



UNESP UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

LUCILA BISTAFFA DE PAULA

**Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana na região
noroeste do estado de São Paulo**

Araçatuba

2021

LUCILA BISTAFFA DE PAULA

**Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana na região
noroeste do Estado de São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp, como parte das exigências para obtenção do título de Mestra em Ciência Animal (Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal).

Orientadora: Profa. Dra. Cáris Maroni Nunes

Coorientadora: Dra. Lílían Aparecida Colebrusco Rodas

Araçatuba

2021

P324p Paula, Lucila Bistaffa de
Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana na região
noroeste do Estado de São Paulo / Lucila Bistaffa de Paula. --
Araçatuba, 2021
58 f. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba
Orientadora: Cárís Maroni Nunes
Coorientadora: Lílian Aparecida Colebrusco Rodas

1. Epidemiologia. 2. Leishmaniose Visceral. 3. Notificação. I.
Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de
Medicina Veterinária, Araçatuba. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

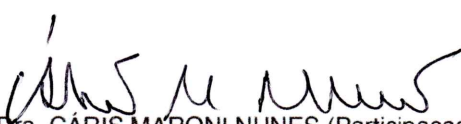
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana na região noroeste do estado de São Paulo

AUTORA: LUCILA BISTAFFA DE PAULA

ORIENTADORA: CÁRIS MARONI NUNES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA ANIMAL, área: Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal pela Comissão Examinadora:

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Cáris Maroni Nunes", is positioned above the printed name.

Prof. Dra. CÁRIS MARONI NUNES (Participação Virtual)
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária / Câmpus de Araçatuba/UNESP

Prof. Dra. LUZIA HELENA QUEIROZ (Participação Virtual)
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária / Câmpus de Araçatuba/UNESP

Prof. Dra. JULIANA GALERA CASTILHO KAWAI (Participação Virtual)
Secretaria de Estado da Saúde / Instituto Pasteur

Araçatuba, 12 de novembro de 2021.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

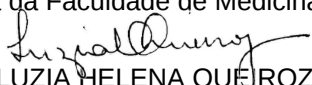
Título: Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana na região noroeste do estado de São Paulo

AUTORA: LUCILA BISTAFFA DE PAULA

ORIENTADORA: CÁRIS MARONI NUNES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA ANIMAL, área: Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal pela Comissão Examinadora:

Profa.Dra. CÁRIS MARONI NUNES (Participação Virtual)
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária / Câmpus de Araçatuba/UNESP



Profa. Dra. LUZIA HELENA QUEIROZ (Participação Virtual)
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária / Campus de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. JULIANA GALERA CASTILHO KAWAI (Participação Virtual)
Secretaria de Estado da Saúde / Instituto Pasteur

Araçatuba, 12 de novembro de 2021.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana na região noroeste do estado de São Paulo

AUTORA: LUCILA BISTAFFA DE PAULA

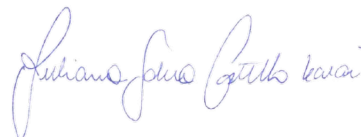
ORIENTADORA: CÁRIS MARONI NUNES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA ANIMAL, área: Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal pela Comissão Examinadora:

Profa.Dra. CÁRIS MARONI NUNES (Participação Virtual)
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária / Câmpus de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. LUZIA HELENA QUEIROZ (Participação Virtual)
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária / Campus de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. JULIANA GALERA CASTILHO KAWAI (Participação Virtual)
Secretaria de Estado da Saúde / Instituto Pasteur



Araçatuba, 12 de novembro de 2021.

Dedico este trabalho ao meu marido Daniel e a meus filhos, Lorenzo e Raul, pelo apoio e compreensão durante esta jornada.

AGRADECIMENTOS

À minha família, por todo amor, cuidado, carinho e incentivo para realização deste trabalho.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, na pessoa do diretor da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba Prof. Titular Iveraldo dos Santos Dutra e do vice-diretor Prof. Associado Cecílio Viegas Soares Filho.

À minha orientadora, Profa. Dra. Cáriss Maroni Nunes, por toda dedicação, paciência e incentivo. Obrigada pela confiança depositada em mim e por todos os momentos de ensinamento e aprendizagem.

Às minhas amigas Jessica e Luciana pela parceria e bons momentos.

Aos amigos e professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal - FMVA/UNESP, pelos momentos agradáveis e por todo apoio.

A todos os funcionários da FMVA/UNESP, pela disposição ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Enfim, quero demonstrar agradecimento a todos aqueles que, direta ou indiretamente, tornaram possível a realização desta dissertação.

**“Ensinar não é transferir conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua própria
produção ou a sua construção”**

Paulo Freire

PAULA, L. B. **Perfil epidemiológico da Leishmaniose Visceral Humana na Região noroeste do Estado de São Paulo**. 2021. 58 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2021.

RESUMO

As leishmanioses estão distribuídas pelo mundo todo, nas regiões tropicais e subtropicais em 98 países, sendo que 90% dos casos relatados de leishmaniose visceral (LV) ocorrem em seis principais regiões endêmicas: Brasil, Etiópia, Índia, Somália, Sudão e Sudão do Sul. Considerada uma doença infecciosa que acomete algumas espécies animais e seres humanos, representa um grave problema de saúde pública no mundo e é reconhecida como uma das "Doenças Tropicais Negligenciadas" (DTN). Dentre as leishmanioses, a LV é considerada a mais importante devido à alta incidência e letalidade. Esta pesquisa tem como objetivo elucidar o perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana (LVH) nos 40 municípios abrangidos pelo Departamento Regional de Saúde II – Araçatuba, localizado na região noroeste do Estado de São Paulo, Brasil, bem como avaliar o desempenho destes municípios no diagnóstico precoce da doença e na condução, em tempo oportuno, das fichas de notificações no Sistema Nacional de Agravos Notificáveis (SINAN). Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo dos dados constantes em 925 fichas de notificação de LVH no SINAN, no período de 2007 a 2017. A positividade de LVH foi de 51,3%, com maior prevalência de residentes da área urbana, do sexo masculino e pertencente à faixa etária de um a cinco anos, seguida da faixa de 30 a 50 anos. A incidência variou de 1,9 a 10,6/100mil hab. e a letalidade foi de 9,8%. A cura ocorreu em 79,7% dos pacientes e 10,9% dos casos foram recidivas. A LVH na região de Araçatuba, apresentou perfil epidemiológico predominantemente urbano, com maior ameaça para o sexo masculino, para crianças até cinco anos e para adultos com comorbidades. A maioria dos casos suspeitos foi notificada e diagnosticada oportunamente, tendo sido a cura, a evolução mais frequente.

Palavras-chave: Epidemiologia. Leishmaniose Visceral. Notificação.

PAULA, L. B. **Epidemiological Profile of Visceral Leishmaniosis Human in the Northwestern Region of State of São Paulo**. 2021. 58 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2021.

ABSTRACT

The leishmaniasis are distributed worldwide, in tropical and subtropical regions in 98 countries, with 90% of reported cases of visceral leishmaniasis (VL) occurring in six major endemic regions: Brazil, Ethiopia, India, Somalia, Sudan and South Sudan. Considered an infectious disease that affects some animal species and humans, it represents a serious public health problem worldwide and is recognized as one of the "Neglected Tropical Diseases" (NTDs). Among the leishmaniasis, VL is considered the most important due to its high incidence and lethality. This research aims to elucidate the epidemiological profile of human visceral leishmaniasis (HVL) in the 40 municipalities covered by the Regional Health Department II - Araçatuba, located in the northwestern region of the State of São Paulo, Brazil, as well as to evaluate the performance of these municipalities for the early diagnosis of the disease and the timely completion of the notification forms in the National Notifiable Diseases System (SINAN). This is a descriptive epidemiological study of the data of 925 VHL notification forms in SINAN, from 2007 to 2017. The positivity of VHL was 51.3%, with a prevalence of urban area residents, males and belonging to the age range of one to five years, followed by the range of 30 to 50 years. The incidence ranged from 1.9 to 10.6/100,000 inhabitants and the lethality rate was 9.8%. Cure occurred in 79.7% of patients and 10.9% of cases were relapses. The VLH showed a predominantly urban epidemiological profile in the region, with higher risk for males, children up to five years old and adults with comorbidities. Most suspected cases were reported and diagnosed in a timely manner, and cure was the most frequent evolution.

Keywords: Epidemiology. Visceral leishmaniasis. Notification.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Número e percentual de casos de leishmaniose visceral humana na região de Araçatuba, SP, no período de 2007 a 2017, segundo a faixa etária.....27

Figura 2 - Número de casos de leishmaniose visceral humana notificados e coeficiente de incidência (por 100.000 habitantes) na região de Araçatuba - SP, segundo o município e o ano de ocorrência.....28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número e percentual de casos positivos para a leishmaniose visceral humana na região de Araçatuba - SP, segundo a evolução clínica do paciente, no período de 2007 a 2017.....	29
Tabela 2 - Taxa de letalidade da leishmaniose visceral humana na região de Araçatuba - SP, segundo o ano de ocorrência, no período de 2007 a 2017.....	29
Tabela 3 - Notificações de leishmaniose visceral humana (LVH) realizadas por município de residência da região de Araçatuba - SP, segundo a classificação final.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

DRS II - Departamento Regional de Saúde de Araçatuba

LV - Leishmaniose Visceral

LVH - Leishmaniose Visceral Humana

LVC - Leishmaniose Visceral Canina

PVCLV - Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral

HIV - *Human Immunodeficiency Virus*

IFI - Imunofluorescência Indireta

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

UBS - Unidade Básica de Saúde

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	14
1.1 Aspectos Epidemiológicos.....	15
1.1.1 Agente.....	15
1.1.2 Vetor.....	15
1.1.3 Reservatórios.....	16
1.1.4 Medidas de Controle.....	17
1.2 Leishmaniose visceral em humanos.....	17
1.2.1 Aspectos Clínicos.....	17
1.2.2 Coinfecção-HIV.....	19
1.2.3 Diagnostico Laboratorial.....	19
1.3 Tratamento.....	20
1.3.1 Antimonial Pentavalente.....	20
1.3.2 Anfotericinas.....	20
1.4 Vigilância da LV.....	20
1.5 Justificativa.....	22
1.6 Objetivos.....	22
1.6.1 Objetivos Gerais.....	22
1.6.2 Objetivos Específicos.....	22

2 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA NA REGIÃO NOROESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO.....	23
2.1 Resumo.....	23
2.2 Abstract.....	24
2.3 Introdução.....	25
2.4 Métodos.....	25
2.5 Resultados.....	26
2.6 Discussão.....	32
2.7 Agradecimentos	36
2.8 Conflitos de interesse.....	36
2.9 Referências.....	36
APÊNDICE A - REFERÊNCIAS DAS CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	41
ANEXO A - COMITÊ DE ÉTICA.....	47
ANEXO B - NORMA DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA.....	50

1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

As leishmanioses são doenças causadas por protozoários parasitas do gênero *Leishmania* (família *Trypanosomatidae*), as quais são classificadas, de acordo com a manifestação clínica, nas formas cutânea, disseminada, mucosa, difusa e visceral. As leishmanioses estão distribuídas pelo mundo todo, nas regiões tropicais e subtropicais em 98 países, sendo que 90% dos casos relatados de leishmaniose visceral (LV) ocorrem em seis principais regiões endêmicas: Brasil, Etiópia, Índia, Somália, Sudão e Sudão do Sul^{1,2}.

Considerada uma doença infecciosa que acomete algumas espécies animais e seres humanos, representa um grave problema de saúde pública no mundo e é reconhecida como uma das "Doenças Tropicais Negligenciadas" (DTN)^{3,4,5}. Dentre as leishmanioses, a LV é considerada a mais importante devido à alta incidência e letalidade, sendo fatal em mais de 95% dos casos não tratados. É também considerada uma das sete endemias mundiais de prioridade absoluta, devido ao seu caráter endêmico em várias regiões do mundo, acometendo de um a dois milhões de pessoas por ano, sendo, em sua maioria, crianças de até 10 anos de idade, idosos e pessoas imunodeprimidas^{2,6,7}.

No Brasil, líder de casos de LV nas Américas, sua distribuição espacial revela estar presente em todas as regiões e respectivos estados. Em 2019, foram confirmados 2.529 casos novos de LV no país, com uma taxa de incidência de 1,2 casos a cada 100 mil habitantes. A autoctonia da doença foi confirmada em 24 Unidades Federativas, distribuídas nas cinco regiões brasileiras, sendo a região Nordeste responsável pelo maior registro de casos do país (49,1%)³.

A primeira descrição da LV ocorreu na Grécia, em 1835, e o nome popular "Calazar" foi dado na Índia, em 1869. No Brasil, o primeiro caso foi registrado em 1913, sendo que, desde essa época, os casos vêm crescendo mundialmente, com incidência mais alta nos países em desenvolvimento. Atualmente, são estimados 500.000 casos novos de Calazar anualmente, com 59.000 óbitos e 200 milhões de indivíduos sob o risco de adoecer^{8,9,10}.

O agente etiológico da leishmaniose visceral no Brasil é o protozoário *Leishmania infantum*, o qual é transmitido ao homem por meio da picada do inseto, vetor fêmea da família *Phlebotomidae*, sendo *Lutzomyia longipalpis* o principal vetor da LV nas Américas. O cão tornou-se o principal reservatório desta zoonose em área urbana^{11,12}.

No homem, o protozoário provoca uma doença crônica e sistêmica com intenso parasitismo nas células do sistema fagocítico-mononuclear, sendo baço, fígado e medula óssea os órgãos particularmente acometidos. Dessa forma, para a definição do critério de cura

o paciente deve ser acompanhado por 12 meses e apresentar redução do baço e do fígado, ausência de febre, ganho de peso decorrente do aumento do apetite e melhora dos parâmetros hematológicos^{13,14}.

No município de Araçatuba, região noroeste do Estado de São Paulo, o vetor foi encontrado pela primeira vez em área urbana, em 1997, e em 1998, foram detectados cães com suspeita clínica de LV, nos quais se confirmou a presença de *Leishmania spp.*, diagnosticada na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista de Araçatuba¹⁵.

1.1 Aspectos Epidemiológicos

1.1.1 Agente

O agente etiológico da LV é um protozoário da família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania*. Nas Américas, a *Leishmania infantum* (sinônimo *L. chagasi*) é a espécie comumente envolvida na transmissão, com um período de incubação de 10 dias a 24 meses (média de 2 a 6 meses). Este protozoário se apresenta sob duas formas: flagelada ou promastigota, presente no vetor, e aflagelada ou amastigota, presente nos hospedeiros vertebrados^{16,17}.

1.1.2 Vetor

No Brasil, os vetores da LV são os flebotomíneos, popularmente conhecidos como “mosquito palha”, “birigui” ou “cangalhinha”. A espécie mais envolvida na transmissão da doença é *Lutzomyia longipalpis*, embora o *Lutzomyia cruzi* seja espécie vetor em algumas regiões. Não há comprovação de transmissão direta da LV de pessoa a pessoa, animal para animal ou animal para pessoa nas Américas^{17,18}.

Os flebotomíneos apresentam pequeno porte, medindo por volta de 1 a 3 mm e abundância de pelos. Seu ciclo de vida compreende as fases de ovo, quatro estádios larvais, pupa e adulto, com duração de 30 a 40 dias¹⁹. Seu período de atividade é pós-crepuscular e noturna, sendo encontrados no peri e intradomicílio, geralmente próximos à fonte de alimento. As fêmeas fazem repasto sanguíneo para a maturação dos ovos, momento em que as formas promastigotas são transmitidas ao hospedeiro vertebrado²⁰. Adultos de ambos os sexos precisam de carboidratos como fonte de energia, influenciando o desenvolvimento e infectividade da *Leishmania* nos flebotomíneos²¹.

Ao realizar o primeiro repasto sanguíneo em um reservatório natural do parasito (*Leishmania*), as fêmeas podem se infectar, ou seja, adquirir os protozoários. Esses sofrerão processos de diferenciação e multiplicação no trato digestivo da fêmea, sendo que a digestão do sangue dura em média 72 horas; após a digestão e a maturação dos ovos, a grande maioria das fêmeas morrem, devido ao desgaste energético extremo. As sobreviventes necessitam realizar uma segunda alimentação sanguínea, para, da mesma forma, maturarem seus ovos: é neste momento que elas transmitem a leishmaniose, pois no ato da picada injetam as formas flageladas do protozoário, na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado^{20,22}.

O número de ovos por oviposição é variável, ocorrendo em ambientes com temperatura próxima a 25°C e umidade relativa do ar elevada. As formas imaturas são encontradas no solo, em ambientes úmidos, onde não há incidência de luminosidade direta e com presença de matéria orgânica em decomposição^{19,23}.

Os flebotomíneos apresentam pequena atividade de dispersão em área urbana, permanecendo no mesmo local onde encontram alimento e abrigo¹⁸, sendo mais frequentes em galinheiros²³.

1.1.3 Reservatórios

Os reservatórios mais importantes da LV são animais mamíferos, sendo o cão o principal deles na área urbana, particularmente devido à sua abundância no ambiente doméstico e proximidade ao homem. No ambiente silvestre e rural, os reservatórios mais frequentes são gambás, raposas, roedores, tamanduás e preguiças²⁴.

Uma vez infectados, os cães podem se apresentar clinicamente doentes ou assintomáticos, de acordo com a presença ou ausência de sinais clínicos e/ou alterações clinicopatológicas, respectivamente^{22,25}.

Os sinais clínicos mais frequentemente observados na leishmaniose visceral canina (LVC) são lesões cutâneas (dermatite esfoliativa, úlceras e alopecia, hiperqueratose nasal e digital), onicogribose, linfadenopatia, perda de peso progressiva, atrofia muscular generalizada, diminuição do apetite, letargia, esplenomegalia e epistaxe^{20,26,27}. A ação direta do parasito ou a deposição de imunocomplexos produzem alterações oftálmicas, como blefarite, ceratoconjuntivite e uveíte^{28,29}. Em geral, o comprometimento renal é a principal causa de óbito em cães com LVC^{30,31}.

1.1.4 Medidas de controle

No Brasil, as ações do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV) são direcionadas ao hospedeiro, a partir de ações de educação e saúde e tratamento dos casos humanos; ao vetor, por investigação entomológica sobre os flebotomíneos transmissores da LV, borrifação de inseticidas no intra e peridomicílio e manejo ambiental; e ao reservatório canino, por meio do controle da população canina e da eutanásia de cães soropositivos³².

Tais ações, que precisam ser adotadas e realizadas pelos municípios, devem ser baseadas em análises epidemiológicas fundamentadas na estratificação por risco e o cumprimento dessas tem que ser realizado de forma integrada, uma vez que nenhuma das ações, isoladamente, é capaz de prevenir e controlar o agravo em sua totalidade³³.

No entanto, o custo destas atividades é alto e gera controvérsias, já que os recursos advindos do Ministério da Saúde do Brasil e complementados pelos municípios são insuficientes, gerando descontinuidade de atividades por falta de recursos materiais, financeiros e humanos. A eutanásia, principal medida indicada ao reservatório canino, é vista com grande resistência por parte dos tutores dos animais e da comunidade, causando até interferência judicial com liminares contra a medida adotada, dificultando ainda mais esta atividade³³. Adicionalmente, diferentes estudos brasileiros ainda demonstram que essa prática não está associada à redução do número de casos humanos e caninos^{32,34,35}.

As atividades de educação em saúde que visam esclarecer a população sobre a doença e estabelecer parcerias com os setores público e privado³⁶, são pouco valorizadas dentro do contexto dos serviços de vigilância em saúde, fato esse evidenciado pela pesquisa de Zuben e Donalísio³³, que analisou seis municípios e revelou que nenhum deles contavam com profissionais da área de educação em suas equipes.

Sabe-se que a falta de atividades com o objetivo de orientar a população sobre a LV gera total desconhecimento sobre a prevenção e controle desta zoonose, principalmente quanto ao risco de transmissão do cão para o homem.

1.2 Leishmaniose visceral em humanos

1.2.1 Aspectos clínicos

O período de incubação da leishmaniose visceral humana (LVH) é bastante variável no ser humano, entre 10 dias e 24 meses, com média de 2 a 6 meses¹⁷. A literatura revela que as manifestações clínicas mais observadas são a febre, hepatomegalia, esplenomegalia, fraqueza e emagrecimento^{37,38}, além de perda de apetite, anemia, comprometimento da medula óssea, problemas respiratórios e sangramentos, em alguns casos¹⁵.

A infecção pela *L. chagasi* caracteriza-se por um amplo espectro clínico, que pode variar desde as manifestações clínicas discretas (oligossintomáticas), moderadas e graves que se não tratadas podem levar o paciente à óbito. Devido ao amplo espectro de manifestações clínicas, a LV é dividida em três formas clínicas distintas¹⁵:

- Forma assintomática: caracterizada por ausência de manifestação clínica;
- Forma oligossintomática: caracterizada pela presença de alguns sintomas da doença tais como: febre, hepatomegalia, diarreia e anemia discreta, que podem persistir por cerca de 3 a 6 meses, podendo evoluir para cura clínica espontânea ou para doença plenamente manifesta em cerca de 2 a 15 meses;
- Forma clássica: caracterizada por manifestação plena com sintomas exacerbados, como hepatoesplenomegalia volumosa, febre e comprometimento do estado geral, perda de peso progressiva, anorexia e astenia. Nestas formas, as alterações laboratoriais são evidentes com anemia, leucopenia e /ou plaquetopenia e hipergamaglobulinemia.

A forma clássica pode ainda ser subdividida em três períodos distintos:

- Inicial ou agudo: caracterizado por febre diária, com duração de 15 a 21 dias, e estado geral preservado, frequentemente evidenciando hepatoesplenomegalia e anemia discretos;
- De estado: caracterizado por manifestações clínicas exacerbadas, com perda de peso, febre diária, palidez muco-cutânea importante, diarreia, anorexia, adinamia, astenia, edema de membros inferiores, tosse, epistaxe e hepatoesplenomegalia pronunciada, com baço de tamanho maior que o do fígado;
- Período final: caracterizado por hepatoesplenomegalia proeminente, com baço podendo atingir a fossa ilíaca direita, caquexia pronunciada e anemia intensa. Nessa fase advém as principais complicações causadoras do óbito.

As complicações infecciosas e hemorrágicas são os principais fatores de letalidade da LV⁴⁰. As hemorragias ocorrem em função da plaquetopenia, sendo a epistaxe e a gengivorragia as mais comuns. A presença de icterícia e hemorragia digestiva indicam quadros mais graves¹⁵.

1.2.2 Coinfecção-HIV

A associação de leishmaniose visceral e infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida tem sido descrita de maneira crescente desde os anos 80, principalmente na costa do mediterrâneo. A coinfecção-HIV tem sido considerada como doença emergente em várias regiões do mundo em função da superposição geográfica das duas infecções, em consequência da urbanização das leishmanioses e da ruralização da infecção por HIV^{40,41}. Os casos de leishmaniose visceral com coinfecção com o vírus HIV podem ser infecções primárias latentes que se disseminaram em decorrência da imunossupressão induzida pelo HIV⁴¹.

Apesar do aumento da mortalidade, existem poucos estudos avaliando os fatores de risco associados à morte entre os pacientes com LV e coinfectados por HIV. Nas últimas décadas, o Brasil teve um aumento na epidemia de HIV/AIDS e, as mudanças no perfil epidemiológico da LV com sua expansão para áreas urbanas, levaram ao aumento de casos em pacientes HIV/AIDS⁴².

1.2.3 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico da doença é quase sempre baseado nos aspectos clínicos, história epidemiológica do paciente e testes sorológicos como o teste rápido (imunocromatográfico) e a imunofluorescência indireta (IFI), com confirmação por meio do exame parasitológico⁴.

Na fase inicial da LV, os achados laboratoriais são raros, com presença de anemia e leucopenia discretas, plaquetas normais e aumento das globulinas⁴³.

O diagnóstico por exame parasitológico, seguido ou não de cultivo *in vitro*, pode ser realizado em amostra de punção aspirativa esplênica, aspirado de medula óssea, biópsia hepática e aspirado de linfonodos. A punção aspirativa esplênica tem a maior sensibilidade (90 a 95%), mas trata-se de método invasivo com alto risco de complicações. A punção aspirativa de medula óssea é mais segura e a mais frequentemente utilizada¹⁷. Já a pesquisa de parasitas no sangue periférico pode ser utilizada principalmente em pacientes com coinfecção-HIV⁴³.

1.3 Tratamento

1.3.1 Antimonial pentavalente

A primeira escolha para o tratamento da LV são os antimoniais pentavalentes (Antimoniato de N-metil-glucamina), embora possam apresentar alguns efeitos colaterais como arritmia cardíaca, artralgias, mialgias, inapetência, náuseas, vômitos, epigastralgia, dor abdominal, dor no local da aplicação, febre, hepato e nefrotoxicidade e pancreatite¹⁵. Entretanto, são contraindicados para pacientes com insuficiência renal ou que fizeram transplante renal, em gestantes, para pacientes com coinfeção-HIV⁴⁴, e em pacientes acima de 50 anos, com insuficiência cardíaca ou hepática, além daqueles com hipersensibilidade à medicação^{15,17}.

Após o tratamento, o paciente deverá ser acompanhado pela equipe de saúde durante 12 meses. Ao final deste período, se não houver reaparecimento dos sintomas, o paciente é considerado clinicamente curado. Os casos de recidiva devem ser tratados por tempo prolongado, conforme normas e protocolos do Ministério da Saúde^{17,38}.

1.3.2 Anfotericinas

A anfotericina B é uma droga de segunda opção, usada como tratamento alternativo em casos de resistência ao antimoniato, em gestantes ou em situações de risco de óbito. A anfotericina possui duas formulações lipossomais^{17,46}:

- i. Desoxicolato de anfotericina B, droga leishmanicida, que apresenta custo elevado por requerer internação para monitorização clínica e laboratorial quando da sua utilização, devido à alta toxicidade¹⁷;
- ii. Anfotericina B lipossomal, recomendada para uso em pacientes que apresentam comorbidades tais como insuficiência renal, pacientes com mais de 50 anos, transplantados renais, cardíacos, hepáticos, coinfeção-HIV, dentre outros^{6,17,38}. Atualmente, tratando-se de anfotericinas é a droga de escolha, porém, seu uso é de alto custo, sendo fornecida pelo Ministério da Saúde e Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo¹⁷.

1.4 Vigilância da LV

Para conter o avanço territorial da LV e diminuir a morbidade e letalidade do agravo, o Ministério da Saúde desenvolveu o PVCLV¹⁷, com medidas baseadas no diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, redução da população de flebotomíneos, eliminação de reservatórios e atividades de educação em saúde³³.

Além disso, foram criadas estratégias pactuadas para diminuir a transmissão do parasito a fim de controlar a ação dos vetores e reservatórios. Já que a identificação precoce dos pacientes que poderão evoluir com gravidade é de fundamental importância para reduzir a letalidade por meio da instituição de medidas profiláticas e terapêuticas oportunas⁴⁶.

A vigilância epidemiológica é uma das ações prioritárias do Programa Nacional de Controle da LV para reduzir as taxas de letalidade e o grau de morbidade por meio do diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, e pela diminuição dos riscos de transmissão por meio do controle da população de reservatórios e dos vetores^{17,47}.

Nessa perspectiva, o Ministério da Saúde propõe aos municípios transmissores de LV a construção e análise periódica de indicadores epidemiológicos, entomológicos e operacionais, com a finalidade de avaliar a efetividade das medidas de controle e a situação epidemiológica¹⁷.

Um conjunto de indicadores é instrumento valioso para a gestão avaliar a situação de saúde em todos os níveis. Além disso, destina-se também a produzir evidências sobre a situação sanitária e suas tendências como base empírica para identificar grupos humanos com maiores necessidades, estratificar o risco epidemiológico, identificar áreas críticas, além de facilitar o monitoramento de objetivos e metas em saúde, estimulando a capacidade de resposta das ações e serviços⁴⁷.

As Secretarias Municipais de Saúde (SMS), com o apoio das Secretarias Estaduais de Saúde (SES), têm a responsabilidade de organizar a rede básica de saúde para suspeitar, assistir, acompanhar e/ou encaminhar para referência hospitalar os pacientes com LV³⁶. Para tanto, é necessário estabelecer um fluxo de referência e contrarreferência, bem como oferecer as condições para diagnosticar e tratar precocemente os casos de LV. O atendimento pode ser realizado por meio da demanda passiva, registro e busca ativa de casos em áreas de maior risco ou quando indicadas pela vigilância epidemiológica, ou ainda onde o acesso da população à rede é dificultado por diversos fatores³⁶.

É comum diagnosticar pacientes com LV em fase avançada, devido à demora com que os doentes procuram os serviços de saúde e à baixa capacidade de detecção dos casos pelos profissionais da rede básica de saúde³⁶. Portanto, o serviço de vigilância local deve estruturar as unidades de saúde, promovendo a capacitação de profissionais para suspeitar, diagnosticar e tratar precocemente os casos, bem como organizar o serviço para agilizar o diagnóstico laboratorial e a assistência ao paciente. Deve ser definido, estabelecido e divulgado o fluxo das unidades de referência e contra referência³⁶.

1.5 Justificativa

As alterações no perfil epidemiológico da LVH no Brasil, a exemplo da urbanização, bem como o aumento do número de casos e da letalidade, apontam para maior exposição da população a essa infecção.

A hipótese de estudo é que a análise dos casos de LVH registrado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação Compulsória (SINAN), no período de 2007 a 2017, contribuirá para a compreensão da epidemiologia desta zoonose na região e será preponderante para a construção de políticas públicas protetivas, tanto na fase de planejamento e prevenção, quanto na contenção mais ágil da enfermidade. O que se espera após a análise é ter um diagnóstico mais abrangente da forma de atuação desta zoonose instalada na região, no intuito de elaborar ações prioritárias para seu controle.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivos Gerais

Analisar o perfil epidemiológico da leishmaniose visceral (LV) na região noroeste do Estado de São Paulo, no período de 2007 a 2017.

1.6.2 Objetivos específicos

- Descrever os casos de LVH segundo as variáveis sexo, faixa etária, procedência oportunidade do diagnóstico e da notificação do caso suspeito, classificação final, tratamento e evolução do paciente, e tempo de notificação dos casos;
- Estimar os indicadores de incidência e de letalidade humana.
- Avaliar o desempenho dos municípios no diagnóstico precoce da doença, e na condução, em tempo oportuno das fichas do SINAN.

2 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA NA REGIÃO NOROESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO *

Epidemiological profile of human visceral leishmaniosis in the Northwestern region of São Paulo state

2.1 Resumo

Introdução: A leishmaniose visceral (LV) é uma doença infecciosa grave e sistêmica, constituindo-se em grave problema de saúde pública. O controle da LV tem sido um grande desafio no Brasil, uma vez que envolve diversas ações, incluindo o diagnóstico precoce e o tratamento das pessoas acometidas. Esta pesquisa tem como objetivo elucidar o perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana (LVH) nos 40 municípios abrangidos pelo Departamento Regional de Saúde II – Araçatuba, localizado na região noroeste do Estado de São Paulo, Brasil, bem como avaliar o desempenho destes municípios no diagnóstico precoce da doença e na condução, em tempo oportuno, das fichas de notificações no Sistema Nacional de Agravos Notificáveis (SINAN). **Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo dos dados constantes nas 925 fichas de notificação de LVH no SINAN, no período de 2007 a 2017. **Resultados:** A positividade de LVH foi de 51,3%, com prevalência de residentes da área urbana, do sexo masculino e pertencente à faixa etária de um a cinco anos, seguida da faixa de 30 a 50 anos. A incidência variou de 1,95 a 10,57/100 mil habitantes e a letalidade foi de 9,8%. A cura ocorreu em 79,7% dos pacientes e 10,9% dos casos foram recidivas. **Conclusão:** A LVH apresentou perfil epidemiológico predominantemente urbano na região, com maior ameaça para o sexo masculino, para crianças até cinco anos e para adultos com comorbidades. A maioria dos casos suspeitos foi notificada e diagnosticada oportunamente, tendo sido a cura a evolução mais frequente.

Palavras-chave: *Leishmania*. Notificação. Vigilância Epidemiológica. Incidência.

* de acordo com as normas da Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Anexo B)

2.2 Abstract

Introduction: Visceral leishmaniasis (VL) is a systemic infectious disease constituting a serious public health problem. The control of VL has been a big challenge in Brazil, once it involves several actions including early diagnosis and treatment of the affected people. The objective of this study was to elucidate the epidemiological profile of human visceral leishmaniasis (LVH) in the 40 municipalities within the Regional Health Department II - Araçatuba, located in the Northwest region of the State of São Paulo, Brazil, as well as to evaluate the performance of these municipalities for the early diagnosis and timely notification of the disease in the National System of Notifiable Diseases (SINAN). **Methods:** This is an epidemiological descriptive study of the data contained in the 925 LVH SINAN notification forms, in the period from 2007 to 2017. **Results:** LVH positivity was 51.3%, with prevalence for urban residents, males and patients belonging to the age group from 1 to 5 years old, followed by the 30-50 years old group. The incidence ranged from 1.95 to 10.57/100 thousand inhabit. and the lethality was 9.8%. The cure occurred in 79.7% of the patients, and 10.9% of the cases were relapses. **Conclusion:** LVH presented a predominantly urban epidemiological profile in the region, with a higher risk for males, children up to 5 years of age and for adults with comorbidities. Most of the suspected cases were notified and diagnosed in timely manner, with the cure being the most frequent evolution.

Keywords: Leishmania. Notification. Epidemiological Surveillance. Incidence.

2.3 Introdução *

A leishmaniose visceral (LV) é uma das zoonoses negligenciadas no mundo todo, que atinge principalmente os países em desenvolvimento, constituindo-se em grave problema de saúde pública. Assim, estima-se que anualmente ocorram dois milhões de casos, estando essa endemia em franca expansão. A LV está presente em 18 países das Américas e 96% dos casos humanos (57.582) foram notificados no Brasil, fazendo com que o país seja o líder em casos nas Américas^{1,2,3}.

Considerada uma doença sistêmica causada por um protozoário do gênero *Leishmania* (*Leishmania infantum* sinônimo *L. chagasi*), no Brasil, a forma visceral tem como principal vetor os flebotomíneos da espécie *Lutzomyia longipalpis*, sendo o cão doméstico o reservatório mais importante e o homem o hospedeiro final^{4,5}.

A maioria dos casos humanos são assintomáticos, porém, os doentes apresentam febre de longa duração, perda de peso, astenia, hepatoesplenomegalia, anemia, tosse, diarreia, dor e distensão abdominal, podendo também apresentar icterícia e deficiência renal⁶.

De forma geral, esta zoonose acomete principalmente as populações mais pobres devido à precariedade das condições de habitação e acesso à saúde^{2,3} e, embora existam métodos de diagnóstico e tratamento específicos, grande parte da população não tem fácil acesso a estes procedimentos, resultando em aumento do coeficiente de mortalidade, pela falta de tratamento adequado^{7,8}.

A atenção à LV é um grande desafio à saúde pública no Brasil uma vez que envolve diversas ações voltadas ao controle do reservatório, à redução da população do vetor e ao diagnóstico e tratamento precoces das pessoas acometidas⁷.

Dessa forma, o presente estudo teve por objetivo elucidar o perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana (LVH) em 40 municípios localizado na região noroeste do Estado de São Paulo, Brasil, bem como avaliar o desempenho desses municípios no diagnóstico precoce da doença e na condução, em tempo oportuno, das fichas de notificações no Sistema Nacional de Agravos Notificáveis (SINAN).

2.4 Métodos

* de acordo com as normas da Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Anexo B)

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo dos casos de LVH notificados e confirmados nos 40 municípios abrangidos pelo Departamento Regional de Saúde II Araçatuba, localizados na região Noroeste do estado de São Paulo, no período de 2007 a 2017. Esta região, que teve a população estimada em 728.743 habitantes em 2010⁹, é considerada endêmica para LV desde 1999, quando foi registrado o primeiro caso humano do estado, no município de Araçatuba^{10,11}. Em 2007 dos 40 municípios do DRS II, 11 registraram casos suspeitos de LVH, enquanto em 2017, em 36 municípios houve notificação de casos suspeitos de LV.

Foram avaliados os dados constantes das 925 fichas de notificações de LVH do SINAN, os quais foram disponibilizados pelo Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo. Levou-se em consideração as variáveis: município de residência do paciente, localização (urbana ou rural) do domicílio, idade, sexo, classificação final, evolução clínica e recidiva. O paciente foi considerado curado quando apresentou o recrudescimento da sintomatologia em até 12 meses após a cura clínica¹². Adicionalmente, foi analisado o período decorrido entre o início dos sintomas relatado e a notificação do caso no SINAN, bem como a confirmação do diagnóstico.

Considerou-se as fichas com tempo oportuno de notificação preenchidas em até 60 dias da notificação, com informações do diagnóstico final e da data do encerramento¹³, uma vez que é recomendado que pelo menos 80% dos casos notificados são encerrados no intervalo de tempo esperado.

Com relação ao diagnóstico precoce, foram considerados oportunos aqueles realizados em período menor que sete dias entre a data do aparecimento dos sintomas e a data da notificação do caso¹³. Os dados foram organizados e tabulados por meio do *software Microsoft Excel* e pelo aplicativo *Tabwin*, ferramenta utilizada para análise de dados do SINAN net.

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia, Unesp, Araçatuba (processo nº 91344618.2.0000.5420 em 29/06/2018), de acordo com as normas vigentes para pesquisa humana.

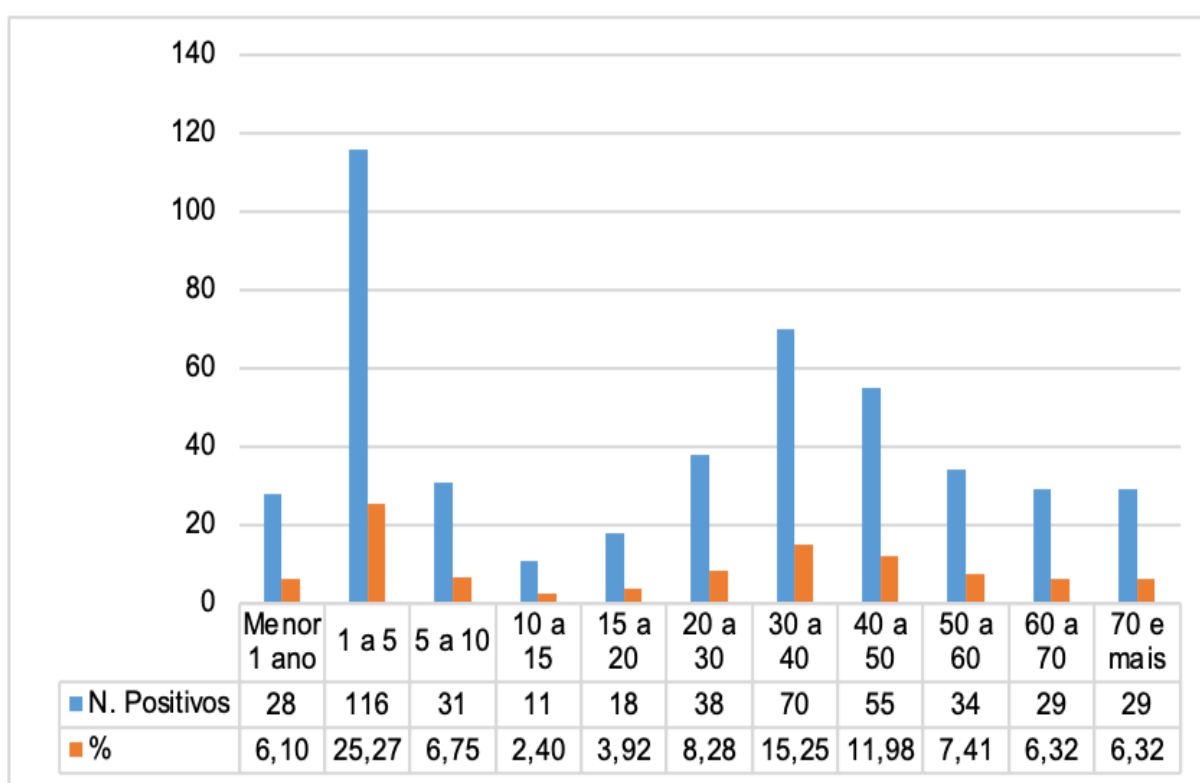
2.5 Resultados

A confirmação diagnóstica não foi registrada em 30 das 925 notificações de suspeita de LVH analisadas, sendo que 15 foram encerradas pelo próprio sistema e 15

permaneceram com o item não preenchido (vazio) na classificação final. Assim, durante o período de 2007 a 2017, a positividade foi de 51,28% (459/895) para a região avaliada.

Dentre as notificações de suspeita de LVH avaliadas, 92,5% (856/925) eram de pacientes da área urbana, 4,6% (42/925) da zona rural e 2,27% (21/925) das fichas não tinham o registro da localização do paciente. Dentre as notificações classificadas como positivas (459), 93,5% referiam-se a residentes da área urbana, 3,05% (14/459) da zona rural, 0,43% (2/459) à área periurbana e, em 3,0% dos casos positivos, esta informação estava ausente.

A prevalência de notificações com pacientes positivos para LVH foi maior para o sexo masculino (64,92%) e a faixa etária de maior ocorrência da doença foi de um a cinco anos, seguida das faixas etárias de 30 a 40 anos e de 40 a 50 anos (Figura 1).



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), SES-SP.

Figura 1: Número e percentual de casos de leishmaniose visceral humana na região de Araçatuba, SP, no período de 2007 a 2017, segundo a faixa etária.

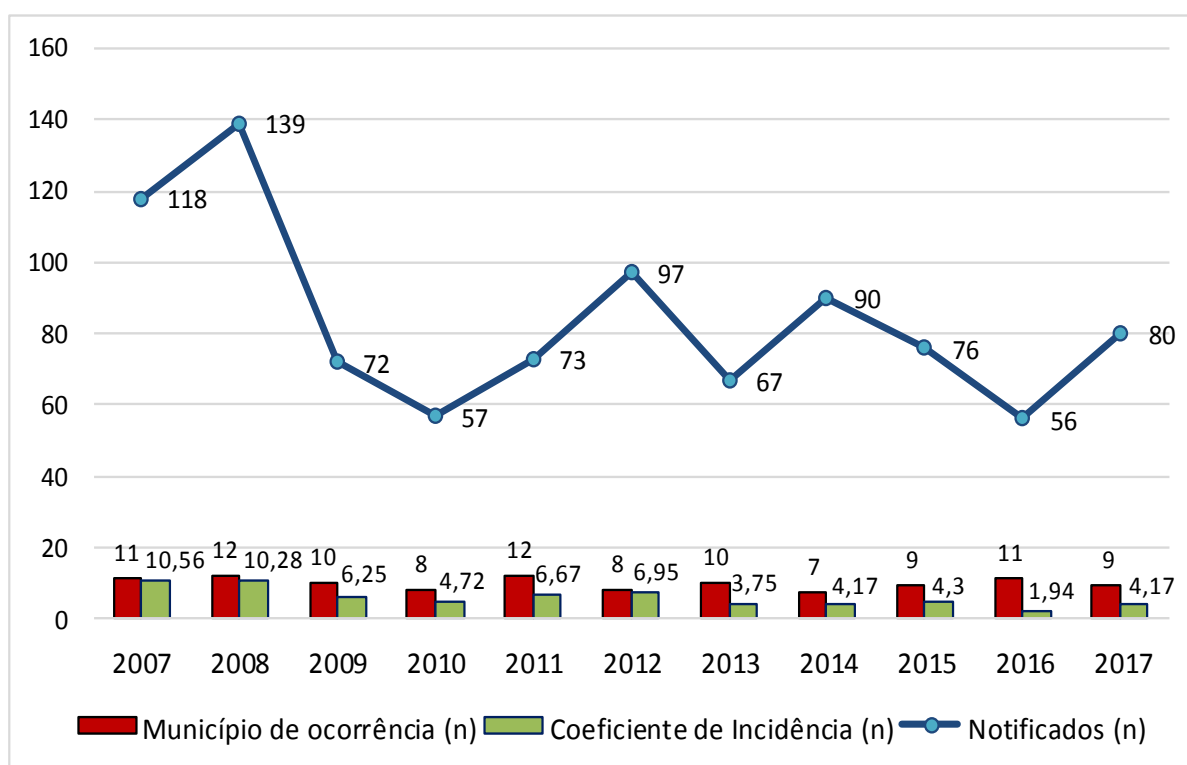
Dentre os casos positivos para LVH, 80 pacientes apresentavam diagnóstico positivo para HIV e, em 93 notificações, essa informação não foi registrada. Assim, a coinfeção LVH/HIV ocorreu em 21,85% dos casos. As faixas etárias que apresentaram

maior percentual de coinfeção por HIV foram as de 30 a 40 anos (41,42%) e entre 40 a 50 anos (43,63%).

Considerando-se o tempo decorrido entre o aparecimento dos sintomas e a procura para atendimento em um serviço de saúde, 39,5% (366/925) dos pacientes o fizeram em tempo maior que 10 dias, sendo a maioria do sexo masculino (65,3%), o que sugere que os homens esperam mais para procurar atendimento médico.

Com relação às notificações de suspeita de LVH avaliadas, o ano com maior número (139) foi o de 2008, sendo referentes a 12 municípios (Figura 2). Já em 2014, observou-se o menor número de municípios que registraram casos suspeitos (sete), embora este tenha sido o quarto ano com maior número de notificações.

O coeficiente de incidência de LVH na região de Araçatuba, SP, variou de 1,94 a 10,56 casos/100.000 habitantes, tendo apresentado tendência decrescente ao longo do período avaliado (Figura 2).



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), SES-SP.

Figura 2: Número de casos de leishmaniose visceral humana notificados e coeficiente de incidência (por 100.000 habitantes) na região de Araçatuba - SP, segundo o município e o ano de ocorrência.

Considerando-se todo o período avaliado, a cura dos pacientes foi a evolução mais frequente (Tabela 1), embora a letalidade tenha sido alta (9,8%).

Tabela 1: Número e percentual de casos positivos para a leishmaniose visceral humana na região de Araçatuba - SP, segundo a evolução clínica do paciente, no período de 2007 a 2017

Evolução clínica	Casos de LV	
	(n)	(%)
Cura	366	79,74
Óbitos LV	45	9,80
Óbitos outras causas	10	2,18
Transferência	5	1,09
Abandono tratamento	4	0,87
S/Informação	29	6,32
Total	459	100

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), SES-SP.

Das fichas positivas para LVH na região de Araçatuba, 88,23% (405/459) eram de casos novos, 10,89% (50/459) de recidivas e 0,87% (4/459) com desfechos ignorados.

A letalidade da LVH observada na região no período avaliado atingiu 22,2% em 2013 (Tabela 2), com queda em 2014 (6,6%) e aumento subsequente, mantendo-se alta até 2017 (13,3%).

Tabela 2: Taxa de letalidade da leishmaniose visceral humana na região de Araçatuba - SP, segundo o ano de ocorrência, no período de 2007 a 2017

Ano	Positivos (n)	Óbitos (n)	Letalidade (%)
2007	76	5	6,58
2008	74	4	5,41
2009	45	3	6,67
2010	34	4	11,76
2011	48	6	12,50
2012	50	4	8,00
2013	27	6	22,22
2014	30	2	6,67

2015	31	5	16,13
2016	14	2	14,29
2017	30	4	13,33
Total	459	45	

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), SES-SP.

Ao avaliarmos o critério “notificação por município de residência” dos 40 municípios que pertencem ao DRS II, a maioria (87,5%) teve pelo menos um caso suspeito de LVH durante o período analisado (Tabela 3), sendo que apenas cinco municípios não tiveram um único caso suspeito. A média anual de notificações de casos suspeitos de LVH foi de 84,1 no período avaliado. Os casos confirmados como positivos ocorreram em 62,5% (25/40) dos municípios sendo que o maior percentual foi registrado em Birigui (27,4%), apesar de não ser o município de maior população da região, seguido de Araçatuba (26,1%), Penápolis (11,1%) e Andradina 10,2% (Tabela 3).

O período com maior número de municípios com casos positivos se deu entre os anos de 2007 e 2011, com 19 municípios responsáveis pela notificação de pelo menos um caso positivo de LVH, sendo que nos últimos seis anos da pesquisa, apenas outros seis novos municípios fizeram notificação de casos de LVH.

Observou-se ainda que cinco municípios não tiveram interrupção de casos positivos para LVH (Araçatuba, Andradina, Birigui, Penápolis e Pereira Barreto), todos classificados como referência para suas microrregiões, exceto Pereira Barreto, e somaram 81,04% de todos os casos apresentados. Assim, a área de estudo é considerada endêmica para LV e inclui quatro dos 13 municípios do Estado de São Paulo classificados como prioritários para LV¹².

Tabela 3: Notificações de leishmaniose visceral humana (LVH) realizadas por município de residência da região de Araçatuba - SP, segundo a classificação final

Município	Positivas (n)	Negativas (n)	Sem informação (n)	Positividade (%)
Alto Alegre	0	2	0	-
Andradina	47	81	1	10,24
Araçatuba	120	62	8	26,14
Auriflama	4	1	0	0,87
Avanhandava	1	2	0	0,22

(continua)

Município	Positivas (n)	Negativas (n)	Sem informação (n)	Positividade (%)
Barbosa	0	3	0	-
Bento de Abreu	0	0	0	-
Bilac	2	3	0	0,44
Birigui	126	99	1	27,45
Braúna	3	3	2	0,65
Brejo Alegre	0	1	0	-
Buritama	2	2	1	0,44
Castilho	13	14	2	2,83
Clementina	3	2	0	0,65
Coroados	0	2	0	-
Gabriel Monteiro	0	2	0	-
Glicério	0	2	1	-
Guaraçai	4	6	1	0,87
Guararapes	9	8	1	1,96
Guzolândia	0	2	0	-
Ilha Solteira	7	6	1	1,53
Itapura	1	2	0	0,22
Lavínia	3	3	0	0,65
Lourdes	0	1	0	-
Luiziânia	0	0	1	-
Mirandópolis	16	27	2	3,49
Murutinga do Sul	1	8	0	0,22
Nova Castilho	0	0	0	-
Nova Independência	0	4	0	-
Nova Luzitânia	0	0	0	-
Penápolis	51	51	1	11,11
Pereira Barreto	28	19	2	6,10
Piacatu	3	3	0	0,65

(conclusão)

Município	Positivas (n)	Negativas (n)	Sem informação (n)	Positividade (%)
Rubiácea	1	0	1	0,22
Santo Antônio do Aracanguá	2	1	0	0,44
Santópolis do Aguapeí	1	2	0	0,22
Sud Mennucci	2	1	0	0,44
Suzanápolis	0	2	0	-
Turiuba	0	0	0	-
Valparaíso	9	9	4	1,96
Total	459	436	30	100,00

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), SES-SP.

O período médio observado entre o início dos sintomas e a notificação do caso suspeito foi de 18 dias. Assim, 65,62% (607/925) das suspeitas de LVH foram notificadas até sete dias de sintomas, tempo este considerado oportuno. Dentre aquelas que levaram mais de sete dias (34,38%), ou seja, casos suspeitos que não foram notificados oportunamente, 35,71% resultaram em positividade.

2.6 Discussão

A análise das notificações de suspeitas e casos positivos de LVH realizadas no SINAN entre 2007 e 2017 permitiu observar que a maioria eram de pessoas domiciliadas na zona urbana, confirmando o perfil epidemiológico de um cenário predominantemente urbano já relatado em outros estudos^{1,14,15}. Dentre diversos fatores, a urbanização da LVH está relacionada às mudanças ambientais e climáticas, à descontinuidade das ações de controle e à adaptação do vetor aos ambientes modificados pelo homem^{16,17}.

A LVH acomete ambos os sexos, mas à semelhança do observado em nossa pesquisa, os homens são frequentemente descritos como os mais suscetíveis, possivelmente devido a sua maior exposição ao vetor^{18,19}, por desempenharem atividades ocupacionais e comportamentais mais próximas à fonte de infecção^{1,14,15,20,21}. Em estudo anteriormente realizado no município de Araçatuba, de 1999 a 2015, a incidência também foi maior em

homens, exceto na faixa-etária de zero a quatro anos, onde o predomínio foi do sexo feminino²².

Corroborando com outras pesquisas, a faixa etária com maior percentual de casos observada no presente estudo foi a de crianças entre um e cinco anos de idade^{1,23}. A idade é um fator de risco importante, uma vez que as crianças apresentam imunidade celular imatura, o que aumenta sua susceptibilidade à infecção, podendo ainda ser, o estado nutricional precário, um elemento complicador¹⁶. Alguns autores consideram que quando essa faixa etária é acometida é possível que a infecção tenha ocorrido nos ambientes peridomiciliar e/ou intradomiciliar podendo, nesse contexto, o maior contato com cães infectados favorecer a incidência desta zoonose, nessa faixa etária^{24,25}.

Entretanto, além das crianças, constatamos grande número de casos em adultos com mais de 40 anos, fenômeno este atribuído à coinfeção, particularmente por HIV, a exemplo do estudo realizado no Ceará que revelou número de adultos positivos ultrapassando o de crianças, após o ano de 2008¹⁵, bem como no estudo realizado em Araguaína - TO, com maior número de casos de LVH e de LVH/HIV ocorrendo em adultos de até 50 anos de idade²⁶.

A análise temporal da taxa de letalidade observada neste estudo permite observar variação de 5,4 a 22,2%, com tendência crescente até 2011. A partir de 2015, observa-se tendência decrescente, embora em 2017 ainda tenha sido maior que a registrada no Brasil (8,8%) e no estado de São Paulo (7,0%)¹². Considerando-se somente o período de 2011 a 2013, a taxa de letalidade da presente pesquisa (14,2%) se revelou semelhante à observada em Belo Horizonte - MG (14,3%) e mais elevada que a de outros estudos como o realizado em Bauru - SP (6,1%), em Campo Grande - MS (5%) e em Fortaleza - CE (8,4%)¹⁷. No período de 2011 a 2015, a letalidade da região avaliada (12,4%) também foi maior que a do norte de Minas Gerais (7,9%)¹.

Ainda que os períodos de análise sejam os mesmos, as diferentes taxas de letalidade podem ser consequentes à diversos fatores como, por exemplo, os diferentes estágios e graus de evolução da endemia em que se encontram os municípios avaliados, o que influencia diretamente na atenção à população, podendo resultar em dificuldades tanto para o diagnóstico precoce dos pacientes, como para o tratamento e acompanhamento ambulatorial.

A cura clínica foi a evolução mais frequentemente observada dos casos de LVH no período estudado, entretanto, a recidiva ocorreu em 10,9% e pode estar relacionada à fatores como idade inferior a um ano, diagnóstico tardio e presença de alterações fisiológicas tais como anemia, plaquetopenia, edema de membros inferiores, pneumonia secundária,

inflamação intensa, grau de comprometimento imunológico e exaustão celular de linfócitos T, além de coinfeção por HIV²⁷⁻³¹.

Há poucos estudos referentes à recidiva de LVH no Brasil, o que pode ser decorrente da não notificação ou subnotificação. Alguns autores mencionam que a recidiva pode acontecer quando o esquema terapêutico inicialmente escolhido não corresponde ao preconizado pelo Ministério da Saúde, ou mesmo por erros como doses em concentração e/ou em números inferiores aos recomendados^{32,33}.

Além das questões terapêuticas, o entendimento da patogênese da LVH também se constitui em grande desafio para se evitar recidivas. Em revisão sistemática realizada na Etiópia, entre 2001 e 2017, os autores observaram que o sucesso terapêutico de pacientes com LVH foi reduzido em cerca de 11% após seis meses da cura, reforçando a necessidade de que esses pacientes sejam acompanhados por período prolongado após a cura³⁴.

A região analisada apresentou tendência decrescente de incidência, tendo registrado a maior queda em 2009 (4,03%), porém, em 2017, houve aumento desta, à semelhança do observado no Estado de São Paulo¹².

Ao avaliar o número de habitantes dos 15 municípios que nunca registraram um caso positivo autóctone de LVH no período estudado, observa-se que 80% deles tem população menor que 5.000 habitantes. Esses locais contam apenas com serviços de Atenção Primária à Saúde, o que sugere escassez de exames laboratoriais e/ou de profissionais experientes para a detecção de casos de LVH.

Dentre os 40 municípios avaliados, cinco nunca fizeram notificação de caso suspeito de LVH no SINAN, mesmo sendo a região endêmica para LVH. Como os sintomas da LVH são semelhantes aos de outras doenças, a ausência de notificação pode ser decorrente do fato das equipes de saúde não estarem alertas para a presença da doença e, consequentemente, não realizarem as ações de controle, ou ainda, num cenário mais otimista, ser decorrente da realização adequada das ações necessárias para o controle da LVH. Esta última hipótese pode ser reforçada pela observação de Hiramoto et al.¹² de que, nos últimos dez anos, cinco municípios dessa região deixaram de apresentar transmissão autóctone.

Em geral, pacientes oriundos de municípios pequenos normalmente são notificados em municípios maiores, que contam com mais recursos diagnósticos e, consequentemente, resulta em um período maior entre o início dos sintomas e a notificação. Ainda assim, os municípios avaliados nesse estudo revelaram maior agilidade para o tempo de notificação/diagnóstico quando comparados à região avaliada em estudo realizado em Minas

Gerais, no período de 2002 a 2013³⁵, quando os autores observaram que 63% das notificações foram realizadas após 30 dias³⁵.

Embora ocorra em menor percentual, uma ficha que não segue os trâmites administrativos pode gerar consequências importantes como o início tardio das ações de controle no campo, a divulgação à população de dados epidemiológicos defasados, a análise da situação epidemiológica equivocada e a aplicação de outras ações de saúde pública tardiamente, ainda que o paciente esteja sendo clinicamente assistido.

Considerando-se como oportunidade aceitável quando pelo menos 80% dos casos notificados são encerrados no intervalo de tempo esperado, 87,0% (805/925) das fichas avaliadas foram encerradas em tempo oportuno, enquanto 4,6% (43/925) das fichas foram incluídas e encerradas no mesmo dia, ou seja, deram entrada no sistema já com o diagnóstico confirmado. Isso implica em pacientes sendo diagnosticados tardiamente e em profissionais não alertas para a ocorrência da doença, quando em estágio inicial. Essa informação é primordial para se avaliar o monitoramento dos casos suspeitos para LVH por meio do sistema de vigilância epidemiológica. A LVH é uma doença de notificação obrigatória e semanal cujo tratamento é ambulatorial e realizado nas Unidades Básicas de Saúde (UBS). A demora na notificação dos casos, quando decorrente do fato dos municípios não terem capacidade de realizar o diagnóstico desta zoonose, constitui-se em grave problema de saúde pública, já que a LVH é potencialmente letal quando não tratada e diagnosticada precocemente³⁶.

Desde 2003, os municípios são epidemiologicamente estratificados de acordo com o número de casos de LVH registrados nos últimos três anos, cabendo aos gestores a decisão de priorizar as ações de vigilância e controle de acordo com tal classificação¹². Como na região há apenas quatro municípios definidos como prioritários e com a responsabilidade de realizarem as ações, a endemicidade e transmissão têm se mantido.

Conforme já apontado por Conti et al.¹⁸, o desconhecimento das medidas de controle da LVH, tanto por parte da população quanto dos profissionais de saúde e dos gestores, somado à falta de infraestrutura para diagnóstico precoce e tratamento nos serviços de saúde, tem contribuído para a expansão da LVH no Brasil.

Diante dos resultados observados na presente pesquisa conclui-se que a LVH apresenta perfil epidemiológico predominantemente urbano na região, com maior risco para crianças até cinco anos e para adultos com comorbidades, e ocorre em pacientes do sexo masculino, com maior frequência. Com relação ao desempenho dos municípios, a maioria dos casos suspeitos foi notificada e diagnosticada oportunamente, isto é, em até sete dias do início dos sintomas, sendo a cura a evolução mais frequentemente observada.

Sugere-se a priorização, por parte do Estado, dos cinco municípios que não apresentaram a interrupção da transmissão durante todo o período avaliado, bem como a construção de uma linha de cuidado regional para casos suspeitos de LV, para que se tenha condições de diagnosticá-la adequadamente e tratá-la precocemente, de modo a proporcionar a redução na taxa de letalidade e de recidiva.

Além disso, com intuito de melhorar a qualidade da informação e reduzir o número de campos ignorados e/ou em brancos nas fichas de notificação do SINAN, sugere-se a capacitação dos profissionais para qualificação do processo de trabalho, bem como reduzir a fragmentação do registro pelos serviços, que vai da suspeita até a finalização do tratamento, o que tem favorecido a falta das informações no sistema.

2.7 Agradecimentos

À Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo pela concessão dos dados.

2.8 Conflitos de interesse

Os autores declararam que não há conflitos de interesse.

2.9 Referências

1. Farias HMT, Gusmão JD, Aguilar RV de, Barbosa, SFA. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana nas regiões de saúde do norte de Minas Gerais. *Enferm. Foco*. 2019;10(2):90-96.
2. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Leishmanioses - informe epidemiológico das américas [Internet]. 2019 [cited 2021 Abr 20]. Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/50505/2019-cde-leish-informe-epi-das-americas.pdf?ua=1>
3. Lewgoy B, Mastrangelo A, Beck L. Tanatopolítica e biossegurança: dois regimes de governo da vida para a leishmaniose visceral canina no Brasil. *Horiz. Antropol*. 2020;26(57):145-176.

4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 122 p.
5. Brazil RP, Rodrigues AAF, Andrade JDFO. Vetores flebotomíneos de *Leishmania* nas Américas - uma mini revisão. Entomol. Ornithol. Herpetol. 2015;4(2):1-4.
6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 773 p.
7. Barbosa MN, Guimarães EAA, Luz ZMP. Avaliação de estratégia de organização de serviços de saúde para prevenção e controle da leishmaniose visceral. Epidemiol. Serv. Saúde. 2016;25(4):563-574.
8. Assis TSM de, Cotta G, Guimarães PN, Oliveira E, Peruhype-Magalhães V, Gomes LI, et al. Desafios da implantação de testes rápidos para o diagnóstico da leishmaniose visceral em serviços de saúde de município endêmico para a doença. Revista de APS. 2019;22(2):455-467.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades e Estados (IBGE) [Internet]. São Paulo: 2010 [cited 2021 Abr 20]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados.html?view=municipio>
10. Vieira CP, Oliveira AM, Rodas LAC, Dibo MR, Guirado MM, Neto FC. 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):350-358.
11. Bermudi PMM, Costa DNCC, Nunes CM, Tolezano JE, Hiramoto RM, Rodas LAC et al. Canine serological survey and dog culling and its relationship with human visceral leishmaniasis in an endemic urban area. BMC Infect. Dis. 2020;20(401).
12. Hiramoto RM, Oliveira SS de, Rangel O, Henriques LF, Taniguchi HH, Barbosa JE de R.

Classificação epidemiológica dos municípios do Estado de São Paulo segundo o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, 2017. BEPA. 2019;16(182):11-35.

13. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Doenças tropicais negligenciadas. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 76 p.

14. Sousa EP, Freitas AJS de, Paz FA do N, Oliveira EH. Evolution of visceral leishmaniasis in São Luís, Maranhão: an epidemiological and temporal analysis of cases. Res., Soc. Dev. 2020;9(2):e167922197.

15. Reis LL dos, Balieiro AA da S, Fonseca FR, Gonçalves MJF. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2017;50(5):638-645.

16. Barbosa IR. Leishmaniose visceral humana no município de Natal-RN: análise clínico-epidemiológica e espacial. Rev. Ciência Plural. 2016;2(1):89-101.

17. Von Zuben APB, Donalísio MR. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. Cad. Saúde Pública. 2016;32(6):e00087415.

18. Conti RV, Lane VFM, Montebello L, Pinto Jr VL. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. J. Vector Borne Dis. 2016;53(2):99-104.

19. Sousa JM, Ramalho WM, Melo MA de. Demographic and clinical characterization of human visceral leishmaniasis in the State of Pernambuco, Brazil between 2006 and 2015. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2018;51(5):622-630.

20. Trindade EL, Cruz AF, Tavares DB, Rodrigues DC, Martins HHS, Costa MLB, et al. Desafios para o controle da leishmaniose visceral humana no Pará. Braz. J. Hea. Rev. 2019;2(6):5488-5499.

21. Almeida CP, Cavalcante FRA, Moreno JO, Florêncio CMGD, Cavalcante KKS, Alencar CH. Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em Fortaleza, Ceará, 2007-2017. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2020;29(5):e2019422.
22. Bermudi PMM, Guirado MM, Rodas LAC, Dibo MR, Chiaravalloti-Neto F. Spatio-temporal analysis of the occurrence of human visceral leishmaniasis in Araçatuba, State of São Paulo, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2018;51(4):452-460.
23. Silva PL, Alves TL, Teixeira PN, Pereira JS, Gomes MTV, Rios MA. Epidemiologia da leishmaniose visceral em um município da Bahia. *Rev. Saúde Com.* 2017;13(3):933-940.
24. Silva ES, Gaioso ACI. Leishmaniose visceral no estado do Pará. *Rev. Para. Med.* 2013;27(2):1-8.
25. Ortiz RC, Anversa L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2015;24(1):97-104.
26. Coutinho JVSC, Santos FS, Ribeiro RSP, Oliveira IBB, Dantas VB, Santos ABFS. Visceral leishmaniasis and leishmaniasis-HIV coinfection: comparative study. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2017;50(5):670-674.
27. Kajaia M, Morse DL, Kamkamidze G, Butsashvili M, Chubabria G, Zenaishvili O, et al. Risk factors for relapse of visceral leishmaniasis in Georgia. *Trop. Med. Int. Health*. 2011;16(16):186-192.
28. Esch KJ, Juelsgaard R, Martinez PA, Jones DE, Petersen CA. Programmed death 1-mediated T cell exhaustion during visceral leishmaniasis impairs phagocyte function. *J. Immunol.* 2013;191(11):5542-5550.
29. Maran N, Gomes OS, Freire-de-Lima L, Freitas EO, Freire-de-Lima CG, Morrot A. Host resistance to visceral leishmaniasis: prevalence and prevention. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2016;14(4):435-442.
30. Silva-Freitas ML, Cota GF, Machado-de-Assis TS, Giacoia-Gripp C, Rabello A, Da-Cruz

AM, et al. Immune activation and bacterial translocation: a link between impaired immune recovery and frequent visceral leishmaniasis relapses in HIV-infected patients. PLoS ONE. 2016;11(12):e0167512.

31. Simão JC, Victória C, Fortaleza CMCB. Predictors of relapse of visceral leishmaniasis in inner São Paulo State, Brazil. Int. J. Infect. Dis. 2020;95:44-49.

32. Pereira MD, Lopes JD, Neves MGC. Leishmaniose Visceral em criança: um relato de caso sobre a recidiva da doença. Comun. Ciênc. Saúde. 2018;26(03/04):145-150.

33. Horrillo L, Castro A, Matía B, Molina L, García-Martínez J, Jaqueti J, et al. Clinical aspects of visceral leishmaniasis caused by *L. infantum* in adults: ten years of experience of the largest outbreak in Europe: what have we learned? Parasit. Vectors. 2019;12(1):359.

34. Gebreyohannes EA, Bhagvathula AS, Abegaz TM, Seid MA. Treatment outcomes of visceral leishmaniasis in Ethiopia from 2001 to 2017: a systematic review and meta-analysis. Infect. Dis. Poverty. 2018;7(1):108.

35. Silva TAM. Leishmaniose visceral: análise espaço-temporal, avaliação do perfil clínico-epidemiológico e fatores associados ao óbito em Belo Horizonte e Minas Gerais. 2017. 172 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, 2017.

36. Martins-Melo FR, Lima MDS, Ramos AN, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. PloS One. 2014;9(4):e93770.

APÊNDICE A - REFERÊNCIAS DAS CONSIDERAÇÕES GERAIS

1. Silva PL, Alves TL, Teixeira PN, Pereira JS, Gomes MTV, Rios MA, et al. Epidemiologia da Leishmaniose Visceral em um município da Bahia. *Rev. Saúde Com.* 2017;13(3):933-940.
2. World Health Organization (WHO). Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. Geneva, 2017.
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Doenças tropicais negligenciadas. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 76 p.
4. Carrillo-Bonilla LM, Trujillo JJ, Álvarez-Salas L, Vélez-Bernal ID. Estudio de los conocimientos, actitudes y prácticas de la leishmaniasis: evidencias del olvido estatal en el Darién Colombiano. *Cad. Saúde Pública.* 2014;30(10):2134-2144.
5. Silva RBS, Mendes RS, Santana VL, Souza HC, Ramos CPS, Souza AP, et al. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral canina na zona rural do semiárido paraibano e análise de técnicas de diagnóstico. *Pesq. Vet. Bras.* 2016;36(7):625-629.
6. Caldas AJ, Lisbôa LL, Silva PF, Coutinho NP, Silva TC. Perfil das crianças com leishmaniose visceral que evoluíram para óbito, falha terapêutica e recidiva em hospital de São Luís, Maranhão. *Rev. Pesq. Saúde.* 2013;14(2):91-5.
7. Machi PGFI, Santos JB, Silva HR, Luz WES. Leishmaniose visceral canina em Barra do Garças/MT. *Ars. Vet.* 2013;29(4):58.
8. Cavalcante FRA, Cavalcante KKS, Florencio CGD, Moreno JO, Correia FGS, Alencar CH. Human visceral leishmaniasis: epidemiological, temporal and spacial aspects in Northeast Brazil, 2003-2017. *Rev. Inst. Med. Trop.* 2020;62:e12.
9. Costa C. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. *Cad. Saúde Pública.* 2008;24(12):2959-2963.
10. Silva ES, Gaioso ACI. Leishmaniose visceral no estado do Pará. *Rev. Para. Med.* 2013;27(2):1-8.

11. Magalhães NA, Pinho FA, Oliveira FL, Silva KR, Costa FAL. Classificação das alterações pulmonares na leishmaniose visceral canina. R. Bras. Ci. Vet. 2016;23(1-2):60-65.

12. Pires BS, Braga GTS, Silva PR. Fatores Epidemiológicos da Leishmaniose Visceral Humana no Brasil, 2008-2015. Anais do Simpósio de TCC e Seminário de IC; 2016 [citado 2021 jul 10]. Disponível em: http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/953a70a75e36ab1e279a25f60886e299.pdf

13. Batista FMA, Machado FFOA, Silva JMO, Mittmann J, Barja PR, Simioni AR. Leishmaniose: Perfil Epidemiológico dos casos notificados no estado do Piauí entre 2007 e 2011. Revista Univap. 2014;20(35):44-55.

14. Brazil RP, Rodrigues AAF, Andrade JDFO. Vetores flebotomíneos de *Leishmania* nas Américas - uma mini revisão. Entomol. Ornithol. Herpetol. 2015;4(2)1-4.

15. Secretaria de Estado da Saúde (SP). Superintendência de Controle de Endemias, Coordenadoria de Controle de Doenças. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral americana do Estado de São Paulo. São Paulo: SUCEN, CCD; 2006.

16. Botelho ACA, Natal D. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2009;42(5).

17. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 122 p.

18. Sousa RG, Santos JP, Rodrigues HG, Aversi-Ferreira TA. Casos de leishmaniose visceral registrados no município de Montes Claros, Estado de Minas Gerais. Acta Scientiarum. Health Sciences. 2008;30(2):155-159.

19. Killick-Kendrick R. The biology and control of phlebotomine sand flies. Clin. Dermatol. 1999;17(3):279-89.

20. Baneth G, Solano-Gallego L. Leishmaniasis. In: Greene CE. Infectious diseases of the dog and cat. 4ª edição. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 768-784 p.
21. Brandão Filho SP. Flebotomíneos do Brasil. Cad. Saúde Pública. 2004;20(5):1436-1437.
22. Sharma U, Singh S. Insect vectors of Leishmania: distribution, physiology and their control. J. Vector Borne. Dis. 2008;45:255-272.
23. Casanova C, Andrighetti MTM, Sampaio SMP, Marcoris MLG, Colla-Jacques FE, Prado AP. Larval breeding sites of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) in visceral leishmaniasis endemic urban areas in Southeastern Brazil. PLOS Negl. Trop. Dis. 2013;7:2443.
24. Roque ALR, Jansen AM. Hospedeiros e Reservatórios de *Leishmania sp.* e sua Importância na Manutenção dos Ciclos de Transmissão nos Ambientes Silvestre e Sinantrópico. In: Conceição-Silva F, Alves CR. Leishmanioses do continente americano. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2014.
25. Solano-Gallego L, Morell P, Arboix M, Alberola J, Ferrer L. Prevalence of *Leishmania infantum* infection in dogs living in an area of canine leishmaniasis endemicity using PCR on Several Tissues and Serology. J. Clin. Microbiol. 2009;39(2):560-563.
26. Lombardo G, Pennisi MG, Lupo T, Chicharro C, Solano-Gallego L. Papular dermatitis due to *Leishmania infantum* infection in seventeen dogs: diagnostic features, extent of the infection and treatment outcome. Parasit. Vectors. 2014;7(120):1-11.
27. Marcondes M. Leishmaniose. In: Larsson CE, Lucas R. Tratado de Medicina Externa - Dermatologia Veterinária. 1ª edição. São Caetano do Sul: Interbook Editora Ltda; 2016.
28. Brito FLC, Laus JL, Tafuri WL, Figueiredo MM, Júnior VAS, Maia FCL, et al. Histopathological findings and detection of parasites in the eyes of dog infected naturally with *Leishmania chagasi*. Ciênc. Rural. 2010;40(5):1141-1147.

29. Freitas MV, Brun CFL, Rodrigues MC, Alves GBB, Leal AF, Carvalho EM, et al. Ocular diseases in dogs naturally affected by visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí, Brazil. *Ciênc. Rural*. 2017;47(10).
30. Roura X, Fondati A, Lubas G, Grandoni L, Maroli M, Oliva G, et al. Prognosis and monitoring of leishmaniasis in dogs: A working group report. *Vet. J*. 2013;198(1):43-47.
31. Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasit. Vectors*. 2011;4:86.
32. 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. Saúde Públ.* 2018;52:92.
33. Zuben APBV, Donalísio MR. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. *Cad. Saúde Pública*. 2016;32(6):e00087415.
34. Coura-Vital W, Ker HG, Roatt BM, Aguiar-Soares RD, Leal GGA, Moreira ND, et al. Evaluation of change in canine diagnosis protocol adopted by the visceral leishmaniasis control program in Brazil and a new proposal for diagnosis. *PLoS One*. 2014;7(3):e91009.
35. Marcondes M, Day MJ. Current status and management of canine leishmaniasis in Latin America. *Res. Vet. Sci*. 2019;123:261-272.
36. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 773 p.
37. Barbosa IR, Costa CC. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Sci. Med*. 2013;23(1):5-11.
38. Machado LS. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes internados com leishmaniose visceral no HRAS. 2010. Monografia (Programa de Residência Médica de Pediatria do

HRAS) - Hospital Regional da Asa Sul, Brasília, DF, 2010.

39. Rocha TJ, Silva KK, Oliveira VC, Silveira LJ, Wanderley FS, Calheiros CM. Perfil epidemiológico relacionado aos casos de letalidade por leishmaniose visceral em Alagoas: uma análise entre os anos de 2007 a 2012. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2015;36(1):17-20.

40. Batista LL, Sobrinho JÁ, Barros AAP, Nunes JC, Almeida WL. A Leishmaniose Visceral como doença oportunista e um geronte portador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). *Revista de APS.* 2004;7(2):119-124.

41. Carvalho FL, Aires DLS, Segunda ZF, Azevedo CMPS, Carvalhal RG, Corrêa F, de Aquino DMC, et al. The epidemiological profile of HIV-positive individuals and HIV-Leishmaniasis co-infection in a referral center in São Luis, Maranhão, Brazil. *Ciênc. Saúde Colet.* 2013;18(5):1305-1312.

42. Druzian AF, de Souza AS, de Campos DN, Croda J, Higa Jr MG, Dorval MEC, et al. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015;9(8):e0003982.

43. de Souza M, Nunes RFF, Viana TC, Marinho MJM, Moreira PVSQ, Pereira WO. Leishmaniose visceral humana: do diagnóstico ao tratamento. *Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança.* 2012;10(2):62-70.

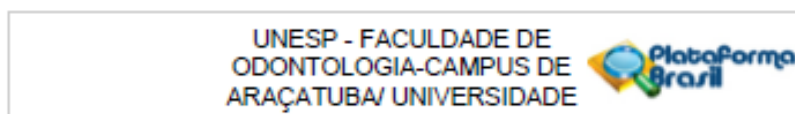
44. Viana GMC, da Silva MACN, Garcia JVS, Guimarães HD, Arcos Jr GF, Santos AVA, et al. Epidemiological profile of patients co-infected with visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Northeast, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2017;50(5):613-620.

45. Farias HMT, Gusmão JD, Aguiar RV de, Barbosa, SFA. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral humana nas regiões de saúde do norte de Minas Gerais. *Enferm. Foco.* 2019;10(2):90-96.

46. Rodrigues A, Melo ACFL, Júnior ADS, Franco SO, Rondon FCM, Bevilacqua CML. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. *Pesq. Vet. Bras.* 2017;37:1119-1124.

47. Uchôa KAL, da Silva BAK, de Andrade ARO, Drumond KO. Vigilância epidemiológica da leishmaniose visceral: análise de indicadores e fatores ambientais associados. Rev. Eletrônica Acervo Cient. 2020;45:e2979.

ANEXO A - COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL NA REGIÃO NOROESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO

Pesquisador: Cáriss Maroni Nunes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 91344619.2.0000.5420

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.745.040

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo epidemiológico descritivo dos casos notificados e confirmados de leishmaniose visceral, na região noroeste do Estado de São Paulo, que compreende 40 municípios. A hipótese de estudo é que a análise dos casos de LV registrado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação Compulsória (SINAN), no período de 2007 a 2017, bem como os dados de inquéritos sorológicos caninos e subsequente eutanásia dos cães positivos, permitirão melhor compreender a epidemiologia desta zoonose para a construção de políticas públicas protetivas. A identificação de fatores como a lacuna de tempo decorrido entre diagnóstico, inserção dos dados no SINAN e o início de ações de bloqueio em áreas oportunas, por exemplo, pode resultar em maior efetividade das ações de controle da LV. Espera-se assim ter um diagnóstico mais abrangente da forma de atuação desta zoonose instalada há décadas na região, no intuito de elaborar ações prioritárias para seu controle.

Objetivo da Pesquisa:

Avallar o perfil epidemiológico da leishmaniose visceral (LV) na região Noroeste do Estado de São Paulo, que compreende 40 municípios, por meio da análise dos casos registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação Compulsória (SINAN), no período de 2007 a 2017, bem como por meio dos dados de inquéritos sorológicos caninos e subsequente eutanásia dos cães positivos no mesmo período.

Endereço: JOSÉ BONIFÁCIO 1193
Bairro: VILA MENDONÇA CEP: 16.015-060
UF: SP Município: ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200 Fax: (18)3636-3332 E-mail: andrebeto@foa.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.745.040

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Risco mínimo visto que serão avaliados apenas os casos de leishmaniose visceral notificados e registrados no Sistema Nacional de Agravos de Saúde (SINAN), sem contato direto com os sujeitos da pesquisa.

Benefícios: A análise do perfil epidemiológico da leishmaniose visceral na região noroeste do estado de São Paulo resultará em diagnóstico mais abrangente da forma de atuação para o controle desta zoonose, podendo contribuir para a elaboração de ações prioritárias para seu controle. Secundariamente, a estimativa dos indicadores de incidência e de letalidade em associação com algumas das variáveis analisadas permitirá avaliar a oportunidade do diagnóstico, do tratamento e consequentemente, do início das atividades de controle. Adicionalmente, os recursos serão otimizados e o processo de trabalho será agilizado, tanto na identificação de casos através de busca ativa, quanto na efetividade das ações de campo sendo implementadas em tempo oportuno.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa adequadamente redigida, com embasamento científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Salientamos que, de acordo com a Resolução 466 CNS, de 12/12/2012 (título X, seção X.1., art. 3, item b, e, título XI, seção XI.2., item d), há necessidade de apresentação de relatórios semestrais, devendo o primeiro relatório ser enviado até 01/01/2019.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1111347.pdf	17/05/2018 18:55:44		Aceito

Endereço: JOSE BONIFÁCIO 1193
Bairro: VILA MENDONÇA CEP: 16.015-050
UF: SP Município: ARAÇATUBA
Telefone: (18)3636-3200 Fax: (18)3636-3332 E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.745.040

Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	17/05/2018 18:54:22	Cáris Maroni Nunes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/05/2018 18:53:16	Cáris Maroni Nunes	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	17/05/2018 18:52:58	Cáris Maroni Nunes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoPlataformaBrasil.pdf	17/05/2018 18:52:46	Cáris Maroni Nunes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARAÇATUBA, 29 de Junho de 2018

Assinado por:
Aldirio Alves Pequena
(Coordenador)

Endereço: JOSE BONIFACIO 1103
Bairro: VILA MENDONÇA CEP: 16.015-080
UF: SP Município: ARAÇATUBA
Telefone: (18)3536-3200 Fax: (18)3536-3332 E-mail: andrebortoz@foa.unesp.br

ANEXO B - NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA

A **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**/*Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine* é um periódico multidisciplinar, com acesso 100% aberto, com revisão pelos pares, que publica pesquisas originais em todas as áreas da Medicina Tropical (incluindo epidemiologia, estudo clínicos, patologia e imunologia) e doenças infecciosas. É o periódico oficial da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. A revista publica Artigos Originais, Comunicações Breves, Relatos de Caso, Editoriais, Cartas ao Editor, Imagens em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Relatórios Técnicos, Obituários e Números Especiais (suplementos). Os artigos de revisão e mini revisões são a convite do Editor ou Editores Associados. A Revista publica manuscritos somente em inglês. O seu conteúdo tem acesso livre para os leitores e nenhuma taxa é cobrada dos autores.

A partir de janeiro de 2019, a **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**/*Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine* adotou a modalidade de publicação anual contínua, que está disponível online na biblioteca SciELO.

Autores são aconselhados a ler atentamente estas instruções e segui-las para garantir que a revisão e publicação de seu manuscrito seja rápida e eficiente. Os editores reservam-se o direito de devolver os manuscritos que não estejam em conformidade com estas instruções.

TIPOS DE MANUSCRITOS

A Revista convida à publicação os seguintes tipos de manuscritos: Artigos Originais, Artigos de Revisão e Mini revisões, Editoriais, Comunicações Breves, Relatos de Caso, Obituários, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Cartas ao Editor e Números Especiais (Suplementos).

Artigos Originais: devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou consideradas para publicação em outros periódicos. O limite de palavras é de 3.500 (excluindo resumo, título, referências e ilustrações). Manuscritos devem conter resumo estruturado com até 250 palavras, organizado com os seguintes tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões. O texto do Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo Estruturado, Palavras-Chaves (três a seis), Texto do Manuscrito (Introdução, Métodos, Resultados, Discussão), Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências e as legendas das Figuras. Um total de cinco ilustrações (tabelas e figuras) é permitido.

Revisões Sistemáticas e Meta-análises: Consideramos submissões com revisões sistemáticas e meta-análises como artigos originais. Os autores podem submeter esses manuscritos selecionando a modalidade Artigos Originais. Relatos de revisões sistemáticas e meta-análises devem obedecer às orientações do guia PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>) ou outras orientações para desenhos de estudo.

Artigos de Revisão: devem apresentar uma revisão crítica de avanços e progressos recentes no estudo das doenças infecciosas/medicina tropical e não apenas uma simples revisão da literatura. Geralmente, os artigos de revisão são a convite do Editor ou Editores Associados. Artigos de Revisão têm o limite de 3.500 palavras (excluindo resumo, título, referências e ilustrações) e devem ser acompanhados de um resumo não estruturado com até 250 palavras. Cinco ilustrações (tabelas e figuras) são permitidas. A revista também publica mini revisões. Estes artigos têm o limite de 3.000 palavras (excluindo resumo, título, referências e ilustrações) e devem ser acompanhados de um resumo não estruturado de até 250 palavras. As mini revisões podem conter até três ilustrações (tabelas e figuras). O texto do manuscrito deve ser organizado incluindo as seguintes seções: Título, Título Corrente, Resumo (não estruturado), Palavras-Chaves (máximo de cinco), Texto do Manuscrito, Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências e legenda das Figuras.

Editoriais: usualmente, escritos a convite, considerando o escopo e a política editorial da revista. Têm um limite de 1.500 palavras, sem resumo e palavras-chaves. Devem conter uma ilustração (tabela ou figura), conflito de interesse e uma lista de dez ou menos referências.

Comunicações Breves: devem ser relatos sobre novos resultados interessantes ou novas técnicas de pesquisas ou investigações dentro do escopo da revista. As comunicações breves têm o limite de 2.000 palavras (excluindo resumo, título, referências e ilustrações). Devem conter resumo estruturado com no máximo 100 palavras (com os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões) e com até 15 referências. Até três ilustrações (tabelas e figuras) são permitidas. Três a seis palavras-chaves devem ser fornecidas. O corpo do manuscrito não deve conter subdivisões ou subtópicos. Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro devem ser incluídos.

Relatos de Casos: devem ser relatos breves com limite de 1.500 palavras (excluindo resumo, título, referências e ilustrações), com máximo de três ilustrações (tabelas e figuras), até 12 referências e três palavras-chaves e resumo não estruturado de até 100 palavras. O corpo do manuscrito deve ser dividido de acordo com os seguintes tópicos:

Introdução, Relato de Caso, Discussão, Referências e legenda das Figuras. Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro devem ser incluídos.

A RSBMT publicará Relatos de Caso somente de acordo com as condições abaixo:

1 – Quando for o primeiro relato da literatura especializada sobre o assunto.

2 – Quando contiver uma breve revisão da literatura mundial e nacional a respeito do tópico a ser relatado, demonstrando as bases de dados utilizadas nas pesquisas, explicando qual seria o diferencial quanto aos demais casos já relatados, justificando a sua publicação.

Relatórios Técnicos: devem ser concisos e relatar os resultados e recomendações de uma reunião de especialistas.

Imagens em Doenças Infecciosas: devem incluir até três figuras/fotos com a melhor qualidade possível. Até três autores e até três referências são permitidos. O tamanho máximo é de 250 palavras (excluindo título e referências) com ênfase na descrição da figura. O tema deve envolver alguma lição clínica, contendo descrição apropriada das ilustrações/figuras.

Cartas ao Editor: leitores são encorajados a escrever sobre qualquer tópico relacionado a doenças infecciosas e medicina tropical de acordo com o escopo da Revista. Não devem exceder 1.200 palavras, sem resumo e palavras-chaves, com apenas uma inserção (tabela ou figura). Devem discutir assuntos anteriormente publicados na revista, com até 12 referências.

Números Especiais: Propostas de números especiais (suplementos) devem ser feitas ao Editor e/ou Editor Convidado. A proposta será analisada levando em consideração o tema, organização do programa, formato científico ou produção de acordo com escopo da revista.

PREPARO DO MANUSCRITO

Sistema de Submissão *on-line*: Todos os manuscritos a serem considerados para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical devem ser submetidos por via eletrônica através do sistema de submissão *on-line* no endereço: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo>. O autor deve escolher dentro do item “Tipos de Manuscrito” uma categoria para o manuscrito: Artigos Originais, Editoriais, Artigos de Revisão, Mini revisões, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Cartas ao Editor, Obituários, Resposta dos

autores às Cartas e outros (quando não se encaixar em nenhuma das categorias listadas). A responsabilidade pelo conteúdo do manuscrito é inteiramente do autor e seus coautores.

Carta de Apresentação: a) deve conter uma declaração que o manuscrito proposto descreve uma pesquisa original e não foi publicada ou está sendo considerada por outro periódico científico. Devem constar, também, que os dados/resultados do manuscrito não são plágio. b) deve ser assinada por todos os autores e, na impossibilidade restrita, o autor principal e o último autor podem assinar em nome dos outros autores. c) os autores devem incluir na *Cover Letter* uma declaração de ciência de que o manuscrito, após submetido, não poderá ter a ordem nem o número de autores alterados sem justificativa e/ou informação à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. d) os autores devem declarar que concordam, caso o manuscrito seja aceito para publicação, transferir todos os direitos autorais para a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. e) deverá ser fornecido o número do ORCID do autor de correspondência e de todos os coautores.

Em caso de manuscritos depositados em servidor *preprint*, os autores devem informar na Carta de Submissão qual o servidor, o período e o código DOI.

Contribuição dos autores: Os autores devem incluir, em um documento separado, uma ou mais contribuições para cada autor, especificando-as no desenvolvimento do estudo na submissão online. As contribuições dos autores serão publicadas no final do manuscrito.

Material Suplementar: É definido como arquivos relacionados a um conteúdo específico, cujos autores disponibilizam para publicação, relacionados aos seus manuscritos. Geralmente, são partes adicionais do artigo que não poderiam ser incluídas no bojo, como apêndices, planilhas, tabelas e figuras que seriam impossíveis de serem apresentadas dentro do artigo. Todo material suplementar será enviado aos revisores para revisão pelos pares. O Editor-Chefe, Editor Associado e de Seção definirão quanto aos limites do material suplementar recebido.

Recomendamos fortemente que o material suplementar seja introduzido no sistema no seguinte formato:

- Preferencialmente no formato PDF ou fornecer link para acessar os arquivos.
- Tabelas e figuras suplementares com cinco ou mais partes, favor disponibilizar um arquivo em PDF com o menor tamanho possível para facilitar o processo de submissão.

FORMATAÇÃO DO MANUSCRITO

O manuscrito deve ser preparado usando *software* padrão de processamento de textos (Word) e salvo como arquivos .DOC ou .DOCX. A fonte preferencial é *Times New Roman* tamanho 12, com espaço duplo em todo o texto, título/legendas para as figuras, e referências, margens com pelos menos 3cm. O manuscrito deve ser dividido nas seguintes seções: Cartão de Apresentação (endereçada ao Editor-Chefe), Página de Título, incluindo Título do manuscrito, título corrente, Resumo, Palavras-chaves, Texto do Manuscrito, Declaração de Conflito de Interesses, Agradecimentos, Suporte Financeiro, Lista de Referências, legenda das Figuras. A Carta de Apresentação, Página de Título, Agradecimentos e Suporte Financeiro devem ser incluídos em documentos separados. Abreviações devem ser usadas com moderação.

Página de Título: deve incluir o nome dos autores na ordem direta e sem abreviações, juntamente com afiliações institucionais na seguinte ordem: Instituição dos autores, Departamento, Cidade, Estado e País. Para autores brasileiros, favor não traduzir os nomes das instituições. O endereço completo do autor para correspondência deve ser especificado, incluindo telefone e e-mail. A quantidade de autores e coautores por manuscrito deve ser limitada ao número real de autores que realmente contribuíram com o manuscrito. Exceto para estudos multicêntricos nacionais e internacionais, até vinte autores e coautores serão permitidos. Os nomes dos autores remanescentes serão publicados em notas de rodapé. Forneça o número do ORCID do autor correspondente e de todos os coautores.

Potenciais revisores: Os autores devem fornecer os nomes e informações de contato (e-mail e afiliação institucional) de três potenciais revisores imparciais de uma instituição diferente da dos autores.

Título: deve ser conciso, claro e o mais informativo possível. Não deve conter abreviações e não deve exceder a 250 caracteres.

Título Corrente: com no máximo 100 caracteres.

Resumo Estruturado: deve sumarizar os resultados obtidos e as principais conclusões de tal forma que um leitor, não familiarizado com o assunto tratado no texto, consiga entender as implicações do artigo. O resumo não deve exceder 250 palavras e deve ser estruturado com os seguintes tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões. O uso de abreviações deve ser evitado.

Palavras-chaves: 3 a 6 palavras chaves devem ser listados imediatamente abaixo do resumo estruturado (Exemplo: Tuberculose. Cuidados primários de saúde. Estrutura de serviços.). Por favor visite o website <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Introdução: A introdução do artigo deve ser curta e destacar os propósitos para o qual o estudo foi realizado. Estudos prévios devem ser citados somente quando essencial.

Métodos: devem ser claros e suficientemente detalhados para que os leitores e revisores possam compreender precisamente o que foi feito e permitir que seja repetido por outros. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

Ética: em caso de pesquisas em seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos realizados estão em acordo com os padrões éticos do comitê de experimentação em seres humanos (institucional, regional ou nacional) e de acordo com a Declaração de Helsinki de 1964, revisada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000. Para experimentação em animais, o autor deve indicar se seguiu um guia do conselho nacional de pesquisa em experimentação animal ou se qualquer lei sobre o cuidado e uso de animais em laboratório foi seguida. O número de aprovação deve ser enviado à Revista. No caso de pesquisa em seres humanos, os autores devem incluir na seção métodos (subtítulo Considerações Éticas) uma declaração de que o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional.

Ensaio Clínico: no caso de Ensaio Clínico, o manuscrito deve ser acompanhado pelo número e órgão de registro do ensaio clínico (Plataforma REBEC).

Resultados: devem ser um relato conciso e impessoal da nova informação (todos os achados relevantes positivos e negativos) revelados pelo estudo. Evitar repetir no texto os dados apresentados em tabelas e ilustrações e usar a grafia do verbo no passado.

Discussão: a discussão deve ser limitada à significância das novas informações e logicamente argumentada, considerando a relevância clínica, importância e limitações do estudo. Não incluir uma revisão geral sobre o assunto. Mantenha a discussão concisa e relevante. As principais conclusões devem ser apresentadas no último parágrafo.

Agradecimentos: devem ser curtos, concisos e restritos àqueles realmente necessários, e que não atendam aos critérios de coautoria. No caso de órgãos de fomento, não usar siglas.

Conflito de Interesse: todos os autores devem revelar qualquer tipo de conflito de interesse existente durante o desenvolvimento do estudo.

Suporte Financeiro: informar todos os tipos de fomento recebidos de agências de fomento ou demais órgãos ou instituições financiadoras da pesquisa.

Referências: apenas as referências citadas no texto devem ser incluídas na lista ao final do manuscrito. Devem ser numeradas consecutivamente em ordem progressiva, usando números em arábico, na medida em que aparecem no texto. A lista de referência deve ser

formatada de acordo com o estilo Vancouver adaptado. Listar todos os autores quando houver até seis. Para sete ou mais, listar os seis primeiros, seguido por “et al”. Digitar a lista de referências com espaçamento duplo, em folha separada e no final do manuscrito. Referências de comunicações pessoais, dados não publicados ou manuscritos “em preparação” ou “submetidos para publicação”, não devem constar na lista de referência. Artigos aceitos para publicação devem ser listados como “*in press*” e a carta de aceitação deve ser fornecida. Esse material pode ser incorporado em local apropriado no texto, entre parênteses da seguinte forma: (AB Figueiredo: Comunicação Pessoal, 1980); (CD Dias, EF Oliveira: dados não publicados).

Citações no texto devem ser feitas pelo respectivo número das referências, acima da palavra correspondente, em ordem numérica crescente, separados por vírgula ou por hífen. Ex.: Mundo^{1,2}; Vida^{30,42,44-50}. As referências no fim do manuscrito devem estar de acordo com o sistema de requisitos uniformes utilizado para manuscritos enviados para periódicos biomédicos (Consulte: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no *Index Medicus* (Consulte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>).

A responsabilidade pelas citações bibliográficas contidas no texto e na lista de referências recai exclusivamente sobre os autores.

Alguns exemplos de referências:

Citação de Artigos em Geral: Sobrenome, seguido das iniciais dos seis primeiros autores. Para sete ou mais autores, liste os seis primeiros, seguidos de "et al."), título completo do artigo (no idioma original), título abreviado do periódico (pode ser encontrado em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>), ano de publicação, volume (número), páginas inicial e final abreviada.

Exemplo 1: Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005;62(1):112-6.

Exemplo 2: Freitas EC, Oliveira MF, Vasconcelos ASOB, Filho JDS, Viana CEM, Gomes KCMS, et al. Analysis of the seroprevalence of and factors associated with Chagas disease in an endemic area in northeastern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;50(1):44-51.

Exemplo 3: Torres RJ, Leopoldo CG, Castro JS, Rodríguez L, Saravia V, Arvelaez J, et al. Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere: A

Venezuelan experience. IDCases. 2015;2(1):6-10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2014.12.002>.

Capítulo de livro: Sobrenome, seguido das iniciais dos autores do capítulo, título completo do capítulo, editores, título do livro, Edição, local de publicação: editor, ano de publicação, páginas inicial e final do capítulo abreviada.

Exemplo: Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165-78.

Livro: Sobrenome, seguido das iniciais dos autores do livro, título do livro, edição, local de publicação: editor, ano de publicação e número de páginas do livro.

Exemplo: Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

Sites: Nome do autor/organização. Título da página [Internet]. Local de publicação: Nome do editor; Data ou ano de publicação [atualizado ano mês dia; Citado ano mês dia]. Disponível em: endereço.

Exemplo: Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: <http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/DiabetesGlobally/>.

Dissertação/Tese: A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical não aceitará a citação de dissertação/mestrado, teses de doutorado ou similar.

World Health Organization (WHO). Chemotherapy of leprosy for control programmes. Technical Report Series 675. Geneva: WHO; 1982. 36 p.

Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde - Relatório de Situação: Mato Grosso do Sul. 5ª edição. Brasília: MS; 2011. 39 p.

Ilustrações: devem ser submetidas em arquivos separados, nomeados apenas com o número das figuras (exemplo: Figura 1; Figura 2). Todas as figuras devem ter numeração arábica, citadas no texto, pela primeira vez, em ordem numérica crescente. Autores podem disponibilizar figuras coloridas ou em preto e branco.

Título e Legendas: devem ser digitados com espaçamento duplo no final do manuscrito.

Dimensões: as dimensões das figuras não devem ultrapassar o limite de 18cm de largura por 23cm de altura. Veja abaixo a correta configuração para cada formato de figura:

- **Imagens/Fotografias:** devem ser obrigatoriamente submetidas em alta resolução no formato *TIFF*. Certifique-se que a mesma foi capturada na resolução mínima de 600 DPI, preferencialmente entre 900-1200dpi, preparadas utilizando programa de Editoração de Imagens (*Adobe Photoshop*, *Corel Photo Paint*, etc).

- **Gráficos:** Devem ser criados usando software estatístico e devem ser salvos/exportados com a extensão original (*.xls*, *.xlsx*, *.wmf*, *.eps* ou *.pdf*).

- **Mapas:** devem ser vetorizados (desenhados) profissionalmente, utilizando os *softwares Corel Draw* ou *Illustrator* em alta resolução.

Tabelas: devem ser digitadas com espaçamento simples, com título curto e descritivo (acima da tabela) e submetidas em arquivos separados. Legendas para cada tabela devem aparecer abaixo da mesma. O significado de todas as siglas e símbolos utilizados na tabela devem constar no rodapé da tabela. Todas as tabelas devem ter numeração arábica, citadas no texto, em ordem numérica crescente. Tabelas não devem ter linhas verticais, e linhas horizontais devem ser limitadas ao mínimo. Tabelas devem ter no máximo 18cm de largura por 23cm de altura, tamanho 9.