Universidade de São Paulo

Faculdade de saúde Pública

**Leishmaniose visceral canina nos municípios de
Araçatuba e Birigui, estado de São Paulo, Brasil**

Danielle Nunes Carneiro Castro Costa

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para
obtenção do título de Doutor em Ciências.**

Área de Concentração: Epidemiologia

**Orientador: Prof. Dr. Francisco
Chiaravalloti Neto**

**Co-Orientador: Profa. Dra. Cláudia Torres
Codeço**

São Paulo

2018

Leishmaniose visceral canina nos municípios de Araçatuba e Birigui, estado de São Paulo, Brasil

Danielle Nunes Carneiro Castro Costa

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para obtenção do
título de Doutor em Ciências.**

Área de Concentração: Epidemiologia

**Orientador: Prof. Dr. Francisco Chiaravalloti
Neto**

**Co-Orientador: Profa. Dra. Cláudia Torres
Codeço**

versão revisada

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Costa, Danielle Nunes Carneiro Castro
Leishmaniose visceral canina nos municípios de Araçatuba e Birigui, estado de São Paulo, Brasil / Danielle Nunes Carneiro Castro Costa; orientador Francisco Chiaravallote Neto; coorientadora Cláudia Torres Codeço. -- São Paulo, 2018.

130 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2018.

1. Leishmaniose Visceral. 2. Análise espacial. 3. Inquérito sorológico. 4. Eutanásia canina. 5. Modelos dinâmicos. I. Chiaravallote Neto, Francisco, orient. II. Torres Codeço, Cláudia, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

- A Jesus Cristo por me conduzir e capacitar nessa jornada. Sem Ele nada do que foi feito seria possível. Obrigada Senhor e meu Pastor.
- Ao meu marido, Thiago Castro Costa, por me apoiar, me suprir e nos momentos mais tensos aturar minhas chatices, muitas vezes apresentando uma solução assertiva.
- À minha mãe, Elisabeth Nunes, por não me deixar desistir, por se dispor a me ajudar no que fosse necessário, desde ir a campo para coletar e digitar os dados até cuidar da neta enquanto eu terminava de escrever a tese.
- Ao meu orientador, Francisco Chiaravalloti Neto, que desde o início embarcou nas minhas ideias, clareando meus pensamentos e quando preciso me aconselhando a seguir por caminhos diferentes. Em nenhum momento me deixou sem orientação e sempre olhou para as dificuldades de forma positiva, acreditando no meu potencial.
- À minha co-orientadora, Cláudia Torres Codeço, com quem sempre pude contar, me orientando, dando conselhos e sendo exemplo de profissional, esposa e mãe.
- À Patrícia Marques Moralejo Bermudi, que começou essa jornada como aluna de iniciação científica e cresceu em maturidade, conhecimento e hoje desenvolve sua pesquisa de mestrado. Obrigada por me auxiliar e me ensinar a arte do geoprocessamento, me ajudando nas análises dos dados.
- À Caris Maroni Nunes por ser um porto seguro longe de casa, sempre prestativa e com palavras de incentivo. Suas alunas costumam chamar-lhe de segunda mãe, e mesmo não sendo sua aluna, fui tratada como uma filha. Muito obrigada!
- À Lilian Aparecida Colebrusco Rodas por nos ajudar a fomentar parcerias, acreditar no meu potencial e prontamente nos ajudar no que fosse preciso.
- Aos doutores Roberto Mitsuyoshi Hiramoto e José Eduardo Tolezano pelo incentivo, por cooperar com o processo de coleta de dados, nos disponibilizando os insumos, abrindo portas e estando sempre tão solícitos e presentes, compartilhando seus conhecimentos conosco.

- Aos veterinários dos Centros de Controle de Zoonoses (CCZ) dos municípios de Araçatuba, Rafael Silva Cipriano, e Birigui, Ricardo Antônio de Oliveira, por apoiar o projeto direcionando funcionários, permitindo o acesso aos dados, equipamentos e insumos, por me dar liberdade e autoridade para coordenar todo o processo da coleta de dados.
- À Graziela Cândido Diniz Cardoso, biomédica funcionária do CCZ – Araçatuba que se tornou uma amiga e conselheira, um verdadeiro presente de Deus.
- À Glaucia Candido Polizel inicialmente contratada para auxiliar na coleta de dados e se tornou uma amiga, parceira, me acolhendo como parte de sua família, me suprimindo nas necessidades mais básicas.
- Aos funcionários dos CCZ que participaram ativamente das coletas de dados. Em especial a Célia Aparecida Rodrigues de Castro e a Mariza Vianne, funcionárias do município de Birigui, que com seu bom humor, carisma, dedicação ao trabalho fez da coleta de dados nesse município um SUCESSO, em tempo recorde!
- Aos veterinários Maria Fernanda Cerejido Bersani Fink e João Pedro Barbosa por me auxiliarem nas coletas de dados, coordenando as equipes e conduzindo os inquéritos sorológicos com muita responsabilidade e dedicação.
- Aos demais colaboradores que tornaram esse sonho possível.
- Agradeço a FAPESP/CAPES pelos apoios financeiros ao projeto através do processo nº 2014/177646 e a minha pessoa através da bolsa de auxílio regular processo nº 2014/065184, agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

RESUMO

Costa DNCC. **Leishmaniose visceral nos municípios de Araçatuba e Birigui, estado de São Paulo, Brasil** [Tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2018.

Introdução: A premissa do programa nacional de controle da leishmaniose visceral (LV) é que a doença humana esteja relacionada com a canina, sendo o controle do reservatório canino um dos focos do programa. **Objetivos:** Mensurar a taxa de incidência da LV em humanos, relacionando-a com as coberturas do controle químico e do reservatório canino. Relacionar a soroprevalência canina com características dos cães e de seus tutores. E avaliar a eficácia da eutanásia de cães soropositivos no controle da infecção canina. **Métodos:** Os casos humanos e os domicílios com cães soropositivos registrados no período de 2007 a 2015 no município de Araçatuba, estado de São Paulo, foram geocodificados e calculadas a soroprevalência canina, a taxa de incidência humana e as coberturas das atividades de inquérito sorológico, eutanásia e controle químico. A associação entre as variáveis foi avaliada por comparação de mapas, por regressão linear e pela função K de Ripley. Um estudo transversal foi conduzido entre 2015 e 2016, nos municípios de Araçatuba e Birigui, tendo como base uma amostra da população canina. A soroprevalência foi modelada por regressão logística em uma abordagem geoestatística usando a aproximação de Laplace integrada aninhada para inferência bayesiana. Dados secundários e dos inquéritos realizados foram utilizados para elaborar e calibrar modelos dinâmicos. **Resultados:** Observou-se no município de Araçatuba a diminuição da taxa de incidência LV e da soroprevalência canina, apesar das coberturas de controle terem sido baixas no mesmo período estudado. O inquérito sorológico revelou uma soroprevalência canina de 8% em Araçatuba e 4% em Birigui. Em Araçatuba a ocorrência de cães soropositivos foi associada à domicílios que tiveram mais de 10 cães ao longo do tempo, domicílios com histórico de cães com a infecção ou que morreram por outras causas não naturais, e à permanência dos cães no peridomicílio ao longo do dia. Foi observada dependência espacial (46 m) entre as observações. Considerando controle contínuo e um esforço das atividades de inquérito sorológico três vezes maior que a média do observado em Araçatuba e duas vezes maior em Birigui, as atividades relacionadas à eutanásia de cães com diagnóstico positivos possibilitariam, em teoria, o controle da infecção canina. **Conclusões:** A diminuição da LV ao longo do tempo está relacionada com as ações de controle, uma vez que pequenas alterações na dinâmica da infecção canina têm

importância epidemiológica. O encontro de dependência espacial entre os domicílios com casos caninos em pequenas distâncias reforça a existência de um padrão local da transmissão da infecção entorno dos domicílios, relacionado com as características do vetor. A eutanásia de cães soropositivos, em teoria, é capaz de controlar a infecção canina, porém, este resultado desse ser entendido com cautela, dada a complexidade operacional desta medida e as questões éticas relacionadas. Novos estudos precisam ser desenvolvidos para uma melhor compreensão se fatores além das atividades de controle estariam envolvidos na diminuição da incidência da LV. Faz-se necessário planejamento a longo prazo das ações de controle e investimento em pesquisas sobre o custo-efetividade de outras medidas que auxiliem no controle da LV.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral; Análise espacial; Eutanásia canina e Modelos Dinâmicos.

ABSTRACT

Costa DNCC. **Visceral leishmaniasis in the municipalities of Araçatuba and Birigui, state of São Paulo, Brazil** [thesis]. São Paulo (BR): Faculty of Public Health of University of São Paulo; 2018.

Background: The assumption of visceral leishmaniasis (VL) control program is that human disease (HVL) is related to canine infection (CanL), and that supports the culling of infected dogs. **Objectives:** Estimate the coverage of visceral leishmaniasis (VL) control measures and to relate them to the occurrence of HVL in an endemic urban area (Araçatuba, SP). Determine the CanL seroprevalence and to evaluate its relationship with the characteristics of dogs and their owners. Evaluated the culling dogs efficacy in controlling the canine infection. in the municipalities of Araçatuba and Birigui, state of São Paulo, Brazil. **Methods:** The cases of HVL and households with seropositive dogs registered in the period from 2007 to 2015 were geocoded the coverage of the serological inquiry, culling dogs and chemical spaying, canine seroprevalence and HVL incidence rates were calculated. The relationship between CanL, HVL and control measures was evaluated by map comparison, by linear regression and was also assessed using the Ripley K function. A cross-sectional study was conducted between 2015 and 2016, based on a sample of the canine population. Seroprevalence was modelled by logistic regression in a geostatistical approach using the integrated nested Laplace approximation for Bayesian inference. The spatial component was modelled by a Gaussian field, using a stochastic partial differential equation approach. Secondary data and the surveys were used to elaborate and calibrate dynamic models of canine disease transmission. **Results:** Verified the decrease of HVL and the CanL in Araçatuba over time, even in low coverage of control measures. The CanL seroprevalence was 8% in Araçatuba and 4% in Birigui. The occurrence of a seropositive dog in Araçatuba was associated with the presence of more than 10 dogs living in the same house, house with dogs that previously died of VL or died of other unnatural causes, and the place of dogs stayed during the day. Spatial dependence among observations occurred within about 46 m. Considering a continuous control and a serological survey effort three times higher than the average of the observed in Araçatuba and twice as high in Birigui, the activities related to culling dogs is effective in controlling canine infection. **Conclusions:** The observation of VL decrease over time may be related to control measures. The short-distance spatial dependence could be related to the vector characteristics, producing a local neighbourhood VL

transmission pattern. The culling dogs were effective in controlling the disease in the dogs' population. However, this result should be understood with caution given the operational complexity of this measure and related ethical issues. New studies need to be developed for a better understanding if factors other than control activities would be involved in reducing the incidence of VL. It is necessary in addition to long-term planning of the control actions carried out by the program, investment in researches that evaluate the cost-effectiveness of other measures that may help in the control of VL.

Keyword: Visceral leishmaniasis, Spatial analysis, Culling dogs and Dynamic models.

SUMÁRIO

Introdução	15
1.1 Leishmaniose visceral.....	15
1.2 Desafios no controle da leishmaniose visceral.....	16
1.3 Fatores associados ao risco de infecção em cães	19
Objetivos.....	21
Materiais e métodos	22
3.1 Metodologia para atender o objetivo I.....	22
3.1.1 Tipo, área de estudo, população e período.....	22
3.1.2 Unidade de análise	23
3.1.3 Coleta de dados	23
3.1.4 Análises.....	23
3.1.4.1 Geocodificação	24
3.1.4.2 Modelo estatístico	24
3.2 Metodologia para atender o objetivo II.....	25
3.2.1 Tipo, área de estudo, população e período.....	25
3.2.2 Amostragem.....	26
3.2.3 Coleta de dados	26
3.2.4 Análises.....	27
3.2.4.1 Variáveis	27
3.2.4.2 Análise exploratória.....	28
3.2.4.3 Modelo estatístico	29
3.3 Metodologia para atender o objetivo III	30
3.3.1 Tipo, área de estudo, população e período.....	30
3.3.2 Coleta de dados	30
3.3.2.1 Dados secundários	30
3.3.2.2 Dados primários	31

3.3.3 Modelo dinâmico	31
3.3.3.1 Premissas dos modelos	31
3.3.3.2 Equações dos modelos	32
3.3.3.2.1 Modelo original.....	33
3.3.3.2.2 Modelo com vetor.....	36
3.3.4 Análises.....	38
3.3.4.1 Cenários de controle	38
3.3.4.2 Cálculo do R0	40
3.4 Questões éticas.....	40
Resultado e discussão	41
4.1 Resultado referente ao objetivo I.....	41
4.2 Resultado referente ao objetivo II.....	41
4.3 Resultado referente ao objetivo III	41
Conclusões	43
Referências.....	45
Anexo I: Questionário sobre hábitos e mobilidade do cão	56
Anexo II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	59
Anexo III: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública...61	
Anexo IV: Aprovação do CEUA – Faculdade de Medicina Veterinária Unesp/Araçatuba 62	
Anexo V: Comprovante de aceite de manuscrito pela Revista de Saúde Pública	63
Anexo VI: Comprovante de aceite de manuscrito pela BMC Veterinary Research.....	64
Anexo VII: Currículo Lattes Danielle N C C Costa	65
Anexo VIII: Currículo Lattes Francisco Chiaravalloti Neto	66

LISTAS DE QUADROS

Quadro 1 - Variáveis coletadas por inquérito sorológico para leishmaniose visceral canina realizada em Araçatuba/SP - Brasil, 2015-2016.....	27
Quadro 2 – Parâmetros e símbolos utilizados no modelo original.	35
Quadro 3 – Parâmetros e símbolos utilizados no modelo com vetor.	36

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 – Área de estudo	22
Figura 2 – Fluxo de indivíduos no modelo dinâmico	33

SIGLAS UTILIZADAS

LV – Leishmaniose Visceral

LVC – Leishmaniose Visceral Canina

LVH – Leishmaniose Visceral Humana

CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica

PNVCLV – Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral

MS – Ministério da Saúde

CCZ – Centro de Controle de Zoonoses

SUCEN – Superintendência de Controle de Endemias

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

AIC – “Akaike's Information Criterion” (Critério de informação Akaike)

DPP – TR-DPP®-Bio-Manguinhos (Teste sorológico de triagem para o diagnóstico da infecção canina)

SES – Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo

ELISA – Ensaio imunoenzimático (Teste sorológico confirmatório para o diagnóstico da infecção canina)

VIF – “Variance Inflation Factor” (Fator de inflação de variância)

GF – “Latent Stationary Gaussian field” (Campo Gaussiano estacionário latente)

SPDE – “Stochastic Partial Differential Equation” (Equação diferencial parcial estocástica)

GMRF – “Gaussian Markov Random Field” (Campo aleatório Gaussian Markov)

INLA – “Integrated Laplace Approximation” (Aproximação de Laplace Aninhada Integrada)

DIC – “Deviance Information Criterion” (Critério de informação de desvio)

IC – Intervalo de Confiança

INTRODUÇÃO

1.1 LEISHMANIOSE VISCERAL

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença tropical negligenciada, caracterizada como doença de determinação multicausal, considerada um grave problema de saúde pública e está listada entre as seis endemias prioritárias em todo o mundo, apesar de apenas seis países concentrarem 90% dos casos. Considerando a América Latina, o Brasil lidera com mais de 90% de casos relatados, apresentando aspectos geográficos, climáticos e sociais diferenciados, dependendo da região (BRASIL, 2014; ZUBEN & DONALÍSIO, 2016; WHO, 2018).

Historicamente a LV é uma doença essencialmente rural, mas a partir da década de 1980 observa-se a expansão para áreas urbanas, onde a transmissão ocorre de forma heterogênea, apresentando maior ou menor semelhança com o padrão epidemiológico rural. Até a década de 90, a grande maioria dos casos notificados (90%) ocorria na região Nordeste. Com a adaptação do vetor a ambientes urbanos, a dispersão da LV atingiu toda a extensão do território brasileiro, envolvendo as regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e atualmente há registro do vetor e de casos caninos no extremo sul do país (BRASIL, 2014; TELES et al., 2015; BIANCHI et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2016; RODRIGUES et al., 2017). Esta expansão está relacionada, entre outros fatores, com os processos de urbanização desordenada, resultando em condições precárias de saneamento; com obras de construção civil, como rodovias e ferrovias e processos migratórios, que facilitam o deslocamento não só de humanos mais também de animais infectados; e principalmente, com a adaptação do vetor a novos ambientes, além de outros fatores antrópicos (CARDIM et al., 2016).

O agente etiológico da LV, no Brasil, é *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* e a principal espécie transmissora é *Lutzomyia longipalpis* (LUTZ & NEIVA, 1912), porém *Lutzomyia cruzi* também tem sido associado ao ciclo de transmissão (DE OLIVEIRA et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2017). A transmissão da infecção se dá quando a fêmea de um flebotomíneo infectado, ao realizar o repasto sanguíneo, inocula na pele do hospedeiro o agente etiológico. No ambiente urbano, o cão (*Canis familiaris*) é considerado o reservatório mais importante na transmissão da leishmaniose, devido à proximidade com os seres humanos e ao intenso parasitismo cutâneo, além da capacidade de infectarem flebotomíneos (NUNES et al., 2010). A participação dos cães no ciclo epidemiológico da leishmaniose foi inicialmente sugerida por NICOLLE & COMTE (1908), mas a confirmação da infecção

canina foi realizada por Aristides Marques da Cunha e Evandro Chagas em 1937 (MENDONÇA, 2010).

Estudos epidemiológicos têm verificado, em áreas urbanas, sobreposição entre locais com incidência de casos humanos e elevada soroprevalência canina (TEIXEIRA-NETO et al., 2014; TELES et al., 2015; URSINE et al., 2016; CAMPOS et al., 2017). De acordo com ROSALES & YANG (2006), essa relação entre a doença humana e a infecção canina é tão estreita que casos humanos são observados após dois anos de níveis de soroprevalência canina maiores de 20%. E um estudo em área rural, observou que a proximidade com cão soropositivo aumenta em cinco vezes a chance de infecção humana (FAYE et al., 2011).

No estado de São Paulo, Araçatuba e Birigui foram os primeiros municípios a confirmarem casos autóctones da leishmaniose visceral humana (LVH) em 1999, um ano após a ocorrência de casos caninos (CASANOVA et al 2015; CVE - dados não publicados). Desde então, esses municípios tornaram-se regiões endêmicas para a doença. De 1997 a 2014, a dispersão do vetor pelo estado de São Paulo alcançou 167 municípios com casos caninos e humanos relatados respectivamente em 108 e 84, seguindo o sentido do noroeste a sudeste marginando a rodovia Marechal Rondon (OLIVEIRA AM et al., 2016; CARDIM et al 2016).

1.2 DESAFIOS NO CONTROLE DA LEISHMANIOSE VICERAL

O Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PNVCLV) foi estruturado a partir da “Campanha contra a leishmaniose visceral” em 1958 como consequência do primeiro surto de LV registrado na zona urbana de Sobral, no Ceará, em 1953 (RODRIGUES et al. 2017). E a base teórica que dá sustentação às ações do PNVCLV é a premissa de que a incidência da infecção humana está diretamente relacionada ao número de cães infectantes e à capacidade da população de flebotomíneos de transmitir infecção do cão para o homem. Por este motivo, o PNVCLV está centrado no diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, redução da população de flebotomíneos, controle do reservatório canino e atividades de educação em saúde. A eutanásia de cães soropositivos é uma estratégia que envolve questões éticas, de direito dos animais, operacionais e de custo. Como alternativa tem se pesquisado novas estratégias de controle do reservatório canino, como o uso de coleiras impregnadas com deltametrina, vacinação e tratamento dos infectados (MIRÓ, et al., 2017). Atualmente o Ministério da Saúde (MS) aceita a vacinação de cães contra LV e o tratamento de cães soropositivos como ações de controle individual, uma vez que ainda não

foi comprovada a efetividade dessas ações como medidas de controle a nível de saúde pública, por isso não fazem parte do programa de controle liderado pelas autoridades sanitárias (BRASIL, 2016). Estudos recentes têm verificado a efetividade do uso de coleiras impregnadas com deltametrina no controle da infecção canina (Kazimoto et al., 2018; Silva et al., 2018). Espera-se que a associação das estratégias do uso de coleiras impregnadas com inseticida com a eutanásia de cães positivos seja mais efetiva no controle da doença tanto em cães como em humanos (Leite et al., 2018).

A maioria dos fatores associados à aquisição da infecção estão relacionados à exposição ao vetor, uma vez que a transmissão ocorre através de picadas de flebotomíneos infectados. Fatores como a ocupação urbana desordenada, destruição ambiental, saneamento deficiente, condições de habitação, presença de galinheiros e proximidade a locais de vegetação mais densos proporcionam maiores chances de picadas efetivas, garantindo assim o ciclo de transmissão da infecção (BELO et al., 2013b; ALVAR et al., 2006; FIGUEIREDO et al., 2017). O controle químico é, na teoria, uma estratégia efetiva contra infecções transmitidas por vetores, porém as dificuldades no controle vão além da adaptabilidade do vetor a ambientes urbanos e a diferentes temperaturas, o que contribui para a sua dispersão a áreas livres da infecção. Na prática do PNVCLV a efetividade do controle vetorial é comprometida por questões relacionadas com operacionalização e manutenção desta medida, como a elevada recusa à aplicação do inseticida no intra e peridomicílio e principalmente, à falta de recursos materiais e humanos. Outro fator limitante é o curto efeito residual dos inseticidas piretróides sendo necessária sua reaplicação. Além da complexidade operacional e custo-efetividade dessa medida, outro ponto que dificulta o controle vetorial segundo ROSALES & YANG (2006) é que a transmissão da infecção ocorre ainda que a concentração da população vetorial seja baixa, ou seja, poucos flebotomíneos infectantes são capazes de manter o ciclo da infecção (WERNECK, 2014; SALOMÓN et al., 2015; MORAIS et al., 2015; ZUBEN & DONALÍSIO, 2016; ROMERO, 2016).

Quanto ao controle do reservatório canino, há dúvidas sobre a capacidade dos testes diagnósticos e da eutanásia como medida de controle (COURTENAY et al. 2002; COSTA, 2010; WERNECK, 2014; SALOMÓN et al, 2015; SEVÁ et al, 2016). As falhas na estratégia de controle da infecção canina, podem ser atribuídas ao conhecimento ainda insuficiente sobre os vários elementos que compõem a cadeia de transmissão. Além das questões relacionadas à dinâmica de transmissão, os desafios do PNVCLV envolvem dificuldades operacionais como: descentralização das ações de controle de endemias sem garantia de existência de

infraestrutura local para desenvolvimento de tais ações; descontinuidade do desenvolvimento das ações de controle, ocorrido por diversas razões, como escassez de recursos, em especial durante epidemias de Dengue, visto que o controle da LV em geral utiliza os mesmos recursos humanos e financeiros que são administrados para o controle de outros agravos vigentes no município; e pela complexidade de operacionalização nas etapas das ações dessa medida (ZUBEN & DONALÍSIO, 2016; WERNECK, 2016). Outros desafios encontrados na rotina do PNVCLV podem ser descritos como a dificuldade de se percorrer toda a área em risco, seja por falta de recursos humanos e financeiros, ou devido à violência urbana; o não encontro e/ou a recusa, pelo tutor, na participação do cão no inquérito sorológico; a dificuldade operacional em executar milhares de testes diagnósticos; a demora entre o diagnóstico e remoção do cão soropositivo, que permanece participando da dinâmica de transmissão até que seja eutanasiado; as negativas quanto à entrega desses cães infectados, uma vez que, no Brasil, a coleta de sangue para o diagnóstico e a eutanásia de cães positivos é uma escolha do tutor assegurada por lei; e a reposição, muitas vezes ao mesmo ambiente propício a manutenção da infecção, de cães após a eutanásia dos soropositivos estimada em 38%, dos quais 15% já apresentariam a infecção no momento de sua adoção por parte dos tutores (NUNES et al., 2008; DANTAS-TORRES & BRANDÃO-FILHO 2006, ZUBEN & DONALÍSIO, 2016; ROMERO, 2016; WERNECK 2016; SILVA et al., 2017).

Apesar do imenso desafio, existem estudos que sugerem a efetividade da eutanásia de cães soropositivos como estratégia de controle da LV (COSTA et al., 2007; SOUZA et al., 2008; OLIVEIRA, 2011; MORAIS, 2011; COSTA et al. 2013). Um exemplo é o estudo de NUNES et al., 2010, que considerando o tempo de dois anos para o aparecimento de casos humanos, observaram, no município de Araçatuba, uma correlação entre a diminuição da incidência de casos humanos e as atividades de controle do reservatório canino. COSTA et al. (2013), utilizando modelos matemáticos, concluíram que a eutanásia canino como estratégia de controle se mostra eficaz, ainda que em baixas coberturas de controle, quando eutanasiados todos os cães infectantes em um programa de controle implementado de forma contínua. O PNVCLV tem sido aprimorado, com o direcionamento das estratégias de controle de acordo com os níveis de transmissão e a priorização da redução da letalidade em humanos (WERNECK, 2016). Os autores WERNECK (2016), ROMERO (2016) e LUZ (2016) apontam para a necessidade de pesquisas científicas de qualidade que avaliem o custo-efetividade de implementação de novas ferramentas de controle, e sugerem que as mudanças no PNVCLV devem ser mais abrangentes e irem além da discussão sobre o controle vetorial e

do reservatório canino, e que envolvam uma maior participação da sociedade nas ações de controle, investimentos em saneamento ambiental e em melhoria no cuidado ao paciente a partir do fortalecimento do Sistema Único de Saúde.

1.3 FATORES ASSOCIADOS AO RISCO DE INFECÇÃO EM CÃES

Os riscos para a infecção em cães e desenvolvimento de sintomas tem sido relacionado a uma gama de fatores que vão desde a susceptibilidade genética, estado nutricional, imunológico e questões relacionadas ao meio (SOLANO-GALLEGO et al., 2009). A infecção não é determinada pelo sexo, idade, raça, tamanho do pelo ou porte do animal, porém essas características influenciam no grau de exposição de cães ao vetor, e a importância desses fatores varia dependendo da região, estrutura populacional e da metodologia empregada na avaliação (BELO et al., 2013a; BRASIL, 2014). Cães machos, de raças de porte médio e grandes, por serem comumente utilizados como cães de guarda, mantidos parte ou todo tempo no peridomicílio, como quintais e adjacências, estão mais expostos a picadas de flebotomíneos, e por isso podem ter o risco de infecção aumentado (FRANÇA-SILVA et al., 2003; AMORA et al., 2006; COURA-VITAL et. al., 2011; QUILEZ et al., 2012). Outro fator a ser considerado é o tamanho do pelo, cães com pelo curto seriam mais expostos a picadas do vetor por terem maior superfície de contato e por produzirem mais CO², atraindo mais os vetores que cães de pelo longo (PENAFORTE et al., 2013).

Em relação à idade, cães com mais de 2 anos têm sido associados com maior risco de infecção, supondo que a exposição desses cães seria maior, tanto pelo tempo de exposição ao longo da vida, quanto por serem mais frequentemente criados fora dos domicílios. Outra hipótese apontada, seria o longo período de latência da infecção, pois esses cães poderiam ter adquirido a infecção enquanto filhotes e só apresentarem positividade aos testes diagnosticados quando adultos (BELO, 2013a e b; MARCONDES & ROSSI, 2013; LOPES et al., 2014). Entretanto, LOPES et al. (2016) verificaram na região metropolitana do município de Belo Horizonte/MG que ter mais de 4 anos seria um fator de proteção contra a infecção, segundo os autores o aumento de imunidade poderia ser uma explicação para este achado. A quantidade de animais no domicílio também tem sido associada à infecção, pois pode estar relacionada com a falta de cuidados gerais com o cão, o que poderia ser uma indicação de comportamento propício para o desenvolvimento das condições que atrairiam o vetor possibilitando a transmissão da infecção (AMORA et al., 2006; BELO et al., 2013a; ABRANTES et al., 2018). A permanência de condições básicas favoráveis à transmissão,

mesmo após a detecção por autoridades sanitárias de cães soropositivos, contribui para a infecção em novos cães no domicílio (NUNES et al., 2010). DA SILVA et al. (2012) verificaram que domicílios com histórico de pelo menos um cão soropositivo, recolhido pelo programa de controle, tiveram maior chance de ter cão doente do que residências sem antecedentes de remoção.

Apesar da presença de galinheiros nos domicílios atrair flebotomíneos, que procuram abrigar-se em locais úmidos, com presença de matéria orgânica em decomposição, não há consenso sobre esse ser um fator de risco para LV (MISSAWA et. al., 2008; BELO et. al., 2013a; MARCONDES & ROSSI, 2013). Outros potenciais criadouros de flebotomíneos são encontrados em habitações inadequadas, aglomerado populacional, presença de animais domésticos agregado à ausência de estrutura sanitária, condições essas que são decorrentes do processo de urbanização desordenado, presente, principalmente nas periferias das cidades brasileiras. Apesar de não haver dúvida de que ambientes onde as condições socioeconômicas da população são precárias, havendo a permanência de fatores propícios para a dinâmica de transmissão da infecção, segundo BELO (2013a) os dados sobre essa associação não são tão claros na literatura.

Nesse contexto, o uso de sistemas de informação geográfica e de análise espacial podem auxiliar na compreensão da dinâmica de transmissão da infecção. Vários autores têm apontado sua importância na identificação de áreas prioritárias e avaliação da efetividade de medidas de vigilância e controle (VIEIRA et al., 2014, TEIXEIRA-NETO et al., 2014, URSINE et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2016; CARDIM et al 2016; CAMPOS et al., 2017). Da mesma forma, a modelagem matemática tem sido aplicada aos estudos das leishmanioses visando representar a forma como a infecção se espalha numa população, permitindo a avaliação e/ou criação, ainda que de forma teórica, de instrumentos que possam, essencialmente, auxiliar nas ações de prevenção e/ou controle da dispersão da doença em foco (COSTA et al. 2012; SEVÁ et al, 2016; SHIMOZAKO et al., 2017a; SHIMOZAKO et al., 2017b; HUSSAINI et al., 2017). Nesse sentido, este projeto pretende ampliar a compreensão da dinâmica de transmissão da infecção e contribuir assim para uma melhor elaboração e/ou direcionamento de medidas de prevenção e controle em nível de saúde Pública, por meio da identificação de áreas prioritárias, da avaliação das coberturas das estratégias de controle químico e do reservatório canino, da observação de fatores associados à infecção canina e da verificação da efetividade da eutanásia como medidas de controle.

OBJETIVOS

I – Mensurar, no espaço e no tempo, as incidências de casos humanos de LV em Araçatuba e analisar a associação com às coberturas das atividades do controle químico e do reservatório canino.

II – Verificar a soroprevalência da infecção canina na região de maior incidência da doença humana no município de Araçatuba e analisar a associação com as características dos cães e de seus tutores.

III – Adaptar o modelo teórico da dinâmica de transmissão da infecção canina da LV obtido por COSTA et al. (2013) para a realidade epidemiológica da transmissão da infecção canina nos municípios de Araçatuba e Birigui.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido nos municípios de Araçatuba (21°11'50 "Sul, 50°25'52" Oeste) com população estimada em 194,874 habitantes (IBGE, 2018a) e Birigui (21°11'49 "Sul, 50°21'10" Oeste) com 120,692 habitantes (IBGE, 2018b). Essas são as duas das principais cidades da região administrativa de Araçatuba, localizados na região noroeste do estado de São Paulo (Figura 1). A região tem temperatura média anual de 23 ° C e precipitação acumulada anual de 1229,5 mm. Araçatuba e Birigui têm respectivamente 52km² e 46 Km² de área urbana e desde 1999 são consideradas áreas endêmicas para LV, pois têm apresentado médias anuais de casos humanos maiores ou iguais a 4,4 (BRASIL, 2016). Estes são municípios de grande importância epidemiológica para o estado pois foram os primeiros a registrarem, o vetor, os casos caninos e humanos, sendo desde então regiões endêmicas (CASANOVA et al 2015; CVE - dados não publicados).

Figura 1 – Área de estudo

3.1 METODOLOGIA PARA ATENDER O OBJETIVO I

3.1.1 Tipo, Área de Estudo, População e Período

Estudo ecológico no município de Araçatuba, no qual foram considerados como população de estudo os casos de LVH e os cães avaliados por inquéritos sorológicos realizados pelo Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) no período de 2007 a 2015.

3.1.2 Unidade de Análise

Foram estabelecidas como unidades de análises tanto a zona urbana do município como um todo, como os setores delimitados e utilizados pelo município e pela Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN) para a realização das atividades de vigilância e controle, definidos como “setores SUCEN”.

3.1.3 Coleta de Dados

Dentre as ações de vigilância e controle da LV foram considerados, neste estudo, o controle químico em imóveis no entorno de casos autóctones de LVH para eliminação do vetor (borrifação de inseticida no intra e peridomicílio) e a identificação de cães positivos por meio de testes sorológicos e eutanásia dos mesmos (controle do reservatório canino). Estas informações são registradas em boletins de campo que foram disponibilizadas pelo CCZ e incluídas em planilhas Excel. As informações sobre os casos de LVH (data de início de sintomas, idade e endereço de residência), foram obtidas com base em informações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) fornecidas pela Secretaria Municipal de Saúde de Araçatuba.

3.1.4 Análises

As recomendações contidas no Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral do MS e do estado de São Paulo foram utilizadas como referências para a avaliação das coberturas das ações de controle estudadas (Controle químico e do reservatório canino). A cobertura das atividades de borrifação de inseticida foi calculada pela razão entre o número de imóveis que foram borrifados e o de imóveis que foram programados para este fim, ou seja, a razão do realizado pelo programado. Para o cálculo dos imóveis que deveriam ser borrifados em um determinado ano, considerou-se uma área de no mínimo 200 metros de raio em torno do local dos casos registrados de LVH nos dois anos anteriores, como recomendado nos manuais de controle.

A realização anual de inquérito sorológico canino censitário era prevista, até o ano de 2016, em municípios com transmissão intensa da infecção (BRASIL, 2014). Por Araçatuba estar nessa classificação de risco, para cada ano estudado a cobertura do inquérito sorológico foi calculada pela divisão entre o número de cães avaliados pelo CCZ e o número de cães existentes, tomando-se como base a proporção de um cão para cinco pessoas, como estimado por NUNES (1997). O cão foi considerado soropositivo caso tenha apresentado resultado positivo em ambos os testes diagnósticos utilizados (um de triagem e outro confirmatório). A

soroprevalência, foi calculada a partir da divisão do número de cães soropositivos pelo de cães avaliados no mesmo período. Quanto à atividade de eutanásia, sua cobertura foi calculada a partir da divisão do número de cães eutanasiados pelo de cães soropositivos.

Com bases nas informações sobre os casos de LVH (data de início de sintomas, idade e endereço de residência), obtidas no SINAN, foram calculadas as taxas de incidência (por área e período) e apresentadas por faixas etárias de 0-19 anos, 20-59 anos e 60 anos e mais e por fim foi calculado o percentual de diminuição da taxa de incidência entre os períodos de 2007 a 2009 e 2010 a 2015.

3.1.4.1 Geocodificação

Os casos de LVH foram geocodificados pelo endereço de residência dos pacientes e os cães avaliados no inquérito pelo endereço de residências dos respectivos tutores. Antes da geocodificação foi necessário a padronização dos endereços dos dados no formato dos endereços constantes no mapa de arruamento de Araçatuba a fim de identificar os logradouros através do programa TerraView (INPE 2017). As coberturas de borrifação de inseticida, inquérito sorológico e eutanásia, as soroprevalências caninas e as taxas de incidência de LVH foram calculadas, por ano e agrupamentos de anos, segundo os “setores SUCEN” para toda área urbana do município, sendo apresentadas em tabelas e mapas, estes elaborados no programa QGIS versão 2.16.2.11.

Os “setores SUCEN” foram constituídos por dois ou mais setores censitários, elaborados digitalmente, utilizando-se a operação dissolver (para áreas coincidentes) e ferramenta de nós (para áreas não coincidentes) do programa QGIS. Para isso, foi utilizado um mapa físico de Araçatuba, fornecido pelo município, contendo as delimitações destes setores e dos setores censitários, e um mapa digital dos setores censitários, obtido do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Além da construção do mapa digital, todas as informações de população que estavam segregadas em setores censitários foram dissolvidas segundo os “setores SUCEN”.

3.1.4.2 Modelo Estatístico

Previamente à modelagem, foi realizada uma análise exploratória dos dados (ZUUR et al. 2010). Para as modelagens das regressões lineares múltiplas, o método adotado para escolha dos modelos mais apropriados foi o baseado na razão de verossimilhança, considerando o critério de melhor ajuste, os modelos que apresentaram menores “Akaike's Information

Criterion” (AIC). Estas análises foram rodadas no programa R versão 3.2.3 (R CORE TEAM, 2017).

A associação entre a doença humana e a infecção canina e as medidas de controle foi avaliada inicialmente com base na comparação dos respectivos mapas obtidos para cada ano do período de estudo. Esta avaliação também foi realizada com a utilização de modelos de regressão linear. Para esta análise, tomando-se como base o comportamento temporal da taxa de incidência, o período de estudo foi dividido em dois subperíodos (2007 a 2009 e 2010 a 2015) e foi gerado um modelo para cada subperíodo. Para a modelagem, definimos como variável dependente a taxa de incidência e como independentes as coberturas de borrifação de inseticida, do inquérito sorológico, de eutanásia e as soroprevalências caninas.

Posteriormente, com o intuito de avaliar a existência de associação no espaço entre a ocorrência da doença no ser humano e a infecção no cão, foram feitas análises bivariadas por meio da função K de Ripley (para os dois subperíodos) (RIPLEY, 1981). Trata-se de uma técnica de análise de pontos e que avaliou a hipótese da existência de dependência espacial entre as distribuições pontuais dos casos humanos e caninos.

3.2 METODOLOGIA PARA ATENDER O OBJETIVO II

3.2.1 Tipo, Área de Estudo, População e Período

Estudo transversal realizado na área com maior incidência da doença humana do município de Araçatuba, definida a partir resultados do objetivo I desse trabalho. Na seleção da área de estudo também foi considerado o primeiro censo sorológico canino desenvolvido em Araçatuba em 1999, após a identificação dos primeiros casos autóctones LV. Assim, a área de estudo também é parte da região que foi identificada com as mais elevadas soroprevalências neste primeiro censo sorológico (CAMARGO-NEVES et al 2001). Como população de estudo foram considerados os cães residentes nos domicílios abordados a partir de um inquérito sorológico canino, realizado no período de setembro de 2015 a abril de 2016, juntamente com os agentes de endemias do CCZ. Na área de estudo haviam 878 quadras, 24.750 domicílios e 41.012 habitantes, de acordo com dados da SUCEN. Foi utilizada a proporção de 1 cão para 5 habitantes estimado por NUNES (1997) para Araçatuba para calcular a população de cães do estudo como 8.200 indivíduos, com uma média de 9,3 cães por quadra.

3.2.2 Amostragem

Foi obtido um tamanho de amostra de 1800 cães para estimar a soroprevalência da infecção canina. Para isso, foi considerado um nível de significância de 5%, uma seroprevalência esperada de 5% e uma precisão de 1%. Este tamanho de amostra foi aumentado para 2300 cães em função de uma expectativa de 20% de casas fechadas e recusas durante as visitas. Foram selecionadas aleatoriamente 250 quadras daquelas na área de estudo para obter esse tamanho de amostra. Todos os domicílios nas quadras selecionados foram visitados para identificar aqueles com presença de cães. Em cada um, o contato foi feito com os tutores dos cães para explicar os objetivos da pesquisa e a apresentação do formulário de consentimento informado (Anexo II). Nós incluímos um domicílio e seus cães na pesquisa após o acordo de tutores e assinando o termo de consentimento informado.

3.2.3 Coleta de Dados

A pesquisa foi desenvolvida em colaboração com o CCZ. Foram criadas duas equipes de pesquisa, cada uma composta por agentes de endemias do CCZ, um entrevistador e um veterinário, contratados com fundos do projeto de pesquisa. Antes do início do trabalho, os membros da equipe foram treinados para abordar os tutores, preencher o questionário, realizar o exame clínico e coletar sangue dos cães. O desenvolvimento desta pesquisa em conjunto com CCZ permitiu o desencadeamento de medidas de controle resultantes da identificação de cães soropositivos para LV.

Após a inclusão na pesquisa do domicílio e de todos os cães residentes, foi atribuído um número de identificação a cada cachorro (DOG.ID). Um questionário sobre o endereço da residência, questões relacionadas às características e hábitos dos cães e características de seus tutores e domicílios foi respondido pelos tutores para cada cão residente no domicílio (Anexo I). O questionário também incluiu informações sobre os exames clínicos do cão, avaliados pelo veterinário no momento da coleta de sangue. O estudo de meta-análise de BELO et al (2013a) foi utilizado para compor o questionário sobre as características dos cães e seus tutores.

Uma amostra contendo 3 ml de sangue foi coletada de cada cão registrado com uma seringa descartável, evitando a hemólise, obtida por punção da veia cefálica, safena ou jugular. O sangue foi cuidadosamente transferido para um tubo de vidro de vácuo, no qual o número de identificação do cão foi previamente anotado. Foi mantido à temperatura ambiente até o coágulo ser retraído e armazenado em recipiente de isopor contendo gelo. As amostras

de sangue foram levadas para a CCZ, onde foram examinadas usando o teste TR-DPP®-Bio-Manguinhos (DPP). Este teste é utilizado pelo Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (SES) como um teste de triagem para a soropositividade da infecção canina (BRASIL, 2016; SES, 2006). Amostras com resultados positivos neste primeiro teste foram enviadas ao Instituto Adolfo Lutz de Araçatuba para confirmar o diagnóstico positivo através de ensaio imunoenzimático (ELISA), conforme recomendado pela SES (BRASIL, 2016; SES, 2006).

Os resultados dos dois testes foram registrados para cada cão em seu respectivo questionário, com base em seu número de identificação. O CCZ usou o resultado dos testes diagnósticos para definir os procedimentos a serem adotados conforme o programa de controle do reservatório canino.

3.2.4 Análises

As informações fornecidas nos questionários foram inseridas em uma planilha do Excel, de modo que cada cão pertencente à amostra correspondesse a uma linha da planilha. Os endereços das residências foram padronizados e geocodificados com base no mapa de ruas de Araçatuba através do programa TerraView (INPE 2017). Uma vez que os endereços foram geocodificados, para cada cão, suas respectivas coordenadas geográficas foram obtidas na UTM Zone 22S e Datum SIRGAS 2000.

3.2.4.1 Variáveis

A soropositividade canina para LV (POS) foi a variável dependente do estudo (Quadro 1). O cão que apresentou resultado positivo em ambos os testes de diagnóstico foi considerado soropositivo (BRASIL, 2016; SES, 2006) e soronegativo o cão que apresentou resultado negativo no teste de triagem. As variáveis independentes (covariáveis) consideradas no estudo, bem como sua natureza e suas categorias, quando qualitativas, são apresentadas na Quadro 1.

Quadro 1 - Variáveis coletadas por inquérito sorológico para leishmaniose visceral canina realizada em Araçatuba/SP - Brasil, 2015-2016.

Abreviações	Significados	Caracterização da variável ou categorias
DOG.ID	Número de identificação	Alfanumérico
Diagnóstico		
DPP	Teste de triagem	0: negativo; 1: positivo
ELISA	Teste confirmatório	0: não se aplica; 1: negativo; 2: positivo

POS	Soropositividade canina para LV	0: IgG negativo (soronegativo); 1: IgG positivo (soropositivo)
Características dos cães e domicílios		
COORDX	Longitude (SIRGAS 2000)	Contínuo (graus)
COORDY	Latitude (SIRGAS 2000)	Contínuo (graus)
TIME	Tempo de permanência na casa atual	Contínuo (meses)
RESID	Número de domicílios	Contável
ROOM	Número de cômodos	Contável
CHICK	Presença de galinheiro no domicílio	0: não; 1: sim
N.CHICK	Presença de galinheiro na vizinhança	0: não; 1: sim
YARD	Presença de quintal no domicílio	0: não; 1: sim
PARK	Parques ou áreas verdes na vizinhança	0: não; 1: sim
N°DOGS	Número de cães no domicílio	0: 0-10; 1: + 10
DIED	Causa da morte de cães anteriormente residentes no domicílio	0: não ou por velhice*; 1: por infecção canina; 2: Outras razões
Covariáveis relativas aos cães		
SEX	Sexo do cão	0: fêmea; 1: macho
AGE	Idade do cão	Contínuo (meses)
HAIR	Tamanho do pelo do cão	0: longo; 1: curto
SIZE	Porte do cão	0: pequeno ou médio; 1: grande
WHERE	Onde o cão permanece durante o dia	0: dentro do domicílio; 1: em abrigo no quintal; 2: no quintal sem abrigo ou na rua
WALK	Se o cão passeia	0: não; 1: sim
NIGHT	Onde o cão permanece durante a noite	0: dentro do domicílio; 1: em abrigo no quintal; 2: no quintal sem abrigo ou na rua
ADOPT	Se o cão foi adotado da rua	0: não; 1: sim

* O cão morreu naturalmente por uma doença associada ao envelhecimento.

3.2.4.2 Análise Exploratória

Em primeiro lugar, foi realizada uma análise exploratória das covariáveis, para avaliar sua colinearidade, para calcular a porcentagem de dados faltantes e para identificar possíveis outliers. E gráficos de pontos (dot plot charts) foram utilizados para procurar valores aberrantes, enquanto a colinearidade entre as covariáveis foi avaliada usando o fator de inflação da variância (VIF – variance inflation factor), considerando $VIF < 3.00$ como ponto de corte (ZUUR et al., 2010). Covariáveis com dados faltantes foram identificadas e assumiu-se que a falta ocorreu ao acaso. Foi realizada a imputação de dados faltantes usando a imputação multivariada por método de equações encadeadas (BUUREN & GROOTHUIS-

OUDSHOORN, 2011). Este procedimento foi realizado utilizando-se o “*mice*” no programa R versão 3.2.3 (R CORE TEAM, 2017).

3.2.4.3 Modelo Estatístico

A soropositividade de um cão para LV (soropositivo / soronegativo) (POS) foi modelada usando-se uma distribuição de probabilidade de Bernoulli (equações 1, 2 e 3) em um contexto bayesiano:

$$POS_i = B(\pi_i) \quad (1),$$

$$E(POS_i) = \pi_i \quad (2),$$

$$\text{logit}(\pi_i) = \alpha + \sum_{p=1}^p \beta_p x_{pi} + W(s_i) \quad (3),$$

onde $i = 1, \dots, N$ representa a ID de um cão em particular; π_i = probabilidade de um cão ser soropositivo para LV; α = intercepto; β_p = vetor de parâmetros de regressão; x_{pi} = matriz de covariáveis; s_i = coordenadas geográficas da localização residencial do cão; e $W(s_i)$ = efeitos aleatórios estruturados espacialmente. $W(s_i)$ é a realização de um campo Gaussiano (GF – Gaussian field) estacionário e latente que modela a dependência espacial relacionada à localização dos cães (coordenadas geográficas):

$$W \sim \text{MVN}(0, \Sigma)$$

A função de covariância espacial de Matérn (CRESSIE, 1993) foi utilizada para modelar a matriz de covariância espacialmente estruturada, usando a distância euclidiana entre as localizações geográficas dos cães. A função de covariância espacialmente estruturada foi modelada usando-se a equação diferencial parcial estocástica (SPDE – stochastic partial differential equation) e um campo aleatório Gaussiano Markoviano (GMRF – Gaussian Markov random field) para representar o GF (LINDGREN et al., 2011).

Inferências foram feitas em um contexto bayesiano usando a abordagem INLA (Integrated Nested Laplace Approximation ou Aproximações de Laplace aninhadas integradas) (RUE et al., 2009). Para isso, foi utilizado o programa R e a biblioteca R-INLA (www.r-inla.org). Em primeiro lugar, foram obtidos os cinco conjuntos de dados imputados usando “*mice*”. Em seguida, realizou-se uma modelagem incluindo intercepto, covariáveis e a componente espacial para cada banco de dados imputado. As estimativas obtidas foram combinadas usando-se as regras de Rubin (RUBIN, 1987). Este modelo foi denominado modelo de covariável espacial de dados imputados, sendo considerado o modelo final.

Com o intuito comparar possível modelos, foram criados 1) um modelo incluindo o intercepto, as covariáveis e a componente espacial para o conjunto de dados completo, isto é, para os dados sem imputação (modelo de covariável espacial para os dados completos); 2) um modelo básico com apenas o intercepto e a componente espacial (modelo espacial de intercepto) para avaliar a importância das covariáveis na explicação da correlação espacial; 3) um modelo sem a componente espacial usando os conjuntos de dados imputados (modelo de covariável não espacial para os dados imputado). Os modelos foram comparados através do “Deviance Information Criterion” (DIC) (BLANGIARDO & MICHELETTI, 2015). Médias posteriores dos efeitos fixos e os respectivos intervalos de credibilidade (IC) de 95%, foram apresentados para todos os modelos, tanto na escala logit (betas) e escala natural (odds ratio).

3.3 METODOLOGIA PARA ATENDER O OBJETIVO III

3.3.1 Tipo, Área de Estudo, População e Período

Estudo de dados secundários e primários a partir de inquérito sorológico canino realizado nas áreas com maior incidência da doença humana nos municípios de Araçatuba e Birigui. Essas áreas foram definidas, para Araçatuba, a partir dos resultados do objetivo I desta tese. E para Birigui, esta área foi definida com base no estudo de VIEIRA et al. (2014) que identificou clusters de alto risco na área urbana deste município.

3.3.2 Coleta de Dados

3.3.2.1 Dados Secundários

As informações sobre os cães amostrados e testados, assim como os eutanasiados, no período de 2012 a 2014, foram disponibilizadas pelo CCZ de cada município. Essas informações foram incluídas em planilhas Excel e foram calculadas as soroprevalências canina e as coberturas de controle. Foram observadas neste período, soroprevalências de 8% em Araçatuba e 10% em Birigui. A cobertura do inquérito sorológico foi calculada pela divisão entre o número de cães avaliados pelo CCZ e o número de cães existentes, tomando-se como base a proporção de um cão para cinco pessoas, como estimado por NUNES (1997). Já a cobertura da eutanásia foi calculada pela divisão entre o número de cães com diagnóstico positivo e o número de cães eutanasiados. Conforme recomendação do PNVCLV a média anual das coberturas do controle do reservatório canino foram calculadas considerando os 3 anos anteriores ao estudo (BRASIL, 2016). Dessa forma, verificou-se no período de estudo nos municípios de Araçatuba e Birigui, respectivamente, 9% e 7% coberturas de inquérito e 43% e 66% de eutanásia. Essas coberturas de controle foram utilizadas como parâmetros de

controle nos modelos, e como tamanho da população (N), uma estimativa da quantidade de cães dessas regiões estudadas.

3.3.2.2 Dados Primários

O inquérito sorológico canino executado em Araçatuba, no período de setembro de 2015 a abril de 2016, está descrito no item 3.2 desta tese. Em Birigui o inquérito sorológico, realizado no período de abril a julho de 2016, seguiu a mesma metodologia do que foi realizado em Araçatuba. Porém, em Birigui, o número de equipes de pesquisa foi maior (4), cada uma composta por um agente de endemias do CCZ, um entrevistador e um veterinário, contratados com fundos do projeto de pesquisa. Da mesma forma que em Araçatuba, antes do início do trabalho, os membros das equipes foram treinados para abordar os tutores, preencher o questionário, realizar o exame clínico e coletar sangue dos cães.

A soroprevalência canina observada foi representativa da região contínua de maior incidência da doença humana nos municípios, considerando uma precisão de 1,5% e significância de 5% da amostra. Foram observadas soroprevalências de 8% (6 - 10: Intervalo de confiança de 95%) em Araçatuba e 4% (3 - 5: Intervalo de confiança de 95%) em Birigui, essas medidas foram utilizadas como parâmetros os modelos.

3.3.3 Modelo Dinâmico

A dinâmica da transmissão da infecção foi representada por modelos dinâmicos adaptados do modelo proposto por Costa et al. (2013). Foram testados dois modelos, um considerando indiretamente a transmissão vetorial denominado modelo original, e outro considerando a dinâmica de transmissão nos flebotomíneos baseada nas equações do modelo de transmissão vetorial descrito em Nishiura (2006)

3.3.3.1 Premissas dos Modelos

Em ambos os modelos propostos as populações são mantidas constantes no tempo, ou seja, a taxa de natalidade (entrada de indivíduos na população) corresponde à quantidade de indivíduos que morrem, seja por causas naturais ou por efeito da doença. Uma das dificuldades apontadas no controle da LV canina é a reposição de cães na população após a eutanásia dos soropositivos (NUNES et al., 2008). Dessa forma, na presença de controle por eutanásia, modelou-se a reposição de 100% dos cães eutanasiados. Assume-se que todos os cães nascem suscetíveis à infecção e há homogeneidade na exposição dos cães suscetíveis ao agente etiológico. Assume-se também que a transmissão ocorre numa taxa constante e que, no

modelo original, está implícito que a transmissão é mediada por picadas de flebotomíneos infectantes.

Segundo a história natural da infecção, após a aquisição do agente etiológico, o cão permanece em estágio de latência (E) durante a qual os cães não participam da transmissão da infecção e são negativos aos testes sorológicos. De forma simplificada, os cães podem vir a apresentar ou não sintomas, caracterizando-se como, respectivamente, sintomáticos (Is) ou assintomáticos (Ia). Estudos observaram que após um determinado período, uma parcela de cães assintomáticos apresenta sinais clínicos da doença, esse processo foi incorporado ao modelo através de uma taxa (I) (POZIO et al., 1981; MARZOCHI et al., 1985). Quanto a longevidade, apesar de em cães sadios possa variar entre raças e tamanho, utilizou-se uma longevidade única de 12 anos (Shimozako et al, 2017). Não foi considerado nos modelos uma classe de indivíduos recuperados, uma vez que a infecção não apresenta cura parasitológica, apesar de ser possível alcançar o desaparecimento dos sintomas, conferindo assim cura clínica (BRASIL, 2016). Considerou-se como indivíduo infectante (Is e Ia, e após o diagnóstico Ds e Da), um cão infectado capaz de transmitir o parasito de forma competente ao vetor, e a partir deste, o parasito ser transmitido para outro indivíduo, onde se dará a infecção.

No presente estudo, a medida de controle por eutanásia foi subdividida em duas ações: inquérito sorológico (r), identificação e coleta de amostra de sangue dos cães, e eutanásia dos cães com diagnóstico positivo (f). A entrada do controle no modelo discrimina dentre os cães infectantes (Is e Ia) os amostrados pelos inquéritos e com diagnóstico positivo (Ds e Da). Foi considerada uma sensibilidade de diagnóstico diferente para cães sintomáticos (di) e cães assintomáticos (da).

No modelo com vetor, a população de vetores é dividida em suscetíveis (V1), latentes (V2) e infectantes (V3). Assume-se que a transmissão é mediada por picadas de flebotomíneos infectantes (V3). A dinâmica da infecção nos cães é a mesma do modelo original.

3.3.3.2 Equações dos Modelos

A transmissão do agente etiológico de indivíduos infectantes para susceptíveis é denominada força de infecção, que depende do número de contatos (mediados pelo vetor) que uma fração de indivíduos infectantes tem com susceptíveis por unidade de tempo e da probabilidade de que esses indivíduos susceptíveis, a partir do contato, adquiram a infecção. A força de infecção é apresentada de forma diferente nos modelos original e com vetor.

Inicialmente, pretendia-se calcular a força de infecção a partir da curva de soroprevalência canina por faixa etária baseando-se no estudo de SALLUM et al. (2000), porém, nas amostras de ambos os municípios, a idade não representou um fator de risco. Sendo assim, os modelos foram calibrados de forma que no equilíbrio endêmico da infecção, momento em que a transmissão se mantém estável e os valores das classes de indivíduos no modelo permanecem constante no tempo, a soroprevalência correspondesse a observada pelos inquéritos sorológicos canino realizado nos municípios de estudo.

3.3.3.2.1 Modelo Original

No modelo original (Figura 2), não existe uma representação explícita do vetor, de forma que o contato modelado é direto entre cães suscetíveis e infectados. Optamos por não representar a dinâmica vetorial pelos seguintes motivos: 1) não há dados para parametrizar a dinâmica de flebotomíneos na área de estudo, 2) a dinâmica vetorial é rápida, da ordem de dias enquanto que a dinâmica nos cães tem escala de meses. Neste modelo, o parâmetro (β), que compõe a equação da força de infecção, é o único parâmetro livre.

$$\text{Força de infecção canina} = \beta * S/N * (q_a * (I_a + D_a) + q_b * (I_s + D_s))$$

Figura 2 – Fluxo de indivíduos no modelo dinâmico

As equações do Modelo original são apresentadas a seguir:

$$n = (\mu * (S + E + I_s + I_a + D_s + D_a) + f * (D_s + D_a) + \alpha * (I_s + I_a)) \quad (1)$$

$$N = (S + E + I_s + I_a + D_s + D_a) \quad (2)$$

$$\frac{dS}{dt} = n - \beta * S/N * (q_a * (I_a + D_a) + q_b * (I_s + D_s)) - \mu * S \quad (3)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta * S/N * (q_a * (I_a + D_a) + q_b * (I_s + D_s)) - E * (i + \mu) \quad (4)$$

$$\frac{dI_s}{dt} = p * i * E + l * I_a - I_s * (r + di + \alpha + \mu) \quad (5)$$

$$\frac{dI_a}{dt} = E * i * (1 - p) - I_a * (l + r + da + \mu) \quad (6)$$

$$\frac{dD_s}{dt} = I_s * (r + di) + D_a * l - D_s * (f + \alpha + \mu) \quad (7)$$

$$\frac{dD_a}{dt} = I_a * (r + da) - D_a * (l + f + \mu) \quad (8)$$

Equações:

- (1) Natalidade
- (2) População
- (3) Fluxo de indivíduos susceptíveis
- (4) Fluxo de indivíduos latentes
- (5) Fluxo de indivíduos infectantes sintomáticos
- (6) Fluxo de indivíduos infectantes assintomáticos
- (7) Fluxo de indivíduos diagnosticados positivos e sintomáticos
- (8) Fluxo de indivíduos diagnosticados positivos e assintomáticos

A taxa de natalidade está representada na equação (1), a equação (3) corresponde à taxa de variação da população de indivíduos no instante t que são susceptíveis. Nesse modelo admite-se que a infectividade de cães com e sem sintomas seja diferente, q_a para assintomáticos e q_b para sintomáticos. A equação (4) representa a taxa de variação da população de indivíduos em estágio de latência, infectados mas não infectantes, a cada instante de tempo t e que passam a apresentar sintomas após um período de latência i . Na equação (5) a taxa de variação da população de cães infectantes sintomáticos aumenta, conforme uma proporção (p) de novos indivíduos em estágio de latência ($i * E$) tornam-se sintomáticos infectantes e cães assintomáticos (l) apresentam sintomas, e diminui conforme cães morrem por causas naturais numa taxa μ ou por efeito da doença (α). Na equação (6) a taxa de variação da população de cães infectantes assintomáticos aumenta, conforme uma proporção ($1 - p$) de novos indivíduos em estágio de latência ($i * E$) passam a ser infectantes, porém permanecem sem

sintomas, e diminui conforme cães passam a apresentar sintomas e indivíduos dessa classe morrem por causas naturais numa taxa μ .

As atividades de controle atingem os cães das classes Is e Ia, pois, os testes diagnósticos utilizados na rotina dos inquéritos sorológicos realizados pelo PNVCLV detectam a infecção após o estágio de latência. Considerando que esses testes diagnósticos não são capazes de diferenciar cães infectados de cães infectantes, assume-se para este modelo que todos os cães das classes Is e Ia são infectantes. A partir do diagnóstico sorológico, os indivíduos soropositivos passam a compor as subclasses Ds e Da, respectivamente, dentro das classes Is e Ia. Nas equações (7) e (8) a taxa de variação da população de cães infectantes diagnosticados aumenta, conforme novos indivíduos infectantes são rastreados pelo inquérito sorológico a uma proporção r e diagnosticados positivos na proporção d . Seguindo as equações (5) e (6), respectivamente, cães da subclasse Ds podem morrer por causas naturais a uma taxa μ ou por efeito da doença (α), enquanto que os indivíduos da subclasse Da podem apresentar sintomas a uma taxa l e morrerem por causas naturais antes de serem eutanasiados. Os parâmetros e seus significados estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2 – Parâmetros e símbolos utilizados no modelo original.

Símbolo	Significado	Valor (unidade) Modelo Araçatuba	Valor (unidade) Modelo Birigui	Referência
S	Cães suscetíveis	-	-	-
E	Cães latentes	-	-	-
Ia	Cães assintomáticos infectantes	-	-	-
Is	Cães sintomáticos infectantes	-	-	-
Da	Cães assintomáticos infectantes diagnosticados positivos	-	-	-
Ds	Cães sintomáticos infectantes diagnosticados positivos	-	-	-
N	População canina	8.538 cães	11.958 cães	IBGE, 2010.
μ	Taxa mortalidade natural	$2,28 \cdot 10^{-4} \text{ dia}^{-1}$		Shimozako et al, 2017
α	Taxa mortalidade induzida pela infecção	$1,81 \cdot 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$		Shimozako et al, 2017
l	Taxa de cães assintomáticos que evoluem para sintomáticos	$6,94 \cdot 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$		Pozio <i>et al</i> , 1981
i	Taxa de latência	$3,3 \cdot 10^{-2} \text{ dia}^{-1}$		Maia et al., 2010

β	Componente da taxa de infecção	$3,06 \cdot 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$	$2,95 \cdot 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$	Valor encontrado na calibração do modelo
p	Proporção de cães que evoluem para sintomáticos infectantes após período de latência	0,32		Sevá et al., 2016
qa	Infectividade de Ia	0,385		Laurenti et al., 2013
qb	Infectividade de Is	0,247		Laurenti et al., 2013
r	Cobertura anual de inquérito	0,09	0,07	*SUCEN
da	Sensibilidade do diagnóstico de assintomáticos	0,47		Grimaldi et al., 2012
di	Sensibilidade do diagnóstico sintomáticos	0,98		Grimaldi et al., 2012
f	Cobertura anual de eutanásia canina	0,43	0,66	*SUCEN

*SUCEN = Superintendência de Controle de Endemias.

3.3.3.2.2 Modelo com vetor

Neste modelo, a força de infecção nos cães é influenciada diretamente pela dinâmica de infecção vetorial. Os parâmetros e símbolos utilizados no modelo com vetor são apresentados no Quadro 3.

Quadro 3 – Parâmetros e símbolos utilizados no modelo com vetor.

Símbolo	Significado	Valor (unidade) Modelo Araçatuba	Valor (unidade) Modelo Birigui	Referência
V1	Flebotomíneos não infectados	-	-	-
V2	Flebotomíneos infectados e não infectantes	-	-	-
V3	Flebotomíneos infectantes	-	-	-
b	Fração de picadas efetivas	$1 \cdot 10^{-2} \text{ dia}^{-1}$		Shimozako et al, 2017
ac	Taxa média de picadas	$2 \cdot 10^{-1} \text{ dia}^{-1}$		Shimozako et al, 2017
pv	período de incubação extrínseca	$1,4 \cdot 10^{-1} \text{ dia}^{-1}$		Shimozako et al, 2017
mv	Taxa de mortalidade do vetor	$5 \cdot 10^{-2} \text{ dia}^{-1}$		Shimozako et al, 2017

Equações do modelo com o vetor são apresentadas a seguir:

$$n = (\mu * (S + E + I_s + I_a + D_s + D_a) + f * (D_s + D_a) + \alpha * (I_s + I_a)) \quad (1)$$

$$N = (S + E + I_s + I_a + D_s + D_a) \quad (2)$$

$$\frac{dS}{dt} = n - (b * ac * S * V3)/N - \mu * S \quad (3)$$

$$\frac{dE}{dt} = (b * ac * S * V3)/N - E * (i + \mu) \quad (4)$$

$$\frac{dI_s}{dt} = p * i * E + l * I_a - I_s * (r + di + \alpha + \mu) \quad (5)$$

$$\frac{dI_a}{dt} = E * i * (1 - p) - I_a * (l + r + da + \mu) \quad (6)$$

$$\frac{dD_a}{dt} = I_a * (r + da) - D_a * (l + f + \mu) \quad (7)$$

$$\frac{dD_s}{dt} = I_s * (r + di) + D_a * l - D_s * (f + \alpha + \mu) \quad (8)$$

$$nv = mv * (V1 + V2 + V3) \quad (9)$$

$$\frac{dV1}{dt} = nv - ((ac * qb * I_s) + (ac * qa * I_a))/N - V1 * mv \quad (10)$$

$$\frac{dV2}{dt} = ((ac * qb * I_s) + (ac * qa * I_a))/N - V2 * (\mu v + pv) \quad (11)$$

$$\frac{dV3}{dt} = V2 * pv - V3 * mv \quad (12)$$

Equações:

- (1) Natalidade cães
- (2) População de cães
- (3) Fluxo de cães susceptíveis
- (4) Fluxo de cães latentes
- (5) Fluxo de cães infectantes sintomáticos
- (6) Fluxo de cães infectantes assintomáticos
- (7) Fluxo de cães diagnosticados positivos e sintomáticos
- (8) Fluxo de cães diagnosticados positivos e assintomáticos
- (9) População vetorial
- (10) Fluxo de flebotomíneos susceptíveis
- (11) Fluxo de flebotomíneos latentes
- (12) Fluxo de flebotomíneos infectantes

As equações da dinâmica da infecção nos cães (1 – 8), com exceção das equações (3) e (4), são semelhantes as do modelo original. A equação (3) corresponde à taxa de variação da população de cães no instante t que são susceptíveis. Esses cães tornam-se infectados, mas não infectantes, a cada instante de tempo t dependendo da força de infecção, que envolve três fatores: concentração de vetores infectantes (V3) próximo a esses cães, taxa de picadas $\underline{ac}$ e fração de picadas efetivas $\underline{b}$. Esses cães infectados tornam-se infectantes após um período de latência $\underline{i}$. Quanto a dinâmica da infecção no vetor, a taxa de natalidade vetorial está representada na equação (9), a equação (10) corresponde à taxa de variação da população de flebotomíneos no instante t que são susceptíveis. Os vetores passam para um estado de latência (V2), no qual os indivíduos estão infectados, mas não infectantes, a partir de uma força de infecção vetorial que considera: a densidade de cães infectantes (I_s e I_a) próximo ao vetor, taxa de picadas $\underline{ac}$ e infectividade de cães, $\underline{qa}$ para assintomáticos e $\underline{qb}$ para sintomáticos. A equação (11) representa o fluxo de flebotomíneos que após um período de incubação extrínseca passam para o compartimento de indivíduos infectantes (V3). Por fim, a equação (12) representa fluxo de vetores infectantes. Neste modelo, todos os flebotomíneos podem morrer por causas naturais numa taxa μ_v .

As atividades de controle simuladas são direcionadas aos cães das classes I_s e I_a , da mesma forma que ocorre no modelo original.

3.3.4 Análises

Os modelos foram implementados no programa R versão 3.2.3 (R Core Team, 2017), e resolvido numericamente utilizando a biblioteca “deSolve”. Cenários de aplicação do controle do reservatório canino por eutanásia dos soropositivos são representados no modelo pelos parâmetros: cobertura de inquérito sorológico (r), correspondente à identificação e coleta de amostra de sangue dos cães; sensibilidade do diagnóstico de cães sintomáticos (d_i) e sensibilidade do diagnóstico de cães assintomáticos (d_a); e cobertura de eutanásia dos cães com diagnóstico positivo (f). O modelo discrimina entre os cães infectantes, os que não foram diagnosticados (I_s e I_a) e os cães que foram amostrados e receberam diagnóstico positivo (D_s e D_a).

3.3.4.1 Cenários de Controle

Foram analisados três cenários afim de se verificar a eficácia do controle do reservatório canino aplicado na rotina do PNVCLV nos municípios estudados. Foram testados os cenários:

cenário de referência, cenário sem controle e cenário de controle aumentado. A variável analisada foi a soroprevalência:

$$\text{Soroprevalência} = ((I_s + I_a + D_s + D_a) / (S + E + I_s + I_a + D_s + D_a)) * 100$$

No cálculo da soroprevalência não foram considerados os cães em estado de latência (E), uma vez que esses cães não são detectados pelos testes sorológicos e não participam da transmissão. Os resultados das simulações dos cenários de controle foram verificados ao final de períodos de 10, 20, 30 e 40 anos.

No primeiro cenário, cenário de referência, o modelo foi calibrado considerando a estratégia do controle do reservatório canino observada na rotina do PNVCLV nos municípios estudados. O objetivo foi estimar a taxa de transmissão que explica a atual soroprevalência mensurada. Essas simulações deram-se da seguinte forma:

1. Atribuiu-se um valor, ao fator β no modelo original, e as concentrações iniciais de vetores suscetíveis (V1) e infectados (V2) no modelo com vetor.
2. Rodou-se os modelos até que chegassem ao equilíbrio endêmico.
3. No equilíbrio foram calculadas as soroprevalências canina. Este procedimento foi realizado até se chegar a valores de β , V1 e V2 compatíveis com as soroprevalências observadas no inquérito sorológico realizado em cada município, 8% para Araçatuba e 4% para Birigui.

No segundo cenário, cenário sem controle, foi rodado considerando a força de infecção observada no cenário de referência para cada modelo. Testou-se o impacto do controle realizado atualmente a partir do aumento da soroprevalência seguindo a seguinte ordem:

1. Utilizou-se como condições iniciais as concentrações de indivíduos por classes obtidos no equilíbrio endêmico em cada modelo. No modelo original, foi utilizado o valor do fator β obtido no equilíbrio endêmico.
2. Os valores dos parâmetros referentes ao controle (r , d_a , d_i e f) foram mantidos nulos neste cenário.
3. Rodou-se o modelo até se obter um novo equilíbrio endêmico
4. O valor da soroprevalência neste novo cenário foi comparado com a soroprevalência no cenário de referência.

No Terceiro cenário, cenário de controle aumentado, atribuiu-se valores as coberturas de inquérito sorológico e eutanásia de forma que no equilíbrio endêmico a infecção fosse controlada (soroprevalência igual a zero).

3.3.4.2 Cálculo do R_0

Foi verificado o número de reprodução basal (R_0) da infecção canina para o cenário de referência de Araçatuba e Birigui utilizando a fórmula sugerida por Costa et al.,2013. O objetivo foi verificar se o R_0 observado no cenário de referência estaria dentro da faixa observada por aqueles autores para regiões com valores de soroprevalência entre 3% ($R_0=1,09$) e 15% ($R_0=1,29$). Contudo, o cenário de referência foi simulado considerando a situação epidemiológica atual nos municípios, na qual há atuação das medidas de controle. Portanto, com base na a fórmula sugerida por Costa et al.,2013 foi calculado o número de reprodução efetivo (R_t), que considera a influência das atividades de controle do reservatório canino na estimativa do número médio de casos secundários produzidos por um caso infectante no tempo t para $t > 0$.

3.4 QUESTÕES ÉTICAS

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola de Saúde Pública - USP (CAAE: 38170514.4.0000.5421) e Comitê de Ética em Uso de Animais da Escola de Medicina Veterinária de Araçatuba - UNESP (FOA: 2015-00170). (Anexos III e IV)

RESULTADO E DISCUSSÃO

Nesse capítulo os resultados e discussões de cada objetivo da tese são apresentados em formato de artigos científicos. Os dois primeiros artigos foram submetidos a revistas científicas e são apresentados aqui da mesma forma em que foram submetidos. O terceiro artigo foi escrito no formato exigido pelo Cadernos de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz a fim de posterior submissão.

4.1 RESULTADO REFERENTE AO OBJETIVO I

Artigo publicado pela Revista de Saúde Pública e que atende ao primeiro objetivo desta tese. O comprovante de aceite encontra-se no ANEXO V.

Costa DNCC, Bermudi PMM, Rodas LAC, Nunes CM, Hiramoto RM, Tolezano JE, et al. **Leishmaniose visceral em humanos e relação com medidas de controle vetorial e canino.** Rev Saude Publica. 2018; 52(92):1-11.

4.2 RESULTADO REFERENTE AO OBJETIVO II

Artigo publicado pela Revista BMC Veterinary Research. Este manuscrito atende ao segundo objetivo desta tese. O artigo foi traduzido para o português a fim de se adequar as regras de elaboração de teses do programa de pós-graduação ao qual esta tese será submetida. O comprovante de aceite encontra-se no ANEXO VI.

Costa DNCC, Blangiardo M, Rodas LAC, Nunes CM, Hiramoto RM, Tolezano JE, et al. **Canine visceral leishmaniasis in Araçatuba, state of São Paulo, Brazil, and its relationship with characteristics of dogs and their owners: a cross-sectional and spatial analysis using a geostatistical approach.** BMC veterinary research, 2018; 14(1): 229. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1550-9>

4.3 RESULTADO REFERENTE AO OBJETIVO III

Manuscrito não submetido à publicação e que atende ao terceiro objetivo. Este manuscrito foi elaborado com base nas regras de submissão do Cadernos de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz.

Título: Efeito da eutanásia de cães soropositivos no controle da leishmaniose visceral canina

Título resumido: Controle da leishmaniose visceral canina

Danielle Nunes Carneiro Castro Costa¹, Cláudia Torres Codeço², Patricia Marques Moralejo Bermudi¹, Lilian Aparecida Colebrusco Rodas³, Cárís Maroni Nunes⁴, Roberto Mitsuyoshi Hiramoto⁵, José Eduardo Tolezano⁵, Francisco Chiaravalloti-Neto⁶

CONCLUSÕES

A queda nas taxas de incidência da doença humana, verificada ao longo do período de 2007 a 2015, em toda a área urbana de Araçatuba, sinaliza que mesmo em baixas coberturas, a estratégia de eutanásia de cães positivos auxiliou no controle da transmissão. As baixas coberturas de controle estão relacionadas com a falta de recursos materiais e humanos, que comprometem operacionalização e manutenção do controle químico e do reservatório canino. Dado a escassez dos recursos locais, a rotina do programa de controle priorizou áreas com ocorrência de LVH, com o intuito de diminuir o potencial de transmissão. Entretanto, a não realização das atividades de vigilância e controle em regiões sem ocorrência de casos humanos possibilita a circulação da infecção, uma vez que a infecção canina precede a humana. Quanto à queda na soroprevalência da infecção canina ao longo do período estudado, esse resultado deve ser considerado com cautela, pois a amostra de cães avaliados pela rotina do programa de controle pode não ser representativa da população de cães da área amostrada.

A fim de contornar possíveis vies na verificação da soroprevalência canina, foram realizados inquéritos sorológicos em uma amostra de cães representativa da região de maior incidência humana da LV, no período de 2015 a 2016. E como resultado observou-se uma soroprevalência canina de 8% no município de Araçatuba e 4% em Birigui. A partir dos dados coletados em Araçatuba, foi verificada uma associação significativa entre a infecção canina e as seguintes características dos domicílios e hábitos dos cães e de seus tutores: domicílios que tiveram mais de 10 cães ao longo do tempo, domicílios com histórico de cães que foram a óbito por LV ou por outras causas não naturais, e permanência dos cães no peridomicílio ao longo do dia. A pequena dependência espacial observada entre os domicílios com cães infectados indica um padrão local transmissão da LV no entorno dos domicílios (46m), devido a características do vetor, que formam aglomerados perto de domicílios devido ao fornecimento de alimentos e abrigo.

Os resultados dos modelos dinâmicos de transmissão da infecção canina permitiram observar, considerando controle contínuo e um esforço das atividades de inquérito sorológico três vezes maior que a média do observado em Araçatuba e duas vezes maior em Birigui, que as atividades relacionadas à eutanásia de cães com diagnóstico de LV possibilitariam, em teoria, o controle da infecção canina. No entanto, se a única estratégia utilizada no controle do reservatório canino for o inquérito sorológico, seguido da eutanásia, o esforço necessário para se controlar a infecção torna estas atividades pouco efetivas, uma vez que, na prática, as ações

de controle são descontinuadas e faltam recursos materiais, humanos e financeiros, além das questões éticas e jurídicas associadas. A associação da eutanásia de cães soropositivos com outras estratégias de controle, como por exemplo o uso de coleiras impregnadas com inseticidas, é uma alternativa a eutanásia indiscriminado de cães, o que reforça a necessidade de novos estudos que verifiquem o custo-efetividade do encoleiramento de cães como estratégia de controle da LV no nível de saúde pública.

REFERÊNCIAS

Abrantes TR, Werneck GL, Almeida AS, Figueiredo FB. Fatores ambientais associados à ocorrência de leishmaniose visceral canina em uma área de recente introdução da doença no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2018; 34(1):e00021117. <https://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00021117>

Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*. 2006; 22(12):552-7. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2006.09.004>

Akaike, H. Information theory as an extension of the maximum likelihood principle. In: Second International Symposium on Information Theory (B.N.Petrov & F.Csaki, eds). Budapest: Akademiai Kiado; 1973. p. 267–81.

Amora SSA, Santos MJP, Alves ND, Costa SCG, Calabrese KS, Monteiro AJ, et al. Fatores relacionados com a positividade de cães para leishmaniose visceral em área endêmica do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Cienc. Rural*. 2006; 36:1854–9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782006000600029>

Belo VS, Struchiner CJ, Werneck GL, Barbosa DS, de Oliveira RB, Neto RGT, et al. A systematic review and meta-analysis of the factors associated with *Leishmania infantum* infection in dogs in Brazil. *Vet Parasitol* 2013a; 195:1–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.03.010>

Belo VS, Werneck GL, Barbosa DS, Simões TC, Nascimento BWL, da Silva ES, et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in the Americas: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013b; 7(4) :e2182. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002182>

Bianchi MV, Fredo G, Tagliari NJ, Filho RVL, Lorenzo C, Lupion CG, et al. Leishmaniose Visceral Canina autóctone na região urbana de Porto Alegre, RS, Brasil. *Acta Sci Vet*. 2016; 44(1):110.

Blangiardo M & Cameletti M. Spatial and Spatio-Temporal Bayesian Models with R-INLA. Chichester: John Wiley and Sons; 2015.

Boukhalfa F, Helal M, Lakmeche A. Mathematical Analysis of Visceral Leishmaniasis Model. Res. Appl. Math. 2017; 1:101263. Doi: 10.11131/2017/101263

Brasil. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília (DF); 2014 [Acesso em 20 Jan 2018]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf

Brasil. Ministério da Saúde (BR), Guia de Vigilância em Saúde. Brasília; 2016 [Acesso 21 de Mar 2018]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf.

Buuren S & Groothuis-Oudshoorn K. Mice: Multivariate imputation by chained equation in R. J Stat Softw. 2011; 45(3):1-67. Doi: 10.18637/jss.v045.i03

Camargo-neves VLF, Katz G, Rodas LAC, Poletto DW, Lage CL, Spínola RMF et. al. Use of spatial analysis tools in the epidemiological surveillance of American visceral leishmaniasis, Araçatuba, São Paulo, Brazil, 1998-1999. Cad. Saude Publica. 2001; 17(5):1263-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2001000500026>

Campos R, Santos M, Tunon G, Cunha L, Magalhães L, Moraes J, et al. Epidemiological aspects and spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in an endemic area in northeastern Brazil. Geospatial Health. 2017;12(1):67-73. <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-29612014008>

Cardim MFM, Guirado MM, Dibo MR, Chiaravalloti-Neto F. Visceral leishmaniasis in the state of Sao Paulo, Brazil: spatial and space-time analysis. Rev Saude Publica. 2016; 50:48. <http://dx.doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050005965>.

Casanova C, Colla-Jacques FE, Hamilton JGC, Brazil RP, Shaw JJ. Distribution of *Lutzomyia longipalpis* chemotype populations in São Paulo State, Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9:3. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003620>

Costa AIP, Casanova C, Rodas LAC, Galati EAB. Atualização da distribuição geográfica e primeiro encontro de *Lutzomyia longipalpis* em área urbana no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Saude Publica*. 1997; 31:632-3. Doi: 10.1590/S0034-89101997000700012

Costa CHN, Tapety CMM, Werneck GL. Controle da leishmaniose visceral em meio urbano: estudo de intervenção randomizado fatorial. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007; 40(4):415-9. <https://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822007000400009>

Costa CHN. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis. A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(2):232-42. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822011005000014>

Costa DNCC. Avaliação da eliminação canina como estratégia de controle de Leishmaniose Visceral Canina a partir de modelos teóricos de dinamica de transmissão [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2012.

Costa DNCC, Codeço CT, Silva MA, Werneck GL. Culling dogs in scenarios of imperfect control: realistic impact on the prevalence of canine visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2355. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002355>

Coura-Vital W, Marques MJ, Veloso VM, Roatt BM, Aguiar-Soares RDO, Reis LES, et al. Prevalence and factors associated with *Leishmania infantum* infection of dogs from an urban area of Brazil as identified by molecular methods. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2011; 5(8):e1291. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001291>

Courtenay O, Quinnell RJ, Garcez LM, Shaw JJ, Dye C. Infectiousness in a cohort of brazilian dogs: why culling fails to control Visceral Leishmaniasis in areas of high transmission. *Med. Vet. Ent*. 2002; 186(9):1314-20. <https://doi.org/10.1086/344312>

Cressie N. Statistics for spatial data. [S.I.]:wiley; 1993.

Da Silva JP, Werneck GL, Macedo EC, de Carvalho H, Cruz MSP. Factors associated with *Leishmania chagasi* infection in domestic dogs from Teresina, State of Piauí, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45(4):480-4. <https://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012005000009>

Dantas-Torres F & Brandão-Filho SP. Visceral Leishmaniasis in Brazil: Revisiting paradigms of epidemiology and control. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2006; 48(3):151-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652006000300007>

De Oliveira EF, Silva EA, Casaril AE, Fernandes CES, Filho AP, Gamarra RM, et al. Behavioral aspects of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) in urban area endemic for visceral leishmaniasis. *J Med Entomol.* 2013; 50(2):277-84. <http://dx.doi.org/10.1603/ME12082>

Faye B, Bucheton B, Bañuls Al, Senghor Mw, Niang Aa, Diedhiou S et al. Seroprevalence of *Leishmania infantum* in a rural area of Senegal: analysis of risk factors involved in transmission to humans. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011; 105(6):333-40. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2011.02.009>

Figueiredo ABF, Werneck GL, Pires e Cruz, MDS, Silva JPD, Almeida ASD. Land use, land cover, and prevalence of canine visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil: an approach using orbital remote sensing. *Cad. Saude Publica.* 2017; 33 (10):e00093516. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00093516>

França-Silva JC, da Costa RT, Siqueira AM, Machado-Coelho GL, da Costa CA, Mayrink W, et al. Epidemiology of canine visceral leishmaniosis in the endemic area of Montes Claros Municipality, Minas Gerais State, Brazil. *Vet Parasitol.* 2003; 111(2-3):161-73. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(02\)00351-5](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(02)00351-5)

Hussaini N, Okuneye K, Gumel AB. Mathematical analysis of a model for zoonotic visceral leishmaniasis. *Infect Dis Model.* 2017; 2(4):455-74. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2017.12.002>

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Agregados por Setores Censitários, Censo Demográfico 2010 [Acesso em 10 Jan 2018]. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo_Demografico_2010/Sinopse/Agregados_por_Setores_Censitarios/

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades, Panorama. 2018a [Acesso em 10 Jan 2018]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/v4/brasil/sp/aracatuba/panorama>

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades, Birigui, Panorama. 2018b [Acesso em 10 Jan 2018]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/birigui/panorama>

INPE. Instituto de Pesquisas Espaciais. TerraView 4.2.2. 2017 [Acesso 21 de Mar 2018]. Disponível em: <http://www.dpi.inpe.br/terraview>

Kazimoto TA, Amora SSA, Figueiredo FB, Magalhães JME, Freitas YBN, Sousa MLR et al. Impact of 4% Deltamethrin-Impregnated Dog Collars on the Prevalence and Incidence of Canine Visceral Leishmaniasis. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2018; 18(7). <https://doi.org/10.1089/vbz.2017.2166>

Lanotte G, Rioux JA, Periers J & Volhardt Y. Ecologie des leishmanioses dans le sud de la France. Les formes évolutives de la leishmaniose viscérale canine. Elaboration d'une typologie bio-clinique à finalité épidémiologique. Ann. Parasit. Hum. Comp. 1979; 54: 277-95.

Leite BMM, Solcà MdS, Santos LCS, Coelho LB, Amorim LDAF, et al. The mass use of deltamethrin collars to control and prevent canine visceral leishmaniasis: A field effectiveness study in a highly endemic area. PLoS Negl Trop Dis. 2018; 12(5): e0006496. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006496>

Lindgren F, Rue H, Lindström J. An explicit link between Gaussian fields and Gaussian Markov random fields: the stochastic partial differentiation approach. J R Stat Soc. 2011; B73(4):423–98. Doi: 10.1111/j.1467-9868.2011.00777.x

Lopes EGP, Oviedo-Pastrana ME, Borges LFNM, Freitas ACP, Dias ES, Silva SR et al. Transmission of visceral leishmaniasis in dogs in a risk area of the metropolitan region of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. 2016; 68(6):1403-12. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-8893>

Lopes PM, Sorte ECB, Gasparetto ND, Oliveira CM, Almeida ABPF, Sousa VRF. Seroprevalence and risk factors associated with visceral leishmaniasis in dogs in Jaciara, State of Mato Grosso. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47(6):791-5. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0027-2014>

Luz, ZMP. Participação da população na prevenção da leishmaniose visceral: como superar as lacunas? *Cad Saude Publica*. 2016; 32(6):eCO020616. <https://dx.doi.org/10.1590/0102-311XCO020616>

Marcondes M & Rossi CN. Leishmaniose visceral no Brasil. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci*. 2013; 50(5):341-52. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2318-3659.v50i5p341-352>

Marzochi MCA, Coutinho SG, Sabroza PC. Leishmaniose Visceral canina no Rio de Janeiro – Brasil. *Cad Saude Publica*. 1985; 1(4):432-46. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1985000400004>

Mendonça IL. Testes para o diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: Infecção e infectividade [tese].Piauí: Universidade Federal do Piauí; 2010.

Miró G, Petersen C, Cardoso L, Bourdeau P, Baneth G, Solano-Gallego L, Pennisi MG, Ferrer L, Oliva G. Novel areas for prevention and control of canine leishmaniosis. *Trends in parasitology*. 2017;33(9):718-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2017.05.005>

Missawa NA, Lorosa ES, Dias ES. Preferência alimentar de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) em área de transmissão de leishmaniose visceral em Mato Grosso. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41(4): 365-8. <https://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822008000400008>

Morais MHF. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral na Regional Noroeste de Belo Horizonte, 2006 a 2010 [tese]. Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais; 2011.

Morais MHF, Fiuza VOP, Araújo VEM, Menezes FC, Carneiro M. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. *Epidemiol. Serv. Saude*. 2015;24(3):485-96. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000300014>

Nicolle C & Comte C. Origine du Kala azar. Comptes Rendues de l'Academie des Sciences de Paris. 1908; 146:789.

Nishiura H. Mathematical and statistical analyses of the spread of dengue. Dengue Bulletin. 2006; 30: 51–67.

Nunes CM, Martines DA, Fikaris S, Queiroz LH. Avaliação da População Canina da Zona Urbana do Município de Araçatuba, São Paulo. Rev Saude Publica. 1997; 31(3):308-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S003489101997000300013>

Nunes CM, Lima VMF, Paula HB, Perri SHV, Andrade AM, Dias FEF et al. Dog culling and replacement in an area endemic for visceral leishmaniasis in Brazil. Vet Parasitol 2008;153:19-23. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.01.005>

Nunes CM, Pires MM, Silva KM, Assis FD, Filho JG, Perri SHV. Relationship between dog culling and incidence of human visceral leishmaniasis in an endemic area. Vet Parasitol. 2010; 170: 131-3. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.01.044>

Oliveira AM, Vieira CP, Dibo MR, Guirado MM, Rodas LAC, Chiaravalloti Neto F. Dispersal of Lutzomyia longipalpis and expansion of canine and human visceral leishmaniasis in São Paulo State, Brazil. Acta Tropica. 2016; 164(2016):233-42. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.09.014>

Oliveira SS. Avaliação de estratégia otimizada para triagem e eliminação de cães no controle da Leishmaniose Visceral Humana [tese]. Bahia: Fundação Oswaldo Cruz; 2011.

Oliveira SS, Chig LA, Amarante CP, da Costa Carvalho A, Junior EVM, Carvalho LA S. Survey of Leishmaniasis Vectors in the City of Cuiabá. Uniciências. 2017; 21(1):17-20. <http://dx.doi.org/10.17921/1415-5141.2017v21n1p17-20>

Penaforte KM, Belo VS, Teixeira-Neto RG, Ribeiro RAN, de Oliveira RB, Schettini DA. Leishmania infection in a population of dogs. Rev. Bras. Parasitol. Vet. 2013; 22(4):592-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-29612013000400022>

Pozio E, Grandote L, Betti S, Granita M. Leishmaniasis in Tuscany (Italy): VI. Canine leishmaniasis in the focus of Monte Argentario (Grosseto). Acta Trop. 1981; 38:383-93.

Quantum GIS Development Team. Quantum GIS Geographic Information System. Open Source Geospatial Foundation Project. 2016 [Acesso em 20 Jan 2018]. Disponível em: <http://qgis.osgeo.org>

Quilez J, Martinez V, Woolliams JA, Sanchez A, Pong-Wong R, Kennedy LJ et al. Genetic control of canine leishmaniasis: genome-wide association study and genomic selection analysis. Plos One. 2012; 7(4):e35349 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035349>

R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing, Vienna, Austria 2017 [Acesso em 20 Jan 2018]. Disponível em: <https://www.r-project.org/>

Ripley BD. Spatial statistics. New York: John Wiley & Sons; 1981.

Rodrigues ACM, Melo ACFL, Júnior ADS, Franco SO, Rondon FCM, Bevilacqua CML. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. Pesq. Vet. Bras. 2017; 37(10):1119-24. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-736x2017001000013>

Romero GAS. O controle de leishmaniose visceral no Brasil: transformar é preciso. Cad Saude Publica. 2016; 32(6): eCO010616. <https://dx.doi.org/10.1590/0102-311XCO010616>

Rosales JC & Yang HM. Modelagem matemática do fator de risco da leishmaniose canina na leishmaniose humana em regiões oeste do Estado de São Paulo, Brasil, e noroeste da província de Salta, Argentina. BEPA 2006, ISSN 1806-4272.

Rubin DB. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. New York: John Wiley & Sons; 1987.

Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. J Roy Stat Soc B. 2009;71(2):319-92. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9868.2008.00700.x>

Sallum PC, Almeida MF & Massad E. Rabies seroprevalence of street dogs from São Paulo City, Brazil. Prev Vet Med. 2000; 44(3-4): 131-9. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(00\)00110-0](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(00)00110-0)

Salomón OD, Feliciangeli MD, Quintana MG, Afontos MMS, Rangel EF. *Lutzomyia longipalpis* urbanisation and control. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2015; 110(7):831-46. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760150207>

SES. Secretaria de Estado da Saúde (SP), Superintendência de Controle de Endemias - SUCEN e Coordenadoria de Controle de Doenças - CCD. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo. São Paulo; 2006 [Acesso em 10 Jan 2018]. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/zoo/lva06_manual.pdf. Accessed 25 Jan 2017.

Sevá AP, Ovallos FG, Amaku M, Carrillo E, Moreno J, Galati EA, et al. Canine-based strategies for prevention and control of visceral leishmaniasis in Brazil. PloS one. 2016; 11(7):e0160058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160058>

Shimozako HJ, Wu J, Massad E. The Preventive Control of Zoonotic Visceral Leishmaniasis Efficacy and Economic Evaluation. Comput Math Methods Med. 2017a; 2017:4797051. <https://doi.org/10.1155/2017/4797051>

Shimozako HJ, Wu J, Massad E. Mathematical modelling for Zoonotic Visceral Leishmaniasis dynamics: A new analysis considering updated parameters and notified human Brazilian data. Infect Dis Model. 2017b; 2(2):143-60. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2017.03.002>

Silva RA, Andrade AJ de, Quint BB, Raffoul GES, Werneck GL, Rangel EF, Romero GAS. Effectiveness of dog collars impregnated with 4% deltamethrin in controlling visceral leishmaniasis in *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) populations. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018; 113(5): e170377. <https://dx.doi.org/10.1590/0074-02760170377>

Silva STP, Marques LDFV, Lamounier KCC, Castro JM, Borja-Cabrera GP. Leishmaniose visceral humana: reflexões éticas e jurídicas acerca do controle do reservatório canino no Brasil. Rev Bio y Der. 2017; 39:135-51. ISSN 1886-5887.

SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Casos confirmados por Ano Notificação segundo Município de residência 350280 Araçatuba, 2007-2015. Ministério da

Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [Acesso em 10 Jan 2018]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/leishvsp.def>

Solano-Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, et al. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniasis. *Vet Parasitol.* 2009; 165(1):1-18. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.05.022>

Souza VMM, Julião FS, Neves RCS, Magalhães PB, Bisinotto TV, Lima AS, et al. Ensaio comunitário para avaliação da efetividade de estratégias de prevenção e controle da leishmaniose visceral humana no Município de Feira de Santana, Estado da Bahia, Brasil. *Epidemiol. Serv. Saude.* 2008; 17(2):97-106. <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742008000200003>

Teixeira-Neto RG, da Silva ES, Nascimento RA, Belo VS, de Oliveira CDL, Pinheiro LC, et al. Canine visceral leishmaniasis in an urban setting of southeastern Brazil: an ecological study involving spatial analysis. *Parasit Vectors.* 2014; 7:485. <https://doi.org/10.1186/s13071-014-0485-7>

Teles APS, Herrera HM, Ayres FM, Brazuna JCM, Abreu UGP. Fatores de Risco Associados à Ocorrência da Leishmaniose Visceral na Área Urbana do Município de Campo Grande/MS. *Hygeia: Rev. Bras Geo Med Saúde.* 2015;11(21):35-48

Ursine RL, Dias JVL, Moraes HA, Pires HHR. Human and canine visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2016;111(8):505-11. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160133>

Vieira CP, Oliveira AM, Rodas LAC, Dibo MR, Guirado MM, Chiaravalloti Neto F. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014; 47(3):350-8. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0047-2014>

Werneck GL. Visceral leishmaniasis in Brazil: rationale and concerns related to reservoir control. *Rev Saude Publica.* 2014; 48(5):851-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005615>

Werneck GL. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? Cad. Saude Publica, Rio de Janeiro. 2016; 32(6):eED010616. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00ED010616>

WHO. World Health Organization. Leishmaniasis, Epidemiological situation. 2017 [Acesso em 20 Jan 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>

Zuben APBV & Donalísio MR. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. Cad. Saude Publica. 2016; 32(6):e00087415. <http://dx.doi.org/10.1590/0102311X00087415>

Zuur AF, Leno EN, Elphick CS. A protocol for data exploration to avoid common statistical problems. Methods in Ecology and Evolution. 2010; 1:3-14. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.2041-210X.2009.00001.x>

ANEXO I: QUESTIONÁRIO SOBRE HÁBITOS E MOBILIDADE DO CÃO

Área/Setor: Quadra: Codend:

1. N° da ficha: _____

2.1 Cão domiciliado () 2.2 Cão semidomiciliado ()

3. Nome do proprietário: _____

4. Endereço: _____

5. Telefone () _____

6. Teve um cão que morreu nos últimos 6 meses:

6.1 Não teve() 6.2 Morte natural() 6.3 Sacrificado() 6.4 Morte por motivo de _____

Característica do domicílio

7. Há quanto tempo mora no domicílio? _____

8. Quantas pessoas moram no domicílio? _____

9. Quantos cômodos tem o domicílio? _____

10.1 Casa sem quintal () 10.2 Casa com quintal de com grama ou canteiro ()

10.3 Casa com quintal de piso ()

11. Galinheiro na residência: 11.1 Sim () 11.2 Não ()

12. Quantos cães já teve no domicílio nos últimos 10 anos? _____

13. Outros animais no domicílio: 13.1 Sim () 13.2 Não ()

14. Quantos outros animais no domicílio e qual espécie? _____

15. Algum de seus vizinhos tem galinheiro 15.1 Sim () 15.2 Não () 15.3 Não sei ()

16. Algum de seus vizinhos tem quintal de grama 16.1 Sim () 16.2 Não () 16.3 Não sei ()

17. Há algum parque ou área verde próximo? 17.1 Sim () 17.2 Não () 17.3 Não sei ()

Identificação do cão

18. Nome _____

19. Raça _____

20. Idade estimada _____

1-SRD	2-Akita Inu	3-Basset/Teckel	4-dachshund	5-Beagle	6-Boxer
7-Cocker	8-Spaniel	9-Clollie	10-Dálmata	11-Dobermann	12-Dogue Alemão
13-Fila Brasileiro	14-Fox Brasileiro	15-Fox Terrier	16-Husky Siberiano	17-Labrador	18-Pastor Alemão
19-Pequinês	20-Pinscher	21-Pitbull	22-Poodle	23-Rottweiler	24-Yorkshire Terrier
25-outros					

21. Sexo: 21.1 F() 21.2 M ()

22. Pelo: 22.1 Curto () 22.2 Longo ()

23. Porte/Tamanho: 23.1 Pequeno () 23.2 Médio () 23.3 Grande ()

24. Onde FICA o cão durante o dia: 24.1 Dentro de casa () 24.2 Quintal ao relento () 24.3 Quintal em um ambiente fechado () 24.4 Não sei ()

25. Onde DORME o cão durante a noite: 25.1 Rua () 25.2 Quintal aberto () 25.3 Abrigo fechado () 25.4 Dentro de casa ()

26. Como o cão foi adquirido: 26.1 Nasceu na casa () 26.2 comprado () 26.3 Doado por alguém da vizinhança () 26.4 Doado por conhecido de outro local () 26.5 Pego na Rua () 26.6 Adotado – não da rua () 26.7 Outros ()

27. Tempo de posse: 27.1 Possui desde filhote () 27.2 Adquiriu o animal adulto ()

28.1 Data da última visita ao veterinário _____ 28.2 Motivo _____

29. Castrado: 29.1 Sim () 29.2 Não () 29.3 Não sei ()

30. Vacinado: 30.1 Sim () 30.2 Não () 30.3 Não sei ()

31. Vacinas: 31.1 V 10 () 31.2 Gripe canina () 31.3 Giardíase () 31.4 Anti-rábica ()

32. Quantos cães já teve nos últimos 10 anos? _____

33. Quantas vezes passeia: 33.1 Um vez por dia () 33.2 Mais de uma vez por dia () 33.3 Algumas vezes por semana () 33.4 Não passeia () 33.5 O cão passeia SEM o dono/Passeia sozinho ()

34. Onde o cão Passeia: 34.1 Próximo a casa () 34.2 Quarteirão () 34.3 Praça () 34.4 Não passeia ()

35. Horário que passeia: 35.1 Manhã () 35.2 Tarde () 35.3 Noite () 35.4 Não passeia ()

36. Alimentação: 36.1 Só ração () 36.2 Ração e + () _____ 36.3 Outros () _____

Exame Clínico

37. Achatamento do crânio: 37.1 Sim () 37.2 Não ()

38. Emagrecimento: 38.1 Sim () 38.2 Não ()

39. Epistaxe: 39.1 Sim () 41.2 Não ()

40. Descamação: 40.1 Sim () 40.2 Não ()

41. Esplenomegalia: 41.1 Sim () 41.2 Não ()

42. Hiperqueratose: 42.1 Sim () 42.2 Não ()

43. Linfadenopatia: 43.1 Sim () 43.2 Não ()

44. Hepatomegalia: 44.1 Sim () 44.2 Não ()

45. Onicogribose: 45.1 Sim () 45.2 Não ()

46. Lesões: 46.1 Oculares () 46.2 Mucosas ()

47. Alopecia: 47.1 Periorbital () 47.2 Localizada () 47.3 Generalizada ()

48. Erosões/Úlceras: 48.1 Não () 48.2 Orelhas () 48.3 Focinho ()

49. Ectoparasitoses: 49.1 Sim () 49.2 Não ()

50. Outros agravos: _____

51. Médico Veterinário/Estagiário: _____

52. Data: ____/____/201__

53. Período: 53.1 Manhã () 53.1 Tarde () 53.2 Noite ()

ANEXO II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: **Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral canina nos municípios de Araçatuba e Birigui utilizando um modelo dinâmico da transmissão da doença.**

Este projeto tem o objetivo de avaliar as ações de controle do programa de leishmaniose visceral canina no município de Birigui. E seu animal reúne as características necessárias para participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa na qual seu animal **estará envolvido**. Leia atentamente. Caso tenha dúvidas, teremos prazer em esclarecê-las. A qualquer momento se o(a) Sr./Sr.a quiser poderá desistir de participar e isso não causará nenhum prejuízo ao Sr./Sr.a nem ao seu animal. Caso concorde, o documento deverá ser assinado, e só então daremos início ao estudo. A **participação de seu animal** neste estudo será de grande valor para ampliarmos os conhecimentos sobre a leishmaniose visceral, uma doença grave em cães e que pode ser transmitida aos humanos.

Caso o(a) Sr./Sr.a concorde em participar, um veterinário irá ao seu domicílio e fará um diagnóstico clínico no seu cão, avaliando o estado de saúde do animal. Também será testada, em laboratório, uma **amostra de sangue de 3 ml** a fim de verificar se seu cão apresenta a doença. Informamos que mesmo se seu cão não apresentar sintomas, mas estiver infectado pela doença, ainda poderá transmitir o parasita a outros cães e a humanos. Por isso é importante colher uma amostra de sangue para posterior diagnóstico sorológico. Também será necessário o preenchimento, pelo(a) Sr./Sr.a de um questionário sobre os hábitos e características do cão participante. Certificamos que durante a execução do projeto os cães e o(a) Sr./Sr.a serão submetidos apenas a **riscos mínimos**.

O resultado do exame sorológico será entregue em sigilo e confidencialidade ao Sr./Sr.a. Caso o cão do(a) Sr./Sr.a apresentar diagnóstico sorológico positivo o(a) Sr./Sr.a, conforme a legislação, será aconselhado(a) a realizar uma nova avaliação do cão no centro de controle de zoonoses para então o(a) Sr./Sr.a decidir o que será feito com seu animal. Contudo, não informaremos a mais ninguém se seu cão estiver doente. A prevalência da leishmaniose visceral canina nas áreas participantes deste projeto de pesquisa será revelada apenas como um dado geral, sem identificar os domicílios onde esses cães moram. Ressaltamos que este é um trabalho complementar e independente das atividades do programa de controle da leishmaniose visceral canina.

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. Receber uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido, conforme resolução 466/12.

3. Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;

4. A desistência não causará nenhum prejuízo à mim nem a meu animal;

5. Será feita uma coleta de 3ml. de sangue, no momento da abordagem no domicílio pela equipe designada pelo projeto;

6. Essa coleta será feita apenas para este estudo; nenhum dos procedimentos causará qualquer tipo de dano à saúde de meu animal, e todos os procedimentos serão realizados sob supervisão de um médico veterinário;

7. A participação neste projeto não tem fins terapêuticos, nem terá custo algum para mim;

8. Concordo que os resultados deste estudo sejam divulgados em publicações científicas, desde que nem meu nome, nem o de meu animal, sejam mencionados.

9. Procurar esclarecimentos com o Comitê de Ética em Pesquisa com animais da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP, em caso de dúvidas ou notificação de acontecimentos não previstos.

Declaro estar ciente do exposto e desejar participar de livre e espontânea vontade do projeto de pesquisa.

Birigui/São Paulo, ____ de ____ de ____.

Raça do animal: _____ Sexo: _____

Nome do participante: _____ RG: _____

Proprietário responsável pelo animal

Nome / RG / Telefone da Testemunha 1

Pesquisador responsável: Danielle N. C. C. Costa

Orientador: Francisco Chiaravalloti Neto

Data: ____/____/____

ANEXO III: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral canina nos municípios de Araçatuba e Birigui utilizando um modelo dinâmico da transmissão da doença

Pesquisador: Danielle Castro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38170514.4.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 892.518

Data da Relatoria: 11/12/2014

Apresentação do Projeto:

Inalterado

Objetivo da Pesquisa:

Inalterado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nada a acrescentar

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Havia necessidade de ajustar o TCLE quanto à linguagem, bem como acrescentar fonte de financiamento do projeto.

Recomendações:

As prévias recomendações foram integralmente acatadas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado para aprovação uma vez que atendeu às pendências.

Continuação do Parecer: 892.518

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Acatado parecer do relator pela aprovação

SAO PAULO, 01 de Dezembro de 2014

Assinado por:

Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo

(Assinatura)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

ANEXO IV: APROVAÇÃO DO CEUA – FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA UNESP/ARAÇATUBA

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" CAMPUS ARAÇATUBA FACULDADE DE ODONTOLOGIA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals		
CERTIFICADO		
Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação das ações de controle de Leishmaniose visceral canina nos municípios de Araçatuba e Birigui utilizando um modelo dinâmico da transmissão da doença" , Processo FOA nº 2015-00170, sob responsabilidade de Cárís Maroni Nunes apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 25 de março de 2015.		
VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 01 de Março de 2016.		
DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 01 de Abril de 2016.		
CERTIFICATE		
We certify that the study entitled "Survey of American visceral Leishmaniasis control's actions in Araçatuba and Birigui cities using dynamic's transmission models" , Protocol FOA nº 2015-00170, under the supervision of Cárís Maroni Nunes presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on March 25, 2015.		
VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: March 01, 2016.		
DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: April 01, 2016.
Profa. Dra. Maria Gisela Laranjeira Coordenadora da CEUA CEUA Coordinator		
<hr/> <small> CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais Faculdade de Odontologia de Araçatuba Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba Rua José Bonifácio, 1193 – Vila Mendonça - CEP: 16015-060 – ARAÇATUBA – SP Fone (18) 3636-3234 Email CEUA: ceua@foa.unesp.br </small>		

ANEXO V: COMPROVANTE DE ACEITE DE MANUSCRITO PELA REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA

São Paulo, 09 de janeiro de 2018

Dear Dr. Costa:

It is a pleasure to **accept** your manuscript entitled "Leishmaniose visceral em humanos e relação com medidas de controle vetorial e canino" in its current form for publication in the Revista de Saúde Pública. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Revista de Saúde Pública, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Dr. Eliseu Alves Waldman

Associate Editor, Revista de Saúde Pública

eawaldma@usp.br

ANEXO VI: COMPROVANTE DE ACEITE DE MANUSCRITO PELA BMC VETERINARY RESEARCH

From: **BMC Veterinary Research Editorial Office** <em@editorialmanager.com>

Date: 20 July 2018 at 11:58

Subject: Decision on your Submission to BMC Veterinary Research - BVET-D-18-00196R2

To: Francisco Chiaravalloti-Neto <franciscochiara@usp.br>

BVET-D-18-00196R2

Canine visceral leishmaniasis in Araçatuba, state of São Paulo, Brazil, and its relationship with characteristics of dogs and their owners: A cross-sectional and spatial analysis using a geostatistical approach

Danielle Nunes Carneiro Castro Costa; Marta Blangiardo; Lilian Aparecida Colebrusco Rodas; Caris Maroni Nunes; Roberto Mitsuyoshi Hiramoto; Jose Eduardo Tolezano; Lucas Xavier Bonfietti; Patricia Marques Moralejo Bermudi; Rafael Silva Cipriano; Graziela Candido Diniz Cardoso; Claudia Torres Codeço; Francisco Chiaravalloti-Neto, Ph.D

Dear Mr. Chiaravalloti-Neto,

I am pleased to inform you that your manuscript "Canine visceral leishmaniasis in Araçatuba, state of São Paulo, Brazil, and its relationship with characteristics of dogs and their owners: A cross-sectional and spatial analysis using a geostatistical approach" (BVET-D-18-00196R2) **has been accepted** for publication in BMC Veterinary Research.

If any final comments have been submitted from our reviewers or editors, these can be found at the foot of this email for your consideration.

Before publication, our production team will also check the format of your manuscript to ensure that it conforms to the standards of the journal. They will be in touch shortly to request any necessary changes, or to confirm that none are needed.

Please do not hesitate to contact us if you have any questions regarding your manuscript and I hope that you will consider BMC Veterinary Research again in the future.

If you wish to co-submit a data note to be published in BMC Research Notes (<https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/about/introducing-data-notes>) you can do so by visiting our submission portal <http://www.editorialmanager.com/resn/>. Data notes support open data (<https://www.springernature.com/gp/open-research/open-data>) and help authors to comply with funder policies on data sharing. Please note that this additional service is entirely optional.

Best wishes,

Amber West

BMC Veterinary Research

<https://bmcvetres.biomedcentral.com/>

ANEXO VII: CURRÍCULO LATTES DANIELLE N C C COSTA

Danielle Nunes Carneiro Castro Costa

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8707465670173881>

Última atualização do currículo em 26/07/2018

Atualmente aluna de doutorado da FSP - USP e trabalhando com avaliação das estratégias de controle da leishmaniose visceral. Biomédica formada pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Mestre pelo programa de Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública subárea Doenças Transmissíveis na ENSP - Fiocruz. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Danielle Nunes Carneiro Castro Costa
Nome em citações bibliográficas	CARNEIRO, D. N.; COSTA, DANIELLE N. C. C.

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2014	<p>Doutorado em andamento em Pós-Graduação em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.</p> <p>Título: Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral canina nos municípios de Aracatuba e Birigui utilizando um modelo dinâmico da transmissão da doença.</p> <p>Orientador: 🧑🏫 Francisco Chiaravalloti Neto.</p> <p>Coorientador: Cláudia Torres Codeço.</p> <p>Palavras-chave: Leishmaniose Visceral; dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias.</p> <p>Grande área: Ciências da Saúde</p> <p>Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Epidemiologia.</p> <p>Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Modelagem Matemática.</p>
2010 - 2012	<p>Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública.</p> <p>Escola Nacional de Saúde Pública, ENSP, Brasil.</p> <p>Título: Avaliação da eliminação canina como estratégia de controle da Leishmaniose Visceral Canina a partir de modelos teóricos da dinâmica de transmissão da doença. Ano de Obtenção: 2012.</p> <p>Orientador: 🧑🏫 Cláudia Torres Codeço.</p> <p>Bolsista do(a): Escola Nacional de Saúde Pública, ENSP, Brasil.</p> <p>Palavras-chave: epidemiologia; Modelagem Matemática; Leishmaniose Visceral.</p> <p>Grande área: Ciências da Saúde</p> <p>Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Epidemiologia.</p>
2009 - 2009	<p>Aperfeiçoamento em Curso de Epidemiologia Clínica das DTPs. (Carga Horária: 360h).</p> <p>Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz, IOC, Brasil.</p> <p>Título: s/ monografia. Ano de finalização: 2009.</p> <p>Orientador: José Rodrigues Coura.</p>
2004 - 2008	<p>Graduação em bacharelado em ciências Biológicas-Mod. Médica.</p> <p>Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO, Brasil.</p> <p>Título: AVALIAÇÃO QUALITATIVA DE ENTEROPARASIToses EM CRIANÇAS E FUNCIONÁRIOS DAS CRECHES DONA MARCELA E BABYLÔNIA, QUE ATENDEM AS COMUNIDADES DOS MORROS DO CHAPÉU MANGUEIRA E BABYLÔNIA, RIO DE JANEIRO - BRASIL.</p> <p>Orientador: Marcelo Xavier Sampaio.</p>

ANEXO VIII: CURRÍCULO LATTES FRANCISCO CHIARAVALLOTTI NETO

Francisco Chiaravallotti Neto

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/9465571695962929>

Última atualização do currículo em 24/07/2018

Possui graduação em Engenharia pela Escola Politécnica da USP (1981), especialização (1985), mestrado (1993) e doutorado (1999) em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP (FSP-USP). Obteve, em 2010, o título de Livre Docência pela FSP-USP. É Professor Associado do Departamento de Epidemiologia da FSP-USP. Desenvolve, projetos de pesquisa na área de Epidemiologia de Doenças Transmissíveis e, em especial, as de Agentes Transmitidos por Vetores e na área de Análise Espacial em Saúde. É cadastrado com orientador nos Programas de Pós-Graduação em Saúde Pública, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e no Programa de Pós-Graduação em Entomologia em Saúde Pública (Mestrado Profissional), todos na FSP-USP. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Francisco Chiaravallotti Neto
Nome em citações bibliográficas	CHIARAVALLOTTI NETO, F.; Chiaravallotti-Neto, Francisco; Chiaravallotti Neto, Francisco; NETO, FRANCISCO; NETO, FRANCISCO CHIARAVALLOTTI; Francisco Chiaravallotti Neto; Neto FC; Francisco Chiaravallotti Neto; CHIARAVALLOTTI NETO, FRANCISCO; NETO, F. C.

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Epidemiologia, Av. Dr. Arnaldo, 715 01246-904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 3061.7920
------------------------------	---

Formação acadêmica/titulação

1994 - 1999	Doutorado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Epidemiologia da dengue nas Regiões de São José do Rio Preto e Araçatuba, São Paulo, 1990 a 1996., Ano de obtenção: 1999. Orientador: Prof Dr. José Maria Soares Barata. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil. Grande área: Ciências da Saúde
1988 - 1993	Mestrado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Aedes aegypti na Região de São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, Ano de Obtenção: 1993. Orientador: Prof Dr. Helena Aparecida dos Santos Lima Pereira. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil. Palavras-chave: Aedes aegypti; Vetores; Ecologia. Grande área: Ciências da Saúde Setores de atividade: Saúde Humana.
1985 - 1985	Especialização em Engenharia de Saúde Pública. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
1976 - 1981	Graduação em Engenharia Civil. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Livre-docência

2010	Livre-docência. Faculdade de Saúde Pública, FSP, Brasil. Título: Estudo da ocorrência de dengue em cidade de porte médio do estado de São Paulo, Ano de obtenção: 2010. Palavras-chave: dengue; Epidemiologia; Análise Espacial.
-------------	---