2007. Possui graduação em Enfermagem pela Fundação Faculdades Luiz Meneghel (2005). Possui experiência em área hospitalar e saúde pública, docência do ensino profissionalizante e superior. Atualmente atua como professora assistente na Universidade Estadual do Norte do Paraná - Campus Luiz Meneghel. Atua na área de saúde pública com ênfase em epidemiologia (doenças infcciosas e parasitárias); Enfermagem Saúde da Mulher. **(Texto informado pelo autor)**

Eunice Aparecida Bianchi Galati

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 1C

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1359035734723864>
Última atualização do currículo em 16/04/2015

Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo (1977), graduação em Ciências pela Universidade de São Paulo (1976), mestrado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1981) e doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1990). Atualmente é professor associado da Universidade de São Paulo. Tem experiência no ensino sobre Epidemiologia e Entomologia em Saúde Pública. Em pesquisa em Entomologia Médica, atuando principalmente nos seguintes temas: Phlebotominae, Psychodidae, leishmaniose tegumentar, taxonomia e epidemiologia. Atualmente desenvolve projeto sobre capacidade vetorial de Phlebotominae em relação às leishmânias: *Leishmania braziliensis* e *Leishmania infantum* chagasi. **(Texto informado pelo autor)**