

**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Saúde Pública**

**Aspectos Epidemiológicos da Leishmaniose Visceral  
Americana no Município de Campo Grande, Mato  
Grosso do Sul, Brasil, 2001 a 2006**

**Andrea Cristina Alpoim Botelho**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Pública para obtenção  
do título de Mestre em Saúde Pública.

**Área de Concentração: Epidemiologia**

**Orientador: Prof. Dr. Delsio Natal**

**São Paulo**

**2008**

**Dedico este trabalho às vítimas da leishmaniose visceral.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, de coração, ao meu professor e o orientador Delsio Natal pela amizade, incentivo e principalmente pela paciência. Agradeço muito as conversas, as orientações para este trabalho e os inúmeros “cafés fortes” que tomamos na lanchonete da Faculdade.

Agradeço também à professora Anna Luiza Pinho Lins Gryscek por me dar a oportunidade de me apaixonar pela Saúde Pública desde a Graduação.

Agradeço à professora Eunice Aparecida Bianchi Galati pelas aulas incríveis no Laboratório de Entomologia da Faculdade de Saúde Pública e por me apresentar os complexos flebotomíneos.

Agradeço à Waneska Alexandra Alves, responsável pela Gerência Técnica de Leishmanioses da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, pela sensibilidade e profissionalismo.

Agradeço também ao prefeito de Campo Grande Nelson Trad Filho por me receber e me hospedar em sua linda cidade.

## RESUMO

**Introdução** – A leishmaniose visceral americana é uma doença infecciosa que atinge células do sistema fagocítico mononuclear do homem. Cerca de 90% dos casos são fatais se não houver tratamento. A infecção ocorre quando o homem é picado pelo flebotomíneo contaminado com o protozoário *Leishmania (L.) chagasi*. A urbanização do vetor causou expansão da doença antes restrita à zona rural. Atualmente a leishmaniose visceral americana é um problema de saúde pública em muitas cidades do Brasil. **Objetivo** – Realizar descrição epidemiológica da leishmaniose visceral americana no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil, no período de 2001 a 2006. **Método** – Os dados foram extraídos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN disponíveis na internet e as variáveis relativas ao tempo, lugar e pessoa foram confrontadas e analisadas. **Resultados** – A leishmaniose visceral americana está em expansão na cidade de Campo Grande, com notificações em todos os meses do ano a partir de 2002. O sexo masculino contribuiu com 64% dos casos. O agravo acometeu todas as faixas etárias, mas as maiores incidências foram em crianças menores de 1 ano (281/100.000 habitantes), crianças entre 1 e 4 anos (255/100.000 habitantes) e idosos entre 70 e 79 anos (179/100.000 habitantes). As demais faixas etárias apresentaram incidências superiores a 40 casos/100.000 habitantes. O coeficiente geral de mortalidade foi 8% e o sexo masculino contribuiu com 75% dos óbitos. Os idosos apresentaram coeficientes de mortalidade entre 12% e 50%. A coinfeção *Leishmania/HIV* representou 5% do total de casos de leishmaniose visceral. Pessoas entre 20 e 49 anos contribuíram com 81% dos casos de coinfeção e o sexo masculino representou 78% dos casos. O coeficiente de mortalidade por coinfeção foi de 15%. **Conclusões** – Em Campo Grande, a leishmaniose visceral apresentou caráter urbano e evidente expansão. A doença acometeu todas as idades, mas as pessoas do sexo masculino, menores de 4 anos e os idosos apresentaram maior risco. A mortalidade acometeu mais o sexo masculino e os idosos. A proporção de casos de coinfeção *Leishmania/HIV* foi pequena. O sexo masculino mostrou ser mais vulnerável e as faixas etárias mais acometidas pela coinfeção *Leishmania/HIV* coincidem com as faixas etárias mais acometidas pela AIDS.

**Descritores:** Leishmaniose Visceral Americana; Epidemiologia; Coinfeção *Leishmania/HIV*.

## ABSTRACT

**Introduction** – American visceral leishmaniasis is an infection disease that causes disorders in human's mononuclear phagocyte cell's system. If untreated, the visceral leishmaniasis has around 90% death rate. The infection is caused by the bite of the contaminated sandfly with protozoa *Leishmania (L.) chagasi*. The sandfly spread into the cities, which led to the disease's growth that was restricted to rural areas. Nowadays, the American visceral leishmaniasis has become a public health problem in many Brazilian towns. **Objective** – Achieve an epidemiological description of American visceral leishmaniasis in Campo Grande town, state of Mato Grosso do Sul, Brazil from 2001 to 2006. **Methods** – The database was extracted from SINAN – Information System of Notification Diseases - Ministry of Health available on the internet. The time, place and person variables were confronted and analyzed. **Results** – The American visceral leishmaniasis spread in Campo Grande town with notifications in all months of the years since 2002. Male was more affected than female with 64% of all cases. The major incidences were in children under 1 year old (281/100,000), children between 1-4 years old (255/100,000) and the elderly between 70-79 years old (179/100,000). The other age groups had incidence major than 40/100,000. The death rate was 8% and the male was more affected than female with 75% of all deaths. The elderly people shown death rates between 12% and 50%. The *Leishmania*/HIV co-infection cases were responsible for 5% of all cases of American visceral leishmaniasis. The people between 20-49 years old were responsible for 81% of all cases of co-infection and males contributed with 78% of all cases. The mortality rate was 15%. **Conclusions** – The American visceral leishmaniasis is expanding in Campo Grande and it has become an urban disease, occurring in all ages, but in larger risk scale on male gender, under 4 years old and the elderly. The *Leishmania*/HIV co-infection rate found was small, although males were more vulnerable and the age groups more affected by co-infection coincides with the AIDS age risk group.

**Descriptors:** American Visceral Leishmaniasis; Epidemiology; *Leishmania*/HIV co-infection.

## ÍNDICE

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
1.1 LEISHMANIOSES: ASPECTOS GERAIS.....	12
1.2 LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA: ASPECTOS GERAIS.....	17
1.3 FISIOPATOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCEAL AMERICANA.....	20
1.3.1 Alterações no Sistema Imunológico.....	23
1.3.2 Diagnóstico, Tratamento e Critérios de Cura.....	26
1.3.3 Casos Atípicos.....	30
1.3.4 Coinfecção <i>Leishmania</i> /HIV.....	32
1.4 OS VETORES DA <i>Leishmania (L.) chagasi</i> .....	35
1.5 RESERVATÓRIOS.....	40
1.6 CONTROLE DA DOENÇA.....	42
1.7 EPIDEMIOLOGIA E URBANIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA NO BRASIL.....	45
1.7.1 A Leishmaniose Visceral Americana em Campo Grande.....	52
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>55</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	55
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	55
<b>3 MATERIAL E MÉTODO.....</b>	<b>56</b>
3.1 CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO.....	56
3.2 FONTES DE DADOS.....	57
3.3 ANÁLISE DOS DADOS.....	58
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>61</b>
4.1 INFORMAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS GERAIS E INDICADORES DE ASSISTÊNCIA.....	61

<b>4.2 INFORMAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS REFERENTES À PESSOA.....</b>	<b>66</b>
<b>4.2.1 Informações sobre os casos.....</b>	<b>66</b>
<b>4.2.2 Informações sobre os óbitos.....</b>	<b>70</b>
<b>4.2.3 Informações sobre a coinfeção <i>Leishmania</i>/HIV.....</b>	<b>72</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>76</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>85</b>
<b>7 RECOMENDAÇÕES.....</b>	<b>87</b>
<b>8 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>89</b>

## LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

Quadro 1 – Principais espécies de leishmânias, locais de ocorrência e manifestações clínicas.....	16
Tabela 1 – Número de casos de leishmaniose visceral notificados segundo ano e região de residência. Brasil, 2001 a 2006.....	18
Tabela 2 – Número de casos de leishmaniose visceral notificados segundo ano zona de residência. Brasil, 2001 a 2006.....	19
Tabela 3 – Número de casos de leishmaniose visceral notificados segundo ano e Estado da federação de residência. Brasil, 2001 a 2006.....	48
Tabela 4 – Coeficiente de incidência de leishmaniose visceral (por 100.000 habitantes) segundo ano e capitais dos Estados da federação. Brasil, 2001 a 2006.....	51
Figura 1 – Número de internações hospitalares SUS por leishmaniose visceral, segundo ano e município de residência. Campo Grande, MS, 1998 a 2007.....	53
Figura 2 – Número de casos de leishmaniose visceral notificados segundo ano e município de residência. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	61
Figura 3 – Número de casos de leishmaniose visceral segundo mês de notificação e município de residência. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	62
Figura 4 – Coeficiente de incidência de leishmaniose visceral (por 100.000 habitantes) segundo ano e município de residência. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	63
Figura 5 - Proporção (%) de casos de leishmaniose visceral segundo zona de residência. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	64
Figura 6 – Número de casos de leishmaniose visceral segundo ano e diagnóstico IFI. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	64
Tabela 5 – Resultado do exames IFI para leishmaniose visceral segundo ano de diagnóstico. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	65
Figura 7 – Número de casos de leishmaniose visceral segundo ano e diagnóstico parasitológico. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	65
Tabela 6 – Resultado do exame parasitológico para leishmaniose visceral segundo ano de diagnóstico. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	66

Figura 8 – Proporção (%) de casos de leishmaniose visceral segundo ano e sexo. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	66
Figura 9 – Coeficiente de incidência de leishmaniose visceral (por 100.000 habitantes), segundo ano e sexo. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	67
Figura 10 – Número de casos de leishmaniose visceral segundo sexo e faixa etária. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	68
Figura 11 – Coeficiente de incidência de leishmaniose visceral (por 100.000 habitantes) segundo faixa etária. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	69
Figura 12 – Proporção (%) de casos de leishmaniose visceral notificados em menores de 5 anos e maiores de 60 anos e demais faixas etárias. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	70
Figura 13 – Coeficiente de letalidade (%) por leishmaniose visceral segundo ano de ocorrência. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	70
Figura 14 – Coeficiente de letalidade (%) por leishmaniose visceral segundo faixa etária e sexo. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	71
Tabela 7 – Número de casos de leishmaniose visceral segundo ano e tipo de evolução do caso. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.....	72
Figura 15 – Número de casos de leishmaniose visceral e de coinfeção <i>Leishmania</i> /HIV segundo ano de notificação. Campo Grande, 2001 a 2006.....	73
Figura 16 – Número de casos de coinfeção <i>Leishmania</i> /HIV a AIDS notificados segundo faixa etária. Campo Grande, MS, 2002 a 2006.....	73
Figura 17 – Proporção (%) de casos de coinfeção <i>Leishmania</i> /HIV e casos de AIDS notificados segundo sexo. Campo Grande, MS, 2002 a 2006.....	74

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 LEISHMANIOSES: ASPECTOS GERAIS

Leishmanioses são doenças parasitárias causadas por cerca de 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania* (GRIMALDI JR e TESH, 1993; MARZOCHI e MARZOCHI 1994; ASHFORD, 2001; REY, 2002; MS, 2007) que pertencem à mesma família do protozoário que causa a doença de Chagas: a família Trypanosomatidae (REY, 2002; MS, 2007). Estes protozoários são transmitidos ao homem por meio da picada de dípteros fêmeas da família Psychodidae, chamados flebotomíneos. O gênero *Lutzomyia* ocorre nas Américas e o gênero *Phlebotomus* no Velho Mundo (ASHFORD, 2001; REY, 2002).

Estas doenças são endêmicas em 88 países de clima tropical e subtropical (ASHFORD, 2001; MARKELL *et al.*, 2003; WHO, 2005). Estima-se que ocorram mais de dois milhões de casos anualmente em todo o mundo, mas a notificação é compulsória em apenas 32 países (WHO, 2005). As leishmanioses são comuns na África, Américas, Ásia, Europa Mediterrânea e Oriente Médio (MICHALICK e GENARO, 2005), sendo basicamente doenças associadas à pobreza e que acometem todas as faixas etárias (WHO, 2005). Com o surgimento da AIDS, as leishmanioses ganharam maior importância devido à maior suscetibilidade destes pacientes (COSTA e VIEIRA, 2001; MCKERROW, 2004; MICHALICK e GENARO, 2005; WHO, 2005). Atualmente, a Organização Mundial de Saúde considera as leishmanioses endemias emergentes, negligenciadas e sem controle no mundo, juntamente com a dengue e a tripanossomíase africana (WHO, 2005).

É possível classificar as leishmanioses em duas categorias clínicas principais: leishmaniose tegumentar e leishmaniose visceral. As manifestações clínicas dependem da resposta imunológica do hospedeiro e da espécie de *Leishmania* (MCKERROW, 2004).

A leishmaniose tegumentar manifesta-se sob as formas cutânea, mucosa e cutâneo-difusa ou anérgica (FUNASA, 1994; MCKERROW, 2004; MS, 2007).

A leishmaniose tegumentar do tipo cutânea, em geral, é benigna e causa ferida única na pele que produz um processo inflamatório local e muitas vezes infecciosa. É comum encontrar esta ferida no rosto, braços e pernas. Essa lesão única corresponde ao local da picada do flebotomíneo (FUNASA, 1994; MS, 2007). As espécies que causam a leishmaniose tegumentar do tipo cutânea são: *Leishmania (L.) tropica* e *Leishmania (L.) major* no Velho Mundo. Nas Américas, as espécies mais importantes são: *Leishmania (L.) mexicana*, *Leishmania (L.) amazonensis*, *Leishmania (L.) venezuelensis*, *Leishmania (L.) braziliensis*, *Leishmania (V.) peruviana*, *Leishmania (V.) guayanensis*, *Leishmania (V.) panamensis*, *Leishmania (V.) shawi*, *Leishmania (V.) lainsoni*, *Leishmania (V.) naiffi* e *Leishmania (V.) lindenberg* (GRIMALDI JR et al., 1989, MARZOCHI e MARZOCHI, 1994; ASHFORD, 2001; REY, 2002; MS, 2007)

A leishmaniose tegumentar do tipo mucosa também causa ferida única na pele, mas em seguida evolui para lesões desfigurantes com destruição da cartilagem do nariz e da faringe (SAMPAIO et al., 1997). Embora o vetor tenha picado a pele, os protozoários em vez de permanecerem nesta região, migram para o tecido mucoso causando inflamação intensa (McKERROW, 2004; MS 2007) que evolui para lesões erosivas (FUNASA, 1994; SAMPAIO et al., 1997; McKERROW, 2004). No Velho Mundo, a espécie de leishmânia que causa a leishmaniose tegumentar do tipo mucosa é *Leishmania (L.) tropica* e nas Américas as principais espécies são *Leishmania (V.) braziliensis* e mais raramente a *Leishmania (V.) guaynensis* e a *Leishmania (V.) panamensis* (GRIMALDI JR et al., 1989; GRIMALDI JR e TESH, 1993; MARZOCHI e MARZOCHI, 1994; ASHFORD, 2001; REY, 2002; MS, 2007)

A leishmaniose tegumentar do tipo cutâneo-difusa ou anérgica provoca múltiplas lesões disseminadas na pele (FUNASA, 1994; MS, 2007). Nesse caso, a imunidade do hospedeiro é ineficiente e este é um dos motivos para a disseminação das lesões (McKERROW, 2004). A espécie de leishmânia que causa a leishmaniose tegumentar do tipo cutâneo-difusa no Velho Mundo é a *Leishmania (L.) aethiopica* e no Novo Mundo são *Leishmania (L.) mexicana*, *Leishmania (L.)*

*amazonensis* e a *Leishmania (L.) pifanoi* (GRIMALDI JR *et al.*, 1989; GRIMALDI JR e TESH, 1993; MARZOCHI e MARZOCHI, 1994; ASHFORD, 2001; REY, 2002; MS, 2007).

A leishmaniose visceral ou calazar é uma doença sistêmica e a mais grave das manifestações clínicas. Ocorre intenso parasitismo das células do sistema fagocítico mononuclear, principalmente macrófagos (McKERROW, 2004; MICHALICK e GENARO, 2005). Por este motivo, os órgãos ricos em macrófagos sofrem hipertrofia e hiperplasia, especialmente baço e fígado onde é possível encontrar grande quantidade de macrófagos infectados (BADARÓ e DUARTE, 1996; ALENCAR *et al.*, 2001; MARKELL *et al.*, 2003; URBANO *et al.*, 2003; MICHALICK e GENARO, 2005). Ocorrem alterações na medula óssea com a infiltração dos macrófagos carregados de protozoários, reduzindo a vida média das hemáceas, causando anemia e outras alterações hematológicas que prejudicam a coagulação do sangue. O resultado é anemia (diminuição do número de hemáceas), leucopenia (redução do número de leucócitos) e plaquetopenia (redução do número de plaquetas) (ALENCAR *et al.*, 2001). A leishmaniose visceral causada pelo protozoário *Leishmania (L.) infantum* tem ocasionado aumento do número de casos de leishmaniose visceral em pessoas portadoras do vírus HIV nos países na Europa Mediterrânea (ROSENTHAL *et al.*, 1996; MARKELL *et al.*, 2003; MICHALICK e GENARO, 2005).

Cerca de 90% dos casos de leishmaniose visceral americana são fatais se a pessoa não receber tratamento medicamentoso (ALENCAR *et al.*, 2001; URBANO *et al.*, 2003; MICHALICK e GENARO, 2005). A causa da morte geralmente é por septicemia, mas a desnutrição severa, causada por intenso catabolismo, nos estágios mais avançados, também contribui para a morte. Uma pessoa com leishmaniose visceral em estado avançado mostra-se apática, desnutrida e com abdome distendido (BADARÓ e DUARTE, 1996; ALENCAR *et al.*, 2001; REY, 2002; MICHALICK e GENARO, 2005). No Velho Mundo, as espécies de leishmânias que causam a leishmaniose do tipo visceral são *Leishmania (L.) donovani* e *Leishmania (L.) infantum*. A espécie *Leishmania (L.) donovani*, causa um tipo de leishmaniose visceral que após a cura volta a se manifestar sob a forma de leishmaniose dérmica

pós-calazar na Índia (ASHFORD, 2001). Nas Américas, existe apenas uma espécie de leishmânia que causa a leishmaniose do tipo visceral: a *Leishmania (L.) chagasi*.

Não há consenso quanto à denominação *Leishmania (L.) chagasi*. É comum encontrar na literatura especializada que o agente causal do calazar nas Américas é o protozoário *Leishmania (L.) infantum* e muitos consideram *Leishmania (L.) infantum* e *Leishmania (L.) chagasi* o mesmo organismo (GRIMALDI JR e TESH, 1993; BADARÓ e DUARTE, 1996; ASHFORD, 2001; ALENCAR *et al.*, 2001). Outras vezes é possível encontrar na literatura as denominações *Leishmania (L.) infantum chagasi* (RANGEL, 2006) e *Leishmania donovani chagasi* (GRIMALDI JR *et al.*, 1989).

Alguns estudos enzimáticos identificaram pequenas diferenças entre *Leishmania (L.) infantum* e *Leishmania (L.) chagasi* (GRIMALDI JR e TESH, 1993; LAINSON e RANGEL, 2003). No futuro, técnicas mais apuradas de identificação por DNA poderão esclarecer esta divergência.

O quadro 1 a seguir apresenta as principais espécies de leishmânias no mundo que causam doença em humanos, os locais de ocorrência e as manifestações clínicas.

**Quadro 1** – Principais espécies de leishmânias, locais de ocorrência e manifestações clínicas.

Espécie de leishmânia	Local de ocorrência	Manifestação clínica
<i>L.(L.) major</i>	África, Ásia e Arábia	Cutânea
<i>L.(L.) venezuelensis</i>	Venezuela	Cutânea
<i>L.(V.) peruviana</i>	Andes	Cutânea
<i>L.(V.) shawi</i>	Brasil – Amazônia	Cutânea
<i>L.(V.) lainsoni</i>	Brasil – Amazônia	Cutânea
<i>L.(V.) naiffi</i>	Brasil – Amazônia	Cutânea
<i>L.(V.) lindenberg</i>	Brasil – Amazônia	Cutânea
<i>L.(L.) aethiopica</i>	Etiópia e Quênia	Cutâneo-difusa
<i>L.(L.) pifanoi</i>	Venezuela	Cutâneo-difusa
<i>L.(L.) mexicana</i>	América Central, do Sul e Estados Unidos	Cutânea e cutâneo-difusa
<i>L.(L.) amazonensis</i>	América do Sul	Cutânea e cutâneo-difusa
<i>L.(V.) braziliensis</i>	América Central e do Sul	Cutânea e mucosa
<i>L.(L.) tropica</i>	Ásia	Cutânea e mucosa
<i>L.(V.) guayanensis</i>	Brasil – Amazônia	Cutânea e mucosa (raro)
<i>L.(V.) panamensis</i>	América Central	Cutânea e mucosa (raro)
<i>L.(L.) infantum</i>	Europa Mediterrânea e Norte da África	Visceral
<i>L.(L.) chagasi</i>	América	Visceral
<i>L.(L.) donovani</i>	Sudão, Etiópia, Bangladesh, Nepal e Índia	Visceral e dérmica pós-calazar

Fontes: Grimaldi Jr, *et al.*, 1989; Grimaldi Jr e Tesh, 1993; Marzochi e Marzochi, 1994; Ashford, 2001, segundo Cobert e Hill (1980); Rey, 2002; MS, 2007

V= sub-gênero *Viannia* e L= sub-gênero *Leishmania*

Os protozoários do sub-gênero *Viannia* se desenvolvem na parte posterior do intestino do inseto vetor. Os protozoários do sub-gênero *Leishmania* se desenvolvem na porção média do intestino do inseto vetor. Outra maneira de diferenciar estes sub-gêneros é pela presença da enzima aconitase presente nos organismos do sub-gênero *Viannia* (MARKELL *et al.*, 2003).

O Brasil é um local peculiar, pois grande parte das espécies de leishmânias patogênicas ocorre no país como pôde ser visualizado no quadro 1.

Considerando a gravidade das manifestações clínicas e devido à importância epidemiológica atual, esse trabalho tratará apenas da forma mais grave da doença: a leishmaniose visceral americana.

## 1.2 LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA: ASPECTOS GERAIS

A leishmaniose visceral americana é considerada uma zoonose de animais silvestres (REY, 2002; MS, 2003). O ciclo de transmissão envolve o inseto vetor contaminado com os protozoários e os animais da mata como raposas (*Lycalopex vetulus* e *Cerdocyon thous*) e gambás (*Didelphis albiventris*) (SHERLOCK, 1996; ASHFORD, 2001; MS, 2003).

O homem é um hospedeiro acidental quando entra na mata e adquire o parasito quando é picado pelo inseto vetor contaminado (LAINSON e RANGEL, 2003; MARKELL *et al.*, 2003; MS, 2003). Quando o homem é envolvido neste ciclo, a leishmaniose visceral americana não é mais caracterizada como zoonose, mas uma antroponose (MS, 2003; WHO, 2005).

O ciclo de transmissão no ambiente rural é o mais estudado e bem conhecido. O inseto vetor vive originalmente na mata e é atraído para os locais construídos pelo homem adaptando-se ao ambiente rural. Muros de concreto com pequenas rachaduras, cercados de madeira e locais de guarda de animais se transformam em abrigos destes dípteros. Além de abrigo, o inseto vetor fêmea busca repasto sanguíneo em cães, galinhas, porcos e também o homem (FORATTINI, 1973). Participam também deste ciclo de transmissão os animais silvestres sinantrópicos – aqueles que buscam refúgio e alimento ao redor das casas construídas nas proximidades das matas (FORATTINI, 1973; SHERLOCK, 1996; NEVES, 2006). Neste ambiente rural, o homem e o cão são acometidos e os animais silvestres exercem o elo entre o ciclo silvestre e o ciclo rural (GRIMALDI JR e TESH, 1993; MARZOCHI e

MARZOCHI, 1994; SHERLOCK, 1996; RANGEL, 2005; DANTAS-TORRES e BRANDÃO-FILHO, 2006).

No Brasil, a Região Nordeste parece ser especialmente propícia para o desenvolvimento do ciclo da leishmaniose visceral americana, pois esta é a principal localidade em número de casos, apesar de se encontrar as espécies de animais silvestres reservatórios e o inseto vetor em todo o Brasil (MARZOCHI e MARZOCHI, 1994; ASHFORD, 2001; RANGEL, 2005; ELKHOURY, 2006).

A tabela 1 a seguir apresenta o número de casos de leishmaniose visceral americana cadastrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, segundo a região de residência, no período 2001 a 2006.

**Tabela 1** – Número de casos de leishmaniose visceral notificados segundo ano e região de residência. Brasil, 2001 a 2006.

<b>ANO/ REGIÃO</b>	<b>Norte</b>	<b>Nordeste</b>	<b>Sudeste</b>	<b>Sul</b>	<b>Centro- Oeste</b>	<b>Região Ignorada</b>	<b>Total</b>
<b>2001</b>	350	2.101	263	3	132	10	<b>2.859</b>
<b>2002</b>	429	1.681	454	2	209	0	<b>2.775</b>
<b>2003</b>	474	2.066	567	2	234	1	<b>3.444</b>
<b>2004</b>	569	2.081	824	5	297	0	<b>3.776</b>
<b>2005</b>	692	2.134	718	3	303	0	<b>3.850</b>
<b>2006</b>	756	2.090	756	5	318	1	<b>3.926</b>
<b>Total</b>	<b>3.270</b>	<b>12.153</b>	<b>3.582</b>	<b>20</b>	<b>1.493</b>	<b>12</b>	<b>20.530</b>

Fonte: MS/SVS – SINAN(a)

É possível observar que a Região Nordeste é líder em notificações da doença no Brasil. No período 2001 a 2006, a Região foi responsável por 59% dos casos notificados no país. O segundo lugar em notificações é a Região Sudeste, com 17% do total de casos registrados no país. Em terceiro lugar está a Região Norte, com 16%, seguida pela Região Centro-Oeste com 7% do total de notificações neste período.

O ciclo urbano de transmissão é recente no Brasil e por isso mesmo pouco estudado e também pouco compreendido (COSTA e VIEIRA, 2001; GONTIJO e MELO, 2004; LINDOSO e GOTO, 2006). O ciclo urbano é semelhante ao rural, ou seja, inclui o inseto vetor, o reservatório canino e o homem (COSTA e VIEIRA, 2001; MS, 2003; GONTIJO e MELO, 2004; LINDOSO e GOTO, 2006; MESTRE e FONTES, 2007). A transmissão urbana existe em decorrência da adaptação do flebotomíneo ao ambiente urbano.

A notificação de casos urbanos de leishmaniose visceral ocorre desde a década de 1980, principalmente em capitais do Nordeste: Teresina, Natal e São Luis. No início do século XXI, houve expansão para cidades onde nunca havia sido registrada a ocorrência de casos (MARZOCHI e MARZOCHI, 1994; COSTA e VIEIRA, 2001; GONTIJO e MELO, 2004; LINDOSO e GOTO, 2006), principalmente em periferias onde a estrutura sanitária é deficiente (OPS, 2006).

Atualmente, os casos urbanos de leishmaniose visceral americana no Brasil superam os casos ocorridos em áreas rurais conforme dados obtidos no SINAN que podem ser observados na tabela 2 a seguir.

**Tabela 2** – Número de casos de leishmaniose visceral notificados segundo ano e zona de residência. Brasil, 2001 a 2006.

Zona de residência/Ano	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Urbana	1.614	1.840	2.370	2.519	2.445	2.675	13.463
Rural	1.145	840	848	1.088	1.221	1.114	6.256
Ignorada	97	80	103	124	135	86	625
Urbana/Rural	3	15	23	45	49	51	186
<b>Total</b>	<b>2.859</b>	<b>2.775</b>	<b>3.344</b>	<b>3.776</b>	<b>3.850</b>	<b>3.926</b>	<b>20.530</b>

Fonte: MS/SVS – SINAN(b)

A tabela 2 mostra que além da predominância de casos em áreas urbanas, também houve aumento do número de casos a cada ano. Em 2006 o número total de casos de leishmaniose visceral cresceu 37% em relação a 2001 e os casos

ocorridos em área urbana corresponderam a 66% dos casos notificados no Brasil no mesmo período.

Atualmente, a leishmaniose visceral americana é um desafio no campo da saúde pública, principalmente nas cidades (COSTA e VIEIRA, 2001; GONTIJO e MELO, 2004; MELO, 2004; WHO, 2005; OPS, 2006).

Existem estratégias de controle definidas em um Programa Nacional, mas estas não estão sendo muito eficazes para conter o avanço da doença nas cidades, principalmente em áreas mais empobrecidas (GONTIJO e MELO, 2004). A urbanização quase nunca é planejada e nos locais onde há pouca infraestrutura médico-sanitária a vulnerabilidade das pessoas é ainda maior (WHO, 2005; OPS, 2006).

### 1.3 FISIOPATOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA

O protozoário *Leishmania (L.) chagasi* é o agente etiológico da leishmaniose visceral nas Américas (CHAGAS *et al.*, 1937; ASHFORD, 2001; MS, 2003; URBANO *et al.*, 2003; MICHALICK e GENARO, 2005).

A *Leishmania (L.) chagasi* é um organismo classificado como heteróximo e este deve, necessariamente, passar por dois ou mais hospedeiros para completar seu ciclo de vida (REY, 2002). Uma forma chamada amastigota habita e reproduz-se por divisão binária no interior de células especiais do sistema de defesa do hospedeiro vertebrado: os macrófagos (REY, 2002; URBANO *et al.*, 2003). Ao microscópio é possível visualizar que as formas amastigotas estão dentro dos macrófagos, são ovóides e medem de 1,5 a 6  $\mu$  de diâmetro. Após várias divisões binárias ocorre o rompimento do macrófago, liberando grande quantidade de novas amastigotas que

são fagocitadas por outros macrófagos, perpetuando o ciclo no hospedeiro vertebrado (MICHALICK, 2005).

A outra forma, chamada promastigota, habita o interior do tubo digestivo do inseto vetor (ALENCAR *et al.*, 2001). As promastigotas passam, em aproximadamente 3-5 dias, por três fases no tubo digestivo do inseto: (i) promastigotas curtas; (ii) promastigotas arredondadas e (iii) promastigotas metacíclicas que são infectantes, alongadas, medem de 10 a 15  $\mu$  e possuem um flagelo móvel (MICHALICK, 2005). Estas formas também se multiplicam por divisão binária, produzindo grande quantidade de novos protozoários, causando bloqueio do aparelho bucal do inseto que, quando pica o homem ou outro mamífero, regurgita o sangue e inocula estas formas que se transformam em amastigotas e desta forma o ciclo se inicia no hospedeiro vertebrado (GRIMALDI JR e TESH, 1993; BADARÓ e DUARTE, 1996; MICHALICK, 2005).

A leishmaniose visceral americana manifesta-se clinicamente no homem quando os macrófagos são incapazes de destruir as formas amastigotas do protozoário (McKERROW, 2004). Desta forma, os órgãos que possuem grande quantidade de macrófagos como baço, fígado e medula óssea são particularmente afetados pelo parasitismo, caracterizando uma doença crônica e sistêmica. O parasitismo nos macrófagos causa reações do organismo na tentativa de vencer a infecção. Anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipergamaglobulinemia, intenso catabolismo e acentuada hepatoesplenomegalia debilitam a pessoa que pode morrer por desnutrição grave e septicemia (ALENCAR *et al.*, 2001; REY, 2002; MICHALICK e GENARO, 2005).

O período de incubação ou doença pré-clínica pode variar de duas semanas até 18 meses (MARKELL *et al.*, 2003). Outros autores verificaram que a incubação pode ser de dez dias a nove anos, mas na maioria dos casos é de três a seis meses (ALENCAR *et al.*, 2001) ou de dois a oito meses (BADARÓ e DUARTE, 1996). As

formas clínicas são divididas em três categorias: assintomática, período de início e período de estado.

Na forma assintomática, a pessoa não apresenta sinais e sintomas da doença, ou seja, ela é inaparente e não evolui para a forma clínica propriamente dita. De maneira geral, este período é chamado de fase sub-clínica (BADARÓ e DUARTE, 1996).

O período de início é quando os sintomas da leishmaniose visceral se confundem com outras doenças. Febre, diarreia, discreto aumento do baço e cansaço são comuns (ALENCAR *et al.*, 2001).

A fase seguinte é chamada período de estado e é neste momento que a maioria das pessoas busca tratamento médico. A partir daí os sinais e sintomas são bem característicos: febre, aumento do baço, aumento do fígado, anemia, hiperprodução de imunoglobulinas, perda de peso acentuada, edema em membros inferiores e abdome distendido em razão do crescimento exagerado do baço e fígado (hepatoesplenomegalia) (MICHALICK e GENARO, 2005).

O período final é semelhante ao período de estado, mas neste momento a pessoa está muito debilitada e há exacerbação dos sintomas. O doente pode morrer mesmo sob tratamento e as principais causas de morte nesta fase são broncopneumonia, septicemia, insuficiência cardíaca e hemorragias de difícil controle (ALENCAR *et al.*, 2001).

### **1.3.1 Alterações no Sistema Imunológico**

As manifestações clínicas da leishmaniose visceral americana e das outras leishmanioses dependem, em grande parte, das condições imunológicas do

hospedeiro (BADARÓ e DUARTE, 1996; McKERROW, 2004). Para compreender melhor porque as formas da leishmaniose visceral variam desde as sub-clínicas passando por manifestações moderadas até formas graves que levam à morte (MICHALICK e GENARO, 2005) é preciso discorrer um pouco sobre as reações imunológicas que o organismo desenvolve para combater a infecção pela *Leishmania (L.) chagasi* e as estratégias de escape do parasito no sistema imunológico do hospedeiro.

O sistema imunológico possui algumas células de defesa que conferem especial proteção contra certos parasitos e estas células são as mais importantes para se compreender o mecanismo de infecção que acontece nas doenças parasitárias, que inclui a infecção causada pela *Leishmania (L.) chagasi* (McKERROW, 2004).

As células de defesa do sistema fagocítico mononuclear compreendem basicamente os monócitos do sangue e os macrófagos (REY, 2002). Quando os protozoários entram na circulação sanguínea do hospedeiro eles são conduzidos até a circulação do fígado, baço, pulmões e tecidos linfóides. Nestes locais, os parasitos encontram os macrófagos que capturam estes protozoários e iniciam um processo de “digestão”, utilizando enzimas ácidas para destruir o organismo invasor (MICHALICK e GENARO, 2005).

Além do trabalho de fagocitose do macrófago, existem substâncias que são liberadas quando o protozoário invade o tecido do hospedeiro. A simples entrada do parasito desencadeia a produção de substâncias inflamatórias como histamina e cininas que além de atrair macrófagos, linfócitos, eosinófilos e mastócitos também reagem isolando ou destruindo o invasor. O processo inflamatório desencadeado pela entrada do protozoário também causa a ativação do sistema complemento que são proteínas do plasma que facilitam a liberação de outras enzimas que aderem ao parasito, ajudando no trabalho de fagocitose feito pelos macrófagos (RANG *et al.*, 2001).

Mas o protozoário encontrou estratégias de reprodução dentro do organismo vertebrado. A *Leishmania (L.) chagasi*, inusitadamente, se oculta exatamente no interior de certo tipo de célula de defesa do homem: o macrófago (RANG *et al.*, 2001; McKERROW, 2004) utilizando alguns mecanismos interessantes.

O protozoário *Leishmania (L.) chagasi* possui duas importantes moléculas de superfície: a LPG – lipofosfoglicano que protege o parasito contra as enzimas proteolíticas do macrófago e a protease gp63 que é uma glicoprotéina que facilita a entrada do protozoário no macrófago. Quando o macrófago fagocita a forma amastigota da *Leishmania (L.) chagasi* há produção de óxido nítrico que é lesivo para o parasito. Antes, o protozoário libera a enzima fosfatase ácida que bloqueia o metabolismo oxidativo do macrófago (MICHALIK e GENARO, 2005). Além disso, a saliva do inseto vetor possui um potente vasodilatador chamado maxadilam que, em experimentos com ratos, parece ter a propriedade de diminuir a atividade do macrófago (SOARES *et al.*, 1998).

A forma amastigota do parasito sintetiza a enzima fosfatase ácida que lhe confere a capacidade de se multiplicar no meio ácido existente no interior do macrófago, produzindo grande quantidade de amastigotas-filhas que rompem a membrana celular do macrófago, liberam novos protozoários que contaminam outros macrófagos, perpetuando a infecção (BADARÓ e DUARTE, 1996; ALENCAR *et al.*, 2001; REY, 2002). Estas estratégias caracterizam um parasitismo bem sucedido (McKERROW, 2004)

Mesmo vencendo esta etapa contra o sistema imunológico, o organismo, na tentativa de vencer o parasitismo, possui outras células de defesa mais sofisticadas chamadas linfócitos (RANG *et al.*, 2001).

Os linfócitos B são células de defesa que possuem proteínas incrustadas em sua membrana que, ao se ligarem com os parasitos, começam a se reproduzir em grande quantidade e em seguida se transformam em plasmócitos que têm a capacidade de produzir anticorpos chamados imunoglobulinas (RANG *et al.*, 2001) principalmente os subtipos G e M (MELO, 2004).

Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> reconhecem o protozoário como organismo invasor e passam a se dividir em duas classes de células: Th1 e Th2. As células tipo Th1 produzem interferon gama. As células do tipo Th2 produzem interleucina 10. A interleucina 10 estimula a produção de mais células B que por sua vez produzem imunoglobulinas (HOLADAY, 2000; RANG *et al.*, 2001). Além disso, a interleucina 10 inibe o fator de ativação dos macrófagos (HOLADAY, 2000).

As imunoglobulinas agem apenas no plasma, ou seja, no extracelular e por isso não conseguem alcançar o parasito que está no interior do macrófago (RANG *et al.*, 2001).

Os indivíduos que conseguem vencer a doença produzem maior quantidade de células tipo Th1. As células Th1 produzem vários metabólitos e o interferon gama que é eficaz e vence o parasito. Por outro lado, os indivíduos que adoecem produzem mais células do tipo Th2 que estimulam a reprodução de células B que por sua vez produzem imunoglobulinas incapazes de entrar no macrófago e vencer o parasito (RANG *et al.*, 2001).

A imunopatologia da leishmaniose visceral americana causa respostas complexas. As características mais importantes são: parasitismo intenso de macrófagos, ativação maciça de linfócitos B que por sua vez produzem grande quantidade de imunoglobulinas G e M (hipergamaglobulinemia), ativação de linfócitos T CD4<sup>+</sup> do subtipo Th1 que produzem interferon gama que é eficaz para combater o protozoário. A falha do sistema imune e conseqüentemente desenvolvimento da doença consiste exatamente na deficiência de produção de células T CD4<sup>+</sup> do subtipo Th1, mas sim Th2 que não produzem interferon gama (RANG *et al.*, 2001; McKERROW, 2004).

O ideal é o equilíbrio na produção de células Th1 e Th2, mas no caso de algumas patologias como a leishmaniose visceral este desequilíbrio é responsável pelo adoecimento da pessoa (RANG *et al.*, 2001). Em pacientes imunodeprimidos, utiliza-se interferon gama recombinante para o tratamento da leishmaniose visceral americana (McKERROW, 2004).

A hipergamaglobulinemia (exagerada produção de imunoglobulinas) ou imunidade humoral está sempre presente na leishmaniose visceral e tem pouca eficácia para combater o parasito. Nas complexas respostas imunológicas frente ao protozoário invasor, a hiperprodução de imunoglobulinas faz com que praticamente não exista imunidade celular (produção de linfócitos) e esta reação imunológica facilita a reprodução incontrolada do parasito dentro das próprias células de defesa do hospedeiro (BADARÓ e DUARTE, 1996; ALENCAR *et al.*, 2001; McKERROW, 2004; MELO, 2004).

### **1.3.2 Diagnóstico, Tratamento e Critérios de Cura**

Para realizar o diagnóstico de leishmaniose visceral americana é preciso utilizar três critérios: clínico, epidemiológico e laboratorial (BADARÓ e DUARTE, 1996; MS, 2003). O critério clínico baseia-se no diagnóstico médico que inclui o exame físico associado aos sinais e sintomas do paciente (ALENCAR *et al.*, 2001; REY, 2002). O critério epidemiológico é suspeitar de casos de febre irregular e persistente e hepatoesplenomegalia em pessoas de áreas endêmicas (BADARÓ e DUARTE, 1996; MS, 2003) com especial atenção para as pessoas portadoras do vírus HIV e transplantadas porque a leishmaniose visceral chega a ser oportunista em pacientes imunocomprometidos (BADARÓ e DUARTE, 1996; GONTIJO *et al.*, 2002; RABELO *et al.*, 2003; RAMOS-JUNIOR, 2004; MICHALICK e GENARO, 2005). O critério laboratorial do tipo parasitológico é a prova final de diagnóstico de leishmaniose visceral americana (DIETZE, 2006).

O critério laboratorial inclui, primeiramente, hemograma com resultado de hemoglobina inferior a 10g/dL, indicando anemia, plaquetas reduzidas em até 100.000 (plaquetopenia), leucócitos abaixo de 2.000 células/mm<sup>3</sup> (leucopenia) e aumento considerável de imunoglobulinas (hipergamaglobulinemia) (BADARÓ e DUARTE, 1996; ALENCAR *et al.*, 2001).

O exame laboratorial também inclui pesquisa de anticorpos ou exame sorológico, indicando grande quantidade de anticorpos anti-*Leishmania* (hipergamaglobulinemia). Este exame é feito por meio de uma técnica chamada reação de imunofluorescência indireta – IFI e do ensaio imunoenzimático - ELISA (REY, 2002; MS, 2003; MICHALICK e GENARO, 2005). O resultado da IFI é expresso em diluições que são positivas quando maiores que 1:80. Observando um quadro clínico compatível com leishmaniose visceral em pessoas que vivem em áreas endêmicas e resultado da IFI com titulação 1:40, sugere-se que este exame seja repetido em 30 dias (MS, 2003). Podem ocorrer reações cruzadas com outras doenças como tuberculose, doença de Chagas e malária (BADARÓ e DUARTE, 1996; REY, 2002; MS, 2003; MCKERROW, 2004; MICHALICK e GENARO, 2005; DIETZE, 2006). O teste ELISA contendo o antígeno rK39 detecta anticorpos específicos anti-*Leishmania* (BADARÓ e DUARTE, 1996; MS, 2003; DIETZE, 2006), mas pode mostrar resultado negativo nas pessoas assintomáticas (BADARÓ e DUARTE, 1996).

Sem dúvida, o exame parasitológico é a prova definitiva porque mostra o parasito nos tecidos humanos (URBANO *et al.*, 2003; MS, 2003; MICHALICK e GENARO, 2005; DIETZE, 2006). Recomenda-se realizar aspirado de medula óssea do esterno ou da crista ilíaca. Pode-se também realizar aspirado de linfonodo ou baço. Porém, o aspirado esplênico (baço) deve ser realizado apenas por médico treinado e em hospital que tenha centro-cirúrgico e banco de sangue devido ao risco de sangramento e outras complicações (MS, 2005; DIETZE 2006).

Existem duas maneiras de se visualizar as formas amastigotas retiradas por aspirado. Primeiro, fixando o conteúdo aspirado em uma lâmina (MS, 2003; DIETZE, 2006). Segundo, é possível inocular este material aspirado em um meio de cultura com ágar e sangue de coelho, mantendo estas placas entre 24º e 26º C por quatro semanas (DIETZE, 2006). Inocular este material aspirado em peritônio de hamsters e aguardar entre um e três meses para ver se o animal desenvolve a doença é inviável, pois a demora para se obter o resultado torna esta prova diagnóstica impraticável na prática clínica (MICHALICK e GENARO, 2005).

A adesão ao tratamento medicamentoso da leishmaniose visceral americana é um desafio porque as formulações são injetáveis, o tempo de tratamento é prolongado e há necessidade de se monitorar os efeitos adversos causados pelos medicamentos.

O medicamento de primeira escolha é o antimoniato de N-metilglucamina. (Glucantime®). Outro medicamento utilizado no tratamento da leishmaniose visceral americana é o estibogluconato de sódio (Pentosan®). Os medicamentos são fornecidos pela rede pública por meio do Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral após a confirmação e notificação do caso (MS, 2003). O exato mecanismo de ação é pouco conhecido (BADARÓ e DUARTE, 1996).

A dosagem de Glucantime® recomendada é de 20mg/kg/dia administrada por meio de injeção intramuscular no glúteo ou por administração endovenosa lenta por 20 ou 40 dias consecutivos. O medicamento não é recomendado para gestantes e pessoas com mais de 50 anos de idade e deve ser observada a presença de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas aguda (MS, 2005; OPS, 2006).

Os efeitos adversos são mialgia, artralgia, cefaléia e anorexia (BADARÓ e DUARTE, 1996). O efeito mais grave é a arritmia cardíaca dose-dependente que desaparece com a interrupção do tratamento (BADARÓ e DUARTE, 1996; ALENCAR *et al.*, 2001; MS, 2003).

O medicamento de segunda escolha é a Anfotericina B um antibiótico antifúngico que destrói a membrana do parasito por meio da ligação com os ésteres de ergosterol (BADARÓ e DUARTE, 1996; RANG *et al.*, 2001; MS, 2003). A dosagem recomendada é de 1mg/kg/dia em dias alternados, durante 21 dias, em administração endovenosa lenta (entre três e oito horas) diluída em 10 ml de solução glicosada para cada miligrama do medicamento. Em crianças a dose recomendada é de 15 a 25mg/kg em dias alternados (BADARÓ e DUARTE, 1996 ALENCAR *et al.*, 2001; MS, 2003). A Anfotericina B é recomendada para gestantes e

peessoas que não melhoraram após o tratamento com o medicamento de primeira escolha (MS, 2003; OPS, 2006).

Os efeitos colaterais incluem flebite no local da injeção devido à toxicidade do medicamento, além de cefaléia, calafrios e dores musculares. Os efeitos mais graves são hipopotassemia e complicações renais caracterizadas por diminuição da filtração glomerular por vasoconstrição renal (MS, 2003).

Os inconvenientes em relação ao tratamento medicamentoso (efeitos colaterais e forma de administração) dificultam a adesão ao tratamento, facilitando o abandono do esquema completo. A consequência disso é um dos obstáculos para o controle mais efetivo da doença. Considerando isso, a Organização Mundial de Saúde firmou parceria com o governo da Índia para o desenvolvimento de um medicamento oral para o tratamento da leishmaniose visceral. A miltefosina já é utilizada na Índia e este é o primeiro medicamento oral para tratamento da doença. O tratamento é de 28 dias e os resultados são promissores (WHO, 2007).

Outro medicamento, a paromomicina, foi desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde em parceria com a Fundação One World Health. Esta droga já é utilizada na Índia e o tratamento é de 21 dias (WHO, 2007).

Segundo o Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral e evidências na prática médica, o critério de cura é clínico. Quando o paciente deixa de apresentar febre, quando inicia a involução do tamanho do baço e fígado, recupera peso, melhora o estado geral e o tratamento é concluído, o paciente é considerado curado. Estas melhoras clínicas podem ser observadas já nos primeiros dias após o início do tratamento medicamentoso (ALENCAR *et al.*, 2001). Quando o esquema de tratamento é concluído e o paciente apresenta visível melhora clínica, não há necessidade de se realizar exame parasitológico para confirmar a cura (MS, 2003). Nos pacientes com HIV há necessidade de exame parasitológico para se confirmar a cura (WHO, 2007).

### 1.3.3 Casos Atípicos

Considera-se caso atípico aquele cuja manifestação clínica não condiz com o agente etiológico. Por exemplo, caso de leishmaniose do tipo tegumentar causada pelo agente etiológico da leishmaniose visceral. Existem na literatura alguns relatos de casos atípicos que serão apresentados a seguir.

O primeiro relato de caso atípico de leishmaniose visceral foi publicado por BARRAL *et al.* em 1986. Os autores relatam caso de uma garota de dez anos de idade, proveniente da Bahia que apresentou febre, anemia e hepatoesplenomegalia. Foram detectadas amastigotas na medula óssea da criança. O agente isolado foi identificado como *Leishmania (L.) amazonensis*. Este protozoário é reconhecidamente o agente causal da leishmaniose tegumentar americana dos tipos cutânea e cutâneo-difusa, mas neste caso, o parasito não provocou lesão na pele, e sim manifestações clínicas compatíveis com a leishmaniose visceral americana. O baço e fígado, apesar de estarem com suas dimensões aumentadas, não estavam infectados pelo parasito. Após 13 dias de tratamento medicamentoso, a criança faleceu por septicemia e coagulação intravascular disseminada – complicações comuns nos casos avançados de leishmaniose visceral.

Em 1991, BARRAL *et al.* publicaram estudo feito com 114 pacientes baianos que apresentaram todas as formas clínicas de leishmaniose: cutânea, mucosa, cutâneo-difusa e visceral. Os autores pesquisaram as manifestações clínicas dos pacientes e em seguida procederam a análise dos parasitos. Os autores concluíram que o protozoário *Leishmania (L.) amazonensis* é capaz de produzir várias manifestações clínicas que incluem leishmaniose cutânea, leishmaniose mucosa e leishmaniose visceral. Dos 46 casos de leishmaniose visceral, 11 tiveram como agente causal a *Leishmania (L.) amazonensis* que é a espécie de protozoário que há muito tempo é conhecida por causar a leishmaniose tegumentar dos tipos cutânea e cutâneo-difusa.

HERNÁNDEZ *et al.* publicaram em 1993 um artigo sobre um caso que ocorreu na Venezuela de um paciente masculino de 43 anos de idade, portador do vírus HIV que apresentou manifestações clínicas típicas de leishmaniose visceral. Foi realizada punção de medula óssea e foram identificadas formas amastigotas de *Leishmania (V.) braziliensis* após técnica de análise taxonômica por DNA. Esta espécie de *Leishmania* é conhecida por ter tropismo por células da pele e algumas vezes por células das mucosas da nasofaringe, mas nunca por órgãos internos.

SAMPAIO *et al.* relatam, em 1997, o caso de paciente masculino de 33 anos de idade que apresentou mais de 50 lesões na pele e outras lesões infiltradas no septo nasal, *cavum* e faringe, além de hepatomegalia. A biópsia de pele revelou a presença de *Leishmania (V.) braziliensis*. Também foram encontrados parasitas no fígado, mas não foi possível identificar a espécie. Este relato de caso é importante porque demonstra que é possível a visceralização de *Leishmania (V.) braziliensis* que tradicionalmente invade a pele e raramente a mucosa.

Em 1999, BELLI *et al.* publicaram artigo sobre casos de leishmaniose cutânea em pacientes infectados por *Leishmania (L.) chagasi* na Nicarágua. Os autores mostraram que a *Leishmania (L.) chagasi* causava tanto a doença na pele como doença visceral.

SILVA, em 2002, publicou artigo sobre um caso ocorrido em Minas Gerais de uma criança de um ano e meio e infectada pelo vírus HIV que apresentou manifestações clínicas de leishmaniose visceral, com exuberante hepatoesplenomegalia, perda de peso e alterações hematológicas típicas. Após coleta de aspirado medular, foi realizada identificação de amastigotas de *Leishmania (V.) braziliensis* que classicamente causa a leishmaniose tegumentar cutânea e raras vezes leishmaniose mucosa.

GONTIJO *et al.* publicaram em 2002 o relato de um caso ocorrido em Minas Gerais com um paciente masculino de 32 anos de idade, que recebeu transplante renal e que manifestou sinais clínicos de leishmaniose visceral, leishmaniose cutânea e leishmaniose ocular causadas por *Leishmania (V.) braziliensis*.

ALEIXO *et al.* publicaram em 2006 um artigo sobre um caso ocorrido no Rio Grande do Norte com um menino de oito anos de idade que apresentou manifestações clínicas clássicas de leishmaniose visceral americana associadas à hepatite e adenopatia generalizada e após pesquisa foi confirmada a presença de *Leishmania (L.) amazonensis* em linfonodo que classicamente causa a leishmaniose tegumentar dos tipos cutânea e cutâneo-difusa.

Esses relatos de casos mostram os desafios no tratamento e controle da doença. A *Leishmania (L.) amazonensis* e a *Leishmania (L.) braziliensis* podem desencadear manifestações clínicas compatíveis com as manifestações causadas pela *Leishmania (L.) chagasi*. Chama atenção que alguns casos atípicos foram associados às pessoas com o sistema imune deficiente: transplantados e pessoas portadoras do vírus HIV. A urbanização da leishmaniose e a ruralização da AIDS, ou seja, a sobreposição destas doenças em um mesmo espaço geográfico é um desafio encontrado pelas autoridades de saúde.

#### **1.3.4 Coinfecção *Leishmania*/HIV**

Em 1980, médicos do Centro Médico da Universidade da Califórnia – UCLA notaram aumento no número de casos de infecções oportunistas raras causadas por *Pneumocystis carinii* e *Candida albicans* em homens jovens e saudáveis. Em 1981 o Center of Disease Control recebeu outros relatos de surtos deste mesmo tipo de pneumonia em pacientes com as mesmas características nas cidades de São Francisco e Nova Iorque. Mais tarde, a doença que atingiu estes homens recebeu o nome de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS (GREENBERG *et al.*, 2005).

Em 1983, Luc Montagnier e Max Gallo descreveram, pela primeira vez, a estrutura do vírus da imunodeficiência humana (ROSENTHAL e MORAES, 2003; CATORZE, 2005). As características pessoais destes pacientes eram as seguintes: homens jovens, homossexuais, entre 30 e 40 anos de idade, usuários de drogas injetáveis e moradores de Los Angeles, São Francisco e Nova Iorque, que

adoeceram entre outubro de 1980 e junho de 1981 por falência no sistema imunológico e que morreram por infecções oportunistas. Em 1998 já havia cerca de 650.000 pessoas infectadas por este vírus nos Estados Unidos (GREENBERG *et al.*, 2005).

No Brasil, o primeiro caso de AIDS foi notificado em 1980 em São Paulo. De acordo com o Ministério da Saúde, foram identificados 474.273 casos entre 1980 e 2007. Nos últimos cinco anos, a média de notificações foi de 30.000 casos novos de AIDS por ano (MS, 2008).

Atualmente a AIDS é considerada uma pandemia. Em 2006, cerca de 39 milhões de pessoas em todo o mundo conviviam com HIV/AIDS, sendo que 95% destas pessoas eram de países em desenvolvimento. Foram notificados cerca de 4,3 milhões de casos novos em 2006, sendo que destes, 2,8 milhões na África (WHO, 2007).

A falência do sistema imunológico facilita o surgimento das “doenças indicativas de AIDS” que são infecções oportunistas e outras doenças não infecciosas que se manifestam geralmente na fase mais avançada da doença, ou seja, quando a contagem de linfócitos T CD4+ está muito baixa ( $< 200\text{mm}^3$ ). Este resultado indica que a pessoa está com o sistema imune muito comprometido e neste momento surgem algumas doenças que dificilmente provocariam manifestações clínicas em uma pessoa com o sistema imune normal. Por este motivo, quando os serviços de saúde recebem pacientes com uma doença oportunista é preciso pesquisar se também há infecção pelo vírus HIV. Algumas doenças indicativas de AIDS são: tuberculose, micobacteriose disseminada, criptococose extrapulmonar, candidíase de esôfago, traquéia, brônquios e pulmões, retinite por citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmose no sistema nervoso central, câncer cervical invasivo, linfoma não Hodgkin, linfoma primário no cérebro, miocardite e meningoencefalite por reativação da doença de Chagas entre outras (ROSENTHAL e MORAES, 2003; MS, 2008a).

O primeiro caso de leishmaniose visceral associado ao vírus HIV foi relatado em 1985 no sul da Europa. Atualmente, a coinfeção *Leishmania*/HIV é notificada em 35 países. A AIDS aumenta o risco de adquirir leishmaniose visceral entre 100 e 1000 vezes em áreas endêmicas (WHO, 2007), mas a leishmaniose visceral não é considerada doença indicativa de AIDS. Devido à maior suscetibilidade das pessoas com HIV, a partir de 2001 houve uma mudança na ficha de notificação de leishmaniose visceral do SINAN que passou a constar um campo com a informação sobre a coinfeção HIV.

Manifestações clínicas atípicas são observadas em pacientes coinfectados: visceralização da leishmaniose tegumentar, invadindo órgãos internos e presença de formas amastigotas da *Leishmania (L.) chagasi* na pele (HERNÁNDEZ *et al.*, 1993; SILVA, 2002, CARTORZE, 2005; WHO, 2007).

As formas amastigotas do protozoário podem ser encontradas em macrófagos que também estão infectados pelo vírus HIV. A atuação sinérgica destes agentes é devastadora para o homem. Primeiro, porque a *Leishmania (L.) chagasi* induz à replicação do vírus HIV nos monócitos e células T e segundo porque o HIV potencializa o crescimento da *Leishmania (L.) chagasi* nos macrófagos (DESJEUX e ALVAR, 2003; WHO, 2007).

Os dados sobre coinfeção *Leishmania*/HIV mais confiáveis são da Europa (ROSENTHAL *et al.*, 1995; CATORZE, 2005; WHO, 2007). O perfil epidemiológico dos pacientes coinfectados é diferente do perfil encontrado antes da epidemia de AIDS. Na Europa, a leishmaniose visceral era uma doença que acometia principalmente crianças pequenas, daí o nome *Leishmania (L.) infantum*. Atualmente, a leishmaniose visceral na Europa acomete principalmente homens entre 20 e 39 anos de idade, usuários de drogas injetáveis e portadores do vírus HIV (ROSENTHAL *et al.*, 1995; CATORZE, 2005).

No Brasil, infelizmente, não existe informação oficial em base de dados nacional referente à coinfeção *Leishmania*/HIV. Existem no banco de dados do SINAN na internet, informações sobre coinfeção, mas este produz um relatório

gerencial com o aviso de que “*estas informações não podem ser utilizadas para fins de análise epidemiológica*”. Alguns trabalhos científicos são publicados relatando casos sobre a coinfeção no Brasil tanto sobre leishmaniose visceral como leishmaniose tegumentar e muitos deles sob formas atípicas (SILVA, 1999).

Um dos primeiros relatos sobre coinfeção *Leishmania*/HIV no Brasil foi em 1991 (CALICH *et al.*, 1991). Até 2003 foram registrados cerca de 100 casos de coinfeção *Leishmania*/HIV no Brasil e a maioria dos casos ocorreram em heterossexuais e não usuários de drogas injetáveis diferente do perfil europeu (RABELO *et al.*, 2003).

#### 1.4 OS VETORES DA *LEISHMANIA (L.) chagasi*

Os vetores da *Leishmania (L.) chagasi* são dípteros pequenos que medem entre 1 e 3 mm de comprimento (MS, 2003) e buscam repasto sangüíneo ao entardecer e à noite (FORATTINI, 1973; SHERLOCK, 1996). Esses dípteros pertencem à família Psychodidae e ao gênero *Lutzomyia*. (ASHFORD, 2001 e REY, 2002). Conhecidos como flebotomíneos, também possuem denominações populares como mosquito-palha, birigui e outras (MS, 2003).

A espécie mais importante para a transmissão da *Leishmania (L.) chagasi* no Brasil é a *Lutzomyia longipalpis* que apresenta vasta dispersão nas Américas do Sul e Central (FORATTINI, 1973, GRIMALDI JR *et al.*, 1989; ASHFORD, 2001). A espécie *Lutzomyia evansi* também desempenha o papel de vetor na América Central (BELLI *et al.*, 1999; RANGEL, 2006). Em Mato Grosso do Sul ficou comprovado que a espécie *Lutzomyia cruzi* é vetora da *Leishmania (L.) chagasi* (SANTOS *et al.*, 1998), mas antes já havia forte evidência de que esta espécie era vetora na área urbana de Corumbá (GALATI *et al.*, 1997).

SHERLOCK (1996) observou o comportamento de outras duas espécies em um foco de transmissão intensa em Jacobina, Bahia e constatou que as espécies *Lutzomyia lenti* e *Lutzomyia evandroi* apesar de serem antropofílicas tinham

atração por cães e o pesquisador encontrou formas promastigotas de *Leishmania (L.) chagasi* em um exemplar de *Lutzomyia lenti* o que o levou a suspeitar da participação desta espécie na transmissão da *Leishmania (L.) chagasi* entre cães.

Sem dúvida, o principal vetor da *Leishmania (L.) chagasi* no Brasil é a espécie *Lutzomyia longipalpis* (FORATTINI, 1973; SHERLOCK, 1996; MS, 2003).

*Lutzomyia longipalpis* é o díptero que possui competência e capacidade vetora, pois cumpre os requisitos necessários para veicular com sucesso, em condição natural, o agente etiológico da leishmaniose visceral americana. Estes requisitos são antropofilia, sua presença no local onde há casos da doença e eficiência para transmitir o protozoário de animal para animal em condições controladas em laboratório (GRIMALDI *et al.*, 1989; RANGEL, 2006).

Identificar a espécie nem sempre é uma tarefa fácil, mas este procedimento é básico para a determinação do vetor e a compreensão da transmissão em uma localidade. O preparo cuidadoso e a montagem das lâminas para exame ao microscópio são fundamentais na investigação entomológica. A anatomia desse díptero é repleta de detalhes que diferem entre machos e fêmeas da mesma espécie, além de características sutis no comprimento das asas, pernas, antenas, morfologia do tórax, abdome e genitália entre outras que permitem identificar a espécie corretamente.

Além de detalhes sutis, a mesma espécie pode apresentar características diferentes dependendo da localidade. No município de Jacobina – uma localidade endêmica no interior da Bahia – SHERLOCK (1996) capturou exemplares de *Lutzomyia longipalpis* diferentes: alguns eram escuros, maiores que o normal e coberto por pêlos. Outros eram de coloração mais clara, menores e sem pêlos.

Para identificar a espécie corretamente, foi elaborada uma chave para identificação de flebotomíneos americanos, partindo de características gerais, direcionando para a chave de identificação de tribos, gêneros, sub-gêneros, grupos e séries de espécies (GALATI, 2003). Nessa classificação existem 483

espécies/subespécies, mas apenas duas delas transmitem o protozoário *Leishmania (L.) chagasi* no Brasil: *Lutzomyia longipalpis* em todo o país (FORATTINI, 1973), *Lutzomyia cruzi* no Mato Grosso do Sul (SANTOS *et al.*, 1998) e forte evidência desta última especialmente em Corumbá (GALATI *et al.*, 1997).

O comportamento dos flebotomíneos e seu ciclo de vida também são pesquisados e mostram-se complexos (GRIMALDI e TESH, 1993; SHERLOCK 1996). Esses dípteros possuem quatro fases em seu ciclo de vida: ovo, quatro estágios larvários, pupa e adulta (FORATTINI, 1973; SOARES e TURCO, 2003 *apud* KILLICK-KENDRICK, 1999).

Os ovos de *Lutzomyia longipalpis* são postos no nível do solo, em locais úmidos, protegidos e com matéria orgânica, principalmente vegetal. Em laboratório é possível observar que esta fase dura aproximadamente uma semana (FORATTINI, 1973 *apud* SHERLOCK e SHERLOCK, 1959) e esta duração depende muito da umidade e da temperatura ambiente, sendo ideal entre 25°C e 30°C. A diminuição da temperatura pode tornar o ciclo mais longo (FORATTINI, 1973). A quantidade de ovos postos depende do tipo de animal que serviu de repasto: maior quantidade de ovos com sangue de hamsters e galinhas e menor quantidade de ovos com sangue de cão e sangue humano (SOARES e TURCO, 2003 *apud* RANGEL, 1986).

A fase seguinte corresponde ao período larval que possui quatro estágios e dura entre 19 e 39 dias (FORATTINI, 1973), mas outros autores observaram que esta fase pode durar de 14 a 19 dias (SOARES e TURCO, 2003 *apud* RANGEL, 1986). Ao eclodir a larva é branca e em seguida escurece. As larvas também precisam de umidade para completar este estágio. Na fase imatura morrem caso sejam imersas em água ou se temperatura baixar muito. O alimento para as larvas pode variar bastante: fezes de animais, sangue e folhas apodrecidas (FORATTINI, 1973), mas ração para coelhos, ração para cães e para peixes além de folhas de alface cozidas também serviram de alimento às larvas mantidas em insetários (SOARES e TURCO, 2003 *apud* WERMELINGER e ZANUNCIO, 2001).

A fase de pupa dura entre seis e nove dias (FORATTINI, 1973 *apud* SHERLOCK e SHERLOCK, 1959). Caso haja queda da temperatura as pupas podem hibernar e nessa condição suportam as variações de temperatura e umidade com mais facilidade do que as formas anteriores. As pupas não se alimentam e nesta fase realizam respiração aérea (FORATTINI, 1973).

As formas adultas emergem geralmente à noite. Logo após a emergência o flebotomíneo se mantém imóvel até o endurecimento da sua camada de quitina. Os machos ainda sofrem 180º de rotação da genitália e este processo demora até 12 horas. Em laboratório observa-se que os machos emergem primeiro que as fêmeas (FORATTINI, 1973 *apud* CHANIOTIS, 1967). Os machos se alimentam de açúcar de frutas bem como as fêmeas, mas estas, além de açúcar, também necessitam de sangue para pôr seus ovos e o processo de digestão do sangue dura de dois a cinco dias (FORATTINI, 1973) que é o tempo necessário para o desenvolvimento completo da *Leishmania (L.) chagasi* no intestino deste vetor (MICHALICK, 2005).

O ciclo completo dura entre 28 e 36 dias e as fêmeas podem sobreviver por até sete dias sem fazer repasto sangüíneo. Geralmente as fêmeas põem seus ovos logo após se alimentar de sangue e decorrida a digestão e maturação dos ovários, tempos depois da postura morrem (FORATTINI, 1973).

As fêmeas picam ao entardecer e à noite e os machos acompanham-nas atraídos para a cópula. Geralmente é possível observar três machos para duas fêmeas. As noites de lua cheia e lua minguante e os períodos logo após a estação chuvosa são as épocas com maior quantidade desses flebotomíneos dispersos no ambiente, mas podem ser encontrados e capturados o ano inteiro (SHERLOCK, 1996). Podem também picar durante o dia quando a temperatura e a umidade são favoráveis (FORATTINI, 1973; SHERLOCK, 1996). A distância de vôo destes dípteros é de aproximadamente 100 metros (SOARES e TURCO, 2003 *apud* ALEXANDER, 1987).

SHERLOCK (1996) observou que *Lutzomyia longipalpis* é atraída por diversos tipos de animais: cães, gatos, cabras, macacos, porcos, galinhas e homem.

MARASSÁ *et al.* (2006) identificaram sangue de ave em exemplares de *Lutzomyia longipalpis* colhidos na Serra da Bodoquena em Mato Grosso do Sul.

Os criadouros naturais desta espécie são variados, mas todos eles disponibilizam proteção, umidade e alimento para as formas imaturas. Os locais com estas características são troncos, raízes de árvores, cavernas (FORATTINI, 1973) e entre fissuras de pedras ou abaixo delas (FORATTINI, 1973 *apud* DEANE, 1956).

Os criadouros artificiais são currais, chiqueiros e galinheiros (FORATTINI, 1973 *apud* DEANE 1956; SHERLOCK, 1996).

As formas adultas podem se ocultar no ambiente alterado pelo homem e como foi apontado por FORATTINI (1973): "...sob o ponto de vista ecológico, não se pode afastar a capacidade de adaptação...o que poderia levá-los, em condições favoráveis, cada vez mais perto do homem, com a possibilidade de atingirem o próprio meio urbano" (pag. 146).

Um dos maiores desafios nas pesquisas sobre o comportamento da *Lutzomyia longipalpis* é conhecer exatamente onde esta espécie põe seus ovos, ou seja, seus criadouros no ambiente urbano. Sabendo onde é o criadouro deste díptero, será mais fácil conseguir controlar a leishmaniose visceral em áreas urbanas. Mas de qualquer forma, sabe-se que os locais com matéria orgânica e umidade são os mais adequados para o desenvolvimento das formas imaturas e que servem também como abrigo para as formas adultas.

## 1.5 RESERVATÓRIOS

Os reservatórios originais da *Leishmania (L.) chagasi* são as raposas das espécies *Lycalopex vetulus* - descoberto por Deane em 1956 em seus estudos no Ceará - e *Cerdocyon thous* e os gambás da espécie *Didelphis albiventris* (SHERLOCK, 1996; ASHFORD, 2001; LAINSON e RANGEL, 2003). Estes animais são chamados sinantrópicos, pois além de circularem entre os ambientes silvestre e rural

aproximam-se das instalações humanas (NEVES, 2006). As raposas e gambás contaminados figuram como elo entre os ciclos silvestre e rural.

O principal reservatório doméstico é o cão, tanto no ambiente rural como nas áreas urbanas (GRIMALDI JR e TESH, 1993; MARZOCHI e MARZOCHI, 1994; SHERLOCK, 1996; MS, 2003; RANGEL, 2005; DANTAS-TORRES e BRANDÃO-FILHO, 2006).

O cão, ao ser picado pelo inseto vetor contaminado, pode se tornar um reservatório e os protozoários podem ser transmitidos para o homem quando o flebotomíneo pica o animal doente e depois busca repasto sangüíneo no homem (MS, 2003). As leishmânias invadem os órgãos internos dos animais, causando esplenomegalia, hemorragias intestinais, queda dos pêlos, feridas na pele, crescimento exagerado das unhas (onicogrifose), inanição e morte (BADARÓ e DUARTE, 1996). No início da doença canina a quantidade de parasitos na pele é pequena. Desta forma, dificilmente os protozoários são transmitidos ao vetor. Conforme a doença evolui, ocorre um parasitismo intenso na pele dos cães e a transmissão das leishmânias para o vetor é mais fácil (SHERLOCK, 1996).

O Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral considera o cão uma importante fonte de infecção, principalmente nas cidades. Por este motivo recomenda-se o diagnóstico laboratorial da leishmaniose visceral canina em áreas endêmicas por meio de inquérito por amostras. Os testes sorológicos realizados nos cães são os mesmos que são realizados em humanos. O exame parasitológico é impraticável do ponto de vista da saúde pública em razão da grande quantidade de animais a serem investigados.

A pesquisa mais usual é a prova sorológica por meio da imunofluorescência indireta – IFI que é positiva quando diluição for maior ou igual a 1:40. O ensaio imunoenzimático ELISA, assim como a IFI detecta anticorpos anti-*Leishmania* com uma especificidade de aproximadamente 80% (MS, 2003).

Os cães não devem receber tratamento para a doença. A recomendação do Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral é a eutanásia de cães positivos com o objetivo de eliminar este reservatório e contribuir para o controle da doença na área. Os animais com exame positivo devem ser recolhidos pelo Centro de Controle de Zoonoses da cidade e em seguida proceder à eutanásia dos mesmos. Os cadáveres devem ser desprezados como lixo hospitalar e em seguida levados para aterros sanitários (MS, 2003).

A eutanásia canina tem causado grandes problemas para as autoridades de saúde locais, principalmente nas cidades maiores. Alguns proprietários de cães muitas vezes não concordam em entregar seus animais de estimação para eutanásia porque apesar dos cães apresentarem sorologia positiva esses estão aparentemente saudáveis. Mas esta não é a única medida de controle da doença e também não deve figurar como foco principal das ações de controle.

Uma das alternativas para o controle da doença seria o desenvolvimento de uma vacina contra a leishmaniose visceral canina que já existe no mercado sob a denominação Leishmune®, mas os resultados, por mostrarem baixa taxa de proteção, não são os que se espera de uma vacina para garantir o sucesso de uma campanha (MS, 2003; 2004). O preparo desta vacina é feito com formas amastigotas encontradas nos cães e não com as formas infectantes encontradas no intestino do flebotômíneo e esse fato sugere sua baixa eficácia.

Em nota técnica, o MINISTÉRIO DA SAÚDE (2004) reforça que não recomenda esta vacina para uso em saúde pública antes que os ensaios clínicos mostrem sua eficácia. Um estudo publicado sugeriu que seus efeitos colaterais são mínimos (PARRA *et al.*, 2007).

As coleiras impregnadas com deltametrina prometem afastar o flebotômíneo dos cães. Este raciocínio faz sentido porque a deltametrina tem ação repelente e é utilizada na borrifação de ambientes para o controle do vetor. Mas o uso dessas coleiras é dificultado em razão da alta reposição da população canina (COSTA e VIEIRA, 2001) e necessidade de troca da coleira a cada três meses.

## 1.6 CONTROLE DA DOENÇA

As estratégias de controle da doença estão definidas no Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral. Este programa contempla ações de diagnóstico e tratamento precoce de doentes, eutanásia de cães contaminados e vigilância entomológica (MS, 2003).

As cidades devem ser classificadas de acordo com a intensidade de transmissão da doença com base nos casos notificados nos últimos cinco anos. Foram criadas três categorias: municípios com média menor que 2,4 casos no período de cinco anos foram classificados como transmissão esporádica; municípios com média de 2,4 a 4,3 casos no período são considerados de transmissão moderada e finalmente os municípios com média de casos maior ou igual a 4,4 são de transmissão intensa. Cento e cinquenta e sete municípios foram classificados como transmissão intensa no Brasil, considerando o período 1998-2002 (MS, 2003).

Diagnóstico precoce e garantia de tratamento aos doentes são medidas preconizadas pelo Programa Nacional. Para o sucesso destas ações é preciso que a equipe de saúde seja informada e treinada para identificar precocemente os casos, bem como notificar compulsoriamente, tratar corretamente os casos confirmados e investigar todos os óbitos suspeitos. Para isso, o Ministério da Saúde publicou dois manuais técnicos: Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral publicado em 2003 e o Manual de Normas e Condutas da Leishmaniose Visceral Grave de 2006.

Deve-se capturar os cães de rua, realizar inquéritos sorológicos amostrais e proceder à eutanásia de cães positivos. Esta última medida é um tanto polêmica e tem causado problemas para as autoridades de saúde locais que implantam este procedimento como principal foco de combate à doença.

A vigilância entomológica é medida importante e deve ser feita com objetivo identificar áreas vulneráveis, ou seja, locais com a presença do vetor, mas que ainda não apresentaram casos autóctones de leishmaniose visceral. Além disso, a

vigilância entomológica é importante para conhecer os locais com maior quantidade de flebotomíneos, distribuição sazonal dos mesmos, paridade macho/fêmea e outras características fundamentais para o controle. Com estas informações é possível obter uma descrição da situação entomológica do local feita por meio de indicadores entomológicos que medem a abundância de vetores em relação ao número de domicílios e locais pesquisados (MS, 2003). Estas informações medem não apenas o potencial de transmissão na localidade, mas também racionaliza o controle químico que deve ser feito para combater o vetor.

Os inseticidas atingem as formas adultas e seu uso pode ser por aplicação no espaço (ruas, por exemplo) ou por aplicação residual nas residências e peridomicílio (COSTA e VIEIRA, 2001). São recomendados pelo Ministério da Saúde os seguintes inseticidas: deltametrina, lambdacialotrina, alfacipermetrina, cipermetrina, ciflutrina e betaciflutrina. Os ciclos de aplicação devem obedecer ao período de maior concentração de flebotomíneos que geralmente é logo após o término do ciclo chuvoso. Aconselha-se reaplicar o produto químico após três meses (MS, 2003).

LIMA *et al.*, (1988) notaram que a aplicação de DDT em algumas residências de Jacarepaguá no Rio de Janeiro foi eficaz por cinco anos para combater o flebotomíneo vetor do parasito da leishmaniose tegumentar americana.

Atualmente são utilizados os derivados de piretróides e o DDT, por se disseminar pelas cadeias alimentares, não é mais utilizado como inseticida para combater vetores.

A espécie *Lutzomyia longipalpis* parecer ser suscetível à deltametrina. Testes feitos com exemplares coletados em Lapinha, Minas Gerais mostraram que a mortalidade desses dípteros foi de 100% quando a concentração de deltametrina borrifada foi de 10mg/m<sup>2</sup> (FALCÃO *et al.*, 1988).

CAMARGO-NEVES *et al.*, (2007) pesquisaram a eficácia da lambdacialotrina nas cidades de Araçatuba e Bauru que registram casos de leishmaniose visceral. Os

autores aplicaram o produto em paredes pintadas com tinta látex e tinta látex semi-brilho. Em seguida deixaram exemplares de *Lutzomyia longipalpis* em contato com o ambiente que sofreu aplicação do produto e logo depois observaram se os flebotomíneos haviam morrido. Os autores notaram que os exemplares de Araçatuba tiveram taxa de mortalidade menor do que os exemplares de Bauru. Este estudo sugere que possa estar havendo resistência dos flebotomíneos aos inseticidas utilizados atualmente para combater o vetor.

SILVA *et al.*, (2007) observaram que em Campo Grande houve redução na densidade de *Lutzomyia longipalpis* após aplicação de alfacipermetrina.

Embora o controle químico seja bem visto pela população, as medidas de saneamento ambiental são fundamentais para diminuir possíveis criadouros. Limpeza de praças públicas, terrenos abandonados e eliminação de depósitos de lixo são ações permanentes de controle do vetor porque é reconhecido que os criadouros destes dípteros são locais úmidos, quentes e com farta matéria orgânica (MS, 2003; ELKHOURY, 2006). Estas medidas devem ser tomadas em conjunto. Hospitais, unidades básicas de saúde, laboratórios e Centro de Controle de Zoonoses devem trabalhar de forma sinérgica, pois a ação isolada de um destes setores dificilmente poderá controlar a doença em uma localidade (CUNHA *et al.*, 2001). A busca ativa de casos assintomáticos é um ponto ignorado pelo Programa de Controle da Leishmaniose Visceral e este figura como um dos mais importantes para o controle de doenças transmissíveis.

## 1.7 EPIDEMIOLOGIA E URBANIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA NO BRASIL

A leishmaniose visceral era conhecida na Índia como kala-azar (febre negra em língua hindu). Em 1903, Willian Leishman realizou necropsia em um soldado que faleceu por hepatoesplenomegalia proveniente da estação Dum-Dum na Índia. No mesmo ano, Charles Donovan descreveu alterações semelhantes às descritas por

Leishman quando examinou o baço de pessoas que supostamente haviam falecido de malária. Bruce, Laverman e Mensil descreveram o protozoário pela primeira vez e, em 1904, Roger conseguiu isolar o parasito e denominou-o *Leishmania donovani* (BADARÓ e DUARTE, 1996; ALENCAR *et al.*, 2001).

Na América do Sul, a suspeita da existência de leishmaniose visceral partiu de Carlos Chagas que em 1911 e 1912 navegou o rio Amazonas e afluentes e encontrou indivíduos com sintomatologia semelhante ao calazar indiano:

*“Causou-nos surpresa, em Fonte Boa, a existência de splenomegalia em crianças cuja anamnese nem sempre revelava antecedentes paludosos que justificassem aquela signal. Chegamos a suspeitar da existência do kala-azar, realizando punções de baço que não justificaram a nossa suspeita.”*

O primeiro caso autóctone no Brasil foi descrito por Migone em 1913, no Paraguai, que relatou o histórico de um paciente vindo de Boa Esperança (CHAGAS *et al.*, 1937) - uma cidade entre Corumbá e Campo Grande, hoje Mato Grosso do Sul.

Em 1934, Penna, na Bahia, descreveu a doença em vísceras de pessoas suspeitas de morte por febre amarela e as amostras chegaram a Carlos Chagas então diretor do Instituto Oswaldo Cruz que designou duas equipes uma para pesquisar possíveis casos no Pará, Piauí, Ceará, Pernambuco, Alagoas e Sergipe e outra equipe na Argentina. O filho de Carlos Chagas, Evandro Chagas, participou da primeira equipe.

*“Fomos designados (Evandro Chagas), então, para as regiões onde provinha tal material, realizar as verificações necessárias ao esclarecimento do novo problema e, em seguida a trabalhos effectuados nos estados de Sergipe e Ceará, verificamos ocorrer ahi uma molestia com os caracteres de uma leishmaniose visceral”* (CHAGAS *et al.*, 1937).

O agente causal da leishmaniose visceral no Brasil passou a ser denominado *Leishmania chagasi*, além disso, Chagas e equipe apontaram como vetor a espécie *Lutzomyia longipalpis* (CHAGAS *et al.*, 1937).

“Os resultados das pesquisas que realizamos em 1936 não só autorisaram o conceito de ser a leishmaniose visceral americana uma nova entidade morbida do homem da América do Sul, mas também nos levaram a julgar...a ocorrência da doença em outras zonas do continente...(onde) abundam animais silvestres, especialmente roedores e canídeos, possíveis reservatórios...” (CHAGAS *et al.*, 1937).

Em 1937, Castro e Alencar descreveram o cão como reservatório e em 1956, Deane e Deane mostraram infecção em raposas da espécie *Lycalopex vetulus* (BADARÓ e DUARTE, 1996). No ano seguinte, Deane e Alencar indicaram o uso de DDT e eutanásia de cães doentes para controle da doença (BADARÓ e DUARTE, 1996; ALENCAR *et al.*, 2001).

O Brasil é um país naturalmente propício para o desenvolvimento dos vetores da leishmaniose visceral, pois grande parte do território possui estações secas e chuvosas bem definidas, clima tropical, presença de animais silvestres reservatórios do protozoário *Leishmania (L.) chagasi*, ação humana nos ambientes naturais e riqueza de flebotomíneos transmissores do parasito. Estas características fazem com que o Brasil e outros países da África (Sudão) e da Ásia (Bangladesh, Índia e Nepal) concentrem mais de 90% dos casos de leishmaniose no mundo (WHO, 2005).

A Região Nordeste sempre foi líder em notificações de leishmaniose visceral no Brasil. Os primeiros estudos sobre a doença ocorreram no Ceará e Bahia e mostraram que em algumas regiões destes Estados a leishmaniose visceral é endêmica com epidemias a cada dez anos (SHERLOCK, 1996).

A partir da década de 1980 a leishmaniose visceral se expandiu para algumas capitais do Nordeste. Um dos primeiros relatos de epidemia em grandes áreas urbanas foi em 1981-1982 em Teresina, capital do Piauí (CORREIA *et al.*, 1995). Logo depois ocorreu outra epidemia entre os anos de 1992 e 1994. Em São Luis houve uma epidemia entre 1982-1986 que voltou a ocorrer no biênio 1993-1994 (WHO, 2002). Casos também foram relatados em 1991 em Monte Gordo a 40 km ao norte

de Salvador (CUNHA *et al.*, 1995) e em Natal entre 1991 e 1992 (JERONIMO *et al.*, 1994).

A partir da segunda metade da década de 1990, a leishmaniose visceral se dispersou para cidades de médio e grande portes no Centro-Oeste e Sudeste do Brasil. Desde 1994 Belo Horizonte convive com a epidemia de leishmaniose visceral. Trabalho publicado por SILVA *et al.* (2001) mostrou que no período de 1994 a 1999 foram registrados 345 casos autóctones na região metropolitana de Belo Horizonte, sendo que 65% dos casos a infecção ocorreram na capital. Em algumas cidades do entorno a incidência no período chegou a 15,72 casos/100.000 habitantes, a letalidade variou entre 7,7% e 17,2% e a infecção em cães atingiu 3,6% dos animais estudados.

A doença também avançou para outros Estados e Regiões do Brasil e em 2006 foi registrado o primeiro foco de leishmaniose visceral humana e canina na Argentina e coincidindo com a presença do vetor *Lutzomyia longipalpis* (SALOMON *et al.*, 2008).

A tabela 3 a seguir apresenta os casos de leishmaniose visceral segundo ano e Estado da federação de residência dos casos.

**Tabela 3 – Número de casos de leishmaniose visceral segundo ano e Estado da federação de residência. Brasil, 2001 a 2006.**

UF/Ano	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
<b>Norte</b>	<b>350</b>	<b>429</b>	<b>474</b>	<b>569</b>	<b>692</b>	<b>756</b>	<b>3.270</b>
Rondônia	0	0	0	2	0	0	2
Amazonas	0	3	0	0	1	1	5
Roraima	5	8	11	17	12	5	58
Pará	174	203	203	392	494	504	1.970
Acre	0	0	0	0	0	0	0
Amapá	1	0	0	0	0	2	3
Tocantins	170	215	260	158	185	244	1.232
<b>Nordeste</b>	<b>2.101</b>	<b>1.681</b>	<b>2.066</b>	<b>2.081</b>	<b>2.134</b>	<b>2.090</b>	<b>12.153</b>
Maranhão	511	561	792	631	567	500	3.562
Piauí	137	187	398	365	331	249	1.667
Ceará	288	251	242	311	409	636	2.137
Rio Grande do Norte	160	77	75	61	54	75	502
Paraíba	101	25	37	30	32	37	263
Pernambuco	278	105	84	98	103	101	769
Alagoas	240	123	52	59	57	51	582
Sergipe	52	40	19	35	43	51	240
Bahia	333	312	367	491	538	390	2.431
<b>Sudeste</b>	<b>263</b>	<b>454</b>	<b>567</b>	<b>824</b>	<b>718</b>	<b>756</b>	<b>3.582</b>
Minas Gerais	162	318	370	655	534	473	2.512
Espírito Santo	7	1	4	4	4	1	21
Rio de Janeiro	4	1	2	3	3	9	22
São Paulo	90	134	191	162	177	273	1.027
<b>Sul</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>20</b>
Paraná	3	2	1	3	3	3	15
Santa Catarina	0	0	0	2	0	0	2
Rio Grande do Sul	0	0	1	0	0	2	3
<b>Centro-Oeste</b>	<b>132</b>	<b>209</b>	<b>234</b>	<b>297</b>	<b>303</b>	<b>318</b>	<b>1.493</b>
Mato Grosso do Sul	91	182	193	238	243	242	1.189
Mato Grosso	18	9	13	21	22	21	104
Goiás	23	18	28	29	28	38	164
Distrito Federal	0	0	0	9	10	17	36
<b>UF Ignorada</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>12</b>
	10	0	1	0	0	1	12
<b>Total</b>	<b>2.859</b>	<b>2.775</b>	<b>3.344</b>	<b>3.776</b>	<b>3.850</b>	<b>3.926</b>	<b>20.530</b>

Fonte: MS/SVS – SINAN(c)

A tabela 3 mostra que a leishmaniose visceral é notificada em todos os Estados da federação, exceto Acre, sendo a Região Nordeste líder em notificações, com 59% dos casos registrados no Brasil no período 2001 a 2006, com destaque para os Estados do Maranhão, Bahia, Ceará e Piauí.

A segunda maior notificação do Brasil é na Região Sudeste, com 17% do total de casos registrados no período. Os destaques são Minas Gerais e São Paulo.

A terceira maior notificação é na Região Norte, com 16% do total de casos registrado no país. Os Estados do Pará e Tocantins são os que mais contribuem em número de casos.

Em quarto lugar está a Região Centro-Oeste com 7% das notificações da doença no Brasil. O Estado do Mato Grosso do Sul é o que mais contribui em notificações nesta Região.

Finalmente, em quinto lugar está a Região Sul que passou a registrar casos de leishmaniose visceral em 2001. A Região contribuiu com apenas 0,09% do total de casos registrados no Brasil no período 2001 a 2006. O Estado do Paraná é líder em notificações.

Observando novamente a tabela 3, verifica-se que os cinco Estados com maior número de notificações no período 2001 a 2006 são Maranhão, Minas Gerais, Bahia, Ceará e Pará.

Atualmente, o número de casos urbanos é maior do que o número de casos ocorridos em áreas rurais o que é explicado pela adaptação do vetor ao ambiente urbano e intensas migrações de pessoas que viviam em áreas rurais endêmicas para áreas urbanas e de áreas urbanas menores para cidades maiores, quase sempre se instalando nas periferias das cidades sem a estrutura sanitária adequada e baixo acesso aos serviços de saúde (WHO, 2002).

A Organização Mundial de Saúde considera a urbanização desordenada um dos fatores mais importantes para a reemergência da leishmaniose visceral e seu

aspecto mais atual, a urbanização. No Brasil e outros países da América Latina a urbanização desordenada, associada a fluxos migratórios tanto da área rural como de cidades menores para a periferia das grandes cidades tornam as áreas de subúrbio verdadeiros focos da doença (WHO, 2002).

A tabela 4 a seguir apresenta o coeficiente de incidência de leishmaniose visceral segundo as capitais dos Estados no período 2001 a 2005.

**Tabela 4 – Coeficiente de incidência de leishmaniose visceral (por 100.000 habitantes) segundo ano e capitais dos Estados da federação. Brasil, 2001 a 2006**

Capital/Ano	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>Norte</b>						
Porto Velho	0,00	0,00	0,00	0,27	0,00	0,00
Rio Branco	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Manaus	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,05
Macapá	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,27
Boa Vista	0,47	0,46	0,45	0,85	0,41	0,40
Belém	0,30	0,07	0,07	0,43	0,49	0,07
Palmas	34,46	41,57	60,40	17,40	24,98	13,58
<b>Nordeste</b>						
São Luís	2,92	2,86	5,52	6,67	5,72	4,40
Teresina	12,48	17,56	29,94	23,72	17,11	13,84
Fortaleza	2,24	1,80	2,74	2,74	4,96	7,90
Natal	4,29	1,76	1,74	1,30	0,89	0,88
João Pessoa	0,16	0,04	1,43	0,76	0,75	0,59
Recife	0,06	0,13	0,06	0,13	0,13	0,00
Maceió	0,48	0,60	0,23	0,56	0,33	0,10
Aracaju	1,06	1,26	1,25	2,64	3,00	0,33
Salvador	0,00	0,00	0,23	0,15	0,18	0,14
<b>Sudeste</b>						
Belo Horizonte	1,63	3,45	4,33	5,68	5,22	5,47
Vitoria	0,00	0,00	0,00	0,32	0,00	0,00
Rio de Janeiro	0,05	0,00	0,01	0,04	0,01	0,04
São Paulo	0,13	0,09	0,08	0,11	0,13	0,11
<b>Sul</b>						
Curitiba	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00
Florianópolis	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Porto Alegre	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00
<b>Centro-Oeste</b>						
Campo Grande	1,47	3,17	13,73	17,70	20,93	20,98
Cuiabá	0,00	0,00	0,39	0,00	0,93	0,92
Goiânia	0,35	0,35	0,26	0,16	0,33	0,16
Brasília	0,00	0,00	0,00	0,39	0,42	0,71

Fontes: MS/SVS – SINAN (d) : casos de leishmaniose visceral  
RIPSA: população residente segundo ano (base IBGE)

Os dados da tabela 4 mostram que são notificados casos de leishmaniose visceral em todas as capitais dos Estados brasileiros, exceto Rio Branco e Florianópolis. Entre 2001 e 2005 Palmas apresentou a maior incidência entre as

capitais dos Estados brasileiros, sendo que o maior valor foi em 2003 com 60,40 casos / 100.000 habitantes. No último ano do período apresentado, Campo Grande apresentou a maior incidência do país entre as capitais dos Estados com 20,98 casos / 100.000 habitantes.

### **1.7.1 A Leishmaniose Visceral Americana em Campo Grande**

O primeiro caso de leishmaniose visceral americana no Brasil ocorreu no atual Estado do Mato Grosso do Sul em 1913 na cidade de Boa Esperança, localizada entre Corumbá e Campo Grande. Depois deste relato feito por Migone (CHAGAS *et al*, 1937), a região permaneceu silenciosa e a única área endêmica de leishmaniose visceral no Estado era a região de Corumbá, localizada no noroeste do estado, próximo à Bolívia, distante 420 km da Capital Campo Grande (ANTONIALI, 2006).

Atualmente a leishmaniose visceral é notificada em 46 dos 78 municípios do Mato Grosso do Sul (MS, 2008 – SINAN (e)) e a situação em Campo Grande é peculiar, pois dos 1.189 casos registrados no Estado entre 2001 e 2006, 577 (49%) ocorreram na capital.

ANTONIALI (2006) realizou um estudo sobre a expansão da leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. Uma de suas hipóteses foi a construção do Gasoduto Bolívia-Brasil que iniciou em 1997 partindo em sentido oeste-leste: Santa Cruz de La Sierra, Corumbá, Três Lagoas, Campo Grande e avançando para o oeste do Estado de São Paulo chegando a Campinas. Para Antonialli, o sentido da construção partiu de um local endêmico (Corumbá) e a doença se disseminou obedecendo a rota de construção do Gasoduto.

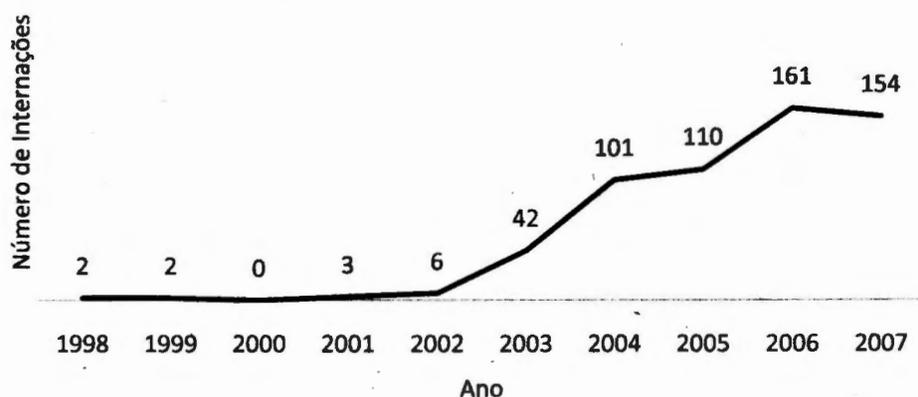
Entre fevereiro de 1999 e fevereiro de 2000 foram realizadas as primeiras capturas de flebotomíneos na cidade de Campo Grande. Dos 1.245 flebotomíneos capturados, apenas 71 exemplares eram da espécie *Lutzomyia longipalpis* (OLIVEIRA *et al.*, 2003). Novas capturas foram feitas entre fevereiro de 2004 e

fevereiro de 2005 e dos 5.004 exemplares de flebotomíneos capturados, 4.615 (92,23%) eram *Lutzomyia longipalpis*, apontando a adaptação desta espécie ao ambiente urbano (OLIVEIRA *et al.*, 2006) e coincidindo com a epidemia da doença na cidade.

SILVA *et al.* (2007) também realizaram capturas de flebotomíneos em Campo Grande. Entre maio de 2003 e abril de 2005 foram coletados nos domicílios e peridomicílios 2.275 flebotomíneos, sendo que destes, 2.115 (92,97%) exemplares eram *Lutzomyia longipalpis*.

Atualmente a leishmaniose visceral é um problema de saúde pública em Campo Grande, com a notificação crescente de casos e óbitos pela doença. A figura 1, a seguir, apresenta o número de internações por leishmaniose visceral realizadas pelo SUS em Campo Grande, entre os anos de 1998 e 2007.

**Figura 1** – Número de internações hospitalares SUS por leishmaniose visceral, segundo ano de ocorrência. Campo Grande, MS, 1998 a 2007.



Fonte: MS – Datasus. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Antes de 1998, não foram registradas internações por leishmaniose visceral em Campo Grande. A partir desse ano, o número de internações pela doença começou a aumentar, como pode ser observado na figura 1. Os dados da figura 1 mostram aumento considerável no número de internações por leishmaniose visceral em Campo Grande. Porém, não são todos os casos da doença que

culminam em internação hospitalar e não são todos os casos cuja infecção se deu em Campo Grande, mas com esses dados é possível estimar a gravidade do problema no município.

Considerando a atual importância da leishmaniose visceral em Campo Grande e a inexistência de um estudo epidemiológico descritivo nesta localidade, faz-se necessário pesquisar mais detalhadamente as características deste agravo no município.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Conhecer aspectos da epidemiologia descritiva da leishmaniose visceral no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil no período de 2001 a 2006.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

**2.2.1** Descrever a evolução sazonal das notificações de leishmaniose visceral.

**2.2.2** Apresentar indicadores epidemiológicos de assistência.

**2.2.3** Conhecer as características dos casos e dos óbitos por leishmaniose visceral em relação à faixa etária e sexo.

**2.2.4** Conhecer as características dos casos e dos óbitos por coinfeção *Leishmania*/HIV e dos casos de AIDS em relação à faixa etária e sexo.

### 3 MATERIAL E MÉTODO

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO

O Estado do Mato Grosso do Sul está localizado na Região Centro-Oeste do Brasil, possui área de 357.124 km<sup>2</sup> e população de 2.265.274 habitantes em 2007 (IBGE, 2008). Esse Estado faz fronteira com a Bolívia e o Paraguai ao sul e com cinco Estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Goiás e Mato Grosso. Cerca de 25% do território é ocupado pelo Pantanal na Bacia do rio Paraguai. A bacia do rio Paraná forma chapadões, planaltos e vales com cobertura vegetal do tipo savana (EMS, 2008).

A agropecuária e a agricultura extensiva são atividades econômicas fortes no Estado. O censo agropecuário mostrou que o Estado possui 23.726.290 cabeças de gado. O censo agrícola indicou que a produção de soja foi de 4.846.031 toneladas por ano e a produção de milho foi de 2.972.221 toneladas (IBGE, 2006). É evidente que uma produção agrícola e pecuária desta magnitude ocupa um espaço considerável do território, com desmatamento de grandes áreas de vegetação original.

Campo Grande é a capital do Estado do Mato Grosso do Sul. Localizada na região central do Estado, possui as seguintes coordenadas geográficas: 20°26' de Latitude Sul e 54°38' de Longitude Oeste. O município de Campo Grande possui 8.096 km<sup>2</sup> e ocupa 2,26% do território do Estado. A população era de 724.524 habitantes em 2007 que corresponde a 31,98% da população do Estado. A densidade demográfica é de 89,49 habitantes por km<sup>2</sup>. O clima é do tipo tropical de Savana, caracterizado pelo clima seco nos meses de outono e inverno e chuvoso nos meses que correspondem à primavera e verão. A temperatura média anual é de 23°C (IBGE, 2008).

A cidade de Campo Grande é marcadamente horizontalizada e não existem favelas. Os acampamentos humanos em novas áreas da cidade são transformados em bairros urbanizados. Primeiramente as famílias são deslocadas para outras áreas e em seguida inicia-se a construção de casas populares em loteamentos com calçamento, asfalto, energia elétrica e encanamento de água e esgoto além de coleta de lixo. Depois disso as famílias retornam para estes loteamentos e aos poucos os moradores passam a realizar benfeitorias nas casas e o bairro vai perdendo as características de loteamento popular e se transforma em um bairro residencial comum. Nestes locais também existem escolas, pequenos comércios e alguns postos de saúde básica que funcionam até as 22h.

A zona sul da cidade é a região que possui característica de ocupação recente. Esta região da cidade é genericamente chamada de Anhanduizinho e representa com bastante fidelidade as características descritas anteriormente

O município possui grandes áreas com vegetação original ou exótica: a Reserva das Forças Armadas, a Reserva Biológica da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, o Jardim Botânico, o Parque dos Poderes e o Parque das Nações Indígenas (EMS, 2008).

### 3.2 FONTES DE DADOS

Os dados sobre os casos de leishmaniose visceral em Campo Grande foram coletados por meio do acesso ao banco de dados do SINAN, disponível em meio eletrônico. O período definido para acesso foi de 2001 a 2006.

Todas as variáveis relativas aos casos foram extraídas deste banco de dados disponível no endereço eletrônico do SINAN <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>.

Foram selecionados todos os casos que reportaram Campo Grande como sendo o município de residência. O ideal seria acessar os dados segundo município de infecção, mas conforme orientação da Gerencia Técnica de Leishmanioses do Ministério da Saúde, o banco de dados referente ao município de residência são mais consistentes do que o banco de dados referente ao município de infecção. Existe pouca diferença no número de casos segundo município de infecção em comparação com o número de casos segundo município de residência.

Dados sobre a coinfeção *Leishmania*/HIV foram obtidos por meio de contato pessoal com a responsável pela Gerência Técnica de Leishmanioses do Ministério da Saúde em Brasília, que forneceu o número de casos de coinfeção *Leishmania*/HIV segundo sexo, faixa etária e ano de notificação, bem como os óbitos por coinfeção segundo faixa etária, sexo e ano de ocorrência.

Dados referentes aos casos de AIDS segundo sexo, faixa etária e ano de notificação foram extraídos do banco de dados eletrônico do PN-DST/AIDS – Programa Nacional DST/AIDS disponível no endereço: <http://www.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/ms.def>.

Dados quantitativos sobre a população de Campo Grande segundo ano (2001 a 2006), sexo e faixa etária foram obtidos por meio do acesso ao endereço eletrônico da RIPSa: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2007/a01.def>.

### 3.3 ANÁLISE DOS DADOS

Utilizou-se o método epidemiológico descritivo com o objetivo de conhecer, em termos quantitativos, a frequência e distribuição (NATAL, 2004; PEREIRA, 2007) da leishmaniose visceral americana no município de Campo Grande, tendo como base pessoa, lugar e tempo.

Os dados brutos foram transformados em relativos para fins de comparações (LAURENTI *et al.*, 2005; ALMEIDA FILHO e ROUQUAYROL, 2006). Por

se tratar de um agravo infeccioso, e sempre com base em casos novos e confirmados, foi calculado o coeficiente de incidência da doença por 100.000 habitantes em relação ao período de estudo.

O coeficiente de incidência é um indicador epidemiológico que estima o risco de um grupo de pessoas adoecer por determinada doença e mostra a velocidade e a intensidade com que a doença acomete a população (LAURENTI *et al.*, 2005)

O cálculo do coeficiente de incidência é feito dividindo-se o número de casos confirmados pela população total no mesmo ano. No caso do coeficiente de incidência em um grupo etário específico, o cálculo é feito dividindo-se o número de casos que ocorreram em determinada faixa etária pela população da mesma idade e em seguida multiplicando-se esse resultado por 100.000. Os coeficientes de incidência nos gêneros masculino e feminino foram calculados dividindo-se o número de casos que ocorreram em determinado sexo pelo número total de pessoas do mesmo gênero e em seguida multiplicando-se esse resultado por 100.000.

Outro indicador apresentado neste estudo e recomendado pelo Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral é a proporção de casos de leishmaniose visceral em menores de 5 anos e em maiores de 60 anos. Para efetuar esse cálculo, basta somar o número de casos nessas duas faixas etárias e em seguida dividir o resultado pelo número total de casos da doença. O Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral recomenda o cálculo de outro indicador denominado “média de casos de leishmaniose visceral” que permite realizar uma medida de “classificação epidemiológica em áreas de transmissão”. O cálculo é feito somando-se o número de casos acumulados no período e em seguida dividindo-se este resultado pelo número de anos.

O coeficiente de letalidade foi calculado dividindo-se o número de óbitos por leishmaniose visceral pelo número total de casos da doença e em seguida multiplicando-se este resultado por 100.

Para elaboração das conversões dos valores absolutos em relativos utilizou-se as bases de referência que são representadas pela população residente em cada ano

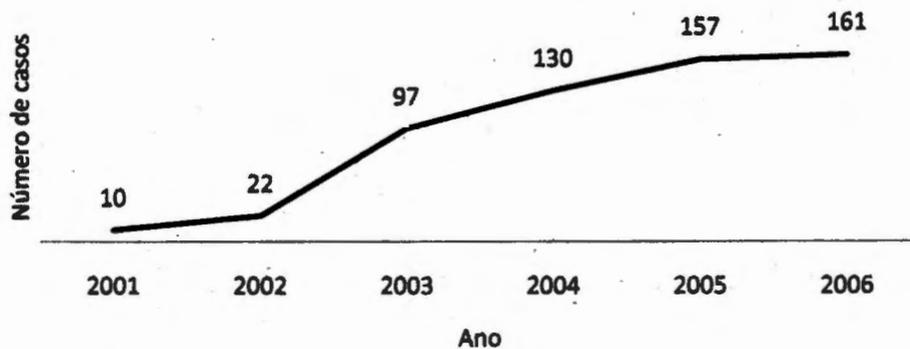
Em relação ao lugar, a única variável disponível no banco de dados foi o próprio município de Campo Grande e por fim, as variáveis relativas ao tempo foram meses e anos que ora são apresentados de forma acumulada no período 2001 a 2006, ora são apresentados em separado ano a ano.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 INFORMAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS GERAIS E INDICADORES DE ASSISTÊNCIA

As informações a seguir fornecem uma visão geral da situação epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande. A figura 2 mostra o número absoluto de casos novos da doença no período 2001 a 2006.

**Figura 2** – Número de casos de leishmaniose visceral segundo ano de notificação. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.

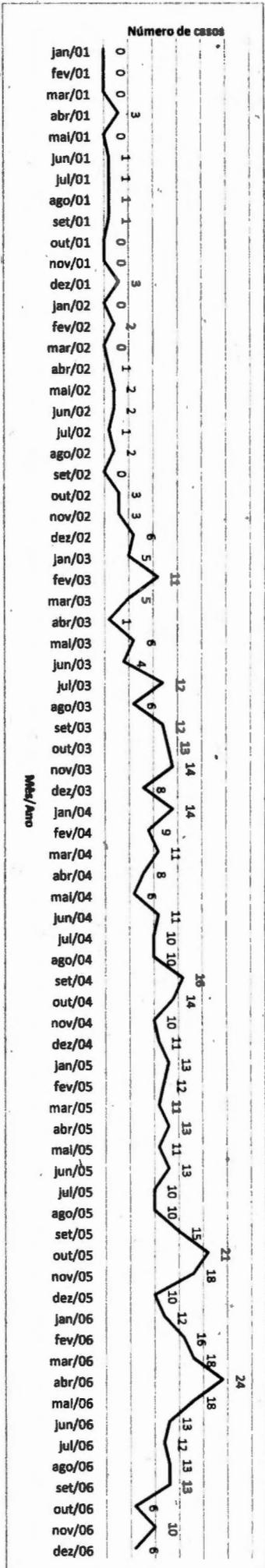


Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

A figura 2 mostra que em 2006 houve aumento de 1.510% no número de casos em relação a 2001, indicando evidente expansão da doença na cidade. A partir de 2002 observa-se com mais clareza esta expansão com a mesma tendência nos anos seguintes.

A figura 3 apresenta a notificação mensal de casos de leishmaniose visceral em Campo Grande de 2001 a 2006.

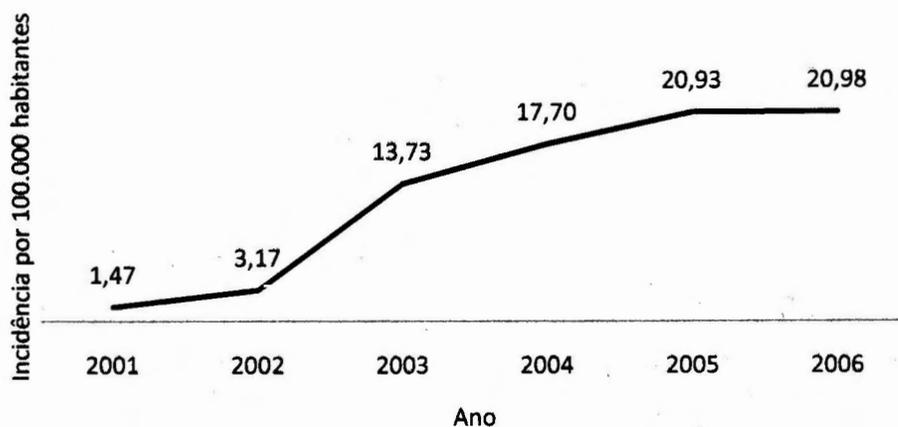
Figura 3 - Número de casos de leishmaniose visceral segundo mês de notificação. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.



Fonte: MS/SVS - SINAN (7)

É possível observar uma curva de comportamento paradoxal, ou seja, sem padrão regular de sazonalidade. Em 2001 os casos ocorreram nos meses de abril, julho a setembro e em dezembro. A partir de outubro de 2002 ocorreram notificações em todos os meses do ano até o final do período analisado em 2006. Considerando outubro de 2002 em diante, a média foi de dez casos novos por mês. Durante todo o período de estudo a média foi de oito notificações mensais. A figura 4 a seguir apresenta o coeficiente de incidência de leishmaniose visceral segundo ano de ocorrência.

**Figura 4** – Coeficiente de incidência de leishmaniose visceral (por 100.000 habitantes) segundo ano. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.

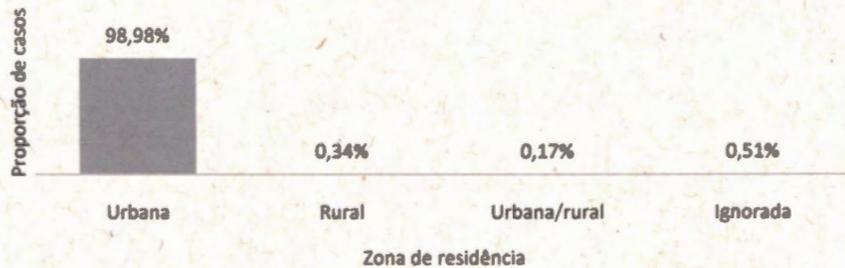


Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

A figura 4 mostra uma curva ascendente de casos da doença com evidente expansão a partir de 2002 e alcançando 20,98 casos / 100.000 habitantes no final do período analisado. Observando a incidência nos dois últimos anos, é possível notar que existe uma tendência de estabilização, mas com um valor alto, sem sinal de diminuição no coeficiente de incidência.

A zona de residência dos casos notificados está apresentada na figura 5 a seguir. As informações a seguir apresentadas referem-se aos casos acumulados no período de 2001 a 2006.

**Figura 5** – Proporção (%) de casos de leishmaniose visceral segundo zona de residência. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.



Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

As proporções de casos urbanos ano a ano foram as seguintes: 90% em 2001; 95,45% em 2002; 98,96% em 2003; 100% em 2004; 99,36% em 2005 e finalmente 98,76% em 2006. Os números de casos de leishmaniose visceral em área rural foram os seguintes: um em 2001; um em 2002; zero em 2003; zero em 2004; zero em 2005 e zero em 2006.

Serão apresentados na figura 6 os números de casos confirmados por diagnóstico imunológico de imunofluorescência indireta – IFI.

**Figura 6** – Número de casos de leishmaniose visceral segundo ano e diagnóstico IFI. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.



Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

A figura 6 mostra que, no período analisado, dos 577 casos de leishmaniose visceral notificados no município, 253 (44%) se submeteram ao exame IFI. Não realizaram o exame 213 pessoas (37%). Os casos da doença que não se sabe se a pessoa se submeteu ao exame somaram 113 (19%). A tabela 5 a seguir mostra os resultados dos exames IFI realizados.

**Tabela 5** – Resultado do exame IFI para leishmaniose visceral segundo ano de diagnóstico. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.

Result./Ano	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
<b>Positivo</b>	0	5	47	60	60	47	<b>219</b>
<b>Negativo</b>	0	1	9	10	7	7	<b>34</b>
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>56</b>	<b>70</b>	<b>67</b>	<b>54</b>	<b>253</b>

Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

No período acumulado, das 253 pessoas que se submeteram ao exame IFI, 219 apresentaram resultado positivo para leishmaniose visceral o que corresponde a 87%. Apenas 34 pessoas que realizaram esse exame mostraram resultado negativo para a doença (13%).

A figura 7 a seguir mostra o número de casos de leishmaniose visceral que realizaram o exame parasitológico no período 2001 a 2006.

**Figura 7** – Número de casos de leishmaniose visceral segundo ano e diagnóstico parasitológico. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.



Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

Dos 577 casos de leishmaniose visceral notificados no período 2001 a 2006, 460 (80%) se submeteram ao exame parasitológico e apenas 88 casos (15%) não realizaram esse exame. Em 29 casos não se sabe se a pessoa realizou a prova parasitológica e isso corresponde a 5% do total de casos de leishmaniose visceral notificados no período. A tabela 6 a seguir mostra o resultado dos exames parasitológicos realizados no período 2001 a 2006.

**Tabela 6** - Resultado do exame parasitológico para leishmaniose visceral segundo ano de diagnóstico. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.

Result./Ano	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Positivo	4	12	74	93	97	100	380
Negativo	1	2	9	16	15	37	80
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>83</b>	<b>109</b>	<b>112</b>	<b>137</b>	<b>460</b>

Fonte: MS/SVS - SINAN (f)

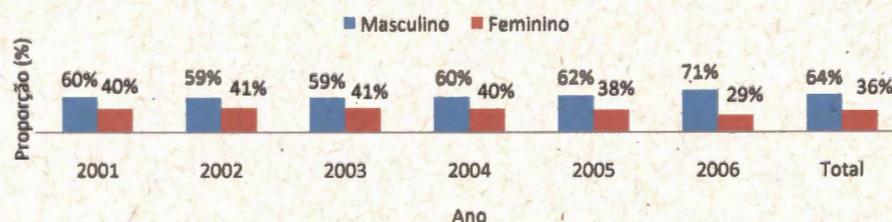
Chama atenção que, no período acumulado, dos 460 exames parasitológicos realizados, 80 deles (17%) mostraram resultado negativo para *Leishmania spp.*

## 4.2 INFORMAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS REFERENTES À PESSOA

### 4.2.1 Informações sobre os Casos

A figura 8 a seguir mostra a proporção de casos de leishmaniose visceral segundo ano e sexo, em Campo Grande no período 2001 a 2006.

**Figura 8** – Proporção (%) de casos de leishmaniose visceral segundo ano e sexo. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.



Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

O sexo masculino mostrou ser mais acometido pela doença, sendo que a maior proporção foi em 2006. O resultado acumulado no final do período continuou a mostrar que os indivíduos do sexo masculino adoecem mais, contribuindo com mais de 60% do total de casos notificados no período.

A figura 9 apresenta a distribuição dos coeficientes de incidência de leishmaniose visceral segundo ano e sexo, em Campo Grande, no período 2001 a 2006.

**Figura 9** – Coeficiente de incidência de leishmaniose visceral (por 100.000 habitantes), segundo ano e sexo, Campo Grande, MS, 2001 a 2006.

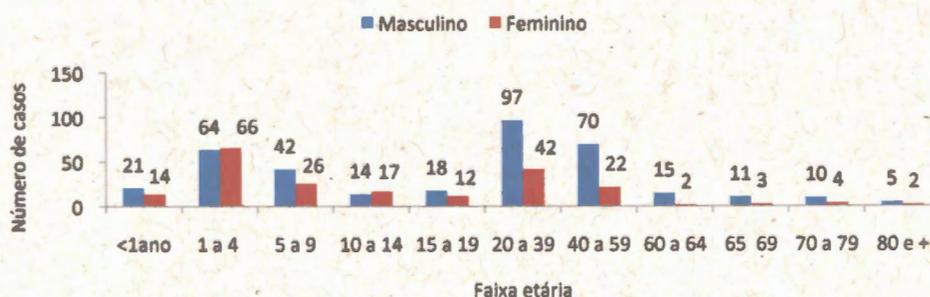


Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

A figura 9 mostra que o risco de adoecer é claramente maior no sexo masculino, com incidências superiores às apresentadas pelo sexo feminino em todos os anos. Chama atenção a incidência alta no ano de 2006. A figura 8 mostrou que a proporção de casos masculinos foi maior e esta diferença entre os sexos fica evidente quando se calcula o coeficiente de incidência.

A figura 10 apresenta os números de casos de leishmaniose visceral de acordo com a faixa etária e sexo em Campo Grande no período 2001 a 2006.

**Figura 10** – Número de casos de leishmaniose visceral segundo faixa etária e sexo. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.

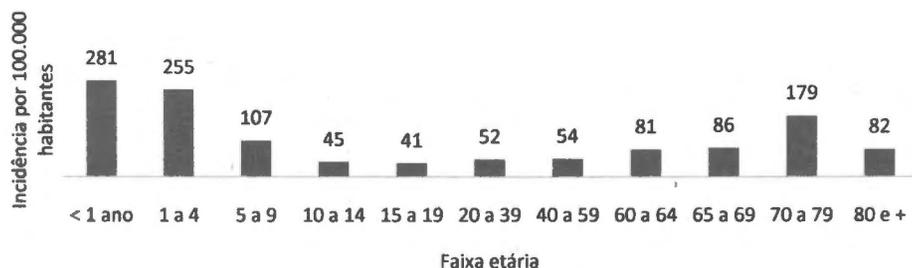


Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

Dos 577 casos registrados no período, 233 (40%) ocorreram em crianças até nove anos de idade. A doença acometeu com a mesma intensidade as crianças de um a quatro anos independente do sexo. A diferença entre os sexos é mais evidente a partir dos 20 anos de idade. Na vida adulta, o sexo masculino é claramente mais acometido. Porém, continua a predominância do sexo masculino nas crianças menores de 1 ano de idade e de cinco a nove anos de idade. Esta diferença entre os sexos não é bem clara nas faixas etárias entre um e quatro anos e entre dez e 19 anos de idade, quando ambos os sexos parecem ser igualmente vulneráveis à doença.

A figura 11 a seguir mostra o coeficiente de incidência por 100.000 habitantes, de acordo com a faixa etária.

**Figura 11** – Coeficiente de incidência de leishmaniose visceral (por 100.000 habitantes) segundo faixa etária. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.

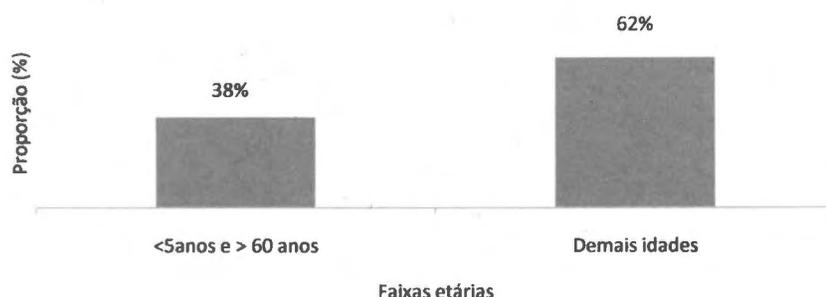


Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

Calculando o coeficiente de incidência por 100.000 habitantes em cada faixa etária, fica evidente que as crianças têm maior risco de adquirir a doença. Observando de maneira geral a figura 11, podemos concluir que os extremos da vida apresentam maior risco, com destaque para menores de um ano, de um a quatro anos e de 70 a 79 anos, mas as outras faixas etárias também apresentam risco muito elevado de adoecer por leishmaniose visceral em Campo Grande, com incidência superando 40 casos por 100.000 habitantes.

A proporção de casos em crianças menores de cinco anos de idade e em maiores de 60 anos em comparação com as demais idades é apresentada na figura 12 a seguir.

**Figura 12** – Proporção (%) de casos de leishmaniose visceral notificados em < 5 anos e > 60 anos e demais faixas etárias. Campo Grande, MS, 2001 a 2006



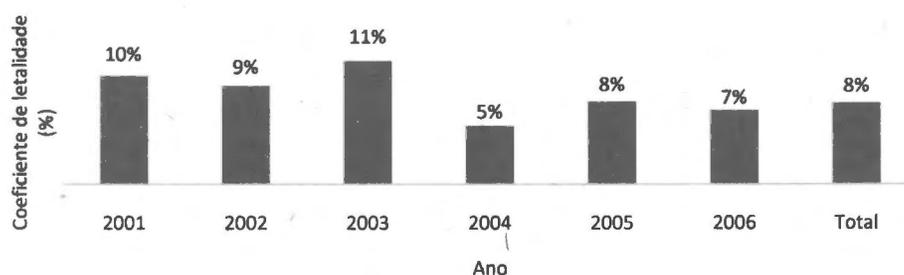
Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

Dados referentes à população de Campo Grande mostram que o município possuía, no ano de 2006, 767.069 habitantes. Somando-se as crianças menores de 5 anos e pessoas com mais de 60 anos, temos 128.464 indivíduos. Estes dois grupos etários correspondem a 17% da população. Esta pequena parcela foi responsável por 38% dos casos de leishmaniose visceral no município.

#### 4.2.2 Informações sobre os Óbitos

Serão apresentadas a seguir informações sobre os óbitos por leishmaniose visceral em Campo Grande, no período 2001 a 2006. As informações apresentadas na figura 13 a seguir mostram o coeficiente de letalidade pela doença, segundo ano de ocorrência.

**Figura 13** – Coeficiente de letalidade (%) por leishmaniose visceral segundo ano de ocorrência. Campo Grande, 2001 a 2006.

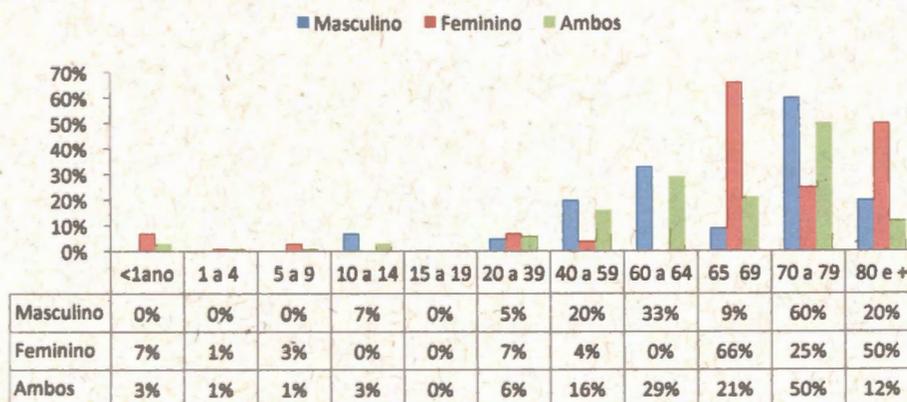


Fonte: MS/Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

A figura 13 mostra alta letalidade pela doença, com pior situação em 2003, ultrapassando 10% dos casos, ano que coincide com a explosão no número de notificações na cidade. Em seguida a letalidade declina, mas continua alta. O coeficiente de letalidade no período acumulado foi de 8%.

A figura 14 a seguir mostra o coeficiente de letalidade pela doença em cada faixa etária e segundo sexo, levando em consideração todo o período de estudo, 2001 a 2006.

**Figura 14** – Coeficiente de letalidade (%) por leishmaniose visceral segundo faixa etária e sexo. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.



Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

Observando a figura 14 nota-se que as faixas etárias a partir de 40 anos são as que apresentam maior risco de morte por leishmaniose visceral. Embora a crianças apresentem maior incidência de casos, a mortalidade entre elas foi pouco expressiva. Chama atenção a alta mortalidade entre os idosos. Apesar do número de casos nestas faixas etárias ser pequeno, tornando a proporção de óbitos muito alta, é possível observar uma tendência de que o risco de morrer pela doença aumenta conforme a idade, sendo maior o risco nos idosos. Outro ponto a observar é a mortalidade zero na faixa etária de 15 a 19 anos.

No tocante ao gênero, o sexo masculino também mostrou ser mais vulnerável tanto para adoecer como para morrer por leishmaniose visceral. Dos 577 casos da doença, 367 (64%) correram no sexo masculino e 33 destes evoluíram para

o óbito, com uma mortalidade de 9%. O sexo feminino contribuiu com 210 casos (36%) e apenas 11 destes evoluíram para o óbito representando 5% de mortalidade pela doença. O sexo masculino contribuiu com 75% do total de óbitos.

Poucos foram os casos com desfecho ignorado. No período analisado, foram apenas sete eventos com evolução desconhecida. O tipo de evolução do caso (cura, óbito ou ignorado) está resumido na tabela 7.

**Tabela 7** – Número de casos de leishmaniose visceral segundo ano e tipo de evolução do caso. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.

<b>Desfecho/Ano</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>Total</b>
<b>Cura</b>	7	19	86	123	145	146	526
<b>Óbito</b>	1	2	11	7	12	11	44
<b>Ignorado</b>	2	1	0	0	0	4	7
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>22</b>	<b>97</b>	<b>130</b>	<b>157</b>	<b>161</b>	<b>577</b>

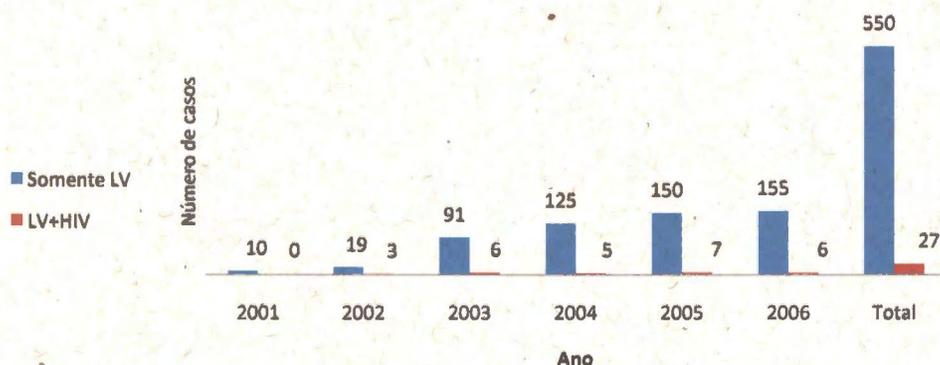
Fonte: MS/SVS – SINAN (f)

É possível observar que o número de casos com desfecho ignorado é pequeno. Embora o número de casos da doença tenha aumentado ano a ano, os desfechos ignorados e os óbitos permaneceram quase constantes. Nos anos de 2003, 2004 e 2005 todos os casos tiveram acompanhamento, ou seja, nenhum caso foi encerrado com desfecho ignorado.

#### **4.2.3 Informações sobre a Coinfecção *Leishmania* /HIV**

Os casos de coinfecção *Leishmania*/HIV passaram a ser detectados em 2002. A figura 15 a seguir apresenta os casos de leishmaniose visceral e os casos de coinfecção *Leishmania*/HIV em Campo Grande de 2001 a 2006.

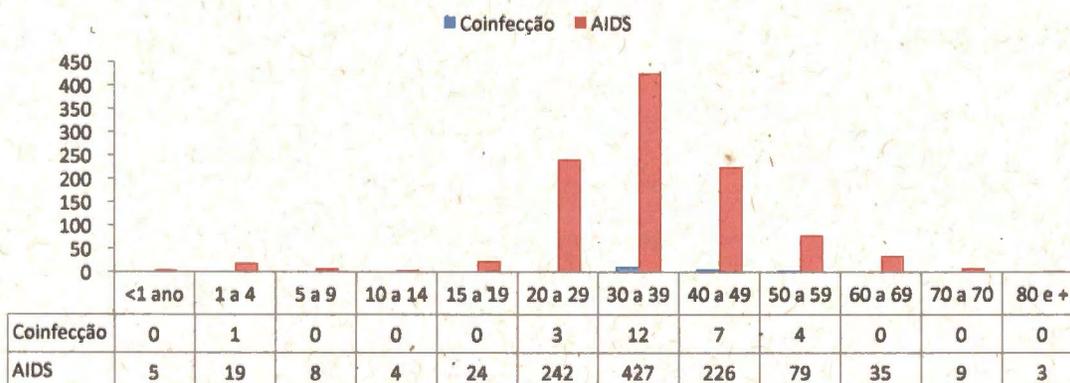
**Figura 15** – Número de casos de leishmaniose visceral e de coinfeção *Leishmania*/HIV segundo ano de notificação. Campo Grande, MS, 2001 a 2006.



Fonte: MS/SVS – Gerência Técnica de Leishmanioses

O número de casos de coinfeção *Leishmania*/HIV é pequeno, representando 5% do total de casos de leishmaniose visceral notificados no período 2001 a 2006. Para conhecer melhor a sobreposição de coinfeção e AIDS será apresentado na figura 16 a seguir o número de casos de coinfeção *Leishmania*/HIV e AIDS segundo faixa etária, no período 2002 a 2006.

**Figura 16** – Número de casos de coinfeção *Leishmania*/HIV e AIDS notificados segundo faixa etária. Campo Grande, MS, 2002 a 2006.



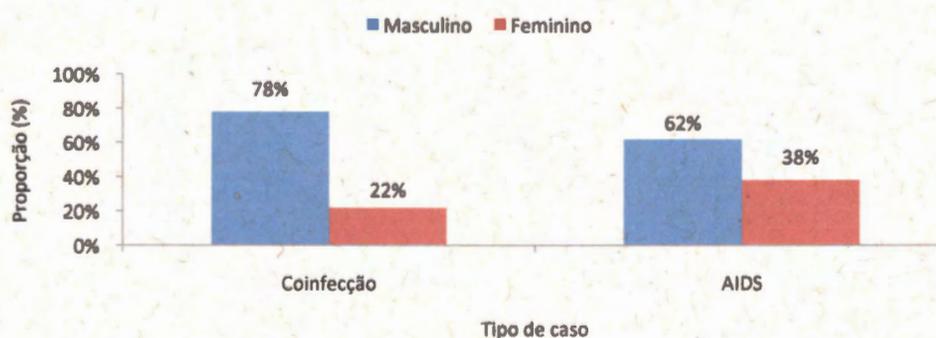
Fontes: MS/SVS – Gerência Técnica de Leishmanioses e Programa Nacional DST/AIDS

A figura 16 mostra que as faixas etárias dos 20 aos 49 anos são as mais acometidas pela coinfeção, representando 81% do total de casos. A AIDS acomete

de forma semelhante esses grupos etários. Dos 1.081 casos novos de AIDS notificados no município de 2002 a 2006, 895 (83%) ocorreram nestas três faixas etárias.

Até o momento foi observado que o sexo masculino mostrou um risco maior de adoecer por leishmaniose visceral. Para comparar se esta associação também existe nos casos de coinfeção *Leishmania*/HIV será preciso apresentar a distribuição dos casos de coinfeção e de AIDS segundo sexo que estão na figura 17 seguinte.

**Figura 17** – Proporção (%) de casos de coinfeção *Leishmania*/HIV e casos de AIDS notificados segundo sexo. Campo Grande, MS, 2002 a 2006.



Fontes: MS/SVS – Gerência Técnica de Leishmanioses e Programa Nacional DST/AIDS

As pessoas do sexo masculino foram mais acometidas também pela coinfeção *Leishmania*/HIV. Dos 27 casos de coinfeção registrados no período 2002 a 2006, 21 (78%) ocorreram no sexo masculino e apenas seis (22%) acometeram pessoas do sexo feminino. Proporções semelhantes foram observadas nos casos de leishmaniose visceral isolada.

Da mesma maneira que existe a masculinização da leishmaniose visceral e da coinfeção *Leishmania*/HIV, existe também a masculinização da AIDS no município de Campo Grande. Dos 1.081 casos novos notificados no município, 670 (62%) acometeram o sexo masculino e 411 (38%) casos de AIDS ocorreram no sexo feminino.

Entre 2002 e 2005 ocorreram quatro óbitos por coinfeção *Leishmania*/HIV, sendo que destes, três ocorreram em indivíduos do sexo masculino e apenas um no sexo feminino. O coeficiente de letalidade pela coinfeção *Leishmania* /HIV foi de 15%, quase o dobro da mortalidade por leishmaniose visceral. Em relação à faixa etária, os óbitos ocorreram em pessoas entre 35 e 61 anos de idade, coincidindo com as faixas etárias mais acometidas pela AIDS.

## 5 DISCUSSÃO

A leishmaniose visceral foi reconhecida no Brasil em razão das pesquisas feitas por Evandro Chagas na segunda metade da década de 1930 que na época assinalou a doença como “*nova entidade mórbida do homem da América do Sul*” (CHAGAS *et al.*, 1937) e por Deane em 1956 que descreveu a doença como endêmica no Ceará (BADARÓ e DUARTE, 1996).

Até o final do século XX a doença acometia pessoas que viviam em áreas rurais, principalmente no interior da Região Nordeste que contribuía com 90% dos casos da doença no Brasil (MS, 2005). No início do século XXI houve mudança radical no padrão de transmissão que se urbanizou, primeiramente nas capitais dos estados nordestinos e depois se dispersou para outras cidades e outras regiões do país onde nunca havia alcançado e era pouco conhecida por grande parte dos brasileiros.

Atualmente, a leishmaniose visceral é notificada em todos os Estados da federação (tabela 3). A Região Nordeste continua liderando em número de casos, com destaques para Maranhão, Bahia, Ceará e Piauí. Na Região Norte, a maioria dos casos é notificada no Pará e Tocantins. Na Região Sudeste, Minas Gerais é líder em notificações, com destaque especial para a capital, Belo Horizonte. Em São Paulo, segundo lugar em notificações na Região Sudeste, também há aumento no número de casos ano a ano. Na Região Sul as notificações são raras, mas até o ano de 2001 a doença nunca havia sido registrada nesta Região do Brasil. O destaque é o Estado do Paraná. Finalmente, a Região Centro-Oeste apresenta um caso peculiar, pois o Estado do Mato Grosso do Sul sozinho concentrou 80% dos casos registrados na Região Centro-Oeste entre 2001 e 2006. Campo Grande é a capital de Estado que mais preocupa, pois concentrou 49% dos casos registrados no estado do Mato Grosso do Sul no período 2001 a 2006.

Este trabalho é a primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral no município de Campo Grande. Os resultados mostraram que no período de 2001 a 2006 a doença apresentou característica de expansão, principalmente a partir de 2002 e até o final do período analisado não houve sinal de diminuição no número de casos. Ao contrário, comparando-se 2001 com 2006, houve aumento de 1.510% no número de casos.

A epidemia de leishmaniose visceral em Campo Grande é urbana, correspondendo à quase totalidade dos casos. A partir de 2003 não foram notificados casos em área rural.

Em relação à sazonalidade, não foi possível observar um padrão regular de notificações da doença. Primeiro, porque os dados foram extraídos de um banco de dados de notificação passiva e segundo, porque se trata de uma doença transmitida por vetores o que confere um padrão irregular na representação gráfica. O problema é que o período de incubação da leishmaniose visceral é bastante variável (meses a anos). De qualquer forma, mesmo com períodos de incubação variáveis foi possível notar que a atividade da *Lutzomyia longipalpis* é intensa e está presente o ano todo, refletindo notificações em todos os meses a partir de 2002. Essa informação é importante para direcionar as ações de controle do vetor. Apesar do Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral recomendar a aplicação de inseticidas logo após o período chuvoso, este ponto parece não ser útil para controlar o flebotomíneo em Campo Grande.

No início do período analisado, a incidência da doença foi de 1,47 casos para cada 100.000 habitantes. Os coeficientes de incidência aumentaram no decorrer dos anos chegando a 20,98 casos para cada 100.000 habitantes no final do período de analisado. Um estudo realizado na Região Metropolitana de Belo Horizonte, que também enfrenta uma epidemia de leishmaniose visceral, mostrou altas incidências

do agravo (LUZ *et al.*, 2001), mas Campo Grande apresentou a maior incidência de casos da doença entre as capitais de Estados brasileiros no ano de 2006.

Segundo o Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral, uma localidade é considerada de transmissão intensa quando a média de casos for maior ou igual a 4,4 casos por ano. Em Campo Grande, houve 577 notificações entre 2001 e 2006, com média de 96 casos da doença por ano. Este resultado é uma medida de classificação epidemiológica em áreas de transmissão. Campo Grande apresentou uma situação peculiar, pois a média de casos em muito superou o valor de uma área de transmissão intensa ( $\geq 4,4$  casos por ano).

O diagnóstico é importante para conduzir o tratamento adequado da leishmaniose visceral. O exame parasitológico é a prova definitiva, pois detecta os parasitos nos tecidos humanos (DIETZE, 2006). Este procedimento é feito obtendo-se aspirado de baço, fígado ou medula óssea. Esses locais são ricos em células do sistema fagocítico mononuclear onde os protozoários se alojam e parasitam causando anemia e hepatoesplenomegalia e essas alterações são clássicas e definidoras da leishmaniose visceral. Os resultados obtidos neste estudo mostraram que 460 pessoas se submeteram a esse exame e que destas, 80 (17%) apresentaram resultado negativo para *Leishmania spp.* Esta informação é importante porque mostra os desafios tanto para o controle como para o tratamento da doença.

Como tratar uma doença que causa todas as características clínicas da leishmaniose visceral, mas não se consegue provar a existência do parasito nos tecidos humanos? Essa questão é complexa e pode sugerir que outras espécies de Leishmânias também podem estar causando manifestações clínicas compatíveis com a leishmaniose visceral. Estudo realizado por BARRAL *et al.* em 1986 mostrou um paciente com manifestações clínicas clássicas de leishmaniose visceral sem a presença do parasito no baço e fígado apesar destes estarem com as dimensões aumentadas. Foram detectadas formas amastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis*

apenas na medula óssea. Outro estudo realizado por BARRAL *et al.*, em 1991 mostrou que de 46 casos de leishmaniose visceral, 11 tiveram como agente causal a *Leishmania (L.) amazonensis*. Outros autores identificaram casos semelhantes em pacientes com manifestações clínicas de leishmaniose visceral e após pesquisa parasitológica foram detectadas formas amastigotas de *Leishmania (L.) braziliensis* apenas na medula óssea e *Leishmania (L.) amazonensis* apenas em linfonodo (HERNÁNDEZ, 1993; SILVA, 2002; ALEIXO *et al.*, 2006).

As informações relativas à pessoa são importantes para conhecer os grupos populacionais mais vulneráveis à doença. Os resultados mostraram que em Campo Grande o coeficiente de incidência da doença no sexo masculino foi maior do que o coeficiente de incidência no sexo feminino, e essa tendência de masculinização da doença foi observada em todo o período analisado, com proporção de aproximadamente 3:1. Este resultado é semelhante ao trabalho feito por OLIVEIRA *et al.*, 2006 em Três Lagoas, Mato Grosso do Sul e por evidências clínicas apontadas na literatura médica especializada (ALENCAR *et al.*, 1986; BADARÓ e DUARTE, 2001; MICHALICK e GENARO, 2005).

Em relação à faixa etária foi possível observar que as crianças são as mais acometidas pela doença contribuindo com 40% do total de casos registrados no período de estudo. Este resultado é semelhante a outros realizados anteriormente em áreas urbanas do Brasil (JERONIMO *et al.*, 1994; CUNHA *et al.*, 1995; SILVA *et al.*, 2001 e MESTRE e FONTES, 2007) e estudos publicados na literatura médica especializada (BADARÓ e DUARTE, 1996; ALENCAR *et al.*, 2001 e MICHALICK e GENARO, 2005). O destaque foi para crianças entre um e quatro anos de idade. Na infância, considerando a faixa etária desde o nascimento até os nove anos de idade, a predominância do sexo masculino é evidente, com exceção na faixa etária de um a quatro anos quando esta diferença entre os sexos não é suficientemente clara, acometendo ambos quase que igualmente, com uma discreta predominância do sexo feminino. O coeficiente de incidência da leishmaniose visceral em Campo

Grande mostra que as faixas etárias mais acometidas pela doença foram os extremos da vida e os destaques foram em crianças menores de um ano de idade com 281 casos/100.000 habitantes, crianças entre um e quatro anos de idade com 255 casos / 100.000 habitantes e idosos entre 70 e 79 anos de idade com 179 casos/100.000 habitantes. Isso indica que essas faixas etárias apresentaram claramente um risco elevado de adoecer por leishmaniose visceral. A análise da incidência por faixa etária ficou prejudicada porque os dados obtidos do SINAN separam as idades em intervalos desiguais. A faixa etária que contém o maior intervalo é dos 20 aos 39 anos. Pessoas com 20 anos têm características pessoais diferentes das pessoas com 39 anos e isso pode ter prejudicado a análise em relação à idade. As faixas etárias seguintes foram separadas em intervalos um pouco menores: 40 a 59 anos, 60 a 64 anos, 65 a 69 anos, 70 a 79 anos e 80 e mais. Esta separação em intervalos desiguais dificulta a análise do comportamento da doença. De qualquer forma, foi possível observar alta incidência entre crianças com até quatro anos de idade e idosos entre 70 e 79 anos de idade. As demais faixas etárias apresentaram risco menor, porém, com incidências elevadas superando 40 casos por 100.000 habitantes.

O Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral recomenda calcular a proporção de casos da doença em crianças menores de 5 anos de idade e em pessoas maiores de 60 anos. Este cálculo permite medir a intensidade da infecção na localidade e a presença de novas áreas expostas ao risco. Os resultados em Campo Grande mostraram que estas duas faixas etárias contribuíram com 17% da população total do município em 2006 e concentrou 38% dos casos registrados no período de estudo, confirmando a maior vulnerabilidade dessas faixas etárias e a intensidade da expansão da doença no município.

A letalidade pela doença é um indicador epidemiológico que reflete o preparo dos serviços de saúde em oferecer diagnóstico e tratamento precoces, bem como conhecimento da população em perceber os sinais indicativos da doença e desse

modo procurar assistência de saúde. Em Campo Grande, o coeficiente de letalidade pela doença no período estudado foi de 8%, variando entre 5% e 11%. Em média, a cada 100 casos da doença, 8 evoluíram para óbito. Sabendo-se que cerca de 90% dos casos de leishmaniose visceral são fatais se a pessoa não receber tratamento medicamentoso é possível supor que os doentes que morreram ou não tiveram acesso ao tratamento ou não tiveram acesso ao diagnóstico precoce e vieram a falecer por estágio avançado da doença ou até mesmo por falta de assistência. A letalidade por leishmaniose visceral em Campo Grande é menor do que a taxa de letalidade verificada na epidemia que ocorreu na região metropolitana de Belo Horizonte que variou entre 7,7% a 17,2% entre 1994 e 1999 (SILVA *et al.*, 2001).

A mortalidade observada em Campo Grande acometeu principalmente os idosos a partir dos 60 anos de idade. Embora as crianças sejam mais afetadas pela doença, o desfecho mais comum entre elas foi a cura com letalidade variando entre 1% e 3%. Por outro lado, os idosos apresentaram um risco muito elevado para morrer pela doença com mortalidade variando entre 12% e 50%. A melhor situação foi observada na faixa etária dos 15 aos 19 anos que além de apresentar a menor incidência da doença também não apresentou óbitos em todo o período analisado. Uma explicação para a baixa mortalidade entre as crianças pequenas pode ser pelo fato destas ficarem, em sua maioria, sob cuidados maternos e qualquer alteração no estado de saúde da criança ela é levada ao serviço de saúde aumentando as chances de diagnóstico precoce, tratamento e cura da doença. A mortalidade entre as crianças foi pequena independente do sexo.

Os idosos apresentaram uma situação incomum e preocupante. As pessoas a partir dos 60 anos de idade contribuíram com apenas 9% dos casos registrados em todo o período de estudo, mas os óbitos entre eles alcançaram 39% do total de mortes pela doença. Uma possível explicação para este fato pode estar relacionada a fatores intrínsecos como a diminuição da capacidade do sistema imunológico em responder à infecção, conhecimento da pessoa sobre a doença e a fatores

extrínsecos como por exemplo o serviço de saúde prestado aos idosos. Este último intimamente relacionado com o conhecimento dos profissionais de saúde que associam a leishmaniose a um agravo predominantemente infantil, diminuindo as suspeitas em pessoas acima dos 60 anos de idade, além da inexistência de estudos sobre a vulnerabilidade dos idosos frente à infecção pela *Leishmania (L.) chagasi*.

Em relação ao gênero, o sexo masculino contribuiu com 75% dos óbitos pela doença e uma das explicações para este fato pode ser a alta incidência do agravo no sexo masculino e também pelo fato de os homens, na maioria das vezes, procurarem os serviços de saúde com menor frequência em comparação com as mulheres. Esse raciocínio faz sentido porque as crianças, independente do sexo, apresentaram baixa mortalidade.

No início desse trabalho foi apontado que a coinfeção *Leishmania/HIV* é um problema em áreas de transmissão das duas doenças. A AIDS aumenta o risco de adquirir a leishmaniose visceral entre 100 e 1000 vezes (WHO, 2007).

Embora a leishmaniose visceral seja, na prática clínica, considerada uma doença oportunista em pessoas com HIV/AIDS, ainda não há o estabelecimento oficial pelo Ministério da Saúde nem pelo Center of Disease Control – CDC de que esta seja uma doença indicativa de AIDS. De qualquer forma, para que haja melhor monitoramento dos dois agravos, houve uma mudança na ficha de notificação da leishmaniose visceral que, em 2001, passou a constar um campo especial para informar se o caso de leishmaniose visceral notificado também apresenta infecção pelo HIV.

Em Campo Grande, a coinfeção *Leishmania/HIV* passou a ser detectada em 2002 ou os serviços de saúde ainda não haviam recebido a nova ficha do SINAN com o campo de preenchimento infecção pelo HIV. A coinfeção *Leishmania/HIV* contribuiu com 5% do total de casos de leishmaniose visceral notificados em Campo

Grande, e isso é semelhante aos relatos apresentados na Conferência da Organização Mundial de Saúde sobre coinfeção *Leishmania*/HIV realizada em 2007. Esses relatos mostraram que as proporções de casos de *Leishmania*/HIV variam entre 2% e 12% nos 35 países onde os dois agravos são detectados. Casos extremos são observados na África, particularmente na Etiópia, onde 30% dos pacientes com leishmaniose visceral também estão infectados pelo vírus HIV (WHO, 2007).

O presente estudo apontou que em Campo Grande as faixas etárias mais acometidas pela coinfeção *Leishmania*/HIV coincidem com as faixas etárias mais acometidas pela AIDS. Os adultos jovens entre 20 e 49 anos mostraram ser mais vulneráveis à coinfeção, contribuindo com 81% dos casos de coinfeção registrados no município. Esse achado é semelhante a um estudo sobre a coinfeção no Brasil realizado por RABELO *et al.* (2003) e relatos da Organização Mundial de Saúde que mostraram que, no Brasil, em média, 86% dos casos de coinfeção acometem pessoas entre 20 e 49 anos de idade (WHO, 2007).

O sexo masculino também mostrou ser mais vulnerável à coinfeção *Leishmania*/HIV, contribuindo com 78% dos casos registrados em Campo Grande no período 2002 a 2006. Essa proporção é semelhante à que foi encontrada na Europa que mostrou que 83% dos casos de coinfeção incidem em pessoas do sexo masculino (WHO, 2007). Um estudo feito no Brasil mostrou que o sexo masculino contribuiu com 78% dos casos de coinfeção no período 2001 a 2005 (WHO, 2007). A maior incidência de coinfeção no sexo masculino pode ser explicada, em parte, pela masculinização da AIDS e também da leishmaniose visceral, tornando-os mais vulneráveis à coinfeção.

Ocorreram quatro óbitos por coinfeção *Leishmania*/HIV, sendo três em pessoas do sexo masculino. O coeficiente de mortalidade por coinfeção no período analisado foi de 15%. Esta proporção é superior à mortalidade observada nos casos de infecção apenas pela *Leishmania (L.) chagasi*, mas é inferior à mortalidade por

coinfecção *Leishmania*/HIV observada em outros trabalhos. Um estudo realizado no Brasil entre 2001 e 2005 mostrou que a mortalidade pela coinfecção foi de 24% em pacientes que não utilizaram terapia antiretroviral (WHO, 2007). Infelizmente não é possível fazer comparações a esse respeito porque não se sabe se os casos de coinfecção em Campo Grande receberam ou não terapia antiretroviral.

Um dos desafios que surge nos casos de coinfecção *Leishmania*/HIV é o tratamento adequado dos doentes porque o esquema terapêutico é diferenciado, os critérios de cura são diferentes e as chances de falha no tratamento são maiores do que nos casos de leishmaniose visceral isolados. Em Portugal, 36% dos casos de coinfecção tratados com o medicamento contra a leishmaniose visceral apresentaram “recaída” (WHO, 2007). Infelizmente, não foi possível acessar esse tipo de informação sobre os casos de coinfecção *Leishmania*/HIV em Campo Grande.

Acredita-se que os números da leishmaniose visceral em Campo Grande são maiores do que os que foram apresentados, considerando que existe subnotificação de casos e óbitos. Este trabalho foi baseado em um banco de dados secundário que é alimentado por notificação passiva do agravo. De qualquer forma, as informações apresentadas são úteis para conhecer melhor as características da doença no município de Campo Grande que enfrenta uma epidemia urbana de leishmaniose visceral.

Doenças transmitidas por vetores são de difícil controle, principalmente em áreas urbanas onde a concentração de pessoas é maior do que em áreas rurais. As estratégias preconizadas pelo Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral devem ser adaptadas para cada localidade, principalmente quando se observa clara mudança no padrão de transmissão da doença e quando é evidente que essas estratégias não estão sendo efetivas para controlar a doença em áreas urbanas (GONTIJO e MELO, 2004).

## 6 CONCLUSÕES

O estudo sugere que a leishmaniose visceral em Campo Grande mostra-se não mais como uma epidemia, mas sim uma tendência de endemia urbana. Não foi observado um padrão regular de sazonalidade e isso pode ser reflexo da subnotificação de casos, mas houve, de forma igualmente irregular, registro em todos os meses do ano a partir do segundo semestre de 2002, ano que coincide com a explosão no número de casos.

Os indicadores epidemiológicos de assistência revelaram que o acompanhamento dos casos foi satisfatório, sendo que poucos tiveram desfecho ignorado. Em relação ao diagnóstico, foi observado que a maioria dos doentes se submeteu ao exame parasitológico e uma parte revelou resultado negativo para *Leishmania spp.* Isso pode sugerir que outras espécies de Leishmânias, que não têm tropismo por órgãos internos, possam estar causando manifestações clínicas compatíveis com a leishmaniose visceral.

Em relação aos casos, os extremos da vida mostraram maior vulnerabilidade em desenvolver a doença, com incidências que superaram 250 casos / 100.000 habitantes nas crianças até quatro anos de idade e incidências superiores a 80 casos / 100.000 habitantes nas faixa etárias a partir do 60 anos de idade. As demais idades também apresentaram risco elevado com coeficientes superando 40 casos / 100.000 habitantes. O sexo masculino mostrou risco maior para desenvolver a doença, sendo que a proporção de casos masculino/feminino alcançou 3:1.

No tocante aos óbitos, os idosos mostraram situação preocupante, com coeficiente de mortalidade por leishmaniose visceral variando de 12% a 50%. Por outro lado, as crianças, apesar de apresentarem incidências elevadas, mostraram baixa mortalidade, variando de 1% a 3% do total de casos ocorridos na infância. Ainda em relação aos óbitos, o sexo a masculino contribuiu com 75% das mortes, mostrando risco claramente maior de morrer pela doença.

A coinfeção *Leishmania*/HIV, contribuiu com 5% do total de casos de leishmaniose visceral notificados entre 2002 e 2006. As faixas etárias que compreendem pessoas entre 20 e 49 anos mostraram risco elevado de adquirir a coinfeção, contribuindo com 81% dos casos. Ao mesmo tempo, este grupo etário contribuiu com 83% dos casos de AIDS notificados no período 2002 a 2006 o que reflete a vulnerabilidade das pessoas com AIDS em adquirir leishmaniose visceral. O sexo masculino mostrou ser mais vulnerável também à coinfeção *Leishmania*/HIV, contribuindo com 78% dos casos.

A mortalidade por coinfeção foi de 15%, representando quase o dobro da mortalidade registrada nos casos de leishmaniose visceral isolada. Os óbitos por coinfeção ocorreram no grupo etário dos 35 aos 61 anos de idade e o sexo masculino novamente foi o mais acometido, contribuindo com 75% dos óbitos por coinfeção.

## **7 RECOMENDAÇÕES**

Para o controle da leishmaniose visceral no município de Campo Grande sugerem-se as atividades elencadas a seguir.

- Realizar vigilância entomológica e controle químico do vetor durante todo o ano e não apenas logo após o período chuvoso como é preconizado pelo Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral.
- Intensificar as ações de saneamento ambiental com o objetivo de eliminar possíveis criadouros do flebotomíneo.
- Dar prioridade para o controle do vetor em vez de centrar as ações no reservatório canino.
- Proceder busca ativa de casos humanos de leishmaniose visceral em locais que notificam casos de leishmaniose visceral, incluindo as pessoas que moram na mesma residência do caso e no entorno.
- Intensificar as ações de vigilância epidemiológica em crianças até nove anos de idade, pois essas apresentaram alta incidência de casos da doença.
- Proporcionar assistência de saúde diferenciada aos idosos, incluindo busca ativa de casos, pesquisa laboratorial para detecção precoce da doença e atenção especial em todos os níveis de assistência, pois esse grupo etário apresentou alta mortalidade pela doença.
- Realizar ações de educação para a saúde voltadas para pessoas do sexo masculino, encorajando-as a procurar precocemente os serviços de saúde.
- Realizar pesquisa de coinfeção em todas as pessoas que vivem com HIV/AIDS, com prioridade para o grupo etário dos 20 aos 39 anos de idade.

- Realizar aspirado para exame parasitológico em mais de um órgão sempre que possível.
- Intensificar as ações de educação para a saúde, principalmente no tocante ao conhecimento sobre os sinais e sintomas da doença e garantir o acesso da população ao diagnóstico e tratamento, além de ações contínuas de educação ambiental.
- Atuação sinérgica dos serviços assistenciais e preventivos.
- Treinamento específico sobre a leishmaniose visceral para os profissionais de saúde.

## 8 BIBLIOGRAFIA

Aleixo, JA, Nascimento ET, Monteiro GR, Fernandes MZ, Ramos AMO, Wilson ME. Atypical American Visceral Leishmaniasis Caused by *Leishmania amazonensis* Infection Presenting with Hepatitis and Adenopathy. *Transac of the Roy Soc of Trop Med and Hyg.* 2006; 100: 79-82.

Alencar JE, Neves J, Dietze R. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: Veronesi R. *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. 8. ed. Rio de Janeiro:Guanabara-Koogan; 2001. p.706-717.

Almeida-Filho N, Rouquayrol Z. *Introdução à Epidemiologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006. *Lógica Epidemiológica e Conceitos Básicos*; p. 73-85.

Antoniali, SAC. *Ecoepidemiologia da Leishmaniose Visceral Americana e sua Distribuição Espacial no Estado do Mato Grosso do Sul, 1994 - 2003*. [Tese de Doutorado]. São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Instituto Adolfo Lutz; 2006.

Ashford RW. Leishmaniasis. In: *The encyclopedia of Arthropod-Transmitted Infections of Man and Domesticated Animals*. London: MW Service; 2001. p. 269-279.

Azevedo ACR, Monteiro FA, Cabello PH, Souza NA, Rosa-Freitas MG, Rangel E. *Studies on Populations of Lutzomyia longipalpis (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in Brazil*. 2000; *Mem Inst Osw Cruz*. 95, (3): 305-322.

Badaró R, Duarte MIS. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. São Paulo: Atheneu; 1996. Cap. 97, p.1234-1255.

Barral A, Badaró R, Barral-Neto M, Grimaldi Jr G, Momem H, Carvalho. Isolation of *Leishmania Mexicana amazonensis* from the Bone Marrow in a Case of American Visceral Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1986; 35(4): 732-734.

Barral A, Pedral-Sampaio D, Grimaldi Jr G, Momen H, McMahon-Pratt D, Jesus AR *et al.* Leishmaniasis in Bahia, Brazil: Evidence that *Leishmania amazonensis* Produces a Wide Spectrum of Clinical Disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1991; 44(5): 536-546.

Belli A, García D, Palacios X, Rodriguez , Valle S, Videira E *et al.* Widespread Atypical Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania (L.) chagasi* in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61 (3): 380-385.

Brauzer LGSR, Souza NA, Mamgnon RDC, Peixoto AA. *Lutzomyia longipalpis* In Brazil: A Complex or Single species? A Mini-review. *Mem Inst Osw Cruz.* 2007; 102 (1): 1-12.

Calich L, Araujo A, Rego E. Relato de um Caso de Calazar em um Paciente com AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1991; 24 (Supl 2): 64.

Camargo-Neves VLF. Características da Transmissão da Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado de São Paulo, Brasil [Dissertação de Mestrado]. São Paulo. Faculdade de Saúde Pública da USP; 1999.

Camargo-Neves VLF, Rodas LAC, Cabral G, Pauliquévis Jr C. Avaliação da Eficácia Lambdacialotrina para o Controle de *Lutzomyia longipalpis*. *Boletim Epidemiológico Paulista.* 2007; 43 (4).

Camargo-Neves VLF. Aspectos Epidemiológicos e Avaliação das Medidas de Controle da Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo, Brasil. [Tese de Doutorado]. São Paulo. Faculdade de Saúde Pública da USP; 2004.

Catorze MGB. Leishmaniose e SIDA. *Med Cut Iber Lat Am.* 2005; 33(6):237-250.

Chagas E, Cunha AM, Oliveira G, Romãña C. Leishmaniose Visceral Americana (Nova Entidade Mórbida do Homem na América do Sul). *Mem Inst Osw Cruz.* 1937; 32 (3): 325-389.

Costa CHN, Vieira JBF. Mudanças no Controle da Leishmaniose Visceral no Brasil. Informe Técnico. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001; vol. 34 no 2: 223-228.

Costa AIP. Estudo de Fatores Ambientais Associados à Transmissão da Leishmaniose Tegumentar Americana Através de Sensoriamento Remoto Orbital e Sistema de Informação Geográfica [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2001.

Cunha S, Freire M, Eulálio C, Cristovão J, Netto E, Johnson WD *et al.* Visceral Leishmaniasis in a New Ecological Niche Near a Major Metropolitan Area of Brazil. *Transac of the Roy Soc of Trop Med and Hyg.* 1995; 89:115-158.

Dantas-Torres F, Brandão-Filho SP. Visceral Leishmaniasis in Brazil: Revisiting Paradigms of Epidemiology and Control. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2006; 48 (3): 151-156.

Desjeux P, Alvar J. *Leishmania*/HIV Co-infections: Epidemiology in Europe. *An of Trop Med and Parasitol.* 2003, 97 (Supl I):3-15.

Dietze R. Diagnóstico Sorológico e Parasitológico da Leishmaniose Visceral. In: Informe Final de La Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral em Las Américas. Organización Panamericana de La Salud. Rio de Janeiro, RJ; 2006. p. 63-65.

Elkhoury ANSM. Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral no Brasil. In: Informe Final de La Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral em Las Américas. Organización Panamericana de La Salud. Rio de Janeiro, RJ; 2006. p. 24-26.

EMS - Estado do Mato Grosso do Sul. Dados Básicos. [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em [www.ms.gov.br](http://www.ms.gov.br).

Falcão AR, Pinto CL, Gontijo CMF. Susceptibility of *Lutzomyia longipalpis* to Deltametrin. *Mem Inst Osw Cruz.* 1988; 83 (3): 395-396.

Forattini OP. Entomologia Médica. São Paulo. Ed. Edgard-Blücher. 4º Volume. *Psycodidae. Phlebotominae.* Leishmanioses Bartonelose. 1973. Cap. 4 Sub-família *Phlebotominae*-Biologia, p. 120-205.

Forattini OP. Entomologia Médica. São Paulo. Ed. Edgard-Blücher. 4<sup>o</sup> Volume. *Psychodidae. Phlebotominae. Leishmanioses Bartonelose*. 1973. Cap. 5 Gênero *Lutzomyia*, p. 206-228.

FUNASA. Guia de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília, DF; 1994.

Galati EAB. Morfologia e Taxonomia. In: Rangel EF, Lainson R (orgs). Flebotomíneos do Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. Cap. 2, p. 23-175.

Galati EAB, Nunes VLB, Rego Jr FA, Oshiro ET, Chang MR. Estudo de Flebotomíneos (Diptera: *Psychodidae*) em Foco de Leishmaniose Visceral no Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. Rev Saúde Públ. 1997; 31 (4): 378-390.

Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, III. Epidemiologia Clínica. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. Introdução à Epidemiologia; 17-33.

Grimaldi Jr G, Tesh RB, McMahon-Pratt D. A Review of the Geographic Distribution and Epidemiology of Leishmaniasis in the New World. Am J Trop Hyg. 1989. 41 (6): 687-75.

Grimaldi Jr G, Tesh R. Leishmaniasis of New World: Current Concepts and Implications for Future Research. Clin Micro Rev. 1993, v.6, no 3: 230-250.

Gontijo CMF, Melo MN. Leishmaniose Visceral no Brasil: Quadro Atual, Desafios e Perspectivas. Rev Bras Epidemiol. 2004; 7,3:338-349.

Gontijo CMF, Pacheco RS, Oréfice F, Lasmar E, Silva ES, Melo MN. Concurrent Cutaneous, Visceral and Ocular Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in a Kidney Transplant Patient. Mem Inst Osw Cruz. 2002; 97 (5):751-753.

Hernández D, Rodríguez N, Martínez C, García L, Convit J. *Leishmania braziliensis* Causing Visceral Leishmaniasis in a Patient With Human Immunodeficiency Virus

Infection, Identified With the Aid of the Polymerase Chain Reaction. *Transac of the Roy Soc of Trop Med and Hyg.* 1993; 87:627-628.

Holaday BT. Role of CD8+ T Cells Endogenous Interleukin-10 Secretion Associated with Visceral Leishmaniasis. *Mem Inst Osw Cruz.* 2000; 95(2):217-220.

IBGE. Censo Agropecuário 2006. [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br).

IBGE. Censo Agrícola 2006. [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br).

IBGE. Campo Grande. Coordenadas Geográficas, Extensão Territorial e Clima [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br).

Jeronimo SMB, Oliveira RM, Mackay S, Costa RM, Sweet J, Nascimento ET *et al.* An Urban Outbreak of Visceral Leishmaniasis in Natal, Brazil. *Transac of the Roy Soc of Trop Med and Hyg.* 1994; 88: 386-388.

Lainson R, Rangel EF. Flebotomíneos do Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. *Ecologia das Leishmanioses*; p. 311-336.

Laurenti R, Mello Jorge, MHP, Lebrão ML, Gotlieb SLD. *Estatísticas de Saúde*. 2. ed. rev. e atual. São Paulo: EPU. 2005. *Proporções e Coeficientes mais Usados em Saúde Pública*; p. 123-171.

Lima LC, Marzochi MCA, Sobroza PC, Souza MA. Observações sobre a Leishmaniose Tegumentar, Cinco Anos Após Profilaxia. *Rev Saúde Públ.* 1988. 22(1): 73-77.

Lindoso JAL, Goto H. Leishmaniose Visceral: Situação Atual e Perspectivas Futuras. *Boletim Epidemiológico Paulista.* 2006; Ano 3 n. 26.

Luitgards-Moura JF, Bermúdez EGC, Rosa-Freitas MG. Aspects Related to Productivity Four Generations of a *Lutzomyia longipalpis* Laboratory Colony. *Mem Inst Osw Cruz.* 2000; 95(2): 251-257.

Markell EK, John DT, Krotoski, WA. Parasitologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2003. Outros Protozoários que Habitam o Sangue e os Tecidos; p. 136-149.

Marzochi MCA, Marzochi, KB. Tegumentary and Visceral Leishmaniasis in Brazil – Emerging Anthroponosis and Possibilities for their Control. Cad Saúde Públ. 1994; 10 (2 Supl):359-375.

Marassá AM, Consales CA, Galati EAB, Nunes VLB. Identificação do Sangue Ingerido por *Lutzomyia (Lutzomyia) longipapis* (Lutz e Neiva, 1912) e *Lutzomyia (Lutzomyia) almerioi* (Galati e Nunes, 1999) pela Técnica Imunoenzimática do ELISA de Captura no Sistema Avidina-Biotina. Rev Soc Bras Med Trop. 2006; 39 (2):183-186.

Marcondes CB, Santos-Neto LG, Lozovei AL. Ecology of Phlebotominae Sandfly (Diptera: Psychodidae) in Brazilian Atlantic Forest. Rev Soc Bras Med Trop. 2001; 34(3): 255-260.

McKerrow J. Doenças Parasitárias. In: Stites DP, Terr A, Parslow TG, Imboden JB. Imunologia Médica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004. p. 559-564.

Melo MN. Leishmaniose Visceral no Brasil: Desafios e Perspectivas. Rev Bras Parasitol Vet. 2004; Vol. 23, Supl.1: 41-45.

Mestre GLC, Fontes CJF. A Expansão da Epidemia de Leishmaniose Visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005. Rev Soc Bras Med Trop. 2007; 40 (1). p. 42-48.

Michalick MSM. Gênero *Leishmania*. In: Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor RWA. Parasitologia Humana. 11. ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 41-46.

Michalick MSM, Genaro O. Leishmaniose Visceral Americana. In: Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor RWA. Parasitologia Humana. 11. ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 67-83.

Ministério da Saúde. Manual de Controle da Leishmaniose Visceral. Brasília, DF, 2003.

Ministério da Saúde. Reunião Nacional das Leishmanioses. Oficina de Trabalho: Vacina Anti-Leishmaniose Visceral Canina. Boletim Eletrônico Epidemiológico. 2003; 3, 5:1-3. [acesso 15 de abril de 2007]. Disponível em [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)

Ministério da Saúde. Nota Técnica. Vacina Anti-Leishmaniose Visceral Canina - Leishmne®. 2004 [acesso 4 de maio de 2007]. Disponível em [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)

Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, DF, 2005.

Ministério da Saúde. Manual da Leishmaniose Visceral Grave. Brasília, DF, 2006.

Ministério da Saúde. Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar. Brasília, DF, 2007.

Ministério da Saúde. Programa Nacional DST/ AIDS. Doenças Indicativas de AIDS. [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br)

Ministério da Saúde. Programa Nacional DST/AIDS. Número de Casos de AIDS Notificados em Campo Grande (2002 a 2006) [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em <http://www.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/ms.def>.

Ministério da Saúde. Datasus. SIH/SUS. Número de Internações Hospitalares SUS por Leishmaniose Visceral. Campo Grande, 1998 a 2007. [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)

Ministério da Saúde. RIPSA. População das capitais dos Estados (2001 a 2006) [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2007/a01.def>.

Ministério da Saúde: SINAN (a). Casos de Leishmaniose Visceral Segundo Ano de Notificação e Região de Residência (2001 a 2006) [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>.

Ministério da Saúde. SINAN (b). Casos de Leishmaniose Visceral Segundo Ano de Notificação e Zona de Residência (2001 a 2006) [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>.

Ministério da Saúde. SINAN (c). Casos de Leishmaniose Visceral Segundo Ano de Notificação e Estado da Federação (2001 a 2006) [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>.

Ministério da Saúde. SINAN (d). Casos de Leishmaniose Visceral Segundo Ano de Notificação e Capitais dos Estados da Federação (2001 a 2006) [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>.

Ministério da Saúde. SINAN (e). Número de Casos de Leishmaniose Visceral em Municípios do Mato Grosso Sul (2001 a 2006) [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>.

Ministério da Saúde. SINAN (f). Número de Casos e de Óbitos por Leishmaniose Visceral Segundo Ano de Notificação, Sexo, Faixa Etária, Desfecho e Tipo de Diagnóstico (2001 a 2006) [acesso em 14 de setembro de 2008]. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>.

Missawa NA, Lima GBM. Distribuição Espacial de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) e *Lutzomyia cruzi* (Mangabeira, 1938) no Estado do Mato Grosso. Rev Soc Bras Med Trop. 2006; 39 (4): 337-340.

Natal, D. Fundamentos de Epidemiologia. In: Philippi Jr A, Romero MA, Bruna GC (editores). Curso de Gestão Ambiental. ed. Manole: São Paulo. 2004; p. 375-410.

Natal, D. Fundamentos de Epidemiologia. In: Philippi Jr A, Romero MA, Bruna GC (editores). Curso de Gestão Ambiental. ed. Manole: São Paulo. 2004; p. 333-374.

Neves DP. Parasitologia Dinâmica. São Paulo: Atheneu, 2006. Cap. 61. Dicionário de Parasitologia p. 465-468.

Oliveira AG, Galati EAB, Oliveira O, Oliveira GR, Espindola IAC, Dorval MEC, Brazil RP. Abundance of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) and Urban Transmission of Visceral Leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. Mem Inst Osw Cruz. 2006; 101 (8): 869-874.

Oliveira AG, Andrade Filho JD, Falcao AL, Brazil RP. Estudo de Flebotomíneos (Diptera *Psychodidae*, *Phlebotominae*) na Zona Urbana da Cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil, 1999-2000. *Cad Saúde Públ.* 2003; 19(4):933-944.

Oliveira ALL, Paniago AMM, Dorval MEC, Oshiro ET, Leal CR, Sanches M *et al.* Foco Emergente de Leishmaniose Visceral no Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39 (5): 446-450.

Parra LE, Borja-Cabrera GP, Santos FN, Souza LOP, Palatinik-de-Souza CB, Menz I. Safety Trial Using the Leishmune® Vaccine Against Canine Leishmaniasis in Brazil. *Vaccine.* 2007; 25:2180-2186.

Pereira MG. *Epidemiologia Teoria e Prática.* 11. reimpressão. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2007; p.187-268.

Rabello A. Vigilância da Co-infecção *Leishmania/HIV*. In: Informe Final de La Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral em Las Américas. Organización Panamericana de La Salud. Rio de Janeiro, RJ; 2006. p. 24-26

Rabello A, Orsini M, Disch J. *Leishmania/HIV* co-infection in Brazil: An appraisal. *An of Trop Med and Parasitol.* 2003 Supl 1 vol 97; 17-28.

Ramos Jr AN. Inclusão da Reativação da Doença de Chagas como uma Condição Definidora de AIDS para fins de Vigilância Epidemiológica no Brasil. [Carta ao Editor]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004; 37:2: p. 192-193.

Rangel EF. Flebótomos Transmissores de *Leishmania (L.) Infantum Chagasi* nas Américas e Técnicas Disponíveis de Captura para Vigilância Entomológica. In: Informe Final de La Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral em Las Américas. Organización Panamericana de La Salud. Rio de Janeiro, RJ; 2006. p. 83-84.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001. Hormônios Locais, Inflamação e Alergia; 164-188.

Rey L. Bases da Parasitologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002. Os Parasitos, o Ambiente e o Homem; p. 3-24.

Rey L. Bases da Parasitologia Médica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002. Leishmaníases Cutâneas e Mucocutâneas do Novo Mundo; p. 50-62.

Rey L. Bases da Parasitologia Médica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002. Leishmaníase Visceral; p. 63-70.

Rosenthal C, Moraes V. AIDS: Informações e Atualização. Jornal Brasileiro de AIDS. 2003. São Paulo: Edic. 49p.

Rosenthal E, Marty P, Poizot-Martin I, Reynes J, Pratlong F, Lafeuillade A, *et al.* Visceral Leishmaniasis and HIV-1 co-infection in Southern France. *Transac of the Royal Soc Trop Med and Hyg.* 1995. 89: 159-162.

Salomon OD, Sinagra A, Nevot MC, Barberian G, Paulin P, Esteves JO *et al.*, First Visceral Leishmaniasis focus in Argentina. *Mem Inst Osw Cruz.* 2008; 103 (1): 109-111.

Sampaio RNR, Pires JA, Sampaio JHD, Magalhães. Visceralização da Leishmaniose Cutâneomucosa Disseminada Causada pela *Leishmania Viannia braziliensis* em paciente imunocompetente. *An Bras Dermatol.* 1997. 72 (6): 579-582.

Santos SO, Arias J, Ribeiro AA, Hoffmann MP, Freitas RA, Malacco MAF. Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American Visceral Leishmaniasis. *Med and Veterinary Entolomol.* 1998. 12:315-317.

Sherlock I. Ecological Interactions of Visceral Leishmaniasis in the State of Bahia, Brazil. *Mem Inst Osw Cruz.* 1996; 91 (6):671-683.

Silva ES, Gontijo CMF, Pacheco RS, Fiuza VOP, Brazil RP. Visceral Leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Osw Cruz.* 2001; 96(3): 285-291.

Silva ES. Visceral Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in a Patient Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2002; 44(3): 145-149.

Silva EA, Andreotti R, Honer MR. Comportamento de *Lutzomyia longipalpis*, Vetor Principal da Leishmaniose Visceral Americana em Campo Grande, Estado do Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007; 40 (4):420-425.

Soares MBP, Titus RG, Shoemaker CB, David JR, Bozza M. The Vasoactive Peptide Maxadilan from Sandfly Saliva Inhibits TNF- $\alpha$  and Induces IL-6 by Mouse Macrophages Through Interaction with the Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) Receptor. *The Journ of Immunol*. 1998; 160: 1811-1816.

Soares RPP, Turco SJ. *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: *Psychodidae*: *Phlebotominae*): A Review. *An Acad Bras Cienc*. 2003; 75 (3):301-330.

Urbano MF, Foronda AS, Schumaker. O Gênero *Leishmania* e as Leishmanioses. In: *Fundamentos da Parasitologia Humana*. 1. ed. São Paulo: Manole; 2003. p 37-46.

World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*. 2002; 44 (77):365-372.

World Health Organization. *Tropical Disease Research. Seventeenth Programme Report – Progress 2003-2004*. Geneva; 2005.

World Health Organization. *Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV Co-infection*. Addis Ababa, Ethiopia, 2007.