

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO - UEMA
CAMPUS CAXIAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

VICTOR MATHEUS SANTOS DA SILVA

DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA EM UMA REGIONAL DE SAÚDE DO NORDESTE BRASILEIRO,
2007-2022

CAXIAS

2024

ESTADUAL DO MARANHÃO – UEMA
CAMPUS CAXIAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

VICTOR MATHEUS SANTOS DA SILVA

DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA EM UMA REGIONAL DE SAÚDE DO NORDESTE BRASILEIRO,
2007-2022

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de Medicina, Departamento de
Ciências da Saúde, do Centro de Estudos
Superiores de Caxias, Universidade Estadual
do Maranhão.

Orientadora: Prof^o Dra. Valéria Cristina Soares
Pinheiro.

Coorientador: Prof^o Me. Romário de Sousa
Oliveira.

Caxias

2024

S586d Silva, Victor Matheus Santos da

Distribuição espacial e temporal de leishmaniose tegumentar americana em uma regional de saúde do nordeste brasileiro, 2007-2022 / Victor Matheus Santos da Silva. __Caxias: Campus Caxias, 2024.

45f.

Monografia (Graduação) – Universidade Estadual do Maranhão – Campus Caxias, Curso de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof^a. Dra. Valéria Cristina Soares Pinheiro.

Coorientador: Prof^o. Me. Romário de Sousa Oliveira.

1. Doenças endêmicas. 2. Epidemiologia. 3. Análise Espacial.
4. Doenças negligenciadas. I. Título.

CDU 616.993.161

VICTOR MATHEUS SANTOS DA SILVA

**DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA EM UMA REGIONAL DE SAÚDE DO NORDESTE BRASILEIRO,
2007-2022: um estudo ecológico.**


Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de Medicina, Departamento de
Ciências da Saúde, do Centro de Estudos
Superiores de Caxias, Universidade Estadual
do Maranhão.

Orientadora: Prof^o Dra. Valéria Cristina Soares
Pinheiro.

Coorientador: Prof^o Me. Romário de Sousa
Oliveira.

Aprovado em: 11 / 12 / 2024


BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 VALERIA CRISTINA SOARES PINHEIRO
Data: 13/12/2024 17:08:37-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Valéria Cristina Soares Pinheiro

Doutora em Ciências Biológicas (Entomologia)


Universidade Estadual do Maranhão

Documento assinado digitalmente
 IRENE SOUSA DA SILVA
Data: 12/12/2024 20:26:42-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof^a. M^a. Irene Sousa da Silva

Mestra em Ciências da Saúde

Universidade Estadual do Maranhão

Documento assinado digitalmente
 RAQUEL ROSA CANDEBAT VALLEJO ARAUJO
Data: 12/12/2024 11:17:27-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof^a. M^a. Raquel Rosa Candebat Vallejo Araújo

Mestra em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde

Universidade Estadual do Maranhão

Dedico este trabalho à minha mãe, por todo o tempo e esforço em prol de minha educação. Ao meu querido avô, de quem sinto falta todos os dias da minha vida. À minha tia e minha avó, mulheres da minha vida. E à minha amada irmã e futura colega de profissão, que um dia possamos mudar o mundo juntos, assim como prometemos.

AGRADECIMENTOS

Grande Espírito, hoje concluo a jornada que desde pequeno sonhei, sem Ti nada disso seria possível. Desejo que todos os dias que seguirão em minha vida, a Tua vontade seja também a minha. E que meu coração se regozije enquanto eu viver a minha missão na Terra – a de servir.

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradeço:

Primeiramente, à Universidade Estadual do Maranhão, local onde foi meu segundo lar e também a minha escola durante todos esses anos, e me fez crescer como ser humano e profissional.

Agradeço à professora Rose Marie (in memoriam), com toda sua gentileza e sabedoria me abraçou e deu o suporte que eu precisava no início do curso.

Agradeço ao professor Romário Sousa e Karen Brayner, que foram meus “pais” acadêmicos, que me acolheram e trabalharam muito neste projeto. Vocês serão sempre parte da minha vida.

Agradeço à professora Valéria Cristina, que tão gentilmente aceitou ser minha orientadora e permitiu que este trabalho acontecesse.

Agradeço ao meu amigo João Vitor, que me ajudou durante a pesquisa e dividiu o fardo durante o cansativo internato.

Agradeço à professora Raquel Candebat, saiba que lhe amo muito. Obrigado por cuidar de mim mesmo que por pouco tempo, você é uma grande inspiração para mim.

Agradeço à Andrea Machado, a melhor secretária do mundo inteiro. Você foi luz para mim por todos estes longos anos. Nunca houve um problema que você não conseguisse resolver, por isso serei eternamente grato.

Agradeço também aos meus amigos de curso: Jheovanna, Tamires, Victor Hugo, Íris, Ruthe, Danielle, Thuane e Caio. Hoje cada um segue caminhos diferentes, mas espero que a vida nos una de novo, futuramente.

Resumo

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença negligenciada amplamente distribuída no Brasil, se tornando um desafio de saúde pública. Este estudo visa analisar distribuição espacial e temporal da LTA na Macrorregião de Saúde de Caxias, Maranhão, de janeiro de 2007 a dezembro de 2022. Trata-se de um estudo ecológico, que utilizou dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). A análise foi realizada com o software QGIS para geração de mapas e o modelo de regressão Joinpoint para tendência temporal. Foram confirmados 722 casos, com a maior incidência em 2007 (28,98 por 100.000 habitantes). Observou-se uma redução geral na incidência de 2007 a 2020 (APC= -7,92; $p < 0,01$), seguida de um aumento entre 2020 e 2022 (APC= 53.74; $p < 0,01$). A maioria dos casos ocorreu em homens (66%), com faixa etária entre 40 a 64 anos (36,5%). A forma cutânea foi predominante (95,9%). A LTA apresenta uma distribuição heterogênea na região de Caxias, com grande variabilidade espacial e temporal. A aplicação de técnicas geoespaciais pode ser essencial para o planejamento e implementação de políticas públicas eficazes para o controle da doença, especialmente para a identificação de regiões prioritárias.

Palavras-chave: Doenças endêmicas; Epidemiologia; Análise espacial; Doenças negligenciadas.

Abstract

American tegumentary leishmaniasis (ATL) is a neglected disease widely distributed in Brazil, posing a public health challenge. This study aims to analyze the spatial and temporal distribution of ATL in the Health Macroregion of Caxias, Maranhão, from January 2007 to December 2022. It is an ecological study that utilized data from the Notification of Compulsory Diseases Information System (SINAN). The analysis was conducted using QGIS software to generate maps and the Joinpoint regression model for temporal trends. A total of 722 cases were confirmed, with the highest incidence in 2007 (28.98 per 100,000 inhabitants). A general reduction in incidence was observed from 2007 to 2020 (APC = -7.92; $p < 0.01$), followed by an increase between 2020 and 2022 (APC = 53.74; $p < 0.01$). The majority of cases occurred in men (66%), with an age range of 40 to 64 years (36.5%). Cutaneous leishmaniasis was predominant (95.9%). ATL exhibits a heterogeneous distribution in the Caxias region, with significant spatial and temporal variability. The application of geospatial techniques may be essential for the planning and implementation of effective public policies for disease control, especially for identifying priority regions.

Keywords: Endemic diseases; Epidemiology; Spatial analysis; Neglected diseases.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
2.1 Aspectos Históricos	11
2.2 Epidemiologia da Leishmaniose Cutânea nas Américas	12
2.2.1 Brasil	13
2.2.2 Região Nordeste	14
2.2.3 Maranhão	14
2.3 Mecanismos de Transmissão	15
2.4 Fisiopatologia	15
2.5 Diagnóstico	16
2.5.1 Diagnóstico clínico-epidemiológico	16
2.5.2 Diagnóstico laboratorial	16
2.6 Tratamento	18
2.6.1 Antimoniais pentavalentes sistêmicos	18
2.6.2 Anfoterecina B	18
2.6.3 Pentamidina	19
2.6.4 Miltefosina	19
2.6.5 Pentoxifilina	20
2.6.6 Imidazólicos	20
2.6.7 Alopurinol	21
2.6.8 Tratamento local	21
2.7 Técnica de Geoprocessamento	23
2.8 Geoprocessamento em Saúde	24
3 OBJETIVOS	26
3.1 OBJETIVO GERAL	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4 METODOLOGIA	27

4.1	Área de Estudo	27
4.2	Tipo de Pesquisa	28
4.3	Fonte de Dados	28
4.4	Análise dos Dados	28
4.5	Aspectos Éticos	29
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO	34
7	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa, zoonótica e não transmissível causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, sendo as mais comuns no Brasil a *Leishmania (Viannia) guyanensis*, *Leishmania (Viannia) braziliensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Possuem ciclo de vida heteroxeno, ou seja, completa o seu ciclo evolutivo passando pelo menos em dois hospedeiros (Costa *et al.*, 2022). A doença é transmitida ao homem pela picada das fêmeas de flebotomíneos infectadas, no qual se manifesta por meio de lesões cutâneas ou mucosas (PAHO *et al.*, 2020).

Os parasitas intracelulares do gênero *Leishmania*, infectam predominantemente as células de Langerhans na pele, os macrófagos na mucosa orofaríngea e os do sistema fagocitário mononuclear (Azevedo; Lima, 2023). Caracterizando o acometimento e desenvolvimento da forma tegumentar da leishmaniose, isto é, nas suas variantes, categorizadas clinicamente em: cutânea localizada, cutânea disseminada, cutânea difusa e mucosa (Silveira *et al.*, 2004). Dentre estas, a forma cutânea localizada é a mais comum, caracterizando-se frequentemente por uma única úlcera indolor, com margens elevadas e fundo granular (Guerra *et al.*, 2015; Oliveira *et al.*, 2020).

A LTA exige atenção especial dos serviços de saúde, uma vez que é uma doença negligenciada que afeta desproporcionalmente as populações mais pobres, explicando assim sua maior prevalência em áreas de grande vulnerabilidade social, como é o caso do Maranhão (Oliveira *et al.*, 2023). Com a falta de tratamento adequado, o avanço da doença pode levar ao desenvolvimento de lesões desfigurantes e incapacitantes, afetando significativamente a qualidade de vida e o bem-estar social do paciente. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica essa patologia entre as seis infecções mais importantes do mundo devido ao seu alto índice de incidência e sua capacidade de causar deformidades. A LTA também tem um impacto psicológico significativo, repercutindo nas esferas social e econômica, especialmente por ser frequentemente considerada uma doença relacionada ao trabalho (Brasil, 2017).

No Brasil, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2022, foram registrados 179.145 casos de LTA, segundo dados obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema único de Saúde (SIH-SUS). As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste foram responsáveis por 46,5%, 25,1% e 15,1% dos casos, respectivamente. Os estados mais afetados foram Pará (17,8%), Mato Grosso (11,6%), Bahia (11,0%), Maranhão (8,4%) e Amazonas (8,3%). Dos casos relatados,

94,6% foram identificados como novos. A forma clínica predominante foi classificada como cutânea, representando 94,1% dos casos notificados (Santos, 2023).

Entre o período de 2007 a 2020, o estado do Maranhão registrou uma incidência alta de LTA em relação aos demais estados da região Nordeste do Brasil, com uma taxa anual de 1,868.5 casos por 100 mil habitantes. A maior incidência anual bruta ocorreu no ano de 2011, com 43,8 casos por 100 mil habitantes; enquanto a menor ocorreu em 2016, com 15,4 casos por 100 mil habitantes, destacando o Maranhão como um dos estados mais afetados pela doença nesse período (Oliveira *et al.*, 2023).

A utilização de ferramentas como o geoprocessamento para a identificação de áreas prioritárias tem-se revelado uma importante e inovadora forma de realizar estudos agregados de indivíduos, considerando as características do espaço e do tempo, além dos aspectos da população, o que favorece a compreensão de dados secundários ao pesquisador, a partir do uso de ferramentas estatísticas e espaciais, dando ênfase a um grupo de indivíduos enquanto dimensão de análise (Dantas *et al.*, 2023).

Essa análise dos padrões espaciais nos estudos epidemiológicos tem demonstrado ser de grande importância quando se fala em planejamento territorial. A empregabilidade de ferramentas geoespaciais, para além de possibilitar a manipulação de um substancial volume de dados, possibilita a compreensão do processo de disseminação das enfermidades e proporciona resultados aptos para embasar as deliberações voltadas ao controle de endemias (Dantas *et al.*, 2023).

Desta forma, o uso de técnicas geoestatísticas para o refinamento de dados obtidos pode ser essencial para gerar informações que auxiliem no desenvolvimento de políticas públicas para o controle e prevenção de LTA, principalmente na região Nordeste do país, onde há maior incidência de casos. Considerando que poucos estudos que exploram aspectos espaciais e temporais foram realizados dentro do Maranhão (Oliveira *et al.*, 2023; Guimarães *et al.*, 2023), porém, nenhum enfocando na ocorrência da doença na Macrorregião de saúde de Caxias, importante área de ecossistema de transição do Maranhão. Este trabalho visa analisar a dinâmica de ocorrência espacial e temporal da LTA na Macrorregião de Saúde de Caxias, Maranhão.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A LTA é uma doença infecciosa negligenciada, causada por protozoários intracelulares obrigatórios do gênero *Leishmania*, pertencentes à família Trypanosomatidae (Pimentel *et al.*, 2024). Este gênero abrange protozoários parasitas com um ciclo de vida digenético (heteroxênico), alternando entre hospedeiros vertebrados e insetos vetores. Os flebotomíneos pertencem a sub-família Phlebotominae e aos gêneros *Lutzomyia* nas Américas, ou *Phlebotomus* no Ocidente (Gontijo e Carvalho, 2003).

Nos hospedeiros vertebrados, os parasitas infectam principalmente células do sistema monocítico fagocitário em sua forma amastigota, enquanto nos flebotomíneos, eles se desenvolvem na luz do trato digestivo antes de serem transmitidos a um novo hospedeiro durante uma picada subsequente. O homem representa hospedeiro acidental, e a doença pode se manifestar na forma cutânea e mucosa, dependendo da espécie de *Leishmania* envolvida e da interação do parasita com seu hospedeiro (Orrego Zapata, 2022).

A distribuição geográfica da leishmaniose cutânea tem se expandido para diversas regiões, incluindo garimpos, áreas de fronteira agrícola e periferias urbanas. Sua relevância epidemiológica não se deve apenas a essa expansão territorial, mas também às lesões causadas que, em estágios clínicos avançados, podem incapacitar e desfigurar o indivíduo, repercutindo em graves sequelas psicossociais (Santos *et. al.*, 2020).

2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

A LTA é uma doença antiga, tendo dados históricos de acometimento em humanos desde o século 1 d.C. (Lainson, 1997). Nas Américas foram encontradas esculturas feitas por indígenas peruanos que continham lesões em lábios e narizes bem características da doença (Lainson; Shawn, 1998). Além disso, por meio de estudos paleológicos, foram descobertas múmias com lesões em pele características da LC (Santos; Coimbra, 1994).

No Brasil, Cerqueira, em 1855, identificou pela primeira vez de forma diagnóstica as lesões características de leishmaniose cutânea, intitulando-as de “botão de Biskra”, apesar de a doença ter sido confirmada apenas em 1909 por Lindenberg, que encontrou nessas lesões formas da *Leishmania*, idênticas à *Leishmania tropica* do Velho Mundo, em indivíduos que trabalhavam nas matas no interior do Estado de São Paulo (Pessôa, 1982).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA NAS AMÉRICAS

Em 2017, foi publicado o Plano de Ação de Leishmanioses para as Américas 2017-2022. Este Plano é um instrumento que consolida as principais linhas de ação para a vigilância, atendimento ao paciente e controle da doença nas regiões do Continente. Durante os sete anos do Plano, as metas e os indicadores de processo, epidemiológicos e operacionais foram monitorados e avaliados anualmente, permitindo a identificação dos avanços e fragilidades em cada área temática (PAHO *et al.*, 2023)

Durante o período de implementação do Plano de Ação de Leishmanioses de 2017 a 2022, foram notificados 252.998 casos de leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (LM), com uma média anual de 42.166 casos. Destes, cerca de 97% dos casos ocorreram nas seguintes sub-regiões: área Andina (41%), Brasil (37%) e América Central (19%) (**Tabela 1**).

Tabela 1- Série histórica do número de novos casos de leishmaniose cutânea e mucosa, Região das Américas, 2017-2022.

Região das Américas	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Argentina	49.959	46.041	41.617	39.705	37.786	37.890
Bolívia	306	303	241	182	337	117
Brasil	2.283	3.127	2.052	2.059	2.166	2.197
Colômbia	17.526	16.432	15.484	16.432	15.023	12.878
Costa Rica	7.764	6.362	5.907	6.161	6.175	5.685
Ecuador	2.224	1.247	601	528	563	492
El Salvador	1.632	1.237	1.104	1.047	1.251	875
Guatemala	44	50	230	39	50	39
Guiana	775	1.044	1.167	1.121	836	1.134
Honduras	21	27	19	12	3	5
México	1.854	1.636	1.985	1.467	1.119	1.580
Nicarágua	842	576	1.014	324	520	1.281
Panamá	4.343	3.722	3.321	3.443	1.251	2.423
Paraguai	1.164	1.143	920	938	1.286	1.339
Peru	92	84	52	54	53	59
Suriname	6.631	6.321	5.349	4.178	5.201	5.756
Venezuela	132	118	130	122	144	-
	2.326	2.612	2.041	1.598	1.808	2030

Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde. Sistema de Informação Regional sobre Leishmanioses (SisLeish) [Internet]. Washington, D.C.: OPAS; 2023 [acessado em 22 de agosto de 2024]. Adaptado.

Em um estudo feito por Vadmal *et al.* (2023), baseado na identificação de potenciais vetores, que se baseou nas características ecológicas, comportamentais, taxonômicas e biogeográficas das espécies de flebotomíneos encontradas nas Américas para prever a probabilidade de um flebotomíneo ser um vetor de leishmaniose cutânea (LC), de modo geral,

evidenciou que as características ecológicas e taxonômicas de um flebotomíneo são mais importantes para determinar se ele tem potencial para ser um vetor, seguidas das características comportamentais e morfológicas.

Considerando que o Brasil, país de extensão continental, possui solo fértil para o desenvolvimento do gênero *Leishmania* por causa de fatores como integridade florestal, altura do dossel e variação climática e de temperatura, o estudo mostrou que a maioria dos pontos de ocorrência de novas espécies de flebotomíneos vetores identificadas foi encontrada nessa região. Isso pode ocorrer, talvez, porque o Brasil tem o maior número de estudos de amostragem realizados em flebotomíneos, mas também pode ser em função da incidência de LC também ser maior no país (Vadmal *et al.*, 2023).

Existem cerca de seis espécies de *Leishmania* confirmadas como vetores de importância epidemiológica na região amazônica (**Tabela 2**).

Tabela 2- As seis espécies de flebotomíneos vetores de espécies de *Leishmania* de importância epidemiológica na Região Amazônica.

Vetores / Vetores Putativos	Espécies patogênicas de leishmania
<i>Lutzomyia longipalpis</i>	<i>Leishmania (Leishmania) infantum</i>
<i>Psychodopygos davisi</i>	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>
<i>Psychodopygos davisi</i>	<i>Leishmania (Viannia) naiffi</i>
<i>Psychodopygos complexus</i>	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>
<i>Nyssomyia antunesi</i>	<i>Leishmania (Viannia) lidenbergi</i>
<i>Nyssomyia anduzei</i>	<i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>
<i>Bichromomyia flaviscutellata</i>	<i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>
<i>Bichromomyia flaviscutellata</i>	<i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>

(Gonçalves *et al.*, 2016)

2.2.1 Brasil

Segundo um estudo realizado por Vargas Brasil e Ramos Franco (2022), o Brasil apresentou 14.271 casos notificados de LC no ano de 2022, sendo que desse total a maior notificação ocorreu na Região Norte (6.860 casos), seguida da Região Nordeste (3.728 casos), Região Centro-Oeste (1.842 casos), Região Sudeste (1.611 casos) e Região Sul (230 casos),

números esses capazes de demonstrar que a maior quantidade de casos notificados se encontra na Região Norte, com 48,06% de registros.

Em relação à etnia dos brasileiros, no período de 2015 a 2020, a população parda foi a mais acometida, com 89.258 casos confirmados, seguida pela população branca, com 26.144 casos, amarela, com 1.026 casos e em 4.866 casos a raça foi ignorada. Quanto ao sexo, 73.467 casos correspondem ao sexo masculino, 28.664 do sexo feminino e, em 9 casos, o sexo foi ignorado (Martins Fagunda *et al.*, 2024). Pode-se inferir, portanto, que a causa maior dos homens serem acometidos pela LC em relação as mulheres é a condição de trabalho em que as pessoas do sexo masculino estão submetidas no País, uma vez que os homens estão mais presentes em atividades agrícolas, extração de madeira e de petróleo, construção de estradas, caça, pesca, mineração, entre outros (Temponi, *et al.*; 2018).

2.2.2 Região Nordeste

Na Região Nordeste, levando em consideração a última década, 44.962 casos de LC foram notificados, demonstrando uma incidência de 81,17 casos para 100.000 habitantes. Dentre os Estados nordestinos, Maranhão e Bahia representam, respectivamente, uma incidência de 221,59 e de 134,96 casos por 100.000 habitantes. Em contrapartida, os Estados do Nordeste brasileiro que apresentam a menor incidência de LC são Rio Grande do Norte e Sergipe, com 2,23 e 2,8 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Entre 2013 e 2022, nessa Região, a LC acometeu, majoritariamente, homens (63,64% dos casos), pessoas pardas (73,7%), pessoas com baixa escolaridade (73,3% das pessoas registradas tinham até o ensino fundamental incompleto) e moradores da zona rural (67,1%) (Santana de Alencar *et al.*, 2023).

2.2.3 Maranhão

No Estado do Maranhão, em 2022, foram registrados 1.814 casos de LC, sendo que desses, 1.031 casos registrados são oriundos da Macrorregião Norte desse Estado (DATASUS, 2022). No decênio de 2011 a 2021 foram registrados 18.959 casos de LC no Maranhão, sendo que a Microrregião de Pindaré possuiu o maior número de casos confirmados, com 4.539 casos, correspondendo a 23,94% do total descrito. Além disso, verifica-se uma alta taxa de notificação na Microrregião pré-amazônica do Gurupi, com 2.271 casos (11,9% do total); Imperatriz, com 2.423 casos (12,78%) e Chapadinha, com 1.649 casos

(8,69%). Além disso, considerando a idade de 1 a 59 anos, maranhenses de etnia parda apresentam maior incidência de afecção por essa doença (Vital Britto Vinhas *et al.*, 2024).

Nesse contexto, as regiões pré-amazônicas do Maranhão apresentam um elevado índice de LC, já que o clima dessas regiões, a variedade de flebotomíneos presentes na região de transição entre a região amazonense e entre a região maranhense – cujos períodos de chuvas maranhenses propiciam o surgimento de várias doenças tropicais –, são fatores favoráveis para o acometimento à população dessa problemática de saúde pública (Lustosa, 2022).

2.3 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

O gênero *Leishmania* corresponde a protozoários parasitas com ciclo de vida heteroxênico, ou seja, vivem em hospedeiros vertebrados e insetos, sendo esses os responsáveis pela transmissão dos parasitas de um mamífero a outro. Na luz do trato digestivo, as formas amastigotas, ingeridas durante o repasto sanguíneo, diferenciam-se em formas flageladas, distintas das amastigotas, sendo inoculadas na pele dos mamíferos durante uma picada. Nesse sentido, todas as espécies do gênero *Leishmania* são transmitidas pela picada de fêmeas infectadas de dípteros da subfamília *Phlebotominae*, pertencentes ao gênero *Lutzomyia*, no Novo Mundo, e *Phlebotomus*, no Velho Mundo (Gontijo, Ribeiro de Carvalho; 2003).

2.4 FISIOPATOLOGIA

Na Leishmaniose, quanto ao processo fisiopatológico, à medida que as formas amastigotas se multiplicam no hospedeiro dentro das células do sistema monocítico fagocitário, os macrófagos se rompem, liberando parasitas que são fagocitados por outros macrófagos (Gontijo; Ribeiro de Carvalho, 2003).

A LC apresenta quatro manifestações clínicas: Leishmaniose cutânea localizada (LCL), causada pela *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis*, *Leishmania major* e *Leishmania tropica*; leishmaniose cutânea disseminada (LCD), causada por *Leishmania braziliensis*; leishmaniose mucocutânea (LMC), causada por *Leishmania braziliensis* e leishmaniose cutânea difusa (LCDF), causada por *Leishmania amazonensis* (Ministério da Saúde, 2017).

A forma clínica cutânea localizada apresenta lesões somente na pele no local da inoculação das promastigotas infectantes. Essas lesões surgem de 10 a 30 meses após o período da inoculação, formando uma pápula eritematosa que evolui para a formação de nódulos ou

regredem espontaneamente. A forma mucocutânea tem como característica uma resposta imunológica ineficaz e exacerbada, com o acometimento de mucosas, principalmente a nasal, formando lesões ulcerosas e infiltrantes. A forma cutânea disseminada é caracterizada por lesões não contíguas formadas pela disseminação do parasito por via linfática e hematogênica. Por fim, a forma cutânea difusa tem como característica lesões nodulares – geralmente, não cicatrizantes que podem ser alastradas por todo o corpo do indivíduo (de Carvalho, 2003; Ministério da Saúde, 2017).

2.5 DIAGNÓSTICO

2.5.1 Diagnóstico clínico-epidemiológico

O diagnóstico da LC pode ser clínico-epidemiológico e laboratorial (Vasconcelos *et al.*, 2018). Em relação ao que chamamos diagnóstico clínico-epidemiológico, o mesmo é exercido especificamente se o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve em lugares endêmicos de LC, além da resposta terapêutica do paciente. No entanto, o ideal é que haja associação entre esse tipo de diagnóstico com os exames laboratoriais do paciente em virtude do número de doenças que fazem diagnóstico diferencial com LC, tais como sífilis, hanseníase, tuberculose, micobacterioses atípicas, histoplasmose, granuloma facial de linha média, lúpus eritematoso discoide, psoríase, infiltrado linfocítico de Jessner, carcinoma espinocelular, histiocitoma, linfoma cutâneo, dentre outros (Ministério da Saúde, 2010).

2.5.2 Diagnóstico laboratorial

Já o diagnóstico laboratorial da LC é confirmado por várias nuances, como o encontro do parasita pela pesquisa direta por aposição de tecido em lâmina, como a cultura em meio específico, como a inoculação em hamster e como a reação em cadeia de polimerase (PCR). Além disso, exames imunológicos, tais como a intradermorreação de Montenegro (IDRM) e como a imunofluorescência indireta, podem ser utilizados como métodos indiretos de pesquisa do parasito para impressão diagnóstica (Murbach *et al.*, 2011).

2.5.2.1 Intradermorreação de Montenegro (IDRM)

Na intradermorreação de Montenegro (IDRM), também chamado de teste cutâneo da *Leishmania*, o antígeno do parasita é injetado por via intradérmica, desta forma, visando avaliar a resposta de hipersensibilidade celular tardia. É um exame de baixo custo, alta sensibilidade (variação de positividade de 82% a 100%) e especificidade variável, visto que pode haver reação alérgica ao diluente ou também reação cruzada com outros tipos de

doenças, tais quais, Hanseníase, doença de Chagas e até mesmo tuberculose. É também comum que dê resultados falso-negativos no início da doença (entre 4 - 6 semanas) ou por incompetência imunológica. (Ferreira, 2021; Rodrigues, 2020).

2.5.2.2 Reação em cadeia de polimerase (PCR)

A técnica de PCR possibilita a amplificação de sequências de DNA do parasita presentes em amostras biológicas, permitindo diagnósticos altamente específicos e sensíveis (Oliveira et al., 2007). Apesar da qualidade de diagnóstico oferecido pelo exame PCR, ele não está disponível no serviço público de saúde brasileiro, pelo alto custo e necessidade de profissionais qualificados (Gomes, 2014).

2.5.2.3 Testes sorológicos

Estes são baseados na presença de anticorpos contra *Leishmania* no paciente. Para o diagnóstico de LTA, os testes mais comumente usados incluem a imunofluorescência indireta (IFI) e o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). A sensibilidade desses testes é variável e pode ser afetada por fatores como a espécie de *Leishmania* presente e o tipo de exame realizado. Em alguns casos, podem ocorrer resultados falso-positivos devido à reação cruzada com doenças como doença de Chagas, leishmaniose visceral, hanseníase e tuberculose. No entanto, esses métodos não são recomendados como rotina diagnóstica (Brasil, 2017).

2.5.2.4 Exame de cultura

A técnica para confirmação diagnóstica e tratamento da leishmaniose tegumentar envolve a coleta da linfa-dérmica das bordas das lesões por meio de escarificação. Além disso, são realizadas biópsias das lesões dos pacientes para semeadura em cultura, utilizando meios como NNN (Novy-MacNeal-Nicolle), agar sangue e o meio Schneider's (Guerra, 2006). Para confirmação adicional, é feita a inoculação do material coletado em hamsters. Caso o isolamento da *Leishmania* seja bem-sucedido, é possível identificar as cepas prevalentes na área. O resultado positivo pode ser observado a partir do 5º dia de incubação. No entanto, caso o resultado seja negativo, é necessário aguardar até 30 dias para confirmar a ausência de parasitos no exame (Rodrigues, 2020).

2.5.2.5 Exame histopatológico

O material é retirado da borda da lesão para posteriormente ser submetido à coloração e análise. Os achados mais comuns biópsias cutâneas e mucosas incluem infiltrado celular do tipo linfo-plasmocitário, formação de granulomas, necrose e vasculite (Silva et al., 2019).

Quando os parasitas estão presentes, são localizados em vacúolos intracitoplasmáticos de macrófagos ou nos espaços intercelulares, geralmente de forma isolada. O diagnóstico definitivo por histopatologia é confirmado somente quando o parasita é identificado nos tecidos. Caso contrário, as alterações histopatológicas observadas são, no máximo, indicativas do diagnóstico (Costa et al., 2009).

2.6 TRATAMENTO

Existem diversos tratamentos para a LC, sendo os disponíveis pelo Ministério da Saúde os antimoniais pentavalentes (Sb5+), disponível no Brasil apenas o antimonio N-metil-glucamina (Glucantime®) - sendo esse o tratamento de primeira escolha para os casos de LC -, a Isotianatide Pentamidona e a Anfotericina B (lipossomal e desoxicolato) e pentoxifilina (Batista; Vieira; Silva, 2015; Brasil, 2017). Em 2018, houve a inserção da miltefosina no Sistema Único de saúde (SUS) para o tratamento da LTA como opção terapêutica (CONITEC, 2018), além de outros tratamentos que também foram descritos na literatura como alopurinol, imidazólicos, termoterapia, crioterapia, paromomicina tópica e imiquimode (Tuon et al., 2008; Monge-Maillo; Lopez-Velez, 2013).

2.6.1 Antimoniais pentavalentes sistêmicos

Os antimoniais pentavalentes são as drogas de escolha para o tratamento da leishmaniose, sendo eficazes em 80% dos pacientes (Oliveira et al., 2005). O Glucantime® (antimonio de meglumina) é apresentado em ampolas de 5 mL, cada uma com uma concentração de 300 mg/mL de antimoniais de meglumina. Essa formulação corresponde teoricamente a uma concentração de 81 mg/mL do princípio ativo Sb5+, totalizando 405 mg de Sb5+ por ampola (Costa, 2021).

O regime terapêutico recomendado para adultos e crianças geralmente consiste na administração diária de 10 a 20 mg de Sb5+ por kg de peso, durante um período de 20 a 30 dias consecutivos, com o tratamento sendo feito preferencialmente por via intramuscular, embora também possa ser intravenoso. Repetições do tratamento são indicadas se houver necessidade (Brasil, 2017).

2.6.2 Anfoterecina B

A anfotericina B é um antibiótico poliênico com ação antifúngica, produzido pelo *Streptomyces nodosus* e isolado por volta de 1955. Seu mecanismo de ação envolve a ligação ao ergosterol presente nas membranas celulares, o que lhe confere propriedades lipofílicas e

alta capacidade de atingir o local da infecção, o que contribui para sua eficácia (Costa, 2021). Ela é utilizada como tratamento de segunda linha para leishmaniose tegumentar, especialmente quando há falhas no uso de antimônio pentavalente. A administração de anfotericina B, contudo, é contraindicada para pacientes com doenças cardíacas, hepáticas e, especialmente, renais (Wyrepkowski et al., 2020).

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda 2 a 5 mg/kg/dia, a depender da forma clínica, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 25 a 40 mg/kg, variando de acordo com a resposta clínica para a forma lipossomal. As duas formulações lipídicas do medicamento disponíveis no Brasil são o complexo lipídico de anfotericina B (Abelcept®) e a anfotericina B lipossomal (Ambisome®) (BRASIL, 2017).

2.6.3 Pentamidina

Pentamidinas são diamidinas aromáticas empregadas como drogas de segunda linha para o tratamento da LC em regiões endêmicas dos continentes americano, asiático e africano. A atividade antiprotozoária dessas substâncias foi identificada durante a busca por compostos hipoglicemiantes que pudessem afetar o metabolismo energético de parasitas (Lima, et al., 2007). Ainda que seu mecanismo de ação não tenha sido completamente elucidado, estudos mostram que ela além de atuar na inibição mitocondrial de espécies de *Leishmania*, ela também atua inibindo a síntese de moléculas importantes para a vida do parasita, sugerindo atividade leishmanicida (Basselin et al., 2002; Silva-López, 2010; Singh et al., 2012).

O isotionato de pentamidina é administrado por via intramuscular ou, preferencialmente, por infusão intravenosa, na dose de 2 a 4 mg/kg/dia em dias alternados, com um total de duas a quatro aplicações. Contudo, há relatos de tratamentos que utilizam uma única dose de 7 mg/kg (Wyrepkowski et al., 2020).

2.6.4 Miltefosina

Miltefosina é um éster de fosforilcolina de hexadecanol, também conhecido como hexadecilfosfocolina e apresenta-se em forma de pó higroscópico branco e facilmente solúvel em água e outros solventes aquosos e orgânicos. (Costa, 2021). É uma droga utilizada inicialmente para o tratamento de câncer, porém que também têm demonstrado eficiência no tratamento das Leishmanioses, tendo sua resposta clínica variável a depender da espécie dos vetores, além de ser a única droga utilizada por via oral no tratamento de leishmaniose (Sindermann, 2006).

Apesar de seu mecanismo de ação não ter sido completamente elucidado ainda, estudos sugerem um efeito relacionado à interferência na biossíntese de fosfolipídios e na atividade mitocondrial do parasita, levando-o a algo semelhante à apoptose (Ponte-Sucre, 2017). A Miltefosina foi liberada no Brasil através da NOTA INFORMATIVA Nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS. Segundo o que o Ministério da Saúde recomenda, a administração do medicamento deve ser feita de 2,5 mg/kg/dia, por via oral, dividida em 2 a 3 doses por dia, até o limite de 150 mg/dia (3 cápsulas/dia), durante o período de 28 dias (Teixeira, 2023).

2.6.5 Pentoxifilina

A pentoxifilina é uma metilxantina que possui efeito hemorreológico, onde aumenta a deformidade das hemácias e, conseqüentemente, reduzindo a viscosidade sanguínea e o potencial de agregação plaquetária (Ward; Clissold, 1987). É um fármaco utilizado primariamente no tratamento de doenças oclusivas arteriais periféricas, mas mostrou-se como uma opção terapêutica mais seletiva no tratamento de afecções dermatológicas (Minelli, 2006). Na LC esta droga atua bloqueando a transcrição de TNF pelo RNA-m dos macrófagos, diminuindo a expressão da molécula de adesão intracelular (ICAM-1) in vivo e in vitro (Brito, 2013).

Um estudo da Bahia mostrou que a associação da pentoxifilina ao antimonial no tratamento da forma cutânea da leishmaniose reduz o tempo de cura e as taxas de falha terapêutica (Barreto, 2019). Outros estudos sugerem que a adição de pentoxifilina ao Sb5+ na LC reduz significativamente o tempo de cicatrização e evitando a necessidade de novos cursos de Sb5+, justificando sua associação com os antimoniais durante o tratamento (Lessa, 2021).

2.6.6 Imidazólicos

O fluconazol, pertencente à classe dos imidazólicos antifúngicos, cujo nome químico segundo o padrão IUPAC é 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol, age de forma específica na inibição da síntese de esteróis em organismos suscetíveis, através da inibição de enzimas que dependem do citocromo P450 (Emad et al., 2011).

Em um estudo brasileiro realizado, justificou-se a eficácia da droga na dose de 8mg/kg/dia como uma alternativa eficaz para o tratamento de LTA em função dos fungos e as leishmanias sintetizarem o ergosterol para a composição de sua membrana celular, através da enzima 14- α -demetilase. Os imidazólicos inibem justamente esta enzima, tornando a hipótese de tratamento da leishmaniose com estes fármacos algo plausível (Oliveira, 2014).

2.6.7 Alopurinol

É um inibidor da xantino-oxidase, que evita a priori a formação do ácido úrico, isto é, inibe a oxidação da purina a ácido úrico na gota (Oliveira, 1986). E por sua vez, também se incorpora ao ácido nucleico do parasita. No tratamento de leishmaniose visceral (LV) e cutânea (LC), seu uso isolado mostrou-se ineficaz, pois o alopurinol inibe a xantina oxidase e a produção de espécies reativas de oxigênio, elementos cruciais para a eliminação dos parasitas. Contudo, ele apresenta uma ação sinérgica quando associado ao antimonialato de meglumina (Lima, 2007).

Na Colômbia, estudos demonstraram que a combinação de alopurinol com NMG aumentou a eficácia no tratamento da LC, com uma taxa de sucesso de 74%, em comparação aos 36% observados com NMG isolado. Em outros estudos realizados na América do Sul, foram obtidas taxas de cura inferiores a 44%. Isoladamente, o alopurinol teve cura de 33% na Colômbia. Na dose de 20mg/kg/dia durante 15 dias, foi eficaz para *L. (V.) panamensis* (80%) (Lima, 2007).

2.6.8 Tratamento local

2.6.8.1 Termoterapia

Existem também tratamentos terapêuticos através de mecanismos físicos, como é o caso da termoterapia e crioterapia. Em 2015, uma revisão com oito ensaios clínicos controlados foi publicada sobre o uso da termoterapia para tratamento da leishmaniose cutânea (LC) no Velho e Novo Mundo. Nesse estudo, 622 pacientes foram submetidos à termoterapia, obtendo uma eficácia de 73,2%, enquanto 667 pacientes receberam tratamento sistêmico com antimonialato pentavalente, com eficácia de 70,6%. A termoterapia demonstrou eficácia comparável ao tratamento de referência e foi recomendada como primeira escolha para LC em áreas com baixa prevalência da forma mucosa e para pacientes que apresentam contraindicação à terapia sistêmica (CARDONA-ARIAS; VELEZ; LOPEZ-CARVAJAL, 2015).

2.6.8.2 Crioterapia

Uma meta-análise de 2016, do mesmo pesquisador da eficácia da termoterapia no tratamento da LC, avaliou a eficácia e segurança da crioterapia, abrangendo oito ensaios clínicos e um total de 470 pacientes. Os resultados mostraram que a crioterapia tem eficácia comparável à dos antimonialatos pentavalentes administrados por via parenteral, com taxas de

sucesso de 67,3% e 67,7%, respectivamente. No entanto, a análise enfrentou limitações metodológicas, incluindo o número limitado de estudos e participantes, bem como o desenho inadequado de alguns estudos, o que pode afetar a veracidade dos resultados encontrados (LOPEZ-CARVAJAL et al., 2016).

2.6.8.3 *Imiquimode (IMIQ)*

A imidazoquinolina tópica, um composto aprovado para o tratamento de verrugas genitais, atua estimulando os linfócitos T helper 1 (Th1), o que eleva a produção de TNF-alfa, IFN-gama e IL-12, promovendo uma resposta imunológica do tipo Th1. Em estudos in vitro, essa substância estimula os macrófagos a produzirem óxido nítrico, o que resulta na redução do número de parasitas. Essa atividade antileishmania ocorre por meio da ativação dos macrófagos, conforme demonstrado em estudos experimentais (Lima, 2007).

Em um estudo brasileiro, um paciente que recusou o tratamento sistêmico contra *Leishmania mexicana*, foi tratado com imiquimod creme a 5%, obtendo uma resposta favorável após 12 semanas e sem recidiva no acompanhamento de 2 meses, embora a literatura estabeleça que o imiquimod não apresenta efeito terapêutico significativo, mesmo quando combinado com antimoniatos (Fuentes-Nava et al., 2021).

2.6.8.4 *Paromomicina tópica*

A paromomicina originalmente era um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, utilizado contra infecções bacterianas e a partir de 2006 foi aprovada para o tratamento da leishmaniose, tendo eficácia próxima ao dos antimoniais e da anfoterecina, e apesar dos efeitos colaterais como a hepatotoxicidade, tem como vantagens o baixo custo e a possibilidade de associações (Blanco, 2017).

Estudos mostram que a paromomicina age ligando-se a um esterol, uma cadeia lipídica que possui atividade biológica, semelhante a componentes presentes em hormônios e sais biliares do parasita. Esse mecanismo resulta na ruptura da membrana plasmática do parasita, comprometendo sua maquinaria metabólica e a permeabilidade essencial para a sobrevivência do organismo. Sua aplicação consiste em 11 mg/kg por 21 dias, podendo ser estendida à critério médico (Tibúrcio et al., 2022).

2.6.8.5 *Antimonial pentavalente intralesional*

Apesar de a N-metil-glucamina ser considerado o fármaco de primeira escolha para tratamento da LC, ele possui alta toxicidade, podendo trazer impactos negativos para a saúde

do paciente (LUCIA; 2016), como: dores musculoesqueléticas, alterações gastrointestinais, cefaleia leve a moderada, prolongamento do intervalo QT, alteração da repolarização ventricular, alterações isquêmicas, extrassístoles bigeminadas, aumentos leves a moderados das enzimas hepáticas e pancreáticas (Lyra, 2013).

Em face dos efeitos adversos, em 2013, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) incluiu a injeção intralesional de N-metilglucamina (IL-NMG) entre as terapias alternativas para leishmaniose cutânea (LC), ressaltando o baixo nível de evidência científica disponível. O protocolo recomendado indicava a aplicação intradérmica de 1 a 5 ml de Glucantime® por sessão, com o tratamento variando entre 1 a 5 sessões, realizadas em intervalos de 3 a 7 dias (PAHO, 2013).

Já em 2017, o Ministério da Saúde (MS) passou a permitir a escolha da IL-NMG como opção de primeira linha no tratamento de casos de leishmaniose cutânea localizada (LCL), incluindo situações de recidiva, desde que o paciente não apresente imunossupressão e que a lesão seja única, com até 3 cm de diâmetro, excetuando-se lesões em áreas da cabeça ou regiões periarticulares. O esquema recomendado consiste em 1 a 3 infiltrações, utilizando cerca de 5 ml de Glucantime® por sessão, com intervalos de 15 dias entre elas (Brasil, 2017).

O fator que determina a cura do paciente com LC é clínico, sendo definido pelo Ministério da Saúde como “epitelização das lesões ulceradas, regressão total da infiltração e do eritema até três meses após conclusão do processo terapêutico” (Lucia, 2016). Após término do esquema terapêutico, o paciente deverá fazer três meses consecutivos de consulta médica para atestar cura clínica. Caso a cura clínica seja atestada, o paciente terá ainda que fazer um acompanhamento bimestral com o médico responsável pela implementação do tratamento para excluir a possibilidade de recidiva da doença (Murback *et al.*, 2011).

No caso de insucesso no tratamento, novos medicamentos, que funcionam como tratamento de segunda linha, serão incrementados para o tratamento do paciente, a serem a anfotericina B ou a pentamidina (Lucia, 2016).

2.7 TÉCNICA DE GEOPROCESSAMENTO

Historicamente, a geografia é uma ciência consolidada há muito tempo, enquanto o Processamento Eletrônico de Dados é uma área de conhecimento mais moderna. Dentro desse cenário, as áreas da Geografia, Processamento de Dados e Comunicação são conectadas pelos Sistemas de Informações Geográficas (SIGs). O progresso na capacidade de realizar cálculos matemáticos com o uso de computadores tornou possível a análise de grandes quantidades de dados, especialmente os espaciais, facilitando o armazenamento e tratamento de informações

censitárias. No final dos anos 1950, profissionais como meteorologistas, geofísicos e geólogos passaram a utilizar mapas gerados por computadores em suas práticas cotidianas (Zaidan, 2017).

Sobre o advento da internet e sua relação com os SIGs, é possível apontar pontos positivos e negativos. Alguns benefícios são: facilidade de contato entre usuário e produtor, agilizando a resolução de problemas; maior divulgação de dados e anúncios nos SIGs; acessibilidade para uma maior população, o que ajuda no planejamento dela. Como malefícios, aponta-se que: com o maior número de pessoas colaborando nos SIGs, há mais informações falsas; pessoas têm sua privacidade mais vulnerável pela maior dispersão de dados coletados (Longley *et al.*, 2013). Por isso Lahr e Kooistra (2010) alertam que a escala de um mapa de risco deve ser cuidadosamente escolhida a fim de evitar a invasão de privacidade.

As geotecnologias englobam um conjunto de ferramentas voltadas para a coleta, armazenamento, edição, processamento, análise e disseminação de dados geograficamente referenciados. Essas tecnologias incluem soluções em hardware, software, peopleware e dataware. Entre as principais geotecnologias estão o geoprocessamento, os SIGs, a cartografia digital, o sensoriamento remoto por satélites, os sistemas de posicionamento global (como GPS), a aerofotogrametria, a geodésia e a topografia clássica. O geoprocessamento, em especial, é essencial para a criação e operação dos SIGs (Zaidan, 2017).

O geoprocessamento por sua vez, pode ser definido como um conjunto de tecnologias que tem como finalidade a coleta e a análise de dados espaciais tendo em vista um objetivo específico. E as atividades onde o geoprocessamento está envolvido são executadas pelos SIGs, que processam informações espaciais e são capazes de criar representações digitais da realidade, gerenciar e armazenar dados de forma eficiente, identificando as melhores relações entre variáveis espaciais e permitindo a geração de relatórios e mapas para entender esses relacionamentos (Rodrigues, 2023).

2.8 GEOPROCESSAMENTO EM SAÚDE

Um dos desafios iniciais na aplicação das técnicas de geoprocessamento na saúde pública era a carência de bases de dados que contivessem informações geográficas, socioeconômicas, demográficas e relacionados a agravos e serviços de saúde (Chiaravalloti-Neto, 2017). No Brasil, essa limitação tem sido superada após a criação e disponibilização dessas bases para consulta ou download na internet. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) disponibiliza em seu site mapas dos estados e municípios brasileiros, além

de divisões internas como setores censitários e áreas de ponderação, acompanhadas de bancos de dados com informações censitárias e amostrais para todos esses níveis.

Os Sistemas de Informação em Saúde, como o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), o Sistema de Nascidos Vivos (SINASC) e o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), também são fontes valiosas de dados sobre nascimentos, óbitos e doenças de notificação compulsória. Esses dados podem ser importados para um SIG e associados às suas respectivas representações geográficas. Como Svenningsen (2016) relata, hoje, dados espaciais e mapas digitais formam o principal componente de dados administrativos na gestão e regulação de quase todas as atividades relativas ao espaço na Dinamarca, o que mostra a utilidade do geoprocessamento na elaboração e análise de políticas públicas, incluindo a área da saúde.

Lahr e Kooistra (2010) defendem que o uso de SIGs em avaliações de risco à saúde humana é benéfico, mas o pesquisador também é responsável por divulgar as mensagens da maneira certa, pois quando cientistas produzem mapas para informar o público geral, formuladores de políticas e leigos, eles entram na área das ciências sociais, mais especificamente a da própria ciência da comunicação. Assim, os autores indicam como fundamentos para uma boa comunicação sobre riscos, a formulação clara do objetivo do mapa, o reconhecimento de como os riscos são percebidos, a identificação do público-alvo e das partes interessadas, a transparência na metodologia, o uso adequado de escala, cores e símbolos nos mapas, a oferta de contexto e conhecimento básico para a interpretação do mapa e o uso de canais de comunicação adequados.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a distribuição espaço-temporal da ocorrência de LTA na Regional de Saúde de Caxias, estado do Maranhão, Brasil, 2007 a 2022.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

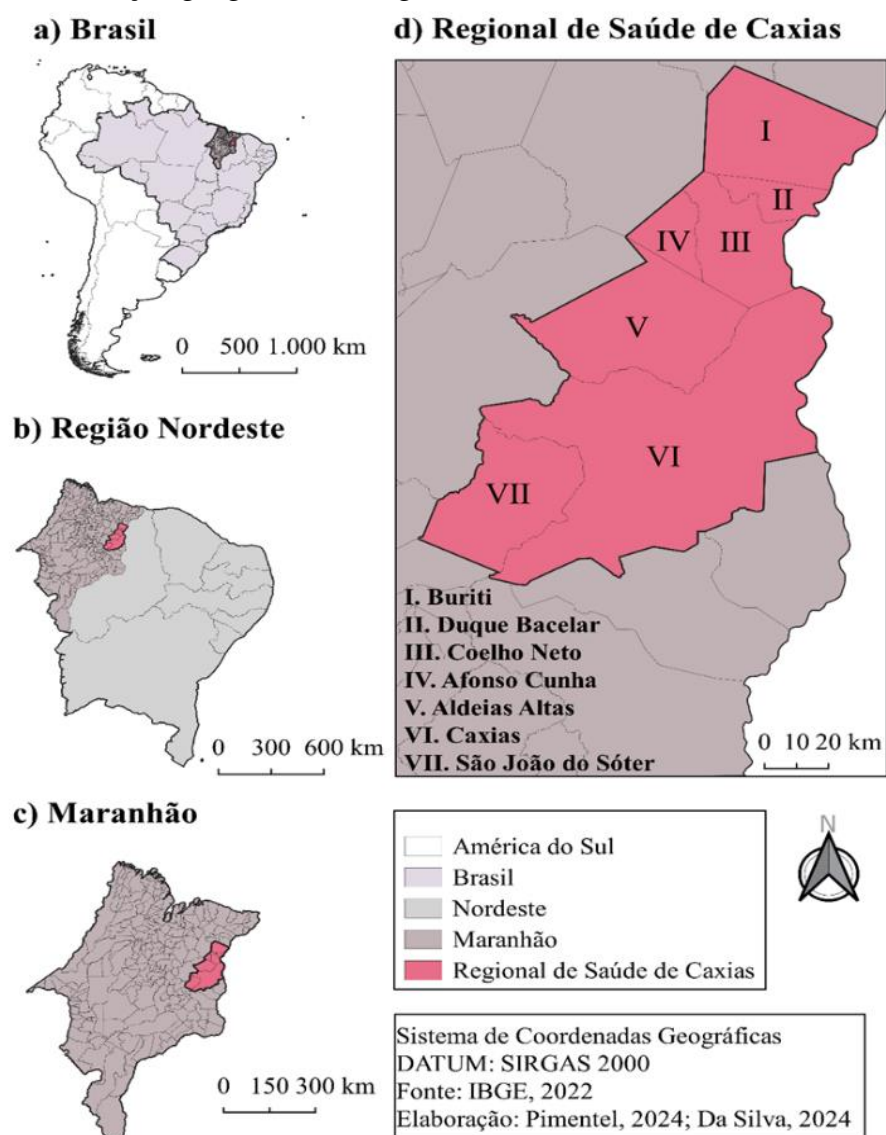
- Determinar a distribuição espacial da ocorrência da LTA na Regional de Saúde de Caxias.
- Caracterizar a tendência temporal da incidência da LTA na Regional de Saúde de Caxias;
- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes afetados pela LTA durante o período do estudo.

4 METODOLOGIA

4.1 ÁREA DE ESTUDO

Este é um estudo ecológico com abordagem espacial e temporal realizado na Regional de Saúde de Caxias (Afonso Cunha, Aldeias Altas, Buriti, Caxias, Coelho Neto, Duque Bacelar, São João do Sóter), localizada no estado do Maranhão, Nordeste do Brasil (Figura 1). A população total estimada é de 279.679 habitantes, com uma área territorial total de 11.723,81 km² e uma densidade populacional total de 165,41 habitantes/km² (IBGE, 2022).

Figura 1. Localização geográfica da Regional de Saúde de Caxias, Maranhão.



4.2 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de um estudo ecológico, transversal, retrospectivo com análise espacial e temporal dos casos de LTA na Regional de Saúde de Caxias do estado do Maranhão.

4.3 FONTE DE DADOS

Foram obtidos casos confirmados de LTA no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2022 notificados e confirmados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), segundo ano e mês, dos municípios que compõem a Regional de Saúde de Caxias. Serão analisadas as seguintes variáveis:

a) Sociodemográficas: sexo (masculino, feminino, ignorado/branco), faixa etária em anos (< 1 ano, 1 a 9 anos, 10 a 19 anos, 20 a 59 anos, 60 ou mais, ignorado/branco), raça (branca, parda, preta, indígena, amarela, ignorado/branco), escolaridade (analfabeto, ensino fundamental completo/incompleto, ensino médio completo/incompleto, educação superior incompleta/completa, não se aplica).

b) Variáveis clínicas: forma clínica (cutânea, mucosa, ignorado/branco), critério de confirmação (clínico-laboratorial, clínico-epidemiológico, ignorado/branco) evolução do caso (cura, abandono, óbito por LTA, óbito por outra causa, transferência, mudança de diagnóstico, ignorado/branco).

Os dados populacionais foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base nos dados do censo populacional (2010 e 2022) e nas estimativas populacionais para os anos intercensais (2007 a 2009 e 2011 a 2021). As informações foram armazenadas em um banco de dados construído utilizando o Microsoft Office Excel 2016.

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

Uma análise descritiva das variáveis do estudo foi realizada, empregando tabelas de frequência absoluta e relativa (percentagem). O cálculo da taxa anual de incidência média para a Regional de Saúde de Caxias e seus municípios foi realizado pela média da razão entre o total de novos casos de ATL por ano e a população total residente na região de saúde, multiplicada por 10.000. Para a construção de mapas de análise espacial, foi utilizada a base cartográfica da Regional de Saúde de Caxias, considerando os municípios como unidades analíticas, e os mapas foram gerados utilizando o software QGIS 3.22.13, com o formato shapefile disponível no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Para analisar a

tendência da taxa de incidência, foi utilizado o modelo de regressão Joinpoint por meio do software Joinpoint Regression Program 4.5.0.1.

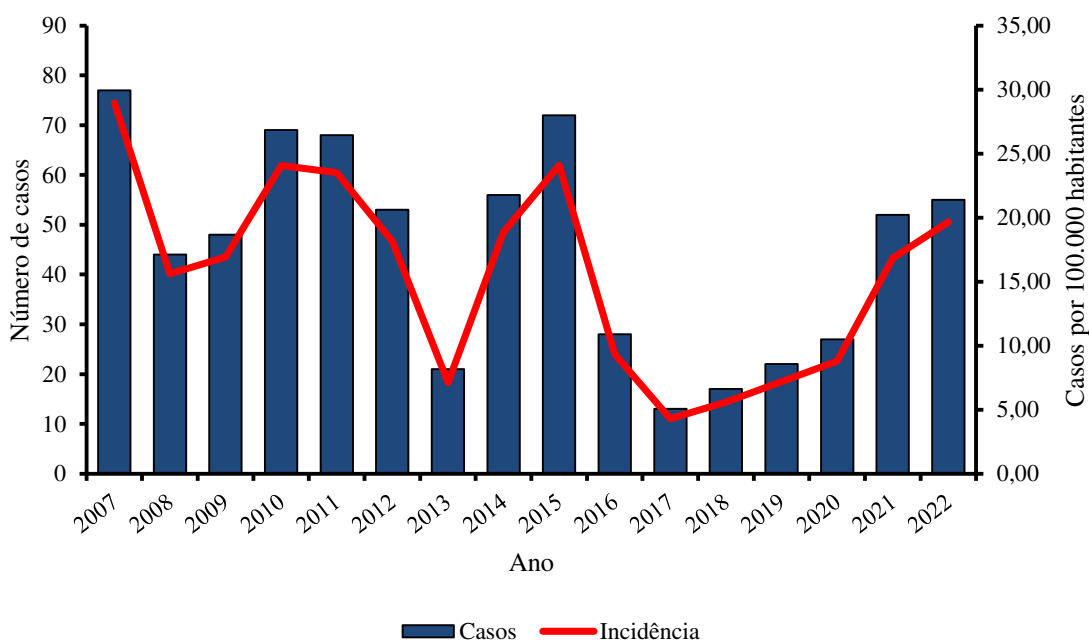
4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Neste estudo, os dados analisados são de acesso público, sem acesso a informações de casos individuais. As resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde foram respeitadas, e a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa não foi necessária.

5 RESULTADOS

De janeiro de 2007 a dezembro de 2022, foram confirmados 722 casos de LTA na Regional de Saúde de Caxias. O ano de 2007 registrou o maior número de casos, com 77 ocorrências, correspondendo a uma taxa de incidência de 28,98 por 100.000 habitantes. Em contraste, o menor número foi registrado em 2017, com 13 casos e uma taxa de incidência de 4,3 por 100.000 habitantes (Figura 2).

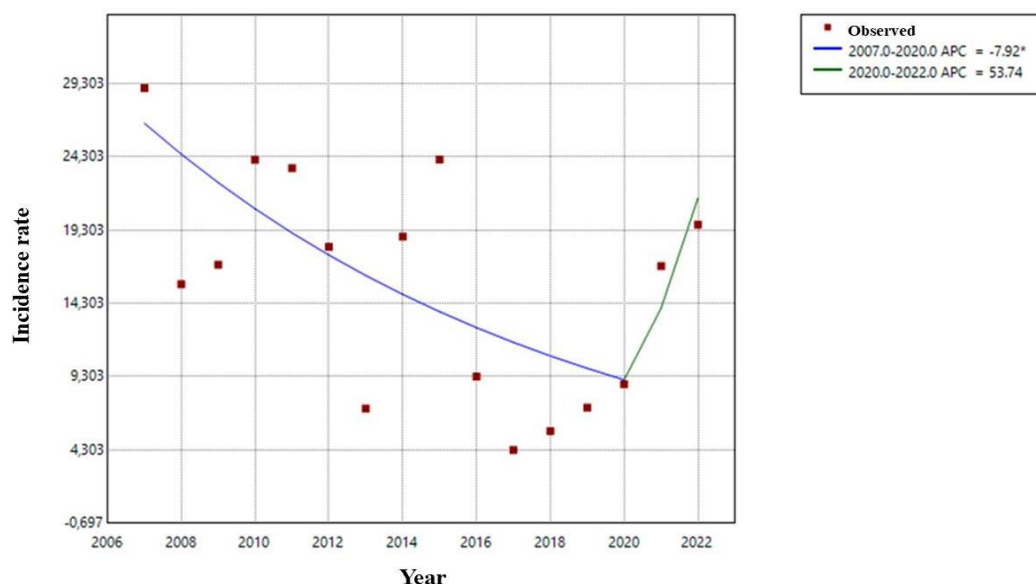
Figura 2 – Número de casos registrados de leishmaniose tegumentar americana na Regional de Saúde de Caxias, Maranhão, 2007-2022.



Fonte: Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, 2024.

A análise de regressão de ponto de junção mostrou uma redução na incidência de LTA de 2007 a 2020, com uma Variação Percentual Anual (APC) de -7,92 ($p < 0,01$). A partir de 2020, foi identificada uma inversão na tendência de ocorrência, com um aumento na incidência até 2022 (APC = 53,74; $p < 0,01$) (Figura 3).

Figure 3 – Tendência temporal segundo a análise de ponto de junção da taxa de incidência de leishmaniose tegumentar americana na Regional de Saúde de Caxias, Maranhão, 2007-2022.



Fonte: Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, 2024.

Em relação às características sociodemográficas e clínicas, o maior número de casos foi registrado em indivíduos do sexo masculino (477; 66,0%). A faixa etária mais afetada foi a de 40 a 64 anos (172; 36,5%), enquanto a maioria dos pacientes se autodeclarou parda (367; 77,8%). A forma cutânea foi predominante (456; 95,9%), com evolução para cura após o tratamento (318; 67,1%). Observou-se uma associação significativa entre baixos níveis de escolaridade e maior prevalência da doença ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas analisadas de acordo com o gênero (masculino e feminino) em pacientes com leishmaniose tegumentar americana na Regional de Saúde de Caxias, Maranhão, 2007-2022.

Variáveis	Sexo		Total	p-valor
	Masculino	Feminino		
Nível de Educação				< 0.01
Analfabeto	82	49	131	
Ensino fundamental	237	33	270	
Ensino médio	41	130	171	
Ensino superior	11	20	31	
Ignorado	100	5	105	
Não se aplica	6	8	14	
Raça				0.62
Branco	45	22	67	
Preto	56	22	78	
Amarelo	5	4	9	
Pardo	367	195	562	
Ignorado	4	2	6	
Idade				0.22
0-19 anos	62	44	106	
20-39 anos	161	75	236	
40-64 anos	172	92	264	
65 anos ou mais	82	34	116	
Forma Clínica				0.46
Cutânea	456	237	693	
Mucosa	21	8	29	
Evolução				0.56
Cura	318	167	485	
Abandono	1	2	3	
Morte por outras causas	8	2	10	
Mudança de diagnóstico	2	2	4	
Ignorado	148	72	220	

Fonte: Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, 2024.

De acordo com a Tabela 2, o município de Caxias registrou o maior número de casos (293), seguido por Buriti (170) e Aldeias Altas (139). Entre 2011 e 2014, os municípios de Afonso Cunha, Aldeias Altas, Caxias e Coelho Neto registraram uma diminuição no número de casos. Buriti apresentou um aumento de casos durante o período de 2019 a 2022.

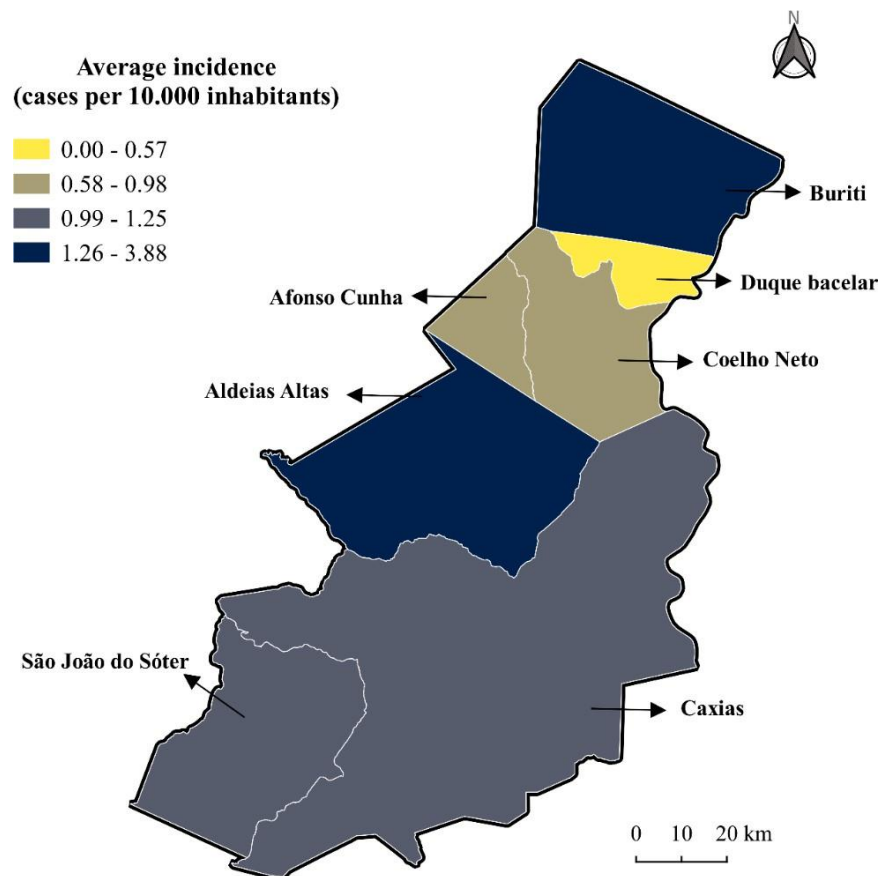
Tabela 2 – Distribuição dos casos de leishmaniose tegumentar americana por período de estudo e municípios da Regional de Saúde de Caxias, Maranhão, 2007-2022.

Municípios	Período de Estudo				Total
	2007-2010	2011-2014	2015-2018	2019-2022	
Afonso Cunha	5	2	2	0	9
Aldeias Altas	31	49	31	28	139
Buriti	71	37	16	46	170
Caxias	89	86	54	64	293
Coelho Neto	32	12	13	8	65
Duque Bacelar	1	3	1	5	10
São João do Sóter	9	9	13	5	36
Total	238	198	130	156	722

Fonte: Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, 2024.

A Figura 3 mostra a distribuição espacial da incidência média de LTA, onde os municípios de Buriti e Aldeias Altas relataram as maiores taxas de incidência (1,26 a 3,88 casos por 10.000 habitantes), enquanto Duque Bacelar e Afonso Cunha apresentaram taxas intermediárias (0,58 a 0,98 casos por 10.000 habitantes). O município de Buriti registrou a menor incidência (0,57 casos por 10.000 habitantes), destacando a heterogeneidade espacial da doença na região.

Figura 3 – Distribuição espacial da incidência média (por 10.000 habitantes) de leishmaniose tegumentar americana nos municípios da Regional de Saúde de Caxias, Maranhão, 2007-2022.



Fonte: Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, 2024.

6 DISCUSSÃO

A análise da distribuição da LTA na Regional de Saúde de Caxias revela um padrão espacial heterogêneo, com uma tendência de redução da incidência até 2020, seguida por um aumento significativo entre 2021 e 2022. Esses dados destacam os desafios enfrentados na vigilância e controle da doença na região. O aumento da incidência sugere uma necessidade urgente de intensificar as ações de prevenção e controle pelos serviços de saúde, especialmente no que diz respeito à atenção primária, secundária e terciária (Neto et al., 2022).

Os casos de LTA afetaram predominantemente homens, corroborando os achados de um estudo realizado na região pré-Amazônia do Maranhão, que relatou uma prevalência de 71,7% entre os homens. Essa predominância pode ser atribuída à maior exposição

ocupacional, uma vez que os homens estão frequentemente envolvidos em atividades como agricultura, extração de madeira e mineração, que ocorrem em áreas florestais, aumentando o contato com os flebótomos. Além disso, a falta de medidas de proteção pessoal, como repelentes e roupas adequadas, contribui para essa vulnerabilidade aumentada (Alencar; Figueiredo, 2019).

Quanto à educação, observou-se que a maioria dos indivíduos infectados havia completado apenas o ensino fundamental, representando 37,3% dos casos. Esses achados são consistentes com estudos de Oliveira et al. (2023) e Campos-Oliveira et al. (2023), que identificaram uma maior prevalência de infecções entre indivíduos com baixa escolaridade, especialmente em áreas rurais onde o contato com o vetor é mais intenso.

A distribuição etária dos casos revela que a maioria dos indivíduos infectados está na faixa etária de 40 a 64 anos (264 casos; 36,5%). Esse padrão é semelhante ao observado por Lopes e Ferradoza (2024), que relataram prevalências nas faixas etárias de 20 a 39 e 40 a 59 anos, indicando que as atividades laborais em áreas rurais contribuem significativamente para a exposição à LTA. A análise demográfica também revela que a maioria dos casos foi registrada entre indivíduos de raça parda (562; 77,8%). Esses dados alinham-se aos estudos de Silva et al. (2024) em Alagoas e Abraão (2020) no Pará, que também identificaram uma predominância de indivíduos pardos na população afetada. Além disso, a pesquisa realizada por Oliveira et al. (2020) no Maranhão reforça a correlação entre raça/cor e vulnerabilidade à infecção, particularmente em regiões endêmicas, refletindo disparidades socioeconômicas e dificuldades de acesso aos serviços de saúde.

A LTA se manifesta principalmente na forma cutânea. Neste estudo, essa forma clínica foi observada em 95,9% dos casos, situação também evidenciada no estudo de Abraão (2020), que relatou uma ocorrência de 97,39%. De forma semelhante, Vinhas et al. (2024) indicaram que, entre 2011 e 2021, 96,02% dos casos confirmados envolviam lesões cutâneas, com a forma mucosa representando apenas 3,98% dos casos. Além disso, Campos-Oliveira et al. (2023) corroboram essa tendência, indicando uma predominância da forma cutânea em 75,8% dos casos analisados. Esses achados reforçam a predominância da forma cutânea de LTA em vários contextos epidemiológicos.

A evolução clínica da doença apresenta geralmente um bom prognóstico, com baixa letalidade. No presente estudo, 67,1% dos casos tratados evoluíram para a cura, um achado

consistente com os relatados por Santos et al. (2020) e Abraão (2020), que também observaram altas taxas de recuperação entre os pacientes. Da mesma forma, Campos-Oliveira et al. (2023) relataram uma taxa de cura de 63% entre os indivíduos afetados.

Entre 2017 e 2019, observou-se um aumento na incidência de LTA, seguido de uma subida acentuada a partir de 2020. Esse crescimento inicial é consistente com tendências registradas em outras regiões do Brasil. No entanto, a discreta redução no número de casos em relação aos anos anteriores pode ser atribuída à sobrecarga e fragilidade das redes de vigilância e assistência à saúde durante a pandemia de COVID-19, bem como à diminuição da demanda pelos serviços de saúde (Santos et al., 2021). Esses achados ressaltam a necessidade de fortalecer a vigilância epidemiológica, especialmente durante crises de saúde pública, para prevenir subnotificações e garantir a continuidade do atendimento a doenças endêmicas.

O controle da LTA na área de estudo envolve o aprimoramento das atividades de educação em saúde, com foco em práticas de proteção individual e coletiva contra a exposição aos flebótomos, especialmente entre os homens. Campanhas contínuas promovendo o uso de repelentes, roupas apropriadas e incentivando a utilização regular dos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento precoces são essenciais. Melhorar a infraestrutura sanitária e o controle ambiental para reduzir a proliferação do vetor também são medidas prioritárias. Além disso, é crucial fortalecer as redes de vigilância e assistência à saúde, com capacitação contínua para os profissionais e integração entre os níveis de atenção primária, secundária e terciária, para garantir respostas rápidas e eficazes à LTA, mesmo em contextos de crises de saúde.

Embora este estudo tenha limitações, como a falta de informações detalhadas sobre aspectos socioeconômicos e ocupacionais, classificadas como ignoradas ou em branco, essas ausências não comprometeram a qualidade dos resultados obtidos. Visto que os dados disponíveis foram suficientes para tirar conclusões robustas e identificar padrões importantes da ocorrência de LTA na Regional de Saúde de Caxias, Maranhão.

7 CONCLUSÃO

A ocorrência de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) na Regional de Saúde de Caxias, Maranhão, entre 2007 e 2022, demonstrou uma distribuição heterogênea, destacando a relevância e a urgência de fortalecer a vigilância epidemiológica e as estratégias de prevenção em populações/grupos mais vulneráveis. A implementação contínua de ações de educação em saúde é essencial para garantir um controle eficaz da doença, promovendo a conscientização pública sobre práticas preventivas e incentivando o uso apropriado dos serviços de saúde para o diagnóstico precoce e tratamento em tempo hábil, prevenindo assim a progressão desfavorável dos casos identificados.

REFERÊNCIAS

- ABRAÃO, Luciano Sami de Oliveira et al. Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose tegumentar americana no estado do Pará, Brasil, entre 2008 e 2017. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 11, 2020.
- ALENCAR, Benjamin Franklin Pinheiro; FIGUEIREDO, Ivan Abreu. Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Maranhão no período de 2015 a 2017. **Revista de Investigação Biomédica**, v. 10, n. 3, p. 243-250, 2019.
- AZEVEDO, Maykon Mendonça de Lima; DE LIMA, Alessandre Gomes. Perfil clínico-epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no ano de 2017 em Rio Branco–Acre. **RBAC**, v. 55, n. 2, p. 136-141, 2023.
- BARRETO, Carolina Cincurá. Avaliação da resposta imune em pacientes com leishmaniose mucosa tratados com antimonial pentavalente e pentoxifilina. 2019.
- BASSELIN, Mireille et al. Resistance to pentamidine in *Leishmania mexicana* involves exclusion of the drug from the mitochondrion. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 12, p. 3731-3738, 2002.
- BASSOTTO, Dayane et al. Perfil epidemiológico da Leishmaniose no estado do Paraná–2001 a 2017. 2020.
- BATISTA, EA, VIEIRA, VCL, SILVA, AA. Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose tegumentar americana no Município de Sarandi – Paraná. **Revista UNINGÁ Review**, 22 (1), p.10-13, 2015.
- BLANCO, Vinícius Redua; NASCIMENTO-JÚNIOR, Nailton Monteiro. Leishmaniose: Aspectos gerais relacionados com a doença, o ciclo do parasita, fármacos disponíveis, novos protótipos e vacinas. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 3, p. 861-876, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar**. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf> Acesso em: 16 de jun 2024.
- BRITO, Maria das Graças de Oliveira. Imunoterapia na leishmaniose cutânea. 2013.
- BRITO, Sheila Paloma de Sousa *et al.* Mortalidade por doenças tropicais negligenciadas no Piauí, Nordeste do Brasil: tendência temporal e padrões espaciais, 2001-2018. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, p. e2021732, 2022.

CARDONA-ARIAS, Jaiberth Antonio; VÉLEZ, Iván Darío; LOPEZ-CARVAJAL, Liliana. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. e0122569, 2015.

CAVALCANTE, Francisco Roger Aguiar et al. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos, espaciais e temporais no município de Sobral, nordeste do Brasil, 2007-2019. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2022.

CONITEC. Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2018.

CONITEC. Pentoxifilina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Mucosa. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2015.

COSTA, Michelle Andrade Porto et al. **Estudo da eficácia pré-clínica de combinações binárias envolvendo miltefosina, anfotericina B lipossomal e infiltração intralesional de antimoniato de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea causada por Leishmania (Viannia) braziliensis**. 2021. Tese de Doutorado.

COSTA, Jackson ML et al. Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da leishmaniose tegumentar no Brasil. **Gazeta médica da Bahia**, n. 79, 2009.

COSTA, Tiago Silva da *et al.* Entomological survey of phlebotominae sand flies (diptera: psychodidae) and vector species in the tegumentary leishmaniasis endemic area in eastern brazilian Amazon, Amapá state. **Biota Neotropica**, v. 22, p. e20211263, 2022.

DANTAS, Nadine Luize Barbosa; BORGES, Elane Fiúza; MAGALHÃES, Jairo Torres. **Análise espaçotemporal da incidência de Leishmaniose Tegumentar Americana e Leishmaniose Visceral na cidade de Barreiras/BA no período de 2010 a 2019**. Editora Dialética, 2023.

DA SILVA, Elielson Rodrigues et al. Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose tegumentar americana em Alagoas de 2009 a 2019. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 47, p. e15230-e15230, 2024.

DE CAMPOS OLIVEIRA, Larissa Rodrigues; SILVA NEVES, Maelison; ROSA SOARES, Mariana. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E OCUPACIONAL DOS CASOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM MATO GROSSO NO PERÍODO DE 2017 A 2021. **Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 19, 2023.

DE MATTOS, Alexandra Brugnera Nunes; TUMELERO, Júlia Lippert. Perfil epidemiológico da Leishmaniose tegumentar no Brasil de 2015-2020. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 3, p. e17212340385-e17212340385, 2023.

DELAMORA, Mariana Campos; GARCIA, Graziella Patrício Pereira. Análise epidemiológica de casos humanos de leishmaniose tegumentar americana: Minas Gerais, Brasil, 2010 a 2017. **Sustentare**, v. 4, n. 1, p. 22-35, 2020.

DE OLIVEIRA ALBERIO, Sanny Helena Valente et al. Impacto de fatores ambientais na incidência de Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Pará. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 7, p. e13624-e13624, 2023.

DE SOUSA OLIVEIRA, Romário *et al.* Spatial-temporal risk clusters, social vulnerability, and identification of priority areas for surveillance and control of cutaneous leishmaniasis in Maranhão, Brazil: an ecological study. **Journal of Medical Entomology**, p. tjad163, 2023.

DO NASCIMENTO BRAHIM PAES, LR. Distribuição espaço temporal dos casos humanos de leishmaniose tegumentar americana notificados no Estado do Rio de Janeiro de 2001 a 2013 e associação com variáveis clínicas e populacionais. Tese (Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Instituto Nacional de Pesquisa Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

DOS SANTOS, Adinailton Delmiro *et al.* Eco-epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana em Itabuna–Bahia–Brasil, 2001 a 2014. **Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar**, v. 9, p. 176-188, 2020.

DOS SANTOS ARAÚJO, Quezia Machado et al. Caracterização epidemiológica e tendência temporal dos casos por Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) na Região Nordeste do Brasil entre os anos de 2001 a 2020. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 7, p. e8613745205-e8613745205, 2024.

DOS SANTOS, Maysa Sales et al. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana no Brasil, no estado de São Paulo, na região metropolitana de Campinas e no aglomerado urbano de Jundiaí no período de 2005 a 2015. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 2, n. 3, p. 1-15, 2020.

DOS SANTOS, Vinicius Nascimento. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MORBIMORTALIDADE NO BRASIL. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 27, p. 103551, 2023.

EMAD, Maryam et al. Superior efficacy of oral fluconazole 400 mg daily versus oral fluconazole 200 mg daily in the treatment of cutaneous leishmania major infection: a randomized clinical trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 3, p. 606-608, 2011.

FAGUNDES, Amanda Martins et al. Análise dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 5, p. e6413545779-e6413545779, 2024.

FERREIRA, Maria Beatriz dos Santos. Avaliação dos testes de diagnóstico das formas clínicas de leishmaniose tegumentar realizados no Setor de Parasitologia/DPML/FAMED no período de 2015 a 2020. 2021.

FUENTES-NAVA, Gabriela et al. Efficacy of imiquimod 5% cream as first-line management in cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania mexicana*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. e0305-2020, 2021.

GUIMARÃES-E-SILVA, Antonia Suely *et al.* Spatiotemporal Distribution of Leishmaniasis in an Endemic Area of Northeast Brazil: Implications for Intervention Actions. **Journal of Medical Entomology**, v. 60, n. 1, p. 165-172, 2023.

GUERRA, Jorge Augusto de Oliveira et al. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na Comunidade São João, Manaus, Amazonas, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 11, p. 2319-2327, 2006.

GOMES, C. M. et al. Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 89, n. 5, p. 701- 709, Sept.-Oct. 2014.

GONÇALVES, Raquel *et al.* Diversidade e ecologia de flebotomíneos (Psychodidae: Phlebotominae): focos de leishmaniose cutânea na Amazônia, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. ESP, p. 133-142, 2016.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. DE L. R. DE. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 1, p. 71–80, jan. 2003.

LAINSON, R. Leishmânia e Leishmaniose, com particular referência à Região Amazônica no Brasil. **Revista Paraense de Medicina**, 11(1), p.29-40, 1997.

LAINSON, R, SHAW, JJ. New World Leishmaniasis – The Neotropical Leishmaniasis species. **Microbiology and Microbial Infections**, 9(1), 1988.

LAHR, Joost; KOOISTRA, Lammert. Environmental risk mapping of pollutants: state of the art and communication aspects. **Science Of The Total Environment**, [S.L.], v. 408, n. 18, p. 3899-3907, ago. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.10.045>.

LESSA, Marcus Miranda. Aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos da leishmaniose mucosa. 2021.

LIMA, Edson Borges de et al. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, p. 111-124, 2007.

LONGLEY, Paul; GOODCHILD, Michael; MAGUIRE, David; RHIND, David. **Sistemas e ciência da informação geográfica**. 3. ed. [S. I.]: Bookman, 2013.

LÓPEZ-CARVAJAL, Liliana et al. Efficacy of cryotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis: meta-analyses of clinical trials. **BMC infectious diseases**, v. 16, p. 1-11, 2016.

LOPES, Manuella da Fonseca Gomes; FERRADOZA, Milene Tiburcio Narenti. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: COMPARAÇÃO ENTRE REGIÕES DE SAÚDE DO ESTADO DO TOCANTINS. **Facit Business and Technology Journal**, v. 1, n. 53, 2024.

LUSTOSA, FD, *et al.* Perfil Clínico-epidemiológica da Leishmaniose Tegumentar em Redenção, Pará. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 26(1), 2022.

LYRA, Marcelo Rosandiski et al. **Ensaio clínico fase III para Leishmaniose Tegumentar Americana forma cutânea equivalência entre esquemas de alta e baixa dose de antimoniato de meglumina**. 2013. Tese de Doutorado.

MARTINS FAGUNDA, A, *et al.* Análise dos Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. **Research, Society and Development**, 13(5), p.1-6, 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

MINELLI, Lorivaldo; GON, Airton dos Santos; SIEGA, Flávia Regina. Pentoxifilina em Dermatologia. **RBM rev. bras. med**, p. 278-282, 2006.

MONGE-MAILLO, B.; LOPEZ-VELEZ, R. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Drugs**, v. 73, n. 17, p. 1889-1920, Nov. 2013.

MURBACK, NDN, *et al.* Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **An Bras Dermatol**, 86 (1), p.55-63, 2011.

MURBACK, NDN, *et al.* Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **As Bras Dermatol**, 86 (1), p.1278-1286, 2009.

OLIVEIRA, Denisa Soares de. Interação medicamentosa: Parte 1. **Caderno de Farmácia**, v. 2, n. 1, p. 3-20, 1986.

OLIVEIRA, Judite Maria da Silva Costa de. Avaliação do efeito terapêutico do fluconazol no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana: estudo preliminar. 2014.

OLIVEIRA, MC de S. et al. Fundamentos teóricos-práticos e protocolos de extração e de amplificação de DNA por meio da técnica de reação em cadeia de polimerase. 2007.

OLIVEIRA, Márcio Campos et al. Óbito em caso de leishmaniose cutâneomucosa após o uso de antimonial pentavalente. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, p. 258-260, 2005.

OLIVEIRA, R. S. *et al.* Clinical, epidemiological and climatic factors related to the occurrence of cutaneous leishmaniasis in an endemic area in northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 81, p. 557-565, 2020.

ORREGO ZAPATA, Lina María *et al.* **Metabolismo de hemo en Leishmania major: caracterización de su biosíntesis a lo largo del ciclo de vida del parásito.** 2022.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis:** Epidemiological Report of the Americas. United States, Washington, D.C., n. 9, 2020. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/53090>>. Acesso em: 16 de jun 2024.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis:** Epidemiological Report for the Americas. United States, Washigton, D.C., n.12, 2023. Disponível em: < <https://iris.paho.org/handle/10665.2/59155>>. Acesso em: 22 de ago 2024.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis:** Leishmaniasis in the Americas: Treatment recommendations. United States, Washigton, D.C., OPS, 2013. Disponível em: < <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7704>>. Acesso em: 6 de nov 2024.

PESSÔA, SM. Parasitologia Médica. **Guanabara Koogan**, 1982.

PIMENTEL, K. B. A. *et al.* Prediction of visceral leishmaniasis incidence using the Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average model (SARIMA) in the state of Maranhão, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 84, p. e257402, 2022.

PONTE-SUCRE, A. et al. Drug Resistance and Treatment Failure in Leishmaniasis: A 21st Century Challenge. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 12, p. e0006052, 14 dez. 2017.

RODRIGUES, Bruna Côrtes. Estudo de coorte retrospectivo comparativo sobre o uso da N-metilglucamina intralesional e sistêmica no tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana com predominância de L.(V.) braziliensis. 2020.

RODRIGUES, Mara Costa. Geoprocessamento. 2023.

ROSS, Ronald. Further notes on Leishman's bodies. **British medical journal**, v. 2, n. 2239, p. 1401, 1903.

SANTANA DE ALENCAR, L, *et al.* Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana no Nordeste Brasileiro entre 2013 e 2022: um problema de subnotificação? **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 27(1), 2023.

SANTOS, RV, COIMBRA, JRCEA. Saúde e Povos Indígenas. **FIOCRUZ**, 1994.

SANTOS, Adinailton Delmiro *et al.* Eco-epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana em Itabuna–Bahia–Brasil, 2001 a 2014. **Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar**, v. 9, p. 176-188, 2020.

SANTOS, G. C. A.; MARIANO, S. M. B.; SILVA, J. B. N. F. COVID-19 and the incidence of neglected tropical diseases: reflections from pandemic times. **ABCS Health Sciences**, v. 46, p. e021102-e021102, 2021.

SANTOS, Maysa Sales *et al.* Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana no Brasil, no estado de São Paulo, na região metropolitana de Campinas e no aglomerado urbano de Jundiaí no período de 2005 a 2015. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 2, n. 3, p. 1-15, 2020.

SANTOS, Vinicius Nascimento. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico e morbimortalidade no Brasil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 27, p. 103551, 2023.

SINDERMANN, H.; ENGEL, J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, p. S17-S20, 2006.

SINGH, Nisha; KUMAR, Manish; SINGH, Rakesh Kumar. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 5, n. 6, p. 485-497, 2012.

SILVA, Elielson Rodrigues *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose tegumentar americana em Alagoas de 2009 a 2019. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 47, p. e15230-e15230, 2024.

SILVA-LÓPEZ, Raquel Elisa da. Proteases de Leishmania: novos alvos para o desenvolvimento racional de fármacos. **Química Nova**, v. 33, p. 1541-1548, 2010.

SILVA, Maria Auzenir de Anastácio et al. Leishmaniose Tegumentar Americana: uma análise histopatológica e molecular em lesões de dermatites no estado de Pernambuco, Brasil. **Rev. bras. anal. clin.**, p. 315-321, 2019.

SVENNINGSSEN, Stig Roar. The Emergence of an Environmental Cartography in Denmark. **The Cartographic Journal**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 101-113, 2 abr. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00087041.2016.1148300>.

TEIXEIRA, Isadora Rodrigues Motta. Uma abordagem sobre o tratamento da leishmaniose tegumentar no Brasil. 2021.

TEIXEIRA, Vanessa Cristina et al. Miltefosina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar: eficácia e limitações da primeira terapia oral autorizada no Brasil. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 17261-17272, 2023.

TEMPONI, AOD, *et al.* American Tegumentary Leishmaniasis: A multivariate analysis of the spatial circuitis for production of cases in Minas Gerais state, Brazil, 2007 to 2011. **Cadernos de Saúde Pública**, 34(2), p.1-14, 2018.

TIBÚRCIO, Robert da Silva et al. Planejamento, síntese e avaliação do potencial de novos 2-aminoselenofenos como candidatos a fármacos leishmanicidas. 2022.

TUON, F. F. et al. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis-a systematic review with a meta-analysis. **International Journal of Dermatology**, v. 47, n. 2, p. 109-124, Feb. 2008.

VADMAL, Gowri M. *et al.* Data-driven predictions of potential Leishmania vectors in the Americas. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 17, n. 2, p. e0010749, 2023.

VASCONCELOS, JM, *et al.* Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. **RBAC**, 50 (3), p.221-227, 2018.

VARGAS BRASIL, AM, RAMOS FRANCO, AM. Aspectos Epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil em 2022. **PEER REVIEW**, 5(11), p.294-305, 2022.

VINHAS, Larissa Vital Britto et al. Avaliação do perfil clínico-epidemiológico e dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da leishmaniose tegumentar em área endêmica do estado do maranhão durante o período de 2011 a 2021. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 2, p. 1122-1135, 2024.

WARD, Alan; CLISSOLD, Stephen P. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. **Drugs**, v. 34, n. 1, p. 50-97, 1987.

WYREPKOWSKI, Claudia Dantas Comandolli et al. Aspectos farmacológicos da terapia medicamentosa utilizada para a leishmaniose cutânea: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 8, p. e3352-e3352, 2020.

ZAIDAN, Ricardo Tavares. Geoprocessamento conceitos e definições. **Revista de Geografia-PPGEO-UFJF**, v. 7, n. 2, 2017.