



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia Associada à Universidade de São Paulo

Avaliação dos perfis clínico, epidemiológico e imunológico da leishmaniose visceral em pacientes e cães sorotipos no município de Ipatinga-MG

LÉA RACHE GASPAR

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Doutor em Ciências na área de Tecnologia Nuclear.

Orientadora: Prof^a Dr^a Olga Zazuco Higa

**São Paulo
2020**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia Associada à Universidade de São Paulo

Avaliação dos perfis clínico, epidemiológico e imunológico da leishmaniose visceral em pacientes e cães sorotipos no município de Ipatinga-MG

Versão Corrigida

Versão Original disponível no IPEN

LÉA RACHE GASPAR

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Doutor em Ciências na área de Tecnologia Nuclear.

Orientadora: Prof^a Dr^a Olga Zazuco Higa

São Paulo
2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho,
para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte

Como citar:

RACHE GASPAR, L. ***Avaliação dos perfis clínico, epidemiológico e imunológico da leishmaniose visceral em pacientes e cães sorotipos no município de Ipatinga-MG.*** 2020. 132 p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN/SP, São Paulo. Disponível em: (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN/USP,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Rache Gaspar, Léa
Avaliação dos perfis clínico, epidemiológico e imunológico
da leishmaniose visceral em pacientes e cães sorotipos no
município de Ipatinga-MG / Léa Rache Gaspar; orientadora Olga
Zazuco Higa. -- São Paulo, 2020.
132 p.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia
Nuclear (Aplicações) -- Instituto de Pesquisas Energéticas e
Nucleares, São Paulo, 2020.

1. Leishmaniose Humana Visceral. 2. Leishmaniose Canina
Visceral. 3. Leishmaniose Tegumentar. 4. Mapas espaciais
temporais. 5. Influencia climatica nas leishmanioses. I.
Zazuco Higa, Olga , orient. II. Título.

Ao meu marido Edson Carvalhido Gaspar (*in memoriam*), pelo
apoio, carinho e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Às professoras, Prof^a Dr^a Nanci Nascimento (*in memoriam*) e Prof^a Dr^a Olga Zazuco Higa, pela orientação durante Doutorado.

Ao Prof. Dr. Heitor Franco de Andrade Junior, minha gratidão pelas intervenções precisas, disponibilidade e auxílio no momento da ausência da Prof^a Dr^a Nanci Nascimento.

À pesquisadora da Fundação Ezequiel Dias, Prof^a Sophie Yvette Leclercq, pela gentileza e presteza na realização da dosagem das citocinas.

Aos bioquímicos dos laboratórios do Hospital Márcio Cunha, especialmente à bioquímica Meila Catia de Castro, e ao Hospital Municipal de Ipatinga, e à bioquímica Conceição Aparecida Lima de Oliveira, pelas informações e pela disponibilidade ao acesso das amostras sorológicas.

À veterinária Sonale Teixeira pelo auxílio nos dados da Seção de Controle de Zoonoses do município de Ipatinga.

À Prefeitura Municipal de Ipatinga pela realização dos mapas pelo setor de georreferenciamento, facilitação ao acesso a prontuários médicos e aos dados epidemiológicos.

À Gerência Geral de Meio Ambiente de Ipatinga da Usiminas pela disponibilização dos dados climáticos da Estação Meteorológica da Usiminas.

Ao Sr. Fernando J. F. Moreira pelo empenho na consolidação de parcerias entre instituições diversas, o que permitiu a realização deste Doutorado.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) pela oportunidade de realização da tese de doutorado.

À Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO) pela oportunidade em participação do convênio com o IPEN.

RESUMO

RACHE GASPAR, L. **Avaliação dos perfis clínico, epidemiológico e imunológico da leishmaniose visceral em pacientes e cães soropositivos no município de Ipatinga-MG.** 2019. 128p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

Esta pesquisa propõe estudar as leishmanioses visceral (LV) e tegumentar (LT), em Ipatinga, município do leste mineiro, endêmico para a doença, analisando o perfil epidemiológico, distribuição temporal espacial e a interferência dos fatores climáticos da doença, no período de 2011 a 2017. O trabalho também visa correlacionar a evolução clínica e imunológica da leishmaniose humana visceral (LHV) entre os anos 2015 a 2017, por consulta a prontuários hospitalares e pela dosagem das citocinas: interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (INF- γ) e fator de crescimento transformante beta (TGF- β). O trabalho mostrou que as leishmanioses visceral e tegumentar ocorreram em diferentes regiões geográficas, enquanto a menor intensidade de ventos e a baixa umidade foram relacionadas ao aumento de casos de LV no município. A presença de reservatórios infectados antecedendo a ocorrência de casos humanos foi demonstrada pela alta correlação entre a fração de cães infectados e os casos humanos no município. O comportamento clínico - imunológico da leishmaniose humana visceral evidenciou que crianças portadoras de LV de até 3 anos responderam imunologicamente à doença com maior produção de citocinas do que as demais idades de portadores da leishmaniose visceral, como mostraram os dados clínicos e laboratoriais.

Palavras-chaves: leishmanioses tegumentar e visceral, citocinas na leishmaniose visceral, mapa temporal espacial, fatores climáticos na leishmaniose visceral.

ABSTRACT

RACHE GASPAR, L. **Evaluation of the clinical, epidemiological and immunological profiles of visceral leishmaniasis in seropositive patients and dogs in the city of Ipatinga- MG.** 2019. 128p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

This research proposes to study visceral (LV) and cutaneous (LT) leishmaniasis in Ipatinga, eastern Minas Gerais, endemic to the disease, analyzing the epidemiological profile, spatial temporal distribution and the interference of climatic factors of the disease in 2011. to 2017. The study also aims to correlate the clinical and immunological evolution of visceral human leishmaniasis (LHV) between the years 2015 to 2017, by consulting the hospital records and the dosage of cytokines: interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL -10), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon gamma (INF- γ) and transforming growth factor beta (TGF- β). The work showed that visceral and cutaneous leishmaniasis occurred in different geographic regions while the lower wind intensity and low humidity were related to the increase of VL cases in the municipality. The presence of infected reservoirs preceding the occurrence of human cases was demonstrated by the high correlation between the fraction of infected dogs and human cases in the municipality. The clinical and immunological behavior of visceral human leishmaniasis showed that children with VL up to 3 years of age responded immunologically to the disease with higher cytokine production than other ages of visceral leishmaniasis patients, as shown by clinical and laboratory data.

Key words: cutaneous and visceral leishmaniasis, cytokines in visceral leishmaniasis, spatial temporal map, climatic factors in visceral leishmaniasis.

LISTA DE ABREVIATURAS

CA	Grupo-controle de pacientes acima de 3 anos
CC	Grupo-controle de crianças de até 3 anos
DAT	Teste da aglutinação direta
DDT	Diclorodifeniltricloreto
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
Hab.	Habitantes
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IFI	Anticorpo fluorescente indireto
IHA	Teste da hemaglutinação indireta
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-27	Interleucina 27
INF- γ	Interferon gama
LC	Leishmaniose canina
LCV	Leishmaniose canina visceral
LHV	Leishmaniose humana visceral
LT	Leishmaniose tegumentar
LV	Leishmaniose visceral
LVA	Grupo de pacientes acima de 3 anos com leishmaniose visceral
LVC	Grupo de crianças de até 3 anos com leishmaniose visceral
LV-HIV	Leishmaniose visceral - vírus da imunodeficiência humana
TGF- β	Fator de crescimento transformante beta

Th1	Linfócitos T helper 1
Th2	Linfócitos T helper 2
TIC	Tira imuno cromatográfica
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TrALd	Teste rápido com antígeno rK39 e rK26

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1- Características sociodemográficas dos bairros de Ipatinga.....	25
Tabela 2 - Rendimento nominal domiciliar, por bairros de Ipatinga	26
Tabela 3 - Distribuição do número de casos de LT, LHV e LCV, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG.....	59
Tabela 4 - Correlação linear de Pearson entre prevalências de LCV e LHV e fatores climáticos temperatura média, média de pluviometria média, Média de radiação solar, média de vento e Média de umidade relativa, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	73
Tabela 5 - Número de casos de LHV, no período de 2011 a 2017, e de LCV, no período de 2012 a 2017, por bairro, em Ipatinga, MG	75
Tabela 6 - Distribuição das amostras sorológicas, dos pacientes dos grupos de portadores de LV e grupos-controle, quanto à faixa etária	84
Tabela 7 - Achados clínicos e laboratoriais do grupo de portadores de LV (LVA* e LVC**)..	85
Tabela 8 - Agrupamento das amostras sorológicas dos grupos: LVA, LVC, CC e CA.....	87
Tabela 9 - Principais achados clínicos e laboratoriais dos grupos LVA e LVC	87
Tabela 10 - Teste de Comparações Múltiplas (Teste de Bonferroni) da contagem dos eritrócitos, em milhões por mm ³ , nos grupos LVA, LVC, CC e CA.....	89
Tabela 11 - Teste de Comparações Múltiplas (Teste de Bonferroni) de leucócitos, nos grupos LVA, LVC, CC e CA.....	91
Tabela 12 - Teste de Comparações Múltiplas (Teste de Bonferroni) das globulina em gramas (%), nos grupos LVA, LVC, CC e CA	92
Tabela 13 - Teste de Comparações Múltiplas (Teste de Bonferroni) do INF- γ , nos grupos LVA, LVC, CC e CA.....	96

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1- Mapa da estrada de ferro Vitória a Minas: distâncias no leste de Minas Gerais	21
Figura 2 - Limites do município de Ipatinga	22
Figura 3 - Mapa da cidade de Ipatinga em 1958.....	23
Figura 4 - Bairros oficiais, no período de 1960 a 1980, de Ipatinga, MG	23
Figura 5 - Mapa dos bairros de Ipatinga, MG.....	25
Figura 6 - Crescimento populacional de Ipatinga de 1960 a 2010	27
Figura 7 - Crescimento populacional nos bairros planejados de Ipatinga, MG	28
Figura 8 - Crescimento populacional dos bairros não planejados de Ipatinga, MG	29
Figura 9 - Prevalência de LT, por 100.000 hab., no período de 2007 a 2017, em Ipatinga, MG.....	60
Figura 10 - Distribuição dos pacientes portadores de LT, por faixa etária e sexo, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG.....	61
Figura 11 - Distribuição dos casos de LT, por bairros, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG.....	62
Figura 12 - Distribuição dos casos de LT e LHV, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG.....	63
Figura 13 - Prevalência da LHV, por 100.000 hab., no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG.....	64
Figura 14 - Correlação linear entre os casos anuais de LT e LHV e LT e LCV e correlação entre a prevalência de LT e LHV, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG.....	65
Figura 15 - Distribuição dos pacientes portadores de LHV, por faixa etária e sexo, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	66
Figura 16 - Prevalência de LCV, por 100 cães, no período de 2012 a 2017, em Ipatinga, MG.....	67

Figura 17 - Correlação linear entre a LT e a temperatura média, média de pluviometria, média de ventos (m/s), média de umidade relativa (%) e radiação solar, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	69
Figura 18 - Análise descritiva da correlação linear entre a LT e a temperatura média, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	69
Figura 19 - Correlação linear entre a LHV e os fatores climáticos temperatura média, média de pluviometria e média de radiação solar, média de vento (m/s) e média de umidade relativa (%) no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	70
Figura 20 - Análise descritiva da correlação entre LHV e a temperatura, de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	71
Figura 21 - Análise descritiva da correlação entre LHV e umidade relativa, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	71
Figura 22 - Análise descritiva da correlação da LHV e da pluviometria, de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	72
Figura 23 - Correlação linear entre LCV e os fatores climáticos média de pluviometria, média de vento (m/s) e média de umidade relativa (%), no período 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	72
Figura 24 - Análise descritiva entre as prevalências da LHV e LCV e a prevalência da umidade relativa em porcentagem, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	74
Figura 25 - Análise descritiva entre as prevalências de LHV e LCV e prevalência do vento (m/s), no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	74
Figura 26 - Números de casos de LHV e LCV, por bairros, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	75
Figura 27 - Número de casos de LT e LHV, no período de 2011 a 2017, por.....	76
Figura 28 - Correlação linear entre LHV e LCV, LT e LHV e LT e LCV, por bairros, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	77
Figura 29 - Distribuição da LHV e LCV de 2011 a 2017 e mapas da evolução anual dos casos de LCV, no período de 2012 a 2017, em Ipatinga, MG	78
Figura 30 - Distribuição de LHV em 2011, em Ipatinga, MG	78
Figura 31- Distribuição de LHV, em 2012, em Ipatinga, MG	79
Figura 32 - Distribuição de LHV em 2013, em Ipatinga, MG	79

Figura 33 - Distribuição de LHV, em 2014, em Ipatinga, MG	80
Figura 34 - Distribuição de LHV, em 2015, em Ipatinga, MG	80
Figura 35 - Distribuição de LHV, em 2016, em Ipatinga, MG	81
Figura 36 - Distribuição de LHV, em 2017, em Ipatinga, MG	81
Figura 37- Letalidade de LHV, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	83
Figura 38 - Mortalidade de LHV, por 100.000 hab., de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	83
Figura 39 - Contagem dos eritrócitos, em milhões por mm ³ , nos grupos LCr, LAd, CCr e CAd, em dot plot	88
Figura 40 - Contagem dos eritrócitos, milhões por mm ³ , nos grupos LAd, LCr, CCr, CAd, em box plot	89
Figura 41 - Contagem de leucócitos, por mm ³ , nos grupos LAd, LCr, CCr, CAd, em dot plot	90
Figura 42 - Contagem de leucócitos, por mm ³ , nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em box plot	90
Figura 43 - Globulinas, em gramas (%), nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, dot plot	91
Figura 44 - Globulinas, em gramas (%), nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em box plot	92
Figura 45 - Gráfico da dosagem da citocina IL-6, nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em dot plot	93
Figura 46 - Gráfico da dosagem da citocina IL-10, nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em dot plot	94
Figura 47- Gráfico da dosagem da citocina INF- γ dos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em dot plot	95
Figura 48 - Gráfico da dosagem da citocina INF γ dos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em box plot	95

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVO	19
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
3.1 As Leishmanioses em Ipatinga	20
2.1.1 Características do município de Ipatinga	20
2.1.2 Condições climáticas e reprodução dos vetores na LT e LV	28
3.2 A leishmaniose visceral em Ipatinga	31
3.2.1 Expansão da LV no mundo	32
3.2.2 Expansão da LV no Brasil	33
3.2.3 Expansão no leste de Minas	35
3.2.4 Características clínicas da LHV	35
3.2.5 Coinfecção de LV e HIV	37
3.2.6 Diagnóstico de LHV	37
3.2.7 Tratamento da LHV	39
3.3 Leishmaniose canina visceral (LCV)	40
3.3.1 Controle da LCV	43
3.3.2 Controle da LHV	43
3.3.3 Padrão temporal-espacial das leishmanioses	45
3.3.4 Relação clínico imunológica da LHV	47
3.3.5 Citocinas do estudo	48
3.3.6 Padrão de citocinas na LHV sem gravidade	49
3.3.7 Padrão de citocinas na LHV com gravidade	50
3.3.8 Padrão de citocinas com evolução fatal	51
4 METODOLOGIA	53
4.1 Delineamento do estudo	53
4.2 População e amostra	53

4.3 Análise estatística.....	57
4.4 Aspectos éticos.....	58
5 RESULTADOS COMENTADOS.....	59
5.1 Leishmanioses	59
5.1.1 Números de casos de LT, LHV e LCV, do período de 2011 a 2017, em Ipatinga.....	59
5.1.2 Prevalência da LT em Ipatinga.....	59
5.1.3 LT quanto ao grupo etário e sexo.....	60
5.1.4 LT nos bairros de Ipatinga	62
5.1.5 Prevalência LHV em Ipatinga	63
5.1.6 Correlações entre LT e LHV e LT e LCV, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG	64
5.1.7 LHV quanto ao grupo etário e sexo	65
5.1.8 Prevalência da LCV em Ipatinga	67
5.1.9 LT, LHV e LCV e a sazonalidade	68
5.2 A leishmaniose visceral em Ipatinga.....	74
5.2.1 LV nos bairros em Ipatinga	74
5.2.2 Distribuição temporal - espacial da LV	77
5.2.3 Letalidade/Mortalidade LHV em Ipatinga	82
5.2.4 Estudo das amostras sorológicas e sua correlação clínica.....	84
5.2.5 Características da amostra de pacientes que evoluíram para óbito	86
5.2.6 Característica da amostra de pacientes portadores de HIV	86
5.2.7 Análise dos agrupamentos das amostras sorológicas	86
5.2.8 Análise das amostras sorológicas	88
6 DISCUSSÃO GERAL	97
6.1 LHV e LT no município de Ipatinga	97
6.2 Influência dos cães na LHV no município de Ipatinga.....	98
6.3 Mapas espaciais e a LV em Ipatinga	100
6.4 Dados climáticos e a LV em Ipatinga	101
6.5 Correlação entre a resposta imunológica e a clínica.....	102
7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	105
8 CONCLUSÃO	106
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107

ANEXOS	126
ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE)	126
ANEXO 2 - Termo de Assentimento	128
ANEXO 3 - Formulário dos pacientes dos grupos portadores de LV e dos grupos - controles.....	130
ANEXO 4 - Rendimento nominal domiciliar, em número absolutos, por bairros de Ipatinga	131

1 INTRODUÇÃO

“Eu quase que nada não sei. Mas desconfio de muita coisa”.
Fala de Riobaldo in Grande Sertão: Veredas.
Guimarães Rosa.

Este estudo foi idealizado pelo surgimento de microepidemia de leishmaniose visceral (LV) há oito anos, em Ipatinga, MG, município endêmico para leishmaniose tegumentar (LT) e pela escassez de publicações sobre as leishmanioses em ambiente urbano.

A leishmaniose visceral (LV), inicialmente considerada uma zoonose de caráter área rural, hoje é também uma doença de área urbana de médio e grande porte, uma endemia em franca expansão no mundo (WHO, 2019 a).

O Brasil é o país com maior incidência de LV zoonótica do mundo, principalmente na região nordeste, seguidas das regiões norte, sudeste, e, nos últimos anos, após 2009, na região oeste e sul (BRASIL, 2017a).

A LV abrange todo território nacional, acometendo indivíduos de diversas faixas etárias, muitas das vezes associadas a doença imunodeficiente como infecção oportunista (ORYAN et al, 2016).

No período de 2002 a 2013, o estado de Minas Gerais, mostrou a liderança das regiões do Jequitinhonha e do Vale do Rio Doce com o maior número de casos do estado (SILVA et al., 2017).

A expansão da LV do centro para o leste de Minas foi atribuída ao processo de urbanização da LHV e a interrupção das medidas de controle da doença implementadas nessa região (SILVA et al., 2017).

Ipatinga, município brasileiro situado na região do Vale do Rio Doce, Minas Gerais, endêmico para leishmaniose tegumentar americana (LT), desde a criação do povoado de Ipatinga, classificada de área vulnerável para LV, por sua situação geográfica fronteira às áreas de transmissão de LV, como Governador Valadares e Belo Horizonte, se torna área de transmissão, após os primeiros casos autóctones, em 2011 (IBGE, 2019).

O controle da doença exige grandes esforços que envolvem melhor conhecimento dos mecanismos de transmissão de LV urbana e atuação de programas de controle que atuem nos fatores biológicos relacionados ao ciclo de transmissão da doença, como reservatório e controle vetorial, e nas relações sociais e impacto no desenvolvimento econômico das nações afetadas. (LOPES et al, 2013)

Segundo o Ministério da Saúde os pacientes portadores de LV podem evoluir para óbito em até 100%, caso não seja instituído o tratamento adequado (BRASIL, 2011). Os fatores que determinam a gravidade da doença ainda não estão muito bem esclarecidos, mas o processo inflamatório parece ser o elemento fundamental do processo (COSTA et al., 2013). Por razões ainda desconhecidas, alguns pacientes evoluem com sangramento intenso, coinfeções bacterianas, dispnéia, edema, icterícia e/ou vômitos que levam à morte, mesmo quando a doença é tratada com terapias adequadas (COSTA et al., 2012).

A leishmaniose canina visceral (LCV) afeta milhões de cães domésticos no mundo e sua prevalência varia de 0,4% no leste da França a 19% na Grécia. A prevalência de cães infectados em áreas endêmicas no Brasil é alta podendo atingir 60% em algumas regiões O elevado número de cães soropositivo para LV no Brasil torna esse animal o elo mais importante na transmissão da leishmaniose visceral humana (LHV) (PALTRINIERI et al, 2016).

Nas últimas décadas observa-se uma expansão da LCV, em áreas não endêmicas principalmente, pela mudança na distribuição dos vetores, turismo com animais de estimação de países endêmicos e a falta de programas de controle. Esta situação é motivo de grande preocupação de profissionais de saúde e autoridades governamentais (MAIA et al., 2015, PALTRINIERI et al., 2016).

Apesar dos aspectos mais importantes da LT e principalmente de a LV serem conhecidos, a doença ainda não é efetivamente controlada em razão de sua complexidade clínica e epidemiológica. A compreensão dos determinantes imunológicos, climáticos, espaciais da LV e LT são fundamentais para impulsionar ações mais eficazes no controle das leishmanioses (GOLLOB et al., 2014; BELO et al., 2014).

Esta pesquisa é de grande importância, pela abrangência do estudo sobre as leishmanioses tegumentar, humana visceral e canina visceral, permitindo o maior conhecimento da doença no município, durante o período de 2011 a 2017.

O estudo analisou os aspectos epidemiológicos das leishmanioses, por elaboração de gráficos das prevalências, correlações para identificar a influência sociodemográfica e climática no número de casos das leishmanioses e pela elaboração de mapas temporais espaciais para localizar as áreas de risco da doença e áreas que atingiram o controle desejado.

O conhecimento da dinâmica da doença realizado ao longo de seis anos, propicia identificar o grau de extensão, heterogeneidade espacial da distribuição das leishmanioses, e seu comportamento sob a influência de variáveis climáticas e sociodemográficas possibilitando uma visão crítica, mais acurada para determinar estratégias mais acertadas no controle da infecção.

A resposta imunológica diante de determinadas situações do hospedeiro e suas interações com o parasita possibilita a entender as implicações do processo imunológico na evolução e prognóstico da doença.

O presente estudo pretende identificar o perfil epidemiológico da LT, da LHV e da LCV, correlacionar os fatores climáticos e sociodemográficos e a ocorrência das leishmanioses, analisar o comportamento temporal espacial, no período de 2011 a 2017, e correlacionar a evolução clínica e imunológica dos grupos de pacientes portadores de leishmaniose visceral e seus grupos-controle, de julho de 2015 a dezembro de 2017, no município de Ipatinga.

2 OBJETIVO

Descrever o perfil epidemiológico das leishmanioses, tegumentar e visceral, avaliar a distribuição espacial da LHV, LCV e LT, relacionar os fatores climáticos às leishmanioses, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga/MG e correlacionar a evolução clínica e imunológica de pacientes portadores de leishmaniose visceral de 2015 a 2017, por meio de consulta a prontuários hospitalares e avaliação do perfil imunológico pela dosagem dos níveis circulantes das citocinas IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ e TGF- β .

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 As Leishmanioses em Ipatinga

A leishmaniose é considerada uma das doenças mais negligenciadas no mundo. É causa de 20.000 a 30.000 mortes por ano, acomete 1,6 a 1,9 milhões de pessoas por ano, e 350 milhões de indivíduos apresentam risco de adquirir a doença por ano (OPAS, 2019b).

A doença é encontrada em populações mais empobrecidas na África, Ásia e América Latina, principalmente em pessoas com comprometimento do estado nutricional e imunológico, moradores de habitações sem saneamento básico e populações que apresentam aumento com o movimento migratório. Em 2018, constatou-se que 68 países estavam em situação endêmica para leishmaniose; destes, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do Sul, Sudão, Somália e Quênia foram responsáveis por 94% de casos novos de LV e Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, República Islâmica do Irã, Paquistão, Peru, Arábia Saudita, a República Árabe da Síria, destacaram-se como países com maior número de casos de LT (WHO, 2019a).

No continente americano, a leishmaniose é considerada uma zoonose da selva, mas pode também ser encontrada em regiões semidesérticas ou frias. É transmitida por flebotomos, principalmente dos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia* (TORRES-GUERRERO et al., 2017).

Nas Américas, são estimados 56.000 casos de LT e de leishmaniose cutâneo mucosa e 3.800 casos de LV por ano, com taxa de mortalidade de 7% (OPAS, 2019b).

O número de casos novos de leishmaniose é preocupante em todo o mundo, principalmente em países como o Brasil (DEBROY et al., 2017).

2.1.1 Características do município de Ipatinga

Ipatinga, cujo nome significa pouso de água limpa na língua tupi, é um município localizado no leste de MG, situado no encontro dos rios Piracicaba e

Doce, na mesorregião do Vale do rio Doce e microrregião de mesmo nome, distante 209 quilômetros da capital mineira, com área total de 166,5 Km²: 74,0 Km², de área urbana e 92,5 Km², de área rural (Figura 1) (FREITAS, 2011; IBGE, 2012; IBGE, 2017).

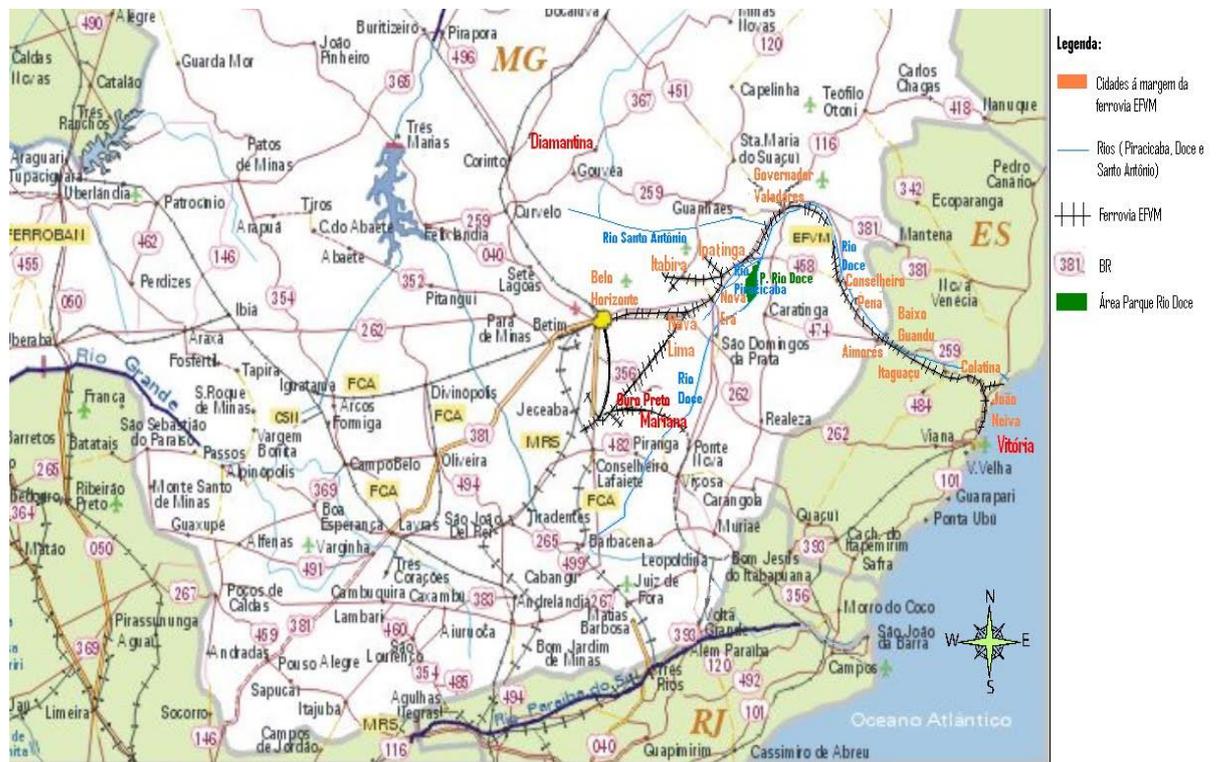
A população foi estimada em 261.344 pessoas, em 2017, e 239.468 pessoas no censo de 2010 (IBGE, 2018).

Ipatinga, como mostra a Figura 2, tem como limites geográficos, as seguintes cidades: ao norte, Santana do Paraíso; ao sul, Timóteo; a oeste Coronel Fabriciano e a leste, Caratinga.

O mês mais quente é fevereiro, apresentando temperatura média de 25,9°C mês; o mais frio é julho, com temperatura média de 19,9°C (IMNET, 2019). Os meses mais quentes são os mais chuvosos, e os períodos secos apresentam temperatura mais amena (WEATHER SPARK, 2019).

A altitude média é de 250 metros, variando de 1.163 metros na Serra dos Cocais, próximo ao município de Coronel Fabriciano, a 235 metros, na foz do Rio Piracicaba (IMNET, 2019).

Figura 1- Mapa da estrada de ferro Vitória a Minas: distâncias no leste de Minas Gerais



Fonte: BRASIL, 2010.

Figura 2 - Limites do município de Ipatinga



Fonte: PMI, 2019.

A umidade média do ar, anual, é superior a 80%, sendo no inverno, 78,2% e no verão, 84%. Os índices de umidade baixa são frequentes na estação seca ou nos períodos de veranicos mais prolongados. A precipitação média anual é de 1254,9 mm; julho é considerado o mês mais seco (11,4 mm) e dezembro, o mais chuvoso (257,1mm). O município apresenta 1.800 horas de insolação por ano (IMNET, 2019).

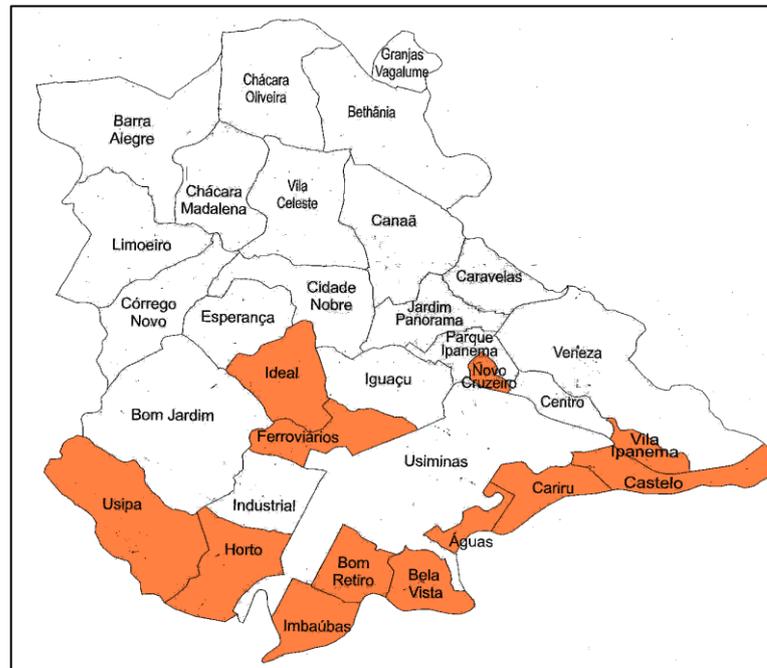
O vento dominante origina na direção leste, com velocidade média de 10,6 quilômetros, com ligeira concentração no período de três de agosto a seis de dezembro, e de menor intensidade entre março a junho (WEATHER SPARK, 2019).

Nos últimos anos, as características climáticas modificaram e podem-se observar dias quentes durante o inverno. As razões atribuídas para essas modificações são desmatamento e processo erosivo do solo ocorrido nas últimas décadas. A área urbana de Ipatinga é dividida em nove regionais, e o serviço municipal de saúde conta com 21 unidades básicas de saúde (IBGE, 2010c; IBGE, 2017).

A origem da cidade remete aos seus primeiros moradores: os índios botocudos. Na década de 1920, era possível identificar o povoado de Ipatinga e Barra Alegre, que se tornaram, em 1930, área agrícola, de extração de madeira e de criação de gado (DIAS, 2011). A expansão do município ocorre a partir de 1958, com a chegada de trabalhadores à procura de emprego na recém-

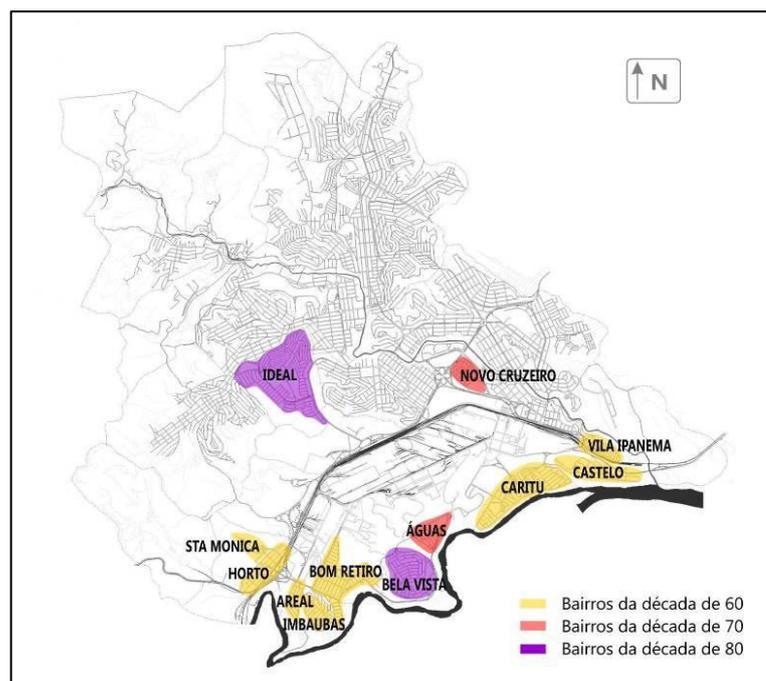
inaugurada indústria siderúrgica. Nesse mesmo ano, foi iniciada a construção dos bairros, de acordo com a categoria profissional dos residentes da cidade (Figura 3 e Figura 4) (FREITAS, 2011).

Figura 3 - Mapa da cidade de Ipatinga em 1958



Fonte: PMI, 2019.

Figura 4 - Bairros oficiais, no período de 1960 a 1980, de Ipatinga, MG



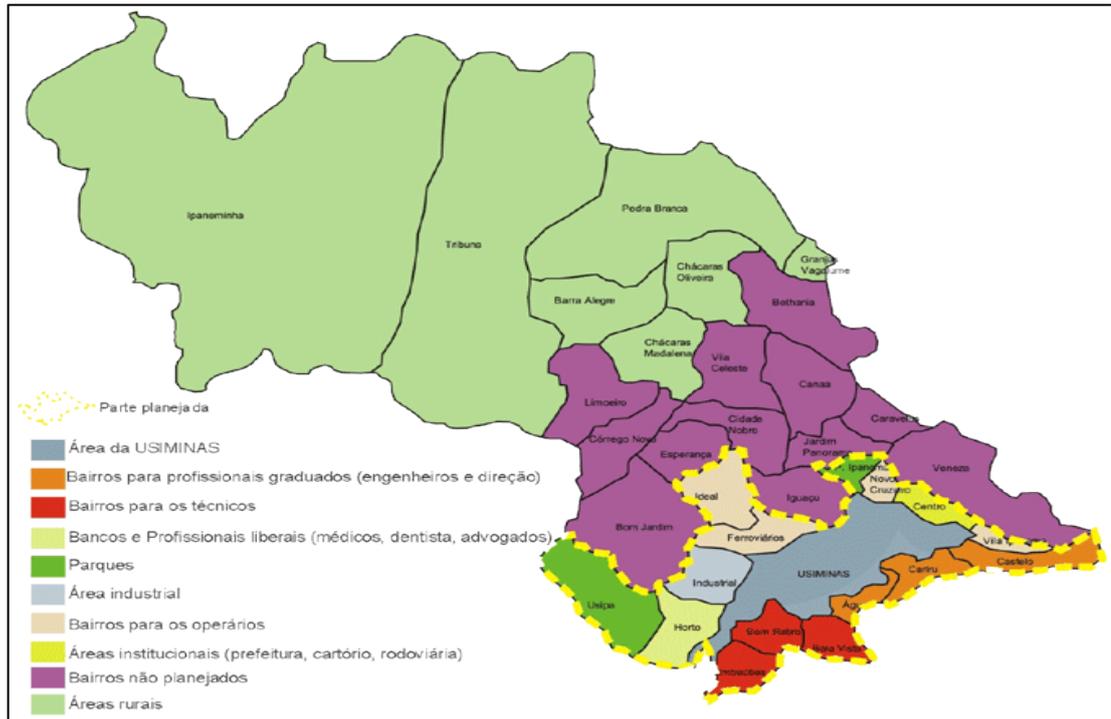
Fonte: DIAS, 2011.

A construção da siderúrgica neste local foi motivada pela situação geográfica, próxima à Estrada de Ferro Vitória a Minas, às rodovias BR-381, BR-458 e aos rios Piracicaba e Doce, o que favorecia o escoamento do aço produzido e o deslocamento das populações, aumentando o fluxo migratório de pessoas (IBGE, 2017).

A área urbana de Ipatinga é composta atualmente por 12 bairros oficiais e 22 bairros não oficiais. Os bairros oficiais Castelo, Cariru e Águas foram destinados aos engenheiros da siderurgia; Bela Vista, Bom Retiro, Areal, Imbaúbas, aos técnicos; Horto, aos profissionais liberais; e Ideal, Ferroviários, Novo Cruzeiro e Vila Ipanema, aos operários, conforme pode ser observado na Figura 3 e na Figura 4 (CHRYSOSTOMO, 2008).

Os bairros não oficiais construídos pela expansão populacional do município são: Parque Ipanema, Centro, Iguaçu, Cidade Nobre, Jardim Panorama, Caravelas, Bom Jardim, Esperança, Vila Celeste, Veneza, Limoeiro, Chácara Madalena, Chácara Oliveira, Córrego Novo, Betânia e Canaã. Os bairros com as maiores áreas territoriais são: Granjas Vagalume, Taúbas, Barra Alegre, Pedra Branca, Tribuna e Ipaneminha, localizados na zona rural, como ilustra a Figura 5 (IBGE, 2015). O bairro Canaã se destaca pela densidade populacional mais elevada e os bairros Tribuna, Ipaneminha e Pedra Branca, pelas nascentes, cachoeiras e córregos pertencentes à área preservada da Mata Atlântica. As características sociodemográficas e o rendimento nominal dos bairros são mostrados na Tabela 1, Tabela 2 e Anexo 4 (PMI, 2019; IBGE, 2010a; IBGE, 2010d; IBGE, 2010e; IBGE, 2010f; IBGE, 2010g).

Figura 5 - Mapa dos bairros de Ipatinga, MG



Fonte: PMI, 2019.

Tabela 1- Características sociodemográficas dos bairros de Ipatinga (continua)

Bairro	Área (km ²) (1)	Habitantes ⁽²⁾			Domicílios particulares (3)	Escolaridade ⁽⁵⁾	
		Masculino (4)	Feminino	Total		Adultos alfabetizados	Adultos não alfabetizados
Barra Alegre	2,9	1.173	1.193	2.366	704	1927	293
Bela Vista	1,1	1.722	1.942	3.664	1.126	3423	54
Betânia	3,6	13.614	14.243	27.857	8.115	23850	2022
Bom Jardim	6,1	9.462	9.951	19.413	5.885	16743	1254
Bom Retiro	1,1	1.936	2.278	4.214	1.369	3933	82
Canaã	3,3	13.630	14.654	28.284	8.848	24980	1417
Caravelas	1,6	4.718	4.863	9.581	2.949	8569	392
Cariru	1,2	2.229	2.527	4.756	1.491	4460	61
Castelo	1,4	259	269	528	153	502	8
Centro	0,2	1.367	1.410	2.777	893	2476	147
Chácaras Madalena	2,5	947	936	1.883	539	1555	177
Chácaras Oliveira	2,8	683	676	1.359	400	1175	78
Cidade Nobre	2,4	7.316	7.882	15.198	4.784	4460	61
Córrego Novo	1,3	1.187	1.152	2.339	641	1944	224
Bairro das Águas	0,5	364	354	718	207	682	5
Esperança	1,9	8.047	8.561	16.608	5.290	14334	1050
Ferrovário	1,7	212	242	454	155	418	8
Granjas Vagalume	0,8	813	822	1.635	479	1437	89
Horto	2,3	1.004	1.088	2.092	684	1972	31

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos bairros de Ipatinga (conclusão)

Bairro	Área (km ²) (1)	Habitantes (2)			Domicílios particulares (3)	Escolaridade (5)	
		Masculino (4)	Feminino	Total		Adultos alfabetizados	Adultos não alfabetizados
Ideal	1,7	4.766	4.936	9.702	2.866	8885	205
Iguaçu	2,3	8.168	8.740	16.908	5.426	15084	824
Imbaúbas	1,2	1.720	1.916	3.636	1.159	3401	51
Ipaneminha ⁽¹⁾	50,4	288	294	582	(a)	-	-
Jardim Panorama	1,7	4.603	5.007	9.610	3.003	8457	551
Limoeiro	2,9	4.471	4.612	9.083	2.670	7677	698
Novo Cruzeiro	0,2	898	958	1.856	598	1720	46
Parque Ipanema ^(a)	1,1	0	0	0	0	0	0
Pedra Branca	13,4	455	469	924	262	730	121
Taúbas	(a)	243	224	467	136	375	57
Tribuna ⁽¹⁾	29,2	172	158	330	(a)	-	-
Usiminas ^(a)	8,8	0	0	0	0	0	0
Usipa ^(a)	3,3	0	0	0	0	0	0
Veneza	6,2	10.134	10.659	20.793	6.372	18220	1192
Vila Celeste	3,2	8.728	9.171	17.899	5.240	15121	1386
Vila Ipanema	0,5	779	970	1.749	561	1624	42

Fonte: PMI, 2019⁽¹⁾. IBGE, 2010a⁽²⁾.; IBGE, 2010d⁽³⁾; IBGE, 2010e⁽⁴⁾; IBGE, 2010f⁽⁵⁾.

(a) Não contém áreas residenciais.

Tabela 2 - Rendimento nominal domiciliar, em porcentagem, por bairros, em Ipatinga (continua)

Bairros	Sem rendimento	até 1 salário mínimo	>1 a 2 salários mínimos	>2 a 3 salários mínimos	>3 a 5 salários mínimos	>5 a mais de 30 salários mínimos
Centro	5%	11%	21%	17%	19%	28%
Novo Cruzeiro	3%	7%	14%	15%	25%	37%
Iguaçu	2%	9%	16%	16%	23%	35%
Veneza	3%	11%	21%	19%	22%	24%
Jardim Panorama	3%	11%	20%	18%	23%	25%
Caravelas	1%	10%	21%	20%	25%	22%
Canaã	3%	10%	21%	19%	25%	21%
Vila Celeste	3%	14%	26%	22%	21%	15%
Esperança	3%	17%	26%	21%	20%	13%
Córrego Novo	2%	15%	28%	20%	23%	13%
Limoeiro	6%	17%	28%	22%	18%	8%
Barra Alegre	3%	25%	29%	21%	17%	5%
Bom jardim	2%	14%	26%	21%	23%	14%
Horto	1%	2%	5%	7%	11%	74%
Usipa	-	-	-	-	-	-
Ideal	1%	3%	10%	13%	28%	44%
Imbaúbas	2%	2%	8%	11%	19%	58%
Bom Retiro	2%	5%	12%	13%	22%	46%
Ferrovários	1%	1%	3%	12%	31%	51%
Cariru	1%	2%	4%	5%	10%	78%

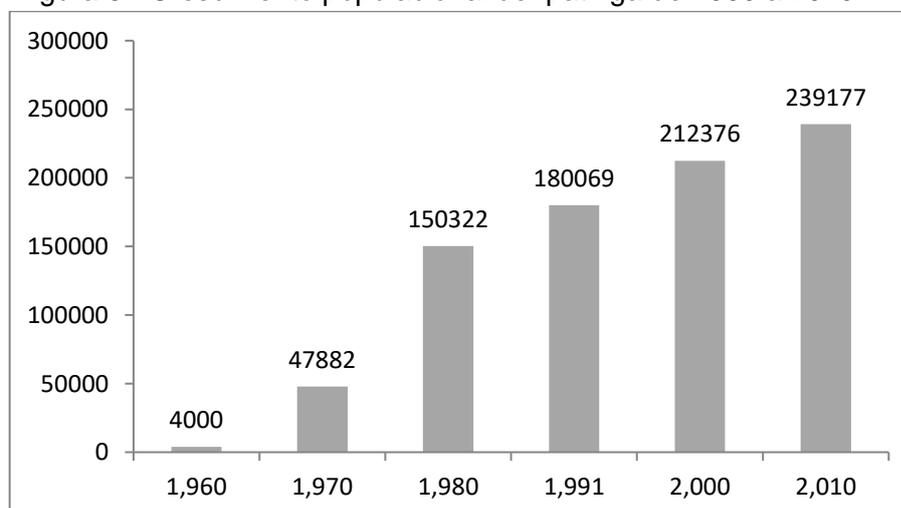
Tabela 2 - Rendimento nominal domiciliar, em porcentagem, por bairros em Ipatinga
(conclusão)

Bairros	Sem rendimentos	até 1 salário mínimo	>1 a 2 salários mínimos	>2 a 3 salários mínimos	>3 a 5 salários mínimos	>5 a mais de 30 salários mínimos
Castelo	1%	2%	1%	1%	3%	92%
Vila Ipanema	3%	6%	13%	16%	24%	38%
Cidade Nobre	2%	7%	13%	12%	18%	47%
Betânia	5%	16%	24%	21%	21%	13%
Bela Vista	1%	2%	6%	7%	20%	65%
Bairro das Águas	-	-	0%	1%	5%	93%
Chácaras						
Madalena	1%	20%	27%	22%	22%	7%
Chácaras Oliveira	1%	18%	25%	23%	20%	14%
Granjas Vagalume	1%	14%	27%	19%	23%	15%
Taubas	8%	14%	32%	24%	16%	6%
Pedra Branca	7%	20%	25%	23%	18%	8%

Fonte: IBGE, 2010g.

Ipatinga, cidade da região Metropolitana do Vale do Aço, mostrou aumento populacional, a partir da década de 1970, devido à aceleração do crescimento econômico e à oferta de empregos que impulsionaram a criação de bairros sem planejamento urbano, localizados na periferia da cidade (CHRYSOSTOMO, 2008; FREITAS, 2011). Desde essa época, o município mostra taxa de crescimento populacional mais elevada em relação à taxa média das outras cidades do estado, reflexo da ocupação desordenada dos bairros não oficiais, principalmente em áreas de risco, como mostram a Figura 6, a Figura 7 e a Figura 8 (IBGE, 2015; IBGE 2010b).

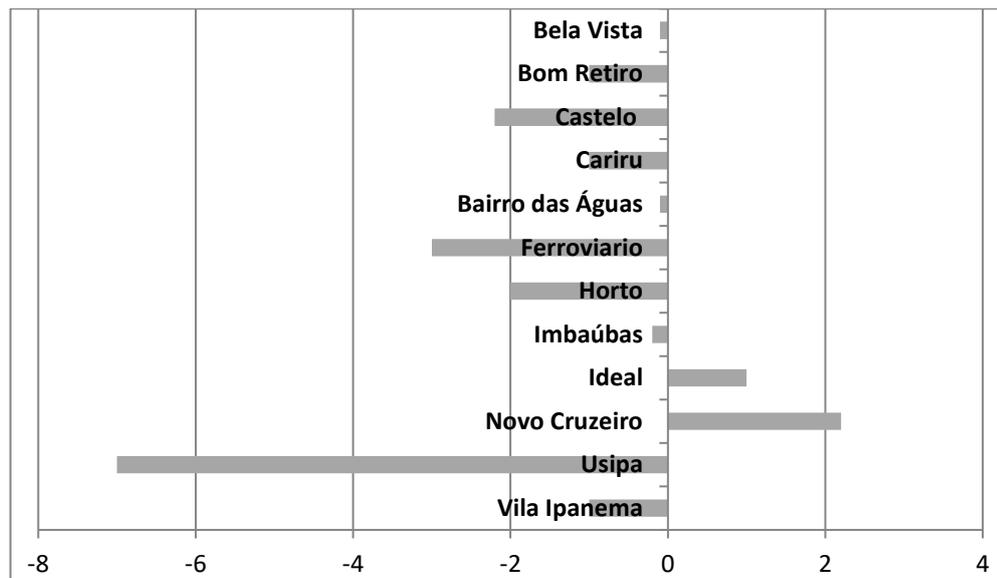
Figura 6 - Crescimento populacional de Ipatinga de 1960 a 2010



Fonte: IBGE, 2010b.

No período de 2011 a 2013, a mesorregião do Vale do Rio Doce apresentou o maior aumento das taxas de prevalência de LV do estado. Esse aumento refletiu a expansão da LV do centro para o leste do estado de MG (SILVA et al., 2017). A partir de 2011, após os primeiros casos autóctones, o município de Ipatinga tornou-se área de transmissão da LV (IBGE, 2012).

Figura 7 - Crescimento populacional nos bairros planejados de Ipatinga, MG



Fonte: DIAS, 2008.

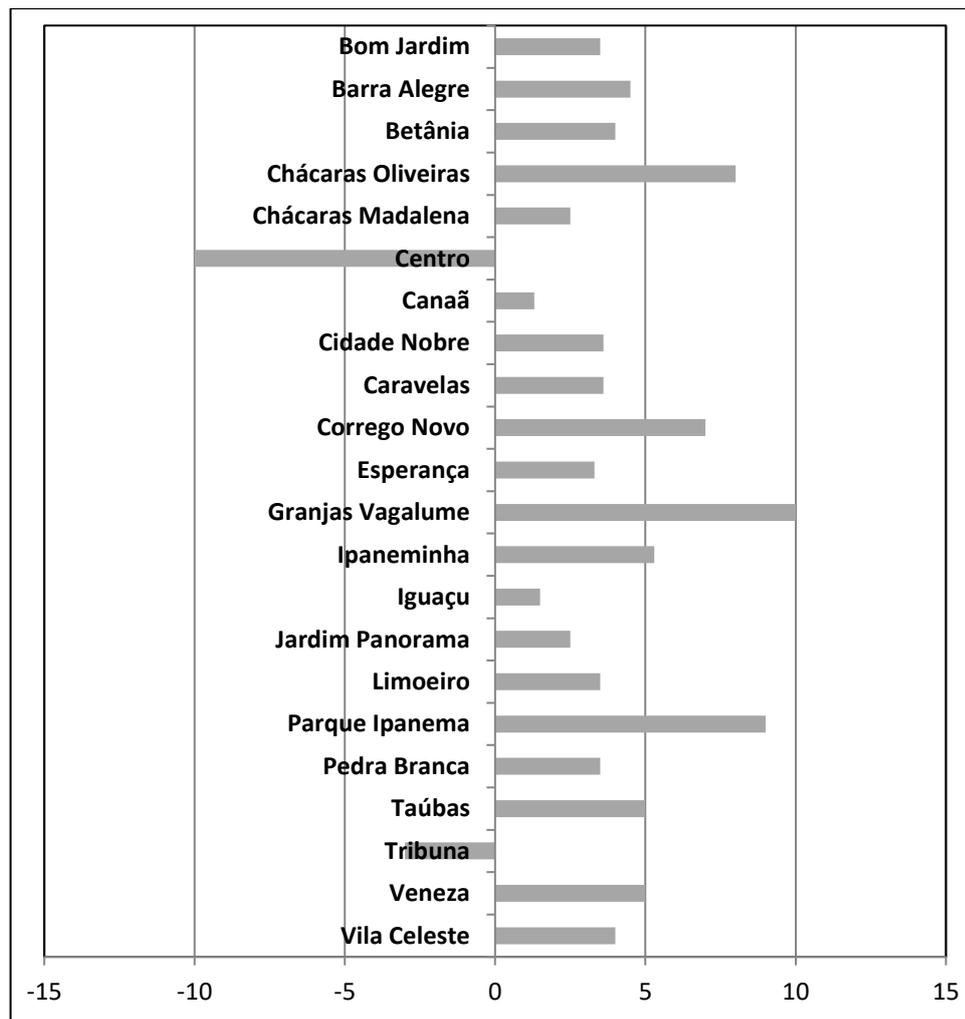
2.1.2 Condições climáticas e reprodução dos vetores na LT e LV

No Brasil, duas espécies de flebotomíneos são responsáveis pela transmissão da *Leishmania*, o *Lutzomyia longipalpis* e o *Lutzomyia cruzi*. A *L. Longipalpis* é a principal espécie transmissora da *L. infantum* (HAILU et al., 2016).

O tempo necessário para a reprodução e o desenvolvimento dos flebotomíneos depende de fatores que propiciem condições favoráveis (ECDC, 2019). A reprodução se inicia de 4 a 20 dias após a eclosão dos ovos. A fase larvária tem duração de 20 a 30 dias, dependendo da espécie, temperatura e abundância do material orgânico. Esse período pode-se prolongar por meses, no caso de condições climáticas extremas como excesso de calor, frio ou clima seco. A fase da pupa é de 6 a 13 dias (ECDC, 2019). O período de maior densidade populacional dos vetores é observado logo após a estação chuvosa, no período crepuscular, do anoitecer ao amanhecer (REGUERA et al., 2016). Nas regiões de

clima quente e tropical, algumas espécies de flebotomíneos podem permanecer ativas durante todo o ano. Nas regiões temperadas, os flebotomíneos apresentam período de maior densidade durante o verão; e nas regiões temperadas e áridas, permanecem por longos períodos de hibernação (ECDC, 2019). O repasto do vetor no ambiente domiciliar é diurno, em locais escuros ou entre vegetação ou árvores sombreadas (ECDC, 2019). A menor atividade vetorial ocorre durante os períodos mais quentes do dia. O flebótomo fêmea deposita seus ovos em locais ricos em húmus, como raízes de árvores antigas, construções, ruínas, rachaduras de paredes, abrigos de animais, cupinzeiros, lixo e tocas de animais (SINGH et al., 2010). Esses espaços são ideais para a reprodução dos flebotomíneos, protegendo-os da luz solar, da chuva e do vento e situam-se, geralmente, próximos a aglomerados humanos (BHUNIA et al., 2010a e 2010b).

Figura 8 - Crescimento populacional dos bairros não planejados de Ipatinga, MG



Fonte: DIAS, 2008.

O aquecimento global provocou alterações na temperatura, nos índices pluviométricos e na umidade, promovendo aumento do ritmo migratório das populações nos longos períodos de estiagem ou inundações que provavelmente influenciaram a ecologia dos vetores, parasitas e reservatórios da LV, tornando áreas susceptíveis em áreas de transmissão da LV (READY, 2010; ADEGBOYE, 2017; OPAS, 2019a).

Trabalhos do Sri Lanka e da Índia mostraram que a temperatura média de 26,5°C a 28,5°C e 29°C a 31°C, respectivamente, foram as mais favoráveis para reprodução dos flebotomíneos (ABDULLA et al., 2017).

Os locais de maior endemicidade da LT no Sri Lanka, Índia, Bangladesh, Irã e Turquia situam-se em altitude abaixo de 100 m do nível do mar (LAHIRU et al., 2017; ABEDI-ASTANEH et al., 2015; DHIMAN et al., 2010). Estudo indiano identificou que o número de casos de LV decresce com elevação da altitude. Não foram identificados casos de leishmaniose em altitudes acima de 300 m (BHUNIA et al., 2010b).

A temperatura e a umidade do solo melhoram a qualidade da matéria orgânica com aumento da proliferação do *L. longipalpis* (COLLA-JACQUES et al., 2010). Os flebótomos preferem ambientes com umidade entre 70 a 100%, e o aumento da altitude torna o ar mais frio, resultando em baixa umidade, por isso períodos sazonais frios são relacionados à menor densidade de flebotomíneos (LAHIRU et al., 2017; ECDC, 2019). Portanto, a temperatura fria das regiões montanhosas é desfavorável ao ciclo reprodutor do flebótomo e a chance de exposição à picada de insetos é menor pela diminuição da atividade humana ao ar livre em altitudes mais elevadas (RANGANATHAN et al., 2015).

Estudo realizado em Bangladesh mostrou alta incidência da LT nos meses quentes e durante as estações secas (LAHIRU et al., 2017; VIVERO et al., 2015; YARED et al., 2014). Na Tunísia, observou-se maior densidade de vetores no clima temperado, entre os meses de abril a novembro (BENABID et al., 2017). No Sri Lanka, foi identificada a ocorrência de LT em zona climática intermediária seca, com acometimento principalmente dos agricultores de arroz e os trabalhadores do cultivo de “chena”, forma antiga de plantio, durante o dia. No Sri Lanka, na Colômbia e na Etiópia a elevação da umidade durante as estações secas aumenta a reprodução de vetores concomitante ao aumento do fluxo de pessoas que se deslocam para exercer atividades laborais nas plantações e em

áreas de mata próximas às fontes naturais de água, locais propícios à transmissão da doença (RANGANATHAN et al., 2015; BHUNIA et al., 2010b). Na Índia, o sistema de irrigação, nas áreas de cultivo, aumenta a umidade do solo e a reprodução dos vetores, aumentando o risco da LT e LV (RANASINGHE et al., 2013.; KESARI et al., 2010). A precipitação pluviométrica, relacionada à umidade, favorece o desenvolvimento e a reprodução do vetor, aumentando a incidência de LV (LIMA et al., 2017; GALVIS-OVALLOS et al., 2017; LIMA et al., 2018).

Estudo brasileiro realizado no estado do Mato Grosso, no período de 2003 a 2012, evidenciou que nos meses de maio a julho ocorre o maior número de casos de LHV pelo aumento da densidade de vetores (BRITO et al., 2014). Bruhn et al. (2018a) não confirmou o mesmo padrão sazonal na mesma região porque considerou a grande variabilidade no período de incubação e da infecção (BRUHN et al., 2018a).

A falta de estações bem definidas na região sudeste do Brasil, como o leste de MG dificulta a determinação da época de maior proliferação do vetor (BRUHN et al., 2018 a).

Premachandra et al. (2012), mostraram que os aglomerados de pessoas, a pobreza e más condições de moradia favorecem a transmissão peridoméstica e constituem a principal causa do aumento da prevalência da LV (PREMACHANDRA et al., 2012).

Os militares indianos são considerados grupo de risco para LV pela atividade exercida em áreas desabitadas pela guerra civil (SEMAGE et al., 2014).

As mesorregiões sul e oeste de MG possuem temperaturas mais baixas, melhores condições socioeconômicas e a menor incidência de LHV do estado, contrariamente à região norte de MG e ao estado da Bahia, que possuem alta incidência de LV, atribuída a fatores climáticos e socioeconômicos (BRUHN et al., 2018b; BRASIL, 2013).

3.2 A leishmaniose visceral em Ipatinga

A LHV é causada pela *L. donovani* na Índia e na África Oriental, e pela *L. infantum* América do Sul (OPAS, 2019a). A leishmaniose é classificada como a quarta doença parasitária mais frequente e a terceira maior causa de mortalidade após a malária e a esquistossomose (WHO, 2019a).

Em 2017, a situação epidemiológica mundial mostrou que 94% dos casos de LV são encontrados no Brasil, na Etiópia, na Índia, no Quênia, na Somália, no Sudão do Sul e no Sudão.

No Brasil, a LV está em expansão, acometendo pessoas de diversas faixas etárias e portadores de imunodeficiências (ORYAN et al., 2016; OPAS, 2019a).

Existem duas formas de transmissão da LV: a antroponose, que se refere à transmissão da *L. donovani* pela picada do flebótomo em homem infectado que, em seguida, transmite ao susceptível; e a antropozoonose, que ocorre pela transmissão *L. Infantum* após o homem susceptível ser picado pelo vetor contaminado pelo cão infectado (OPAS, 2019b).

A leishmaniose tegumentar por transmissão antroponótica é urbana e periurbana, e ocorre em clusters (aglomerados) humanos. A LHV antroponótica é frequente no subcontinente indiano, Bangladesh e leste da África, em locais com alta densidade populacional, campos de refugiados, zona de guerras, e nas grandes correntes migratórias, enquanto que a forma antropozoonótica é encontrada nos países do Mediterrâneo e das Américas (WHO, 2019b; OPAS, 2019b).

No Brasil, a espécie de maior relevância na LHV é a *L. chagasi*, que possui comportamento epidemiológico semelhante ao do leste da África, com elevada mortalidade nas comunidades afetadas, acarretando grande ônus ambiental, socioeconômico, sanitário e político (COURA-VITAL et al., 2014).

O número de casos novos de leishmaniose é preocupante em todo o mundo principalmente em países mais afetados, como o Brasil (DEBROY et al., 2017).

3.2.1 Expansão da LV no mundo

A partir de 1960, observa-se a adaptação dos vetores em ambientes suburbanos e urbanos, o que, aliado a fatores ambientais como alterações na temperatura, armazenamento de água, padrões de irrigação, desmatamento, mudanças climáticas, imunossupressão pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplante de órgãos, aumento de viagens para regiões endêmicas, importação de cães, guerras, desastres naturais e aumento de comunidades com

baixo nível socioeconômico, aumentaram a disseminação da LHV no mundo (ORYAN et al., 2016).

O aumento do risco de infecção por *Leishmania* em domicílios próximos à criação de rebanhos bovinos, encontrado em países onde o gado se movimenta livremente, como na Índia, ainda é motivo de controvérsias. Alguns estudos associam o gado ao aumento do risco de contrair a doença e outros à redução do risco de infecção pelo LHV, mostrando que o processo na transmissão da doença é complexo, como por exemplo, a dificuldade de estabelecer a relação entre a densidade de vetores e sua taxa de infecção (BERN et al., 2010). Um dos fatores de persistência das endemias deve-se ao fato de aproximadamente 50% dos reservatórios serem assintomáticos em áreas periurbana (TORRES-GUERRERO et al., 2017).

3.2.2 Expansão da LV no Brasil

O Brasil é considerado o país com a maior incidência de LV zoonótica do mundo, com cerca de 3.000 novos casos anuais, principalmente na Região Nordeste, seguida das regiões Sudeste, Norte e, nos últimos anos, Centro-Oeste e Sul (BRASIL, 2017a). Os estados do Maranhão, Ceará e Bahia, da Região Nordeste, lideraram o número de casos de LV entre os anos 1990 e 2016, e MG, na Região Sudeste, ocupa a quarta posição em número de casos nesse período (BRASIL, 2017a).

Observam-se epidemias urbanas em muitas cidades brasileiras, apesar do esforço do Ministério da Saúde no controle do avanço da doença, associado em grande parte aos portadores do HIV, residentes nas cidades (ARAÚJO et al., 2012).

A década 1930 foi um marco da migração das populações da zona rural para a urbana, devido à industrialização que, a partir da década de 1960, se intensifica, tornando as cidades mais populosas que as áreas rurais. Essa corrente migratória, composta em sua grande maioria por pessoas de baixo poder aquisitivo, atraídos pela possibilidade de emprego, não encontra nas cidades locais apropriados de moradia, ocupando áreas periféricas, de maneira desordenada, sem rede sanitária adequada, com alta densidade populacional e

mantendo hábitos ligados às áreas rurais, como a criação de galinhas e cães nos quintais (TORRES- GUERRERO et al., 2017).

No Brasil, os primeiros casos de LHV urbanos foram identificados no Ceará, na década de 50, mas foi a partir de 1980 que se observa a consolidação do processo de urbanização e a transformação do perfil rural da LV em perfil urbano, com a epidemia na cidade de Teresina, no estado do Piauí (CONTI et al., 2016).

Em 1981, foram constatadas outras epidemias em áreas urbanas das regiões Norte, Sul e Centro-Oeste (HARHAY et al., 2011). A expansão da doença foi atribuída ao processo de urbanização, à adaptação do vetor no ambiente doméstico, à presença dos reservatórios e da precariedade do sistema sanitário (HARHAY et al., 2011).

Nesse contexto, a partir do ano de 1990, observou-se número crescente de casos de LV na zona metropolitana de Belo Horizonte-MG, alcançando em 2009 a porcentagem de 31,5% do total de casos confirmados no estado e a maior letalidade da LHV do país (BRASIL, 2016a; SILVA et al., 2017; IBGE, 2018).

Estudo realizado nas 12 mesorregiões de MG, no período de 2002 a 2013, mostrou distribuição espacial e temporal heterogênea da LV e a liderança das mesorregiões do Jequitinhonha e do Vale do Rio Doce com o maior número de casos do estado (SILVA et al., 2017). As mesorregiões Norte e Metropolitana de Belo Horizonte-MG conseguiram reduzir a taxa de incidência da LV, no período de 2012 a 2013, apesar da manutenção de elevado número de casos (SILVA et al., 2017). A heterogeneidade dos casos em Belo Horizonte-MG, foi justificada pela vasta extensão territorial, alta densidade populacional, diversidade de microambientes, animais domésticos no domicílio e peridomicílio, condições socioeconômicas e educacionais precárias (SARAIVA et al. 2011; ARAÚJO et al. 2013). A redução do número de novos casos nessa cidade foi atribuída ao Programa de Controle e Vigilância da Leishmaniose Visceral implantado no estado desde o ano de 1990 (ARAÚJO et al., 2013; MORAIS et al., 2015; SILVA et al., 2017).

3.2.3 Expansão no leste de Minas

Os primeiros casos de LHV na mesorregião do Vale do Rio Doce foram notificados em 1960. Os municípios endêmicos adotaram medidas de controle da doença, como tratamento dos portadores de LV, eliminação de cães portadores de LV e uso do inseticida dicloro difenil tricloroetano (DDT) no domicílio e peridomicílio. O resultado foi a redução gradual das notificações de LHV, que culminou com o controle da doença no período de 1978 a 1979 (SILVA et al., 2017). Em 2008, novos casos de LHV foram identificados em Governador Valadares. A expansão da LV para o leste de Minas foi atribuída ao processo de urbanização da LHV e a interrupção das medidas de controle da doença implementadas nessa mesorregião (SILVA et al., 2017). A repercussão do descontrole da doença foi observada entre 2011 e 2013, quando a mesorregião do Vale do Rio Doce liderou o aumento das taxas de prevalência do estado. Esse aumento refletiu a expansão da LV do centro para o leste da mesorregião do estado de MG (SILVA et al., 2017).

Os municípios sem casos autóctones de LHV, mas contíguos às áreas com casos de LV próximos às grandes vias rodoviárias e férreas são considerados áreas vulneráveis e/ou receptivas para transmissão da LV (BRASIL, 2017b). Ipatinga, classificada como área vulnerável para LV, por sua situação geográfica, próxima às áreas de transmissão de LV em Governador Valadares-MG e Belo Horizonte-MG, tornou-se área de transmissão, após os primeiros casos autóctones em 2011 (BRASIL, 2017b).

3.2.4 Características clínicas da LHV

A apresentação clínica da LHV depende da interação entre as espécies infectantes, com o vetor, a idade, a genética, o estado imunológico e nutricional do hospedeiro, o local da inoculação e a carga parasitária (LINDOSO et al., 2016).

O período de incubação da doença varia no humano entre 10 dias a 24 meses, com média entre dois a seis meses (ECDC, 2019). Portanto, o tempo para o desenvolvimento da doença é muito variável, dependendo do período de dormência dos ovos e larvas, assim como do período de incubação no homem e no cão (BRASIL, 2018).

A interação parasito-hospedeiro permite que a *L. donovani* sobreviva e se multiplique dentro do macrófago, propague-se pelo sistema vascular e linfático

e invade outros macrófagos e monócitos no sistema reticuloendotelial (HAILU et al., 2016).

As manifestações clínicas refletem o dano causado pela replicação de *L. infantum* após um período de incubação, nos macrófagos do fígado, baço, linfonodos, pele e medula óssea em seres humanos (BRASIL, 2014). Observa-se, então, a manifestação da doença com sintomas como febre irregular ou remitente, tosse, cansaço, fraqueza, perda de apetite e hepatoesplenomegalia. Em crianças, ocorre diarreia crônica e atraso do crescimento (RODRÍGUEZ-CORTÉS et al., 2016, BRASIL, 2016a). O aumento esplênico e hepático pode desencadear distúrbios hematológicos como anemia, trombocitopenia e neutropenia, que secundariamente aumentam o risco de hemorragia e infecção no hospedeiro, podendo determinar o óbito do paciente (SANTOS et al., 2016).

A leishmaniose visceral manifesta-se clinicamente em três períodos: período inicial, período de estado e período final. O período inicial ou fase “aguda” da doença é caracterizado por estado geral preservado, febre com duração inferior a quatro semanas, palidez cutaneomucosa e hepatoesplenomegalia. Habitualmente o baço não ultrapassa cinco centímetros do rebordo costal esquerdo. Nos exames laboratoriais, observa-se anemia com hemoglobina acima de 9 g/dl, leucócitos com predomínio de células linfomonocitárias, plaquetas dentro dos limites da normalidade, velocidade de hemossedimentação elevada (>50mm) e proteínas totais e frações discretamente alteradas (BRASIL, 2014). O período de estado é caracterizado por quadro clínico arrastado, com mais de dois meses de evolução, frequentemente associado a comprometimento do estado geral, febre irregular, emagrecimento progressivo, palidez cutaneomucosa e hepatoesplenomegalia bem evidente (BRASIL, 2014). Os exames complementares indicam anemia, trombocitopenia, leucopenia com predominância acentuada de células linfomonocitárias, inversão da relação albumina/ globulina, aumento dos níveis das aminotransferases, das bilirrubinas e leve aumento dos níveis de ureia e de creatinina. A doença pode evoluir para o período final no caso de atraso no diagnóstico e tratamento. Essa fase é caracterizada por febre contínua e comprometimento importante do estado geral, desnutrição, edema dos membros inferiores e anasarca, hemorragias, icterícia e ascite (BRASIL, 2014).

No Brasil, a infecção assintomática é aproximadamente 20 vezes mais frequente nos hospedeiros imunocompetentes e cinco a 10 vezes nos hospedeiros imunocomprometidos (MADALOSSO et al., 2012; SAKKAS et al., 2016). Estima-se que o número de pessoas infectadas pela LV seja subestimado pelo elevado número de subnotificação de casos e grande proporção de assintomáticos com cura espontânea (MADALOSSO et al., 2012).

3.2.5 Coinfecção de LV e HIV

A coinfecção LV-HIV é a terceira causa de infecção oportunista nos 35 países com as taxas mais elevadas de mortalidade desses pacientes coinfectados (HAILU et al., 2016; SAKKAS et al., 2016; ORYAN et al., 2016).

O fenômeno da urbanização da leishmaniose visceral no Brasil trouxe um grave problema para portadores de HIV (ARAÚJO et al. 2012).

O vírus HIV e a *Leishmania* compartilham o mesmo mecanismo imunopatogênico, envolvendo células dendríticas e macrófagos, com replicação de ambos, determinando o aumento da progressão da LV e do HIV no organismo do paciente (LINDOSO et al., 2016). Portadores de HIV e de LV com baixa contagem de CD4 podem apresentar quadro clínico atípico com comprometimento de órgãos que usualmente não são acometidos, como sistema gastrointestinal, pele, pleura, mucosa oral, pericárdio e trato respiratório que, associado às infecções oportunistas, dificultam o diagnóstico nesses pacientes (LINDOSO et al., 2016; PAGLIANO; ESPOSITO, 2017).

Os testes para HIV devem ser realizados em todos portadores de LV sintomáticos, porque 58% dos portadores de HIV são diagnosticados pela apresentação clínica da LV (LINDOSO et al., 2016).

A coinfecção LV-HIV aumenta a resistência aos medicamentos específicos para LV, e o aumento da carga viral é responsável por falha de resposta eficaz do tratamento e recrudescência da doença (HAILU et al., 2016; MENON et al., 2016).

3.2.6 Diagnóstico de LHV

Os avanços dos testes sorológicos e moleculares constituem ferramenta fundamental no diagnóstico, no tratamento precoce da LV e na chance de sobrevivência do paciente (BRASIL, 2014).

A visualização das formas amastigotas dos parasitas no aspirado da medula óssea, no baço e nos linfonodos, na biopsia hepática e no sangue periférico pode apresentar alta especificidade e sensibilidade, dependendo do local anatômico em que a amostra foi coletada (SRIVIDYA et al., 2012).

O método eleito como padrão-ouro no diagnóstico da leishmaniose visceral é a detecção do parasita em aspirado esplênico, que tem como limitação o risco de hemorragias durante o procedimento. A aspiração da medula óssea é considerada a mais segura, mas é menos sensível (MENON et al. 2016).

O anticorpo fluorescente indireto (IFI) e o teste de aglutinação direta (DAT) são testes de execução mais demorada e detectam anticorpos precocemente. O IFI também identifica recaídas da doença e o DAT, níveis baixos de anticorpos até cinco anos após a melhora clínica. Ambos os métodos mostram reação cruzada com doenças infecciosas e se observa no caso do DAT, variabilidade da especificidade, dependente da região realizada (KUMAR et al., 2012; SRIVIDYA et al., 2012; ELMAHALLAWY et al., 2014; SAKKAS et al., 2016).

O teste de hemaglutinação indireta (IHA), muito utilizado como triagem da LV, especialmente em regiões não endêmicas, e o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), baseado no antígeno recombinante rKLO8 e rK39, mostram boa especificidade e sensibilidade. O ELISA apresenta forte antigenicidade e alta detecção de anticorpos específicos da LV ativa (ABASS et al., 2015; SAKKAS et al., 2016).

Os testes rápidos de tira imuno-cromatográfica (TIC) com antígeno rK39, muito utilizados no Brasil e na Índia, e o teste rápido com antígenos rK39 e rK26 (TRALd), mostram boa sensibilidade e especificidade (COTA et al., 2013; ABASS et al., 2013; PAIVA-CAVALCANTI et al., 2015; HAILU et al., 2016).

O estudo de revisão sistemática dos testes sorológicos para diagnóstico da LV mostrou a superioridade do teste da tira rK39 e DAT, sobre os testes IFI e ELISA no diagnóstico da LV, inclusive em coinfectados por LV-HIV (MAIA et al., 2012; SAKKAS et al., 2016).

As desvantagens dos métodos sorológicos DAT, IHA, IFI, ELISA e TIC são a detecção de anticorpos anti-*Leishmania* por longo período após o tratamento, a baixa sensibilidade nos pacientes coinfectados LV-HIV, a dificuldade de determinação dos anticorpos e a sensibilidade e especificidade variáveis conforme a região endêmica (SAKKAS et al., 2016). No Brasil, o teste

DAT e o teste rápido rK39 mostraram boa eficiência por serem simples, rápidos, confiáveis e econômicos se comparados ao ELISA rK39 e IFI em áreas endêmicas (ASSIS et al., 2012).

Os métodos moleculares são úteis para detectar pacientes assintomáticos, coinfetados pelo LV-HIV e na monitoração de recaídas e reinfecções em pacientes com LV (COTA et al., 2013; PAIVA-CAVALCANTI et al., 2015).

3.2.7 Tratamento da LHV

Apesar do número elevado de pacientes acometidos pela LT e LV no mundo, não se observam grandes progressos no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da leishmaniose, provavelmente pelo pouco interesse comercial (VERAS et al., 2018). Os medicamentos anti-leishmaniais disponíveis para o tratamento da LHV apresentam toxicidade, reações adversas, custo para aplicação, duração prolongada e resistência medicamentosa; o que dificulta a adesão e conseqüentemente predispõe ao aparecimento de recaídas frequentes (CHÁVEZ-FUMAGALLI et al., 2015).

O tratamento preconizado é realizado utilizando-se protocolos com emprego de drogas de uso oral, parenteral e tópico. O tratamento com os melhores resultados clínicos e microbiológicos de todas as formas clínicas de leishmaniose é baseado no uso de antimoniais pentavalentes intravenosos (Sb5+) na forma de estibogluconato de sódio (SSG, Pentostam, Reino Unido) ou antimoniais de meglumina (Glucantime, França). A limitação do emprego deste medicamento é a alta taxa de toxicidade e recorrência (20% a 45%) (MENON et al., 2016). A anfotericina B lipossomal é o medicamento mais indicado para o tratamento de pessoas em locais em que há resistência medicamentosa (HAILU et al., 2016). No caso de efeito colateral medicamentoso, é necessário a suspensão da droga até a melhora do paciente em relação aos efeitos colaterais do medicamento. A reintrodução é realizada com doses em dias alternados (TORRES-GUERRERO et al., 2017). Quando o paciente é portador de LV e utiliza corticoide ou medicamento quimioterápico, como no caso de pacientes receptores de transplante ou em pacientes portadores da coinfeção LV-HIV, é necessário a utilização de protocolo específico, com as diretrizes terapêuticas, para manejo da infecção (TORRES-GUERRERO et al., 2017).

Os critérios de cura obedecem a parâmetros clínicos. Após início do tratamento, geralmente no 5º dia, a febre é o primeiro sintoma a desaparecer, seguida da diminuição do tamanho do baço e fígado que, ao fim do tratamento, mostram redução mínima de 40%. As alterações laboratoriais são normalizadas no 14º dia de tratamento, com exceção da eletroforese de proteínas, normalizada mais lentamente, com duração de até alguns meses. A eosinofilia durante ou ao final do tratamento é considerada um sinal de evolução benigna do paciente (BRASIL, 2016a).

Não é necessário o controle parasitológico ou provas sorológicas após o paciente alcançar os critérios clínicos de cura e durante o seguimento do caso. A monitoração deve ser realizada aos 3, 6 e 12 meses após a alta hospitalar. Após a última avaliação, o paciente é considerado curado (BRASIL, 2016a)

O tratamento adequado não é suficiente para evitar recaídas da LV, as quais podem ocorrer no período de seis aos 12 meses (SAKKAS et al., 2016). A falha no diagnóstico acarretará atraso no tratamento da LV, com possibilidade de ocorrência de complicações e prognóstico mais reservado (BRASIL, 2016a; TORRES-GUERRERO et al. 2017).

Existe grande expectativa quanto à descoberta de novos medicamentos a partir do conhecimento da resposta do hospedeiro frente ao parasita (ARONSON et al., 2017).

3.3 Leishmaniose canina visceral (LCV)

A leishmaniose canina visceral (LCV) é uma doença zoonótica causada por várias espécies de *Leishmania*, como *L. major*, *L. tropica*, *L. braziliensis* e *L. infantum*, localizadas na bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na América do Sul (SOLANO-GALLEGO et al., 2016).

A prevalência da leishmaniose canina é de 10% nas áreas endêmicas, variando de 0,4% no leste da França, e 0,4% a 19% na Grécia. Estima-se que a prevalência de cães portadores de LV assintomáticos varia de 20% no sul da Espanha a 40% no sul da Itália. Essa variação depende de fatores como métodos utilizados para o diagnóstico, sexo, idade, reprodução, porte, pele, genética, resistência e outras variáveis demográficas, ecológicas e sociais. Em áreas endêmicas, estima-se que 10 a 62% dos cães classificados como saudáveis ou soronegativos foram identificados como soropositivos para *Leishmania* pelo

método diagnóstico laboratorial *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (SOLANO-GALLEGO et al., 2016).

O aumento da incidência da leishmaniose canina em áreas não endêmicas constitui grande preocupação para profissionais de saúde e autoridades governamentais (PALTRINIERI et al., 2016). Há previsão de que, nas próximas décadas, ocorram mudanças climáticas e aumento de transporte de cães das áreas endêmicas para áreas susceptíveis de LV e, portanto, mais chance de difusão da infecção nessas áreas, com aumento global da prevalência da leishmaniose visceral (MAIA et al., 2015). Atualmente, o grande número de cães domésticos infectados no Brasil torna esse animal o elo mais importante na transmissão da LHV (HAILU et al., 2016; BRASIL, 2013). Apesar da eliminação de mais de 160.000 cães soropositivos dos dois milhões de cães rastreados de 2001 a 2006, não se alcançou a esperada redução da incidência de LHV no Brasil (ROMERO et al., 2010; COURA-VITAL et al., 2011b).

A prevalência de cães infectados em áreas endêmicas no Brasil é alta, podendo atingir até 60% da população canina em algumas regiões (PALTRINIERI et al., 2016). Estima-se que a metade dos reservatórios caninos permaneçam assintomáticos e, por isso, o papel do cão é primordial na manutenção da endemia em áreas periurbanas (TORRES-GUERRERO et al., 2017).

Os reservatórios escolhidos pelos flebotomíneos fêmea para repasto variam conforme a espécie. É observada preferência por determinados reservatórios, embora a abundância e a facilidade de acesso influenciem na escolha. Algumas espécies de flebotomíneos são oportunistas e procuram reservatórios mais abundantes e de fácil disponibilidade. Esse comportamento vetorial torna os humanos e os cães domésticos os principais alvos na transmissão da leishmaniose no meio urbano e periurbano (ECDC, 2019).

A proporção entre a prevalência de cães infectados e de pessoas portadoras de leishmaniose visceral é muito variável, mas estudos revelaram que a infecção na população canina é sempre superior à humana. Esse fato é explicado pelo intenso parasitismo nos reservatórios animais, o que torna os cães e raposas fontes importantes de infecção para contaminação de vetores, mantendo o ciclo da doença no meio silvestre e no domiciliar (BRASIL, 2014).

No cão, o período de incubação é de três meses a vários anos (ECDC, 2019). Os sinais clínicos variam de sinais dermatológicos à evolução com

acometimento das vísceras. Os sintomas mais prevalentes são linfadenopatia periférica, perda de peso, atrofia muscular, diminuição do apetite e letargia. Outros achados clínicos são alopecia, dermatite nodular e papular e dermatite furfurácea, onicogrifose, epistaxe, diarreia, esplenomegalia, ceratoconjuntivite, blefarite, uveíte, nefrite e glomerulonefrite, síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica (BRASIL, 2014).

O diagnóstico dos cães portadores de LV é realizado após a triagem da LV pelo teste rápido (TR) que, no caso de positividade, deve ser confirmado pelo teste ELISA (BRASIL, 2014).

Há décadas, as tentativas de tratamento da leishmaniose visceral canina, por meio de drogas tradicionalmente empregadas (antimoniato de meglumina, anfotericina B, isotionato de pentamidina, alopurinol, cetoconazol, fluconazol, miconazol, itraconazol) tem tido baixa eficácia e a eliminação da carga parasitária é incerta (BRASIL, 2014). O uso rotineiro de drogas para tratamento de cães não é recomendado porque induz à remissão temporária dos sinais clínicos, não previne a ocorrência de recidivas, tem efeito limitado na infectividade dos flebotômíneos e levam ao risco de selecionar parasitos resistentes às drogas utilizadas para o tratamento humano. O Ministério da Saúde, portanto, não recomenda o tratamento de cães, porque tal tratamento não se mostrou efetivo no controle da doença canina, mantendo o cão como principal reservatório do parasito na transmissão a humanos susceptíveis (BRASIL, 2014).

A recomendação do Ministério da Saúde é o sacrifício dos cães que possuem sorologia em teste rápido e no ELISA, ou parasitológico positivo, de acordo com a Resolução nº 1000, de 11 de maio de 2012, do Conselho Federal de Medicina Veterinária (BRASIL, 2014).

O tratamento de cães portadores de leishmaniose com o medicamento miltefosina não apresentou eficácia para ser incluído no protocolo terapêutico da LCV, por isso não é adotado em saúde pública para controle da doença. A opção de tratamento cabe exclusivamente ao proprietário do cão. O dono do animal tem obrigatoriedade de dar seguimento ao protocolo de tratamento com uso da miltefosina e reavaliação clínica e laboratorial sistemática, e uso de repelente para prevenir a picada do flebotômíneo (BRASIL, 2016b).

3.3.1 Controle da LCV

Publicação realizada na cidade de Natal, capital do Rio Grande do Norte, mostrou que as cadelas eram reservatório importante na cadeia de transmissão da LV, pela maior propensão à parasitemia relacionada ao menor nível de albumina presente no quadro de desnutrição desencadeada por múltiplas gestações e amamentação e à possível influência do efeito dos androgênios (esteroidogênese ovariana) na disfunção dos macrófagos, afetando expressão de citocinas pró-inflamatórias como o TNF α , IL-6 e a produção de óxido nítrico (FIGUEROA et al., 2012; NASCIMENTO et al., 2013).

Estudo de BRUHN et al. (2018a) monitorou cães soropositivos e cães com teste sorológico negativo e teste rápido positivo para LV, considerados soronegativos e reservatórios da infecção. Essa publicação propõe a eutanásia desses cães como estratégia de controle da LV (BRUHN et al., 2018a).

O uso de piretroides e a pulverização residual de casas e abrigos de animais são consideradas estratégias de controle eficazes contra flebotomíneos em ambientes peridomiciliares. A dificuldade encontrada na aplicação desses inseticidas refere-se ao seu uso em locais ao ar livre. A resistência aos piretroides tem sido relatada em algumas espécies de vetores (READY et al., 2010).

O tratamento de cães portadores de LV e a profilaxia contra a picada de flebótomos contribuiriam para a diminuição de reservatórios caninos, posto que a eutanásia de cães soropositivos adotada como medida de controle da LV no Brasil é controversa sob o ponto de vista ético e pouco eficiente para interromper a transmissão (BRASIL, 2013). O uso de coleiras impregnadas com deltametrina em cães constitui método de baixo custo que, aliado ao controle vetorial, mostrou grande eficácia na redução da prevalência de LV em seres humanos (MENON et al., 2016). As formulações de inseticidas do tipo “spot-on” e em aerossol dosimetrado também são aplicadas para prevenir as picadas de insetos em cães (PODALIRI et al., 2011).

3.3.2 Controle da LHV

O controle da doença exige grandes esforços que envolvem o conhecimento dos mecanismos de transmissão de LV urbana e a eficiência dos programas de controle que atuam nos fatores biológicos, nas relações sociais e

no impacto do desenvolvimento econômico das nações afetadas (LOPES et al., 2013).

O programa de eliminação da LV na região sudeste asiática conseguiu impactar países endêmicos de LV, como Bangladesh, que obteve redução significativa de novos casos em 2016 e 2017 (WHO, 2019b).

No Sri Lanka, o sistema de controle da leishmaniose, realizado pelo registro das notificações, mostrou pouca efetividade, principalmente pela demora na identificação e pelo atraso do tratamento nos pacientes notificados (LAHIRU et al., 2017).

Na Índia, foi proposto modelo matemático para entender a dinâmica de transmissão das infecções tropicais, com a finalidade de adequar estratégias de controle das doenças (DEBROY et al., 2017).

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde e a Organização Panamericana da Saúde promoveram a Reunião Regional da Leishmaniose, com objetivo de estabelecer metas a serem alcançadas para o controle da doença (OPAS, 2018).

O R_0 de uma doença contagiosa é a medida utilizada para expressar a capacidade máxima de uma doença converter pessoas susceptíveis em infectadas (infecções secundárias) causadas por infecção primária na ausência de programa de controle. Se a R_0 é maior que 1, haverá a progressão da epidemia (GOMES, 2019). No Brasil, os portadores de LV foram estimados com um R_0 de aproximadamente seis (MENON et al., 2016). O controle da LV no Brasil é um grande desafio devido aos problemas enfrentados nas últimas décadas, que resultaram em condições sociais e políticas desfavoráveis, com aumento dos casos e expansão territorial da doença (CONTI et al., 2016).

O Programa de Controle de Leishmaniose Visceral, foi implementado pelo Ministério da Saúde, frente ao crescente número de casos registrados no país, como parte da vigilância para reduzir as taxas de morbimortalidade (BRASIL, 2014). O controle da leishmaniose visceral foi baseado em três linhas de ação: tratamento de casos humanos, controle dos reservatórios caninos e controle vetorial (BRASIL, 2014).

Os reservatórios sintomáticos possuem maior capacidade na transmissão da doença que os assintomáticos, mas em áreas restritas, de alta concentração de casos de LV, os reservatórios humanos assintomáticos foram

considerados de grande relevância na transmissão da doença. Essa parcela de portadores assintomáticos, de infecciosidade limitada, representa uma grande fonte de infecção para indivíduos susceptíveis, comprometendo os programas de eliminação da doença (BERN et al., 2010).

Em Belo Horizonte-MG, as intervenções realizadas pelo programa de vigilância e controle da LV reduziram os casos de LV ao longo dos anos. O pico de incidência foi observado em janeiro de 2008, e após esse período, foi identificada tendência decrescente atribuída à melhoria da capacidade operacional no controle de vetores (BRUHN et al., 2018a).

A reconstrução de paredes com rachaduras, a remoção de entulhos, a retirada de matéria orgânica e vegetação auxiliam no controle de vetores assim como a eliminação de habitats de reservatórios, como os roedores, que mantêm as populações de flebotomíneos em áreas endêmicas (ECDC, 2019). A bactéria *Bacillus Sphaericus* é aplicada como solução de glicose, nos locais de repouso dos flebotomíneos para diminuir o tempo de sobrevivência e a fecundidade desses vetores (ECDC, 2019).

Estratégias de controle da LV, como o uso de inseticidas, muito utilizado em programas de erradicação da LT, tratamento dos portadores de LV sintomáticos e o uso de mosquiteiros tratados com inseticidas ainda não foram suficientemente estudados por um período mais longo, assim como não é possível afirmar que a diminuição da concentração de flebótomos, como medida isolada de controle da leishmaniose, reduz o risco de infecção em regiões endêmicas. Ainda são necessários estudos que comprovem o impacto dessas medidas na transmissão da doença (BERN et al., 2010). É esperada a utilização de estratégias mais apropriadas em regiões endêmicas, que respeitem as características ecológicas e a epidemiologia dos municípios alvo (BERN et al., 2010). Portanto, é muito importante o conhecimento dos dados relacionados à doença em determinado município endêmico para que a adoção de medidas de controle seja mais acertada, de acordo com a situação do município, do estado e do país (REGUERA et al., 2016).

3.3.3 Padrão temporal-espacial das leishmanioses

Os mapas temporais espaciais constituem importante ferramenta para auxiliar a compreensão sobre o processo biogeográfico das leishmanioses. A

avaliação pelo padrão espacial propicia o conhecimento do grau de extensão, heterogeneidade espacial da distribuição da doença, possibilitando a implementação de estratégias mais acertadas para redução da disseminação da infecção (DEWAN et al., 2017).

Em Bangladesh, nos anos 90, foi observado o ressurgimento da LV após o controle da doença e interrupção da utilização do DDT (diclorodifeniltricloroetano) nas regiões previamente acometidas. A avaliação temporal espacial da LHV nesse país mostrou o aparecimento de aglomerados endêmicos de LV, chamados de “clusters” ou pontos quentes, localizados em comunidades de baixo nível socioeconômico (DEWAN et al., 2017). No sul da Ásia, utilizando a mesma abordagem, foi identificado aumento do número de casos e alterações geográficas dos “clusters” endêmicos nos países (DEWAN et al., 2017; BERN et al., 2010). A alteração espacial dos clusters foi atribuída aos movimentos migratórios da população em busca de trabalho, visita a familiares e aumento de atividades em áreas rurais, observadas após a interrupção da pulverização residual nos domicílios (SINGH et al., 2010; MAROLI et al., 2013; HIRVE et al., 2016, ABDULLA et al., 2017).

As alterações temporais espaciais dos casos de LCV e a LHV nas regiões administrativas de Belo Horizonte-MG, impuseram medidas de controle, como a eutanásia dos reservatórios caninos adotada no período de 2006 a 2013. Após essa intervenção, a análise dos mapas permitiu que se verificasse o comportamento epidemiológico das áreas endêmicas de LV ao longo do tempo e espaço (BRUHN et al., 2018b). A recomendação da eutanásia em cães soropositivos adotada como medida de controle da LV em Belo Horizonte, embora, controversa, foi considerada o principal método de controle da doença, abonado pela legislação brasileira (COURA-VITAL et al., 2013; RIBAS et al., 2013).

Nesse contexto, estudos de avaliação do processo de expansão da LV permitem identificar áreas de mais riscos da doença e áreas que atingiram o controle desejado. Os mapas temporais espaciais melhoram a precisão da localização, das regiões com maior concentração de casos, assim como o conhecimento da dinâmica temporal das áreas de expansão e de consolidação da doença (MENON et al., 2016). O estudo da distribuição espacial da doença auxilia a entender a associação de muitas variáveis do processo doença - saúde,

permitindo a adoção de medidas profiláticas e de controle mais apropriadas (BRUHN et al., 2018a).

3.3.4 Relação clínico imunológica da LHV

Os portadores de LV são classificados, dependendo da forma clínica, em assintomáticos resistentes, subclínicos e sintomáticos. Os sintomáticos apresentam supressão específica de resposta das células T e teste negativo de hipersensibilidade retardada aos antígenos da *Leishmania*. Estima-se que 90% dos indivíduos infectados possuem teste positivo de hipersensibilidade retardada e clinicamente são reconhecidos como assintomáticos ou subclínicos (SILVEIRA et al., 2010).

O mecanismo de indução da expressão destas citocinas pelo parasita nas manifestações clínicas da LV ainda não foram completamente esclarecidos, mas é conhecida a relação entre a evolução clínica da LHV e o complexo de histocompatibilidade principal de classe II (COSTA et al., 2013). A resposta imunológica é realizada pelos macrófagos, principal célula do processo, e pelas células dendríticas, que alteram a ativação das células T específicas do antígeno para promover resposta celular esplênica eficiente na contenção da doença (BABIKER et al., 2015). O envolvimento dos linfócitos CD4 e CD8 é fundamental na resistência à doença (BABIKER et al., 2015; TORRES-GUERRERO et al., 2017).

O equilíbrio das citocinas é ponto fundamental na determinação da evolução da doença. O processo de cura da LHV está relacionado à diminuição da carga parasitária determinada pela imunidade do tipo Th1 que influencia a evolução benigna do paciente (ARAÚJO-SANTOS et al., 2017; PORTELA et al., 2018). O desenvolvimento da doença está associado à resposta do tipo Th 2 que é expressa pelo aumento da produção das interleucinas 4(IL-4), 5 (IL-5), IL-6, TGF, IL-10 e pela inibição de citocinas TNF α , INF- γ , interleucina 12 (IL-12), associadas a resposta do tipo Th 1 (OLIVEIRA et al., 2013).

A evolução da LHV, assim como em outras doenças infecciosas com evolução desfavorável, ocorre pela resposta imune inata exagerada e pela inflamação sistêmica intensa, relacionada direta ou indiretamente à gravidade da doença (OLIVEIRA et al., 2013).

A possível interferência das citocinas relacionadas às coinfeções bacterianas na expressão de mediadores inflamatórios e antiinflamatórios na LV, investigada em artigo de COSTA et al. (2013), não foi confirmada na publicação de SANTOS et al. (2016) (COSTA et al. 2013; SANTOS et al. 2016).

3.3.5 Citocinas do estudo

A IL-10 é considerada a principal citocina envolvida no desenvolvimento da infecção, pela atuação na supressão das funções microbidas dos macrófagos infectados, permitindo tanto a replicação do parasita como também a supressão da produção da IL-12, uma das citocinas responsável pela expressão do padrão tipo Th1 (SABAT et al., 2010; COSTA et al., 2013; GAMA et al., 2013). Contrariamente, pode atuar promovendo ação protetora, controlando a resposta inflamatória exagerada, mas suficiente para inibir a multiplicação de parasitas (KUMAR; NYLEN, 2012; SANTOS et al., 2016). Estudo de COSTA et al. (2013) correlacionou o aumento da IL-10 com sinais de gravidade da LV, como sangramento e diminuição da contagem de neutrófilos e os níveis de hemoglobina. Inversamente, a supressão desta citocina elevaria os níveis de IFN- γ e TNF- α , que atuariam na diminuição parasitária como verificado em tecidos esplênicos (KUMAR et al., 2012; COSTA et al., 2013).

O TGF- β 1 é considerada uma quimiocina de desligamento de macrófagos. Apesar de poucos estudos realizados para avaliar a influência do TGF- β 1 na LV ativa, constata-se que esta citocina exerce papel relevante no desenvolvimento da doença em pacientes infectados, devido ao efeito supressor sobre os macrófagos (ARAÚJO-SANTOS et al., 2017). O polimorfismo do TGF- β 1 e sua relação com indivíduos portadores de LV ainda necessitam de mais pesquisas, mas estudos apontam que portadores de LV ativa mostram aumento da concentração dessa citocina se comparados com controles saudáveis da mesma região endêmica, enquanto os portadores de leishmaniose localizada mostram diminuição dessa citocina (FRADE et al., 2011; FRANÇA-COSTA et al., 2015; ARAÚJO-SANTOS et al., 2017).

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que induz, produz e direciona células com capacidade de interferir em diferentes vias de sinalização intracelular (LEVI et al., 2012). Essa citocina ativa a resposta inflamatória inata e possui ação moduladora das citocinas. Os antagonistas da IL-6 são considerados um dos alvos farmacêuticos mais promissores no tratamento da LV (COSTA et al. 2013).

O TNF- α atua na função de crescimento, diferenciação e função das células. Macrófagos, monócitos, neutrófilos, células natural killer e células T são os responsáveis por sua expressão (KINRA; DUTTA et al. 2013). Pesquisa de KINRA e DUTTA (2013) correlacionou a liberação sistêmica do TNF- α ao aparecimento de sinais clínicos de gravidade na LV (KINRA; DUTTA et al., 2013). BABIKER et al. (2015), no Sudão, endossam essa afirmação, mostrando que não havia diferença no nível de TNF- α entre os portadores sintomáticos, assintomáticos e controles sadios na mesma região endêmica para LV (BABIKER et al., 2015). O TNF- α foi considerado, por alguns autores, como marcador confiável de cura da LV devido à sua detecção em nível basal no grupo de pacientes curados portadores de LHV (BABIKER et al., 2015).

O IFN- γ é liberado após a expressão das células apresentadoras de antígenos, dos linfócitos T e B e das células natural killer. Atua no controle da transcrição genética de diversas expressões celulares, aumenta a apresentação de antígenos aos linfócitos T, promovendo a melhora da reatividade imunológica pela ativação dos macrófagos e aumento da atividade antimicrobiana dessas células pela indução e expressão do óxido nítrico-sintase induzível e óxido nítrico, necessários para eliminação dos parasitas intracelulares e prevenção de recidivas e evolução crônica da doença (COSTA et al., 2013; SANTOS et al., 2016).

O processo de cura é identificado pela presença de níveis basais de IFN- γ , protetores, semelhantes aos níveis dos indivíduos assintomáticos (COSTA et al., 2012).

3.3.6 Padrão de citocinas na LHV sem gravidade

Estudo realizado no Sudão e no Irã, em pacientes portadores de LV sem gravidade, mostrou padrão imunológico misto Th1 e Th2 com ênfase na atividade regulatória da interleucina 10 (BABIKER et al., 2015; ZANGOR et al., 2015). O perfil misto da LV sem gravidade foi confirmado na publicação de dois autores que mostraram elevação das IL-10, IL-4, INF- γ e TNF- α (COSTA et al., 2012; GAMA et al., 2013). Publicação realizada no Maranhão mostrou níveis elevados de IFN- γ e IL-10 que endossam os trabalhos anteriores, sugerindo o equilíbrio imunológico para alcançar o controle da doença ativa (SANTOS et al., 2016). Em 2017, estudo mostrou o desequilíbrio inflamatório da doença LV com

elevação dos níveis séricos IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF- α e a diminuição de TGF- β 1 (ARAÚJO-SANTOS et al., 2017).

Na LHV, o aumento do baço pode ser interpretado como um mecanismo celular no controle do processo infeccioso, e o amplo envolvimento de órgãos e sistemas provavelmente ocorre pela ação da produção de citocinas, determinando a evolução lenta da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (COSTA et al., 2010; COSTA et al., 2012).

3.3.7 Padrão de citocinas na LHV com gravidade

Pesquisa para avaliar a LV com evolução desfavorável identificou que pacientes com infecções bacterianas, sangramento, faixa etária abaixo de um ano, adultos acima de 40 anos e pacientes portadores de coinfeção LV-HIV têm risco de óbito aumentado (COSTA et al., 2010). A associação de LHV grave e as citocinas estão relacionadas à dinâmica de dependência entre as citocinas que resultam na evolução grave da doença (COSTA et al., 2013). As citocinas IL- 10 e IL - 6 inibem a atividade microbicida dos macrófagos e aumentam a proliferação parasitária, e a citocina IL-6 atua diretamente na inibição do TNF- α e na resposta TH1, desencadeando doença com mais gravidade (COSTA et al., 2013).

Os macrófagos parasitados no baço, na medula óssea e no fígado liberam a IL-1 β que, sob o controle da IL-6, estimula a secreção de IL-8 (COSTA et al., 2013). As interleucinas influenciam o aparecimento de edema pela ação da IL-6, que promove a inibição da produção de albumina no fígado e pela atuação da IL-8 na ativação das moléculas de adesão no endotélio, e recrutamento de leucócitos, precursores da lesão endotelial. As citocinas INF- γ , IL-6, IL 8 e IL-1- β , regulariam o fator tecidual das células com determinação do quadro de coagulação intravascular disseminada (COSTA et al. 2013).

A anemia severa é observada em pacientes com LV mais grave. A anemia ferropriva ocorre pela liberação da IL-1 β pelos macrófagos parasitados nos órgãos - alvo com controle da atuação da IL-6 no ciclo da hepcidina. A proteína hepcidina é encontrada em portadores de LV na fase aguda, levando ao quadro de anemia por deficiência de ferro. Essa situação é frequentemente encontrada na LHV com carga parasitária elevada na medula óssea, preditiva do óbito (COSTA et al., 2013).

A neutropenia, a trombocitopenia e a anemia da LV não resultam da exaustão medular óssea pela infiltração do parasita, mas pela inflamação sistêmica (COSTA et al. 2013). A hiper celularidade da medula óssea e a neutropenia no sangue periférico observada na LHV são explicadas pelo sequestro que ocorre na circulação periférica após produção na medula óssea (COSTA et al., 2010). A neutrofilia foi associada à carga parasitária baixa e a neutropenia intensa a infecções com evolução fatal (COSTA et al., 2010). A linfopenia foi associada à provável dependência de TNF- α , IL-1- β e IL8. A trombocitopenia ocorre pela coagulação intravascular disseminada (CIVD), confirmada pela evidência de seus marcadores (COSTA et al., 2013).

A participação das citocinas, principalmente a IL-6, influenciaria a evolução desfavorável do paciente. O IFN- γ promove a resposta pró-inflamatória na fase aguda da doença e nas complicações da inflamação sistêmica como: sangramento, alteração hepática, trombocitopenia e neutropenia. Apesar do seu efeito protetor, atribuído à imunidade adquirida, publicação de COSTA et al. (2013) associou evolução grave da LV, com desfecho fatal, ao envolvimento das citocinas IFN- γ , IL-8 e principalmente a IL-6, em crianças menores. Esse achado foi atribuído possivelmente à resposta inata exagerada (COSTA et al., 2013).

O perfil imunológico dos pacientes que manifestaram evolução grave da LV grave mostrou predomínio da citocinas IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α e IL-27 (BABIKER et al. 2015). Os trabalhos realizados no Piauí acrescentaram as citocinas IL-1 β , IL-8, IL-12 às demais anteriormente mencionadas, enquanto a publicação realizada em Sergipe ressaltou a importância da IL-27 em relação às demais citocinas (COSTA et al., 2013; SANTOS et al., 2016). No Maranhão, a gravidade da LV foi associada com baixos níveis de IFN- γ e níveis elevados de IL-10 (GAMA et al., 2013).

3.3.8 Padrão de citocinas com evolução fatal

A evolução grave da LV cursa quando há alta carga parasitária e liberação exagerada da resposta imune inata, que é letal. A multiplicação parasitária local ocorre pela inibição da resposta Th1 principalmente pela ação da IL-10 que controlaria a expressão da citocina IL-12, e pela resposta inata ineficaz do TNF- α em decorrência da interferência da IL-6 (COSTA et al. 2013; PORTELA et al., 2018).

Publicações realizadas no Piauí e em Sergipe verificaram que os pacientes com LV com evolução grave mantinham concentrações mais elevadas de IL-6, IL-8 e INF- γ , relacionadas ao desfecho fatal (COSTA et al. 2013; SANTOS et al., 2016) Pesquisa realizada no Maranhão mostrou que os pacientes que evoluíram para óbito mostravam níveis indetectáveis de IL-2 e IFN- γ (GAMA et al., 2013).

O manejo adequado de pacientes com a forma grave é sempre um grande desafio, principalmente em países com alta endemicidade da doença que, apesar da vigilância ativa do tratamento gratuito, não se mostraram efetivos na redução da mortalidade pela LV (COSTA et al. 2013).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, quantitativo, longitudinal, retrospectivo e prospectivo que objetiva avaliar os aspectos epidemiológicos, climáticos e temporal e espacial da leishmaniose tegumentar e da leishmaniose humana visceral no período de 2011 a 2017 e da leishmaniose canina visceral no período de 2012 a 2017, no município de Ipatinga, MG e analisar a relação clínico - imunológica dos pacientes do grupo, portadores de leishmaniose visceral e do grupo controle, no período de 2015 a 2017, no município de Ipatinga /MG.

4.2 População e amostra

A execução do projeto contemplou cinco abordagens metodológicas:

1. Na primeira etapa, foi realizado o levantamento epidemiológico da LHV em uma série histórica de 2011 a 2017, da LCV em uma série histórica de 2012 a 2017 e da LT no período de 2007 a 2017. Esses dados foram coletados no banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), versão SINAN Net 4.0, do banco de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e pelos registros de investigação diagnóstica da LCV realizada por busca ativa, demanda espontânea e inquérito epidemiológico da Seção de Controle de Zoonoses do município de Ipatinga.

A partir de consulta a esses bancos, foram obtidas informações, como estimativas populacionais, número de casos anuais de LT e LHV no período de 2011 a 2017 e na LCV no período de 2012 a 2017; local de residência, idade no momento do diagnóstico, morbimortalidade, entre outras.

Nesta etapa, foi calculada a prevalência das leishmanioses (LT, LHV e LCV) no município de Ipatinga, com o objetivo de avaliar o comportamento epidemiológico da doença no município.

2. Na segunda etapa foram elaborados mapas temporais espaciais georreferenciados do município de Ipatinga, realizados pelo software ArcGis (geographic information system) for desktop 10.4., desenvolvido pela Environmental Systems Research Institute (Esri), pelo setor de georreferenciamento da Prefeitura Municipal de Ipatinga (PMI). A primeira etapa contou com a montagem de uma tabela georreferenciada por ocorrência de LT, LCV e LHV por bairro, mês e ano, a partir das notificações dos casos de LHV, LT e LCV fornecidos pelo setor de Vigilância Epidemiológica e pela Seção de Controle de Zoonoses do município de Ipatinga, no período de 2011 a 2017. A análise espacial auxilia a compreender o processo biogeográfico da LV e LT, identificando regiões com maior concentração de casos, áreas de expansão, áreas contíguas, áreas realocadas, áreas consolidadas das doenças, permitindo a comparação do comportamento das leishmanioses LT e LV nessas regiões com outras áreas que seguem padrões espaciais similares.

Os mapas foram executados com localização dos casos de LT, LHV e LCV, por rua e ano, no período de 2011 a 2017, por se tratar de estudo de um município e, portanto, com extensão territorial limitada. A identificação do ano de ocorrência das leishmanioses nos mapas foi realizada pelo emprego de figuras geométricas e cores para cada ano.

3. Na terceira etapa, foi realizada a correlação entre os fatores climáticos e casos de LHV, LCV e LT, em Ipatinga, por mês e ano, no período de 2011 a 2017, elaborada a partir dos seguintes dados climáticos: temperatura média, umidade média, pluviometria média, radiação solar e vento médio fornecidos pela Estação Meteorológica da Usiminas correspondente ao mesmo período. As informações referentes ao número de casos de LHV, LCV e LT, por mês e ano foram obtidas no banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e no Setor de Vigilância Epidemiológica da Prefeitura Municipal de Ipatinga, no mesmo período referente aos dados climáticos.

4. Na quarta etapa, foi realizado o levantamento de dados sociodemográficos referentes aos bairros, em relação à extensão territorial por quilômetros

quadrados, número de habitantes total e por sexo, número de domicílios, escolaridade e rendimento nominal domiciliar do município, a partir dos dados obtidos do Censo Demográfico de 2010 do IBGE, nas seguintes Tabelas: Tabela 202, situação do sexo e situação do domicílio; Tabela 185 - domicílios particulares permanentes por número de moradores; Tabela 1379, pessoas alfabetizadas segundo a idade; e a tabela 3345, valor do rendimento nominal médio mensal, censo de 2010 (IBGE, 2010d; IBGE, 2010e; IBGE, 2010f; IBGE, 2010g). Os dados referentes à população do município de Ipatinga no período de 1960 a 2010, e crescimento populacional dos bairros nesse mesmo período foram obtidos por meio de consulta aos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e por informações disponibilizadas à pesquisadora, pela Secretaria da Saúde Municipal de Ipatinga.

5. Na quinta etapa, foi realizada a correlação clínica e imunológica de 31 pacientes do grupo de portadores de LV e de 31 pacientes do grupo controle constituído por pacientes com suspeita de LV, não confirmada por teste para leishmaniose, que consentiram em disponibilizar amostras de soro para a realização da pesquisa, no período de julho de 2015 a dezembro 2017, no município de Ipatinga.

Os critérios de inclusão na pesquisa foram pessoas hospitalizadas com diagnóstico confirmado de LV e que aceitaram participar do estudo. O grupo controle foi constituído por pessoas em que o domicílio, a faixa etária e o sexo eram semelhantes àqueles do grupo de portadores de LV e que apresentavam manifestações clínicas sugestivas da doença, mas não tiveram confirmação diagnóstica pelo teste rápido e/ou sorologia para LV.

Os critérios de exclusão da pesquisa foram: o paciente não realizou os testes laboratoriais para confirmação ou não do diagnóstico de LV e/ou não aceitou ceder amostra excedente do soro para a pesquisa.

A pesquisadora obteve os dados clínicos dos pacientes dos dois grupos (pacientes com LV e grupo controle) por meio da análise dos prontuários eletrônicos e prontuários físicos dos pacientes. Após contemplar os requisitos necessários à inclusão dos dois grupos, a pesquisadora realizou explicação

detalhada ao paciente e/ou responsável legal, de maneira individualizada, em enfermarias ou apartamentos, sobre os objetivos da pesquisa, a livre participação e o sigilo dos dados de identificação dos pacientes. Diante da concordância em participar do estudo, foi disponibilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para leitura e assinatura. Os participantes menores de 18 anos que tinham condições de compreender as explicações da pesquisadora e de assinar o documento e que aceitavam participar da pesquisa assinaram o termo de Assentimento Livre e Esclarecido, e seus pais ou representantes legais assinaram o TCLE. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e do Termo de Assentimento, quando aplicável, a pesquisadora iniciou a coleta de dados dos prontuários, em local reservado para garantir o sigilo das informações (ANEXO 1 e 2).

A pesquisadora utilizou formulário (ANEXO 3), contendo dados referentes ao local de residência do paciente, sexo, idade, data de internação e alta hospitalar, exames laboratoriais, dados clínicos e evolução do paciente, inclusive óbito. O formulário foi elaborado a partir de dados clínicos que aumentam o risco de evolução desfavorável, conforme publicação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011).

Concomitante à análise dos prontuários, foi realizado estudo imunológico das amostras sanguíneas (soro) do grupo de pacientes portadores de LV hospitalizados e dos pacientes pertencentes ao grupo controle.

Os pacientes do grupo LV hospitalizados foram rotineiramente submetidos à coleta de sangue para realização de análises laboratoriais; e nos pacientes do grupo controle, a coleta foi realizada para rastreamento de LV, devido à suspeita da doença baseada em manifestações clínicas. Essas coletas foram realizadas por profissionais dos hospitais, devidamente treinados, utilizando todas as medidas de biossegurança. O material biológico não foi coletado exclusivamente para a execução da atual pesquisa. As análises foram realizadas com soro excedente de exames solicitados pelos médicos assistentes. Esse excedente seria desprezado caso não fosse utilizado pela pesquisa.

Todas as amostras sorológicas foram devidamente identificadas e armazenadas em freezer - 20°C, condição em que o parasita sofre lise celular, eliminando qualquer risco de contágio. Esse material inativado foi acondicionado

em geladeira de poliestireno contendo gelo seco, devidamente selada e identificada, para ser enviada para a Fundação Ezequiel Dias (FUNED), em Belo Horizonte-MG, bimensalmente, por automóvel conduzido pela própria pesquisadora. Foi disponibilizado freezer para armazenamento exclusivo das amostras sorológicas, sob a responsabilidade da pesquisadora.

O diagnóstico do grupo de pacientes com LV foi realizado por aspirado ósseo para visualização direta do parasita ou pelo teste sorológico, pelo método Imunoensaio cromatográfico de fluxo lateral (Teste Rápido OnSite Leishmania IgG / IgM Combo: CTK Biotech, Inc. 10110 Mesa Rim Road San Diego, CA 92121, USA) ou pelo teste r K39 positivo (Teste It Leish: Bio-Rad 3, boulevard Raymond Poincaré 92430 Marnes-la-Coquette France).

O perfil imunológico utilizado na pesquisa foi realizado por meio da dosagem das citocinas TGF- β , IFN- γ , TNF- α , IL-6 e IL-10, pelo método ELISA de captura, utilizando kits comerciais com placas pré-sensibilizadas para ligação, da marca kits ut antikine ELISA Human da marca R&D Systems - Minneapolis - USA.

Os resultados referentes às amostras sorológicas foram digitados pela pesquisadora, em local reservado, para garantir o sigilo das informações.

4.3 Análise estatística

Os dados foram comparados, utilizando-se variáveis expressas em quartis, frequência absoluta e proporções. Considerou-se o nível de significância de 5%. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SSPS 23.0, enquanto para as comparações foi empregado o teste qui-quadrado.

A correlação linear foi realizada para verificar a existência de relação de crescimento ou decréscimo entre duas variáveis simultaneamente com o mesmo ponto de referência. Nesse caso, foram utilizados como referência os meses do ano ou os anos. O teste utilizado para determinar o parâmetro de normalidade foi o teste Kolmogorov-Smirnov e o de Shapiro – Wik. As correlações foram calculadas com valor p (significância), que confirma se a relação foi estatisticamente significativa. A correlação de Pearson (r) foi utilizada quando a população possuía distribuição normal, e a correlação de Spearman (rho) quando a distribuição não era normal. Se a significância do teste for superior a 0,05, a distribuição será comprovadamente normal. As correlações entre a LVC, a LHV e a LT, com os dados separados, por ano, por mês e por bairro.

A análise das séries temporais foi realizada pelo modelo autoregressivo integrado de média móvel (ARIMA), ajustados para estabelecer um padrão de comportamento dos dados, em determinado mês do ano, para obtenção de um padrão de comportamento da doença passível de previsões sobre resultados futuros no período estudado. Paralelamente, foram realizadas correlações entre a LHV, LCV e LT, e os dados climáticos: temperatura média, umidade relativa, média de pluviometria, radiação solar e média de vento por mês e ano, no período de 2011 a 2017.

A análise estatística das citocinas e a sua correlação clínica foi realizada no grupo de portadores de LV de até 3 anos (LVC) e acima de 3 anos (LVA) e nos grupos de controle de até 3 anos (CC) e acima de 3 anos (CA). Esses grupos foram correlacionados às variáveis clínicas e laboratoriais, pela análise estatística descritiva com média e desvio padrão, mediana e quartis e pela Análise de Variância ANOVA, para comparar três ou mais grupos de dados em relação a uma variável resposta. As variáveis comparadas nesses quatro grupos foram eritrócitos, leucócitos, globulinas, plaquetas, e as interleucinas IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α e TGF- β . A identificação das diferenças estatísticas utilizadas foi a referência de valor de p inferior a 5%. A identificação dos diferentes foi realizada pelo teste de comparação de pares (pós-teste) de grupos Bonferroni. O princípio usado com valor de p de cada par de grupos permitiu localizar as diferenças e considerá-las ou não significativas. O parâmetro mínimo foi de 5% de significância, porém valores menores também foram considerados, pois indicam um resultado ainda mais robusto, com o mínimo de erro possível. O teste Bonferroni foi analisado no software GraphPad Prism 7.0 utilizando sistema de colunas.

4.4 Aspectos éticos

A presente pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais/Unileste, sob o número do parecer 1.196.649, de 24 de agosto de 2015.

5 RESULTADOS COMENTADOS

5.1 Leishmanioses

5.1.1 Números de casos de LT, LHV e LCV, do período de 2011 a 2017, em Ipatinga

O comportamento epidemiológico da LT, por ano, observado no período de 2011 a 2017, mostrou que ocorreu uma diminuição do número de casos em 2013 e aumento a partir de 2015 até 2017, enquanto que a LHV e a LCV, elevaram o número de casos nos anos 2014 e 2015, e reduziram nos anos seguintes, neste mesmo período (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição do número de casos de LT, LHV e LCV, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG

Ano	LT	LHV	LCV
2011	19	2	*
2012	21	4	86
2013	4	17	466
2014	12	49	1701
2015	35	44	2718
2016	29	26	1760
2017	49	20	1814
Total	162	162	8555

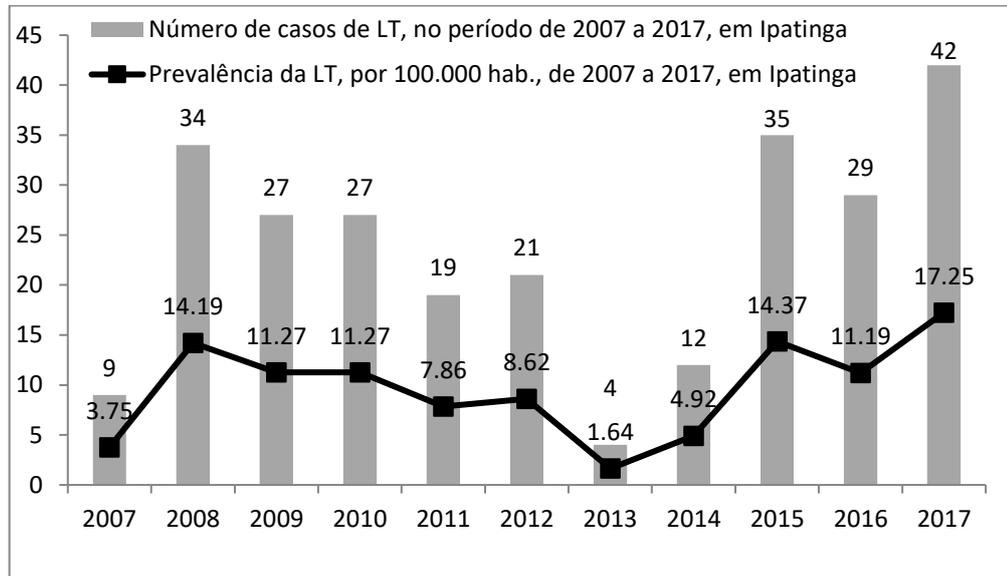
Fonte: autora da tese.

*Em 2011 não foram realizados exames para diagnóstico de LCV.

5.1.2 Prevalência da LT em Ipatinga

Na Figura 9, encontram-se os dados da série histórica de 2007 a 2017, relativos à taxa de prevalência da LT, no município de Ipatinga. Observa-se elevação nos anos 2008, 2015 e 2017, e no ano 2013, a menor taxa de prevalência do período.

Figura 9 - Prevalência de LT, por 100.000 hab., no período de 2007 a 2017, em Ipatinga, MG



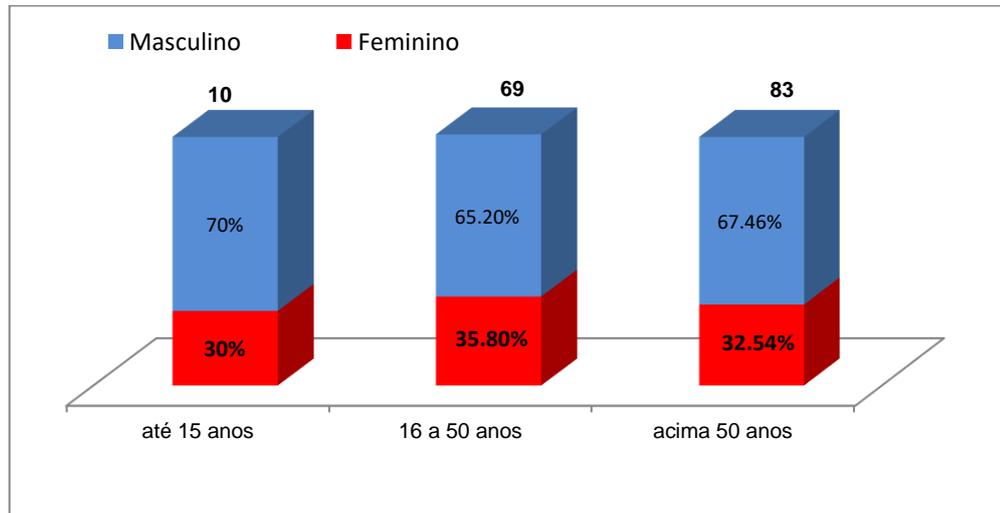
Fonte: autora da tese.

Nosso estudo constatou que a prevalência da LT, em 2017, foi semelhante à taxa de 17,7/100.000 hab. encontrada no Brasil, no período de 2015 a 2017, e menor que a taxa de 22,51/100.000 hab. nas Américas, em 2017 (OPAS, 2019b).

5.1.3 LT quanto ao grupo etário e sexo

Quanto à faixa etária, a série histórica da LT, entre 2011 a 2017 mostrou que 83 (51,2%) dos pacientes com LT tinham idade acima de 50 anos; 69 (42,6%), entre 16 e 50 anos e 10 (6,2%) eram pacientes de até 15 anos de idade, como ilustra a Figura 10. Nossos resultados foram discordantes às faixas etárias mais prevalentes nas Américas, que mostrou que 1,2% dos portadores de LT tinham mais de 50 anos e no Brasil, que verificou que, 15% dos 91,8% pacientes portadores de LT acima de 10 anos, situavam-se na faixa etária acima de 50 anos, em 2017 (OPAS, 2019).

Figura 10 - Distribuição dos pacientes portadores de LT, por faixa etária e sexo, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

A maior prevalência da LT é encontrada nos adultos jovens em decorrência da atividade laboral que exercem, principalmente nas regiões endêmicas agrárias, ao ar livre, com mais risco de picadas por flebótomos. Na Índia e no Sri Lanka, a LT é frequente entre os adultos jovens com a idade entre 21 a 40 anos, e no sul do Sri Lanka, o predomínio se concentra em pacientes de 10 e 19 anos (ILANGO et al., 2010; CHAMAILLÉ et al., 2010).

Quanto ao sexo, 66,7% dos casos de LT notificados em Ipatinga, entre 2011 a 2017, foram de homens, como ilustra a Figura 10, concordante com 72,7% dos casos de LT no Brasil e 68,7% dos pacientes infectados por LT nas Américas, em 2017 (OPAS, 2019a). Estudos realizados em países endêmicos como Sri Lanka, Líbia, Paquistão e Irã também encontraram o predomínio do sexo masculino (ABDELLATIF et al., 2013; SANDANAYAKA et al., 2014; LAHIRU et al., 2017; OPAS, 2019a).

Essas observações podem ser explicadas pelo fato de que homens trabalham frequentemente em ambientes abertos, como fazendas, aumentando o risco de exposição à picada por flebótomos (ABDELLATIF et al., 2013; SANDANAYAKA et al., 2014; LAHIRU et al., 2017).

Apesar de os homens apresentarem mais chances de contrair a infecção por LT, observa-se aumento das taxas da doença em estudantes e donas de casa, atribuído às atividades dessas pessoas em matas e florestas, como a coleta de gravetos para cozimento de alimentos no fogão a lenha, muito

utilizado na Índia e no Sri Lanka (AARA et al., 2013, RANASINGHE et al., 2015; LAHIRU et al., 2017). Chama a atenção o aumento do número de mulheres portadoras de LT na Costa Rica, na Nicarágua e no Panamá, provavelmente, pela importância da transmissão da infecção no ambiente domiciliar ou peridomiciliar (OPAS, 2019a).

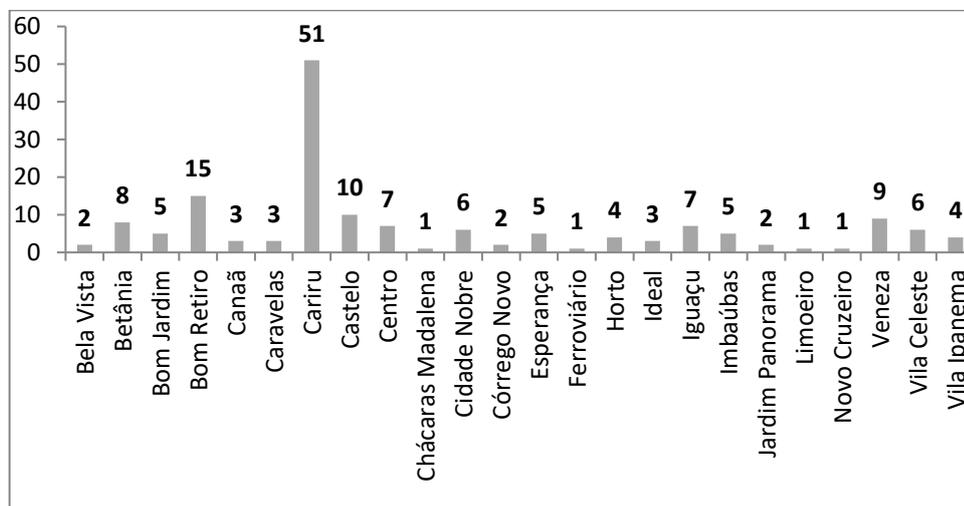
Nossos resultados mostraram que os portadores de LT eram predominantemente do sexo masculino, com idade acima de 50 anos, residentes em bairros margeados de matas nativas, de preservação ambiental.

5.1.4 LT nos bairros de Ipatinga

Em Ipatinga, os bairros com maior número de casos de LT foram Cariru 31,5%; Bom Retiro, 9,3%; e Castelo 6,2%, margeados pelo rio Piracicaba e pela Mata Atlântica, fatores que favorecem a exposição do homem à picada pelos flebotomíneos (Figura 11 e 12).

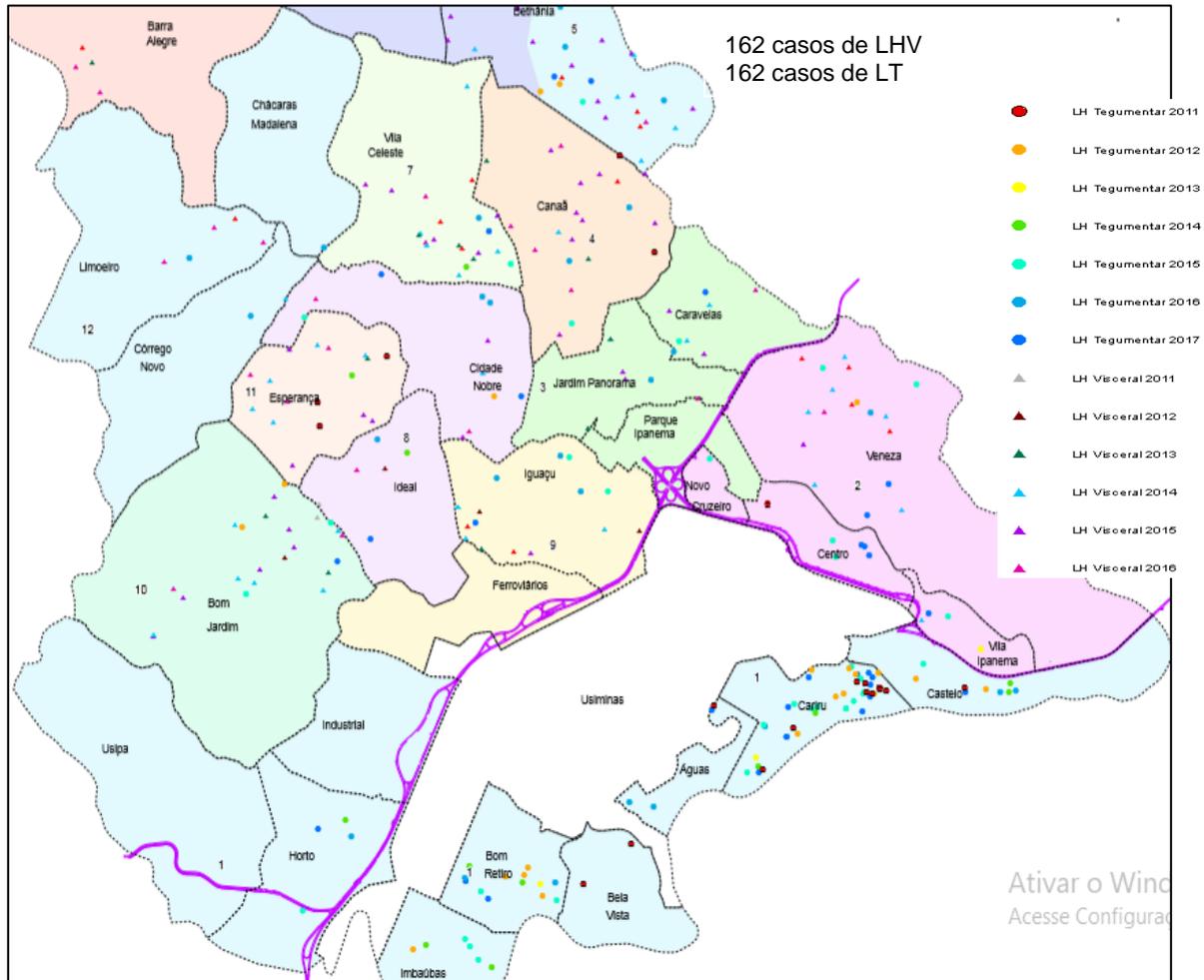
Nas Américas, as leishmanioses são identificadas por três ciclos de transmissão: o selvagem, o doméstico-rural e o doméstico-urbano. A LT no Brasil e em Ipatinga é associada ao ciclo selvagem em que se observa a transmissão da doença após o contato do homem com florestas, habitat dos reservatórios de animais selvagens da LT. O ciclo doméstico - rural e o ciclo doméstico - urbano são observados em países em que os vetores chegam ao peridomicílio, transmitindo a infecção, principalmente para crianças (OPAS, 2019b).

Figura 11 - Distribuição dos casos de LT, por bairros, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

Figura 12 - Distribuição dos casos de LT e LHV, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

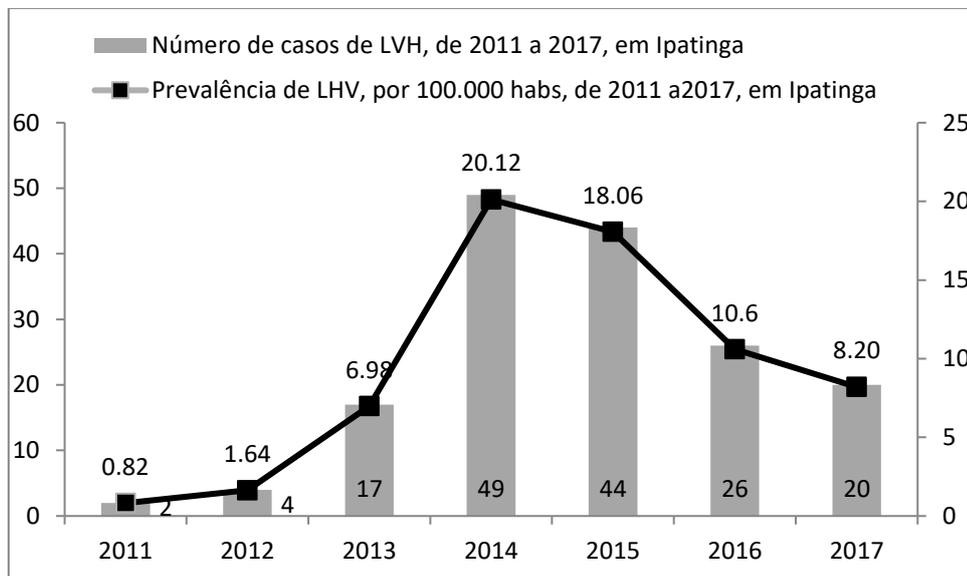
5.1.5 Prevalência LHV em Ipatinga

A série histórica de 2011 a 2017 mostrou, como ilustra a Figura 13, os primeiros casos de LHV a partir de 2011, e aumento crescente das taxas que atinge em 2014, 20,12 seguida de decréscimo progressivo até 2017. Esses dados mostraram que a prevalência no município foi mais elevada que a taxa de 5,23/100.000 hab. nas Américas, no período de 2001 a 2017, do coeficiente de 1,98 casos/100.000 hab. no Brasil e da taxa de 8,50/100,000 hab. das cidades mineiras, em 2017 (SILVA et al., 2017; OPAS, 2019a; OPAS, 2019b).

A importância da LHV no Brasil é evidenciada pelo grande número de casos registrados no país. No período de 2001 a 2017, foram registrados 59.769 novos casos da LHV nas Américas, 57.582 (96%) destes notificados no Brasil (OPAS, 2019a).

Ipatinga, município da mesorregião do Vale do Rio Doce, apresentou, em 2014, taxa de 20,12/100.000 hab., superior à da sua mesorregião que mostrou 10,40/100.000 hab., semelhante às das mais elevadas do estado, como a da mesorregião do Jequitinhonha (15,80/100,000 hab.) e do norte de Minas (10,9/100.000 hab.) entre 2011 a 2013, refletindo a expansão da LHV para o leste do estado (SILVA et al., 2017).

Figura 13 - Prevalência da LHV, por 100.000 hab., no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

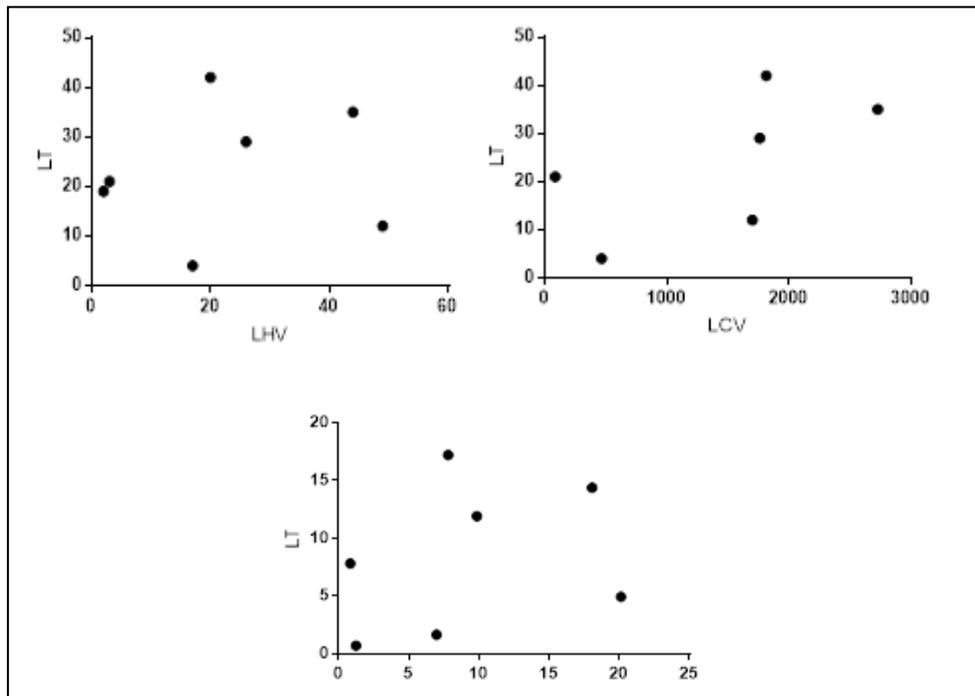
As medidas de controle da LV adotadas pelo município em 2015, conforme as diretrizes do Ministério da Saúde, isto é, controle dos reservatórios caninos, remoção de lixo orgânico nos quarteirões adjacentes aos casos humanos, identificação e eliminação de galinheiros em áreas de confirmação da doença, bloqueio químico na área interna e externa da residência de caso confirmado e a identificação de outras áreas de risco para proliferação do mosquito, possivelmente colaboraram para a diminuição do número de casos de LHV, em 2016 e 2017, em Ipatinga (BRASIL, 2014).

5.1.6 Correlações entre LT e LHV e LT e LCV, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG

A correlação linear entre os casos anuais de LT e a LHV e a correlação entre os casos anuais de LT e LCV, no período de 2011 a 2017, não foram

consideradas significativas ($r = 0,1139$; $p = 0,8079$ e $p = 0,1934$; $r = 0,6154$) assim como a correlação linear entre a prevalência de LT e de LHV ($p = 0,5118 > 0,05$), no mesmo período, como ilustra a Figura 14. Os resultados mostraram que a LT apresenta comportamento distinto da LV. Constatou-se queda da prevalência da LT em 2013, elevação em 2017, contrariamente ao comportamento da LHV, e da LCV, que mostraram aumento da prevalência em 2014 e 2015 e redução em 2016 e 2017, provavelmente devido à implantação de sistemas diagnósticos mais eficientes pelo aumento de relevância local da LHV.

Figura 14 - Correlação linear entre os casos anuais de LT e LHV e LT e LCV e correlação entre a prevalência de LT e LHV, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

5.1.7 LHV quanto ao grupo etário e sexo

Em Ipatinga, a série histórica de 2011 a 2017 mostrou predomínio do sexo masculino em 60,9% (98 casos) dos casos de LHV, como mostra a Figura 15. Esses dados são concordantes com 64,8% dos casos ocorridos no Brasil e 64,6% dos casos nas Américas, em 2017 (BRASIL, 2017b; OPAS, 2019a).

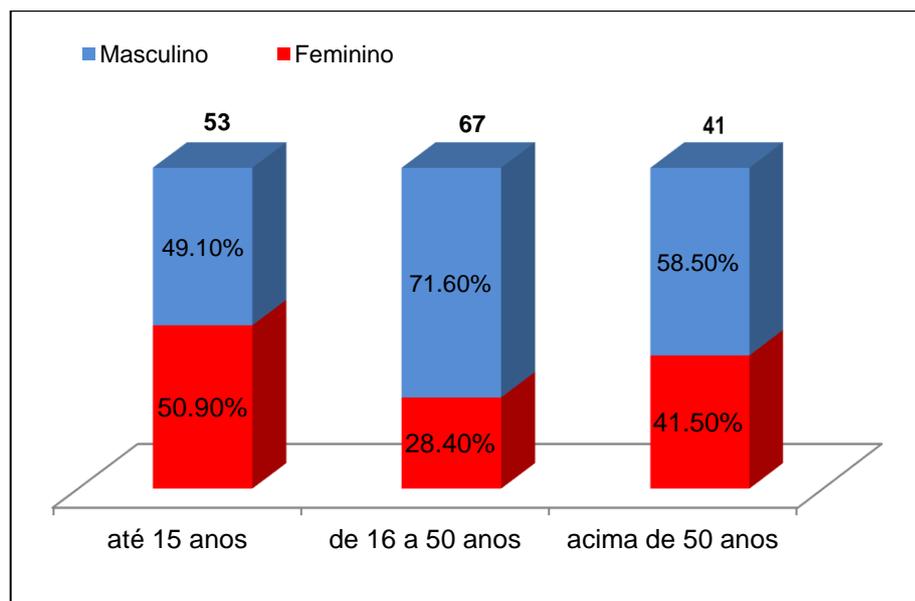
A idade dos portadores de LHV estudados variou de 3 meses a 89 anos. A faixa etária mais acometida em (41,4%) dos casos, situou-se em pessoas de 16 a 50 anos, seguida daquela de pacientes abaixo de 15 anos (32,7%), como

se observa na Figura 15. Esses dados são consonantes com a faixa etária mais prevalente nas Américas, em 2017. O aumento do número de casos na faixa etária de até 15 anos, verificada no nosso estudo, também foi encontrada em Belo Horizonte-MG e no Brasil. Em Honduras, Guatemala e El Salvador, 100% dos casos de LV ocorreram em pacientes de até 15 anos de idade (MARQUES et al., 2016; BRASIL, 2017b; OPAS, 2019a; OPAS, 2019b).

Enquanto nas Américas as crianças de até 5 anos são muito acometidas, nos países da Europa, Ásia Oriental e Central, os adultos representam quase metade dos pacientes afetados pela LV, devido principalmente, à infecção pelo HIV, uso por pessoas que receberam transplante de órgãos e quimioterapia (MENDES et al., 2016).

Se correlacionarmos a faixa etária ao sexo na LHV, verifica-se que 50,9% dos portadores de LHV de até 15 anos pertenciam ao sexo feminino. Na faixa etária de 16 a 50 anos, 71,6% dos casos eram do sexo masculino; e entre os pacientes acima de 50 anos, 58,5% pertenciam ao sexo masculino, como mostra a Figura 15.

Figura 15 - Distribuição dos pacientes portadores de LHV, por faixa etária e sexo, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG

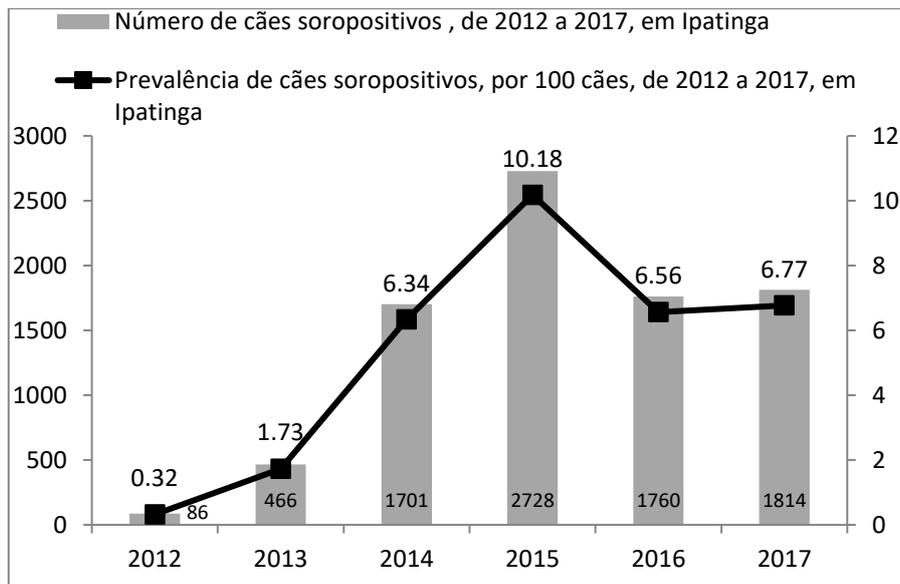


Fonte: autora da tese

5.1.8 Prevalência da LCV em Ipatinga

A realização dos exames para investigar a soroprevalência da leishmaniose em cães, no município de Ipatinga, foi iniciada em 2012, de maneira insipiente. Os cães soropositivos foram rastreados pela Seção de Controle de Zoonoses, por busca ativa, demanda espontânea e inquérito epidemiológico. O levantamento da soroprevalência da leishmaniose em cães no município mostrou o mesmo comportamento epidemiológico da LHV, com aumento crescente do número de cães acometidos, até 2015 e diminuição no número de casos em 2016 e 2017 (Figura 16). No Brasil, a eutanásia, recomendada pelo Ministério da Saúde para os cães soropositivos, foi realizada no município desde os primeiros casos. Esse fato possivelmente contribuiu para a queda da soropositividade dos cães, a partir de 2016.

Figura 16 - Prevalência de LCV, por 100 cães, no período de 2012 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

A soroprevalência da leishmaniose canina no mundo é alta. Em Ipatinga, a taxa de soroprevalência dos cães foi de 10,18%, em 2015, mais elevada que em países endêmicos como Irã, em que a soropositividade é de 8,5%. Na cidade de Belo Horizonte-MG, observou-se em dois estudos a soropositividade média de cães de 6,73% e $8,79 \pm 1,61\%$, respectivamente (BRUHN et al., 2018a; MORAIS et al., 2015).

No Brasil, estudo realizado no estado do Rio de Janeiro, evidenciou o surgimento de regiões com alta endemicidade da LCV. No estado do Rio de Janeiro, a região do Jacaré teve prevalência de 21,65%; Itaipuaçu e Maricá, 25,2%; Ilha de Marambaia, 18,1% e Barra de Guaratiba, 25%, apesar dos problemas metodológicos encontrados para levantamento desses dados (ABRANTES et al., 2016, 2018).

O surgimento de novos casos de LCV, como observado em diversas regiões do Estado do Rio de Janeiro, indica possível mudança no comportamento da doença, com o surgimento de surtos em áreas urbanas, como ocorreu em Ipatinga e em outras cidades brasileiras (MELLO et al., 2014; SILVA et al., 2015; BRASIL, 2018).

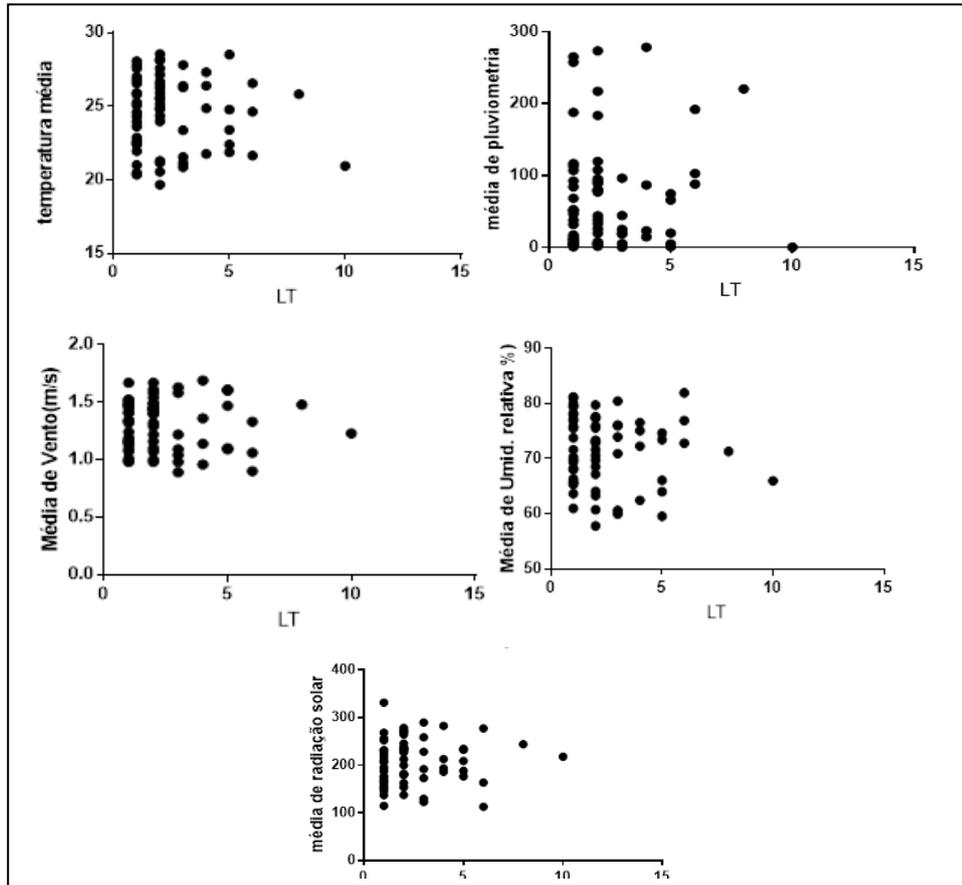
5.1.9 LT, LHV e LCV e a sazonalidade

A análise dos fatores climáticos e a LT, LHV e LCV foi realizada utilizando a correlação linear (r) e a análise temporal (ARIMA). A ausência de um padrão nas séries temporais foi relacionada à falta de correlações positivas e à ausência de um padrão mínimo no número de casos das leishmanioses.

A correlação de Spearman (r) entre quantidade de ocorrências da LT, por mês, por ano, de 2011 a 2017 e os dados climáticos em Ipatinga não encontrou correlação com a temperatura média ($p=0,9786$), pluviometria média ($p=0,8732$), radiação solar ($p=0,2398$), vento médio ($p=0,7121$) e umidade relativa média ($p=0,4268$), apesar da correlação aparente entre o aumento da variação da temperatura e o aumento de casos da LT registrado em agosto de 2017 (10 casos), o que, pela ocorrência espaçada de casos de LT, no período de 2011 a 2017, dificultou o estabelecimento de uma série de previsão, como observado na Figura 17 e na Figura 18.

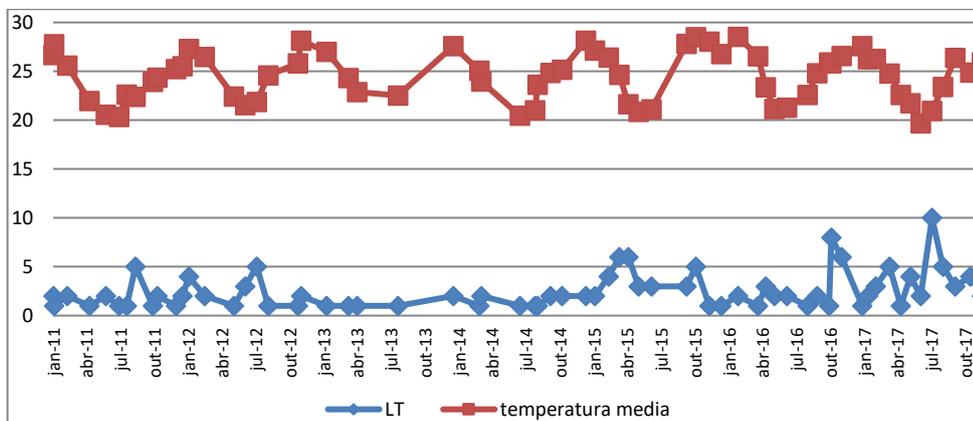
O comportamento da LT no município de Ipatinga é concordante com a publicação da Organização Panamericana da Saúde (OPAS), não se verificando época específica do ano de aumento da LT nas Américas (OPAS, 2018).

Figura 17 - Correlação linear entre a LT e a temperatura média, média de pluviometria, média de ventos (m/s), média de umidade relativa (%) e radiação solar, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

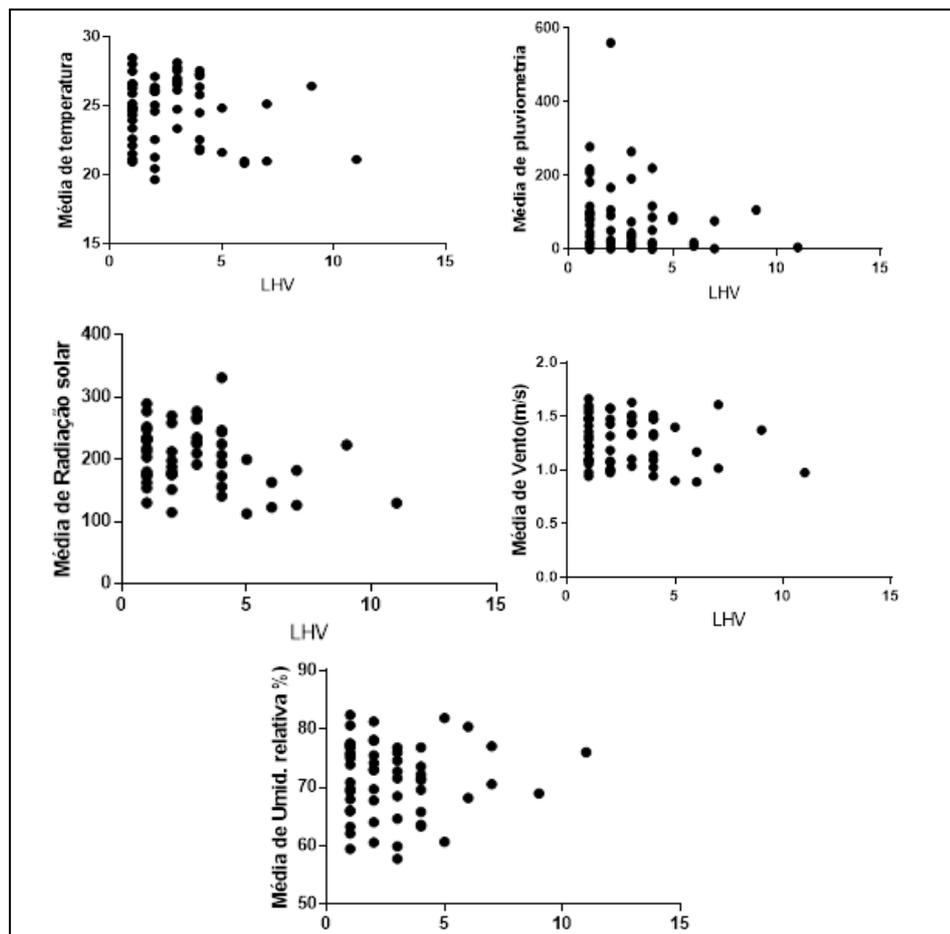
Figura 18 - Análise descritiva da correlação linear entre a LT e a temperatura média, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

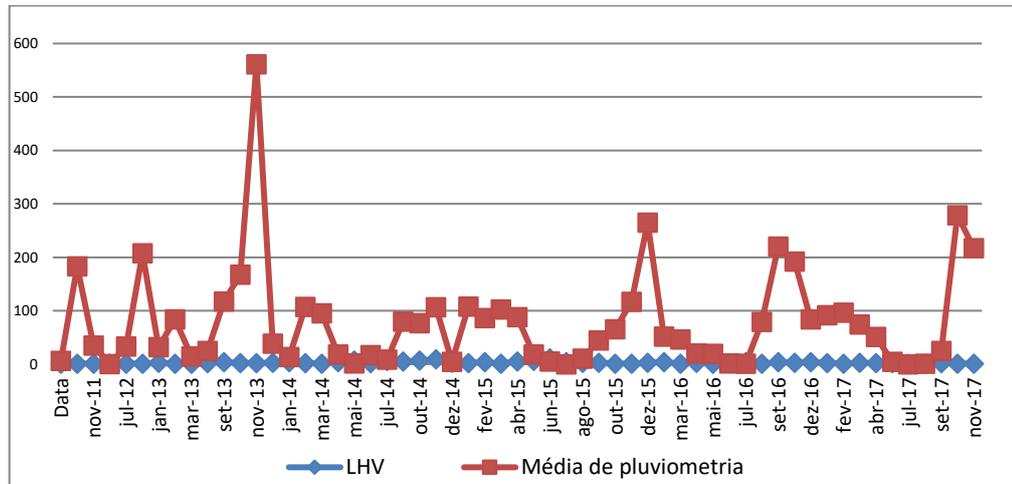
A análise das correlações de Spearman (r) entre ocorrências da LHV por mês, por ano e os dados meteorológicos não mostrou correlação entre quantidade de ocorrências da LHV por mês, por ano, de 2011 a 2017 e os dados climáticos em Ipatinga não encontraram correlação com a temperatura média ($p=0,6383$), pluviometria média ($p=0,3317$), radiação solar ($p=0,1871$), umidade relativa ($p=0,5912$) e vento ($p= 0,3566$) (Figura 19), apesar da correlação aparente entre variação da temperatura e os casos de LHV, como ilustra a Figura 20, devido à concentração de casos em 2014 e 2015 que, por questão de escala, podem ser erroneamente interpretados como correlacionados. As variações observadas na análise da umidade relativa e da pluviometria e também não mostraram correlação direta positiva com a LHV, como ilustram a Figura 21 e a 22.

Figura 19 - Correlação linear entre a LHV e os fatores climáticos temperatura média, média de pluviometria e média de radiação solar, média de vento (m/s) e média de umidade relativa (%) no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

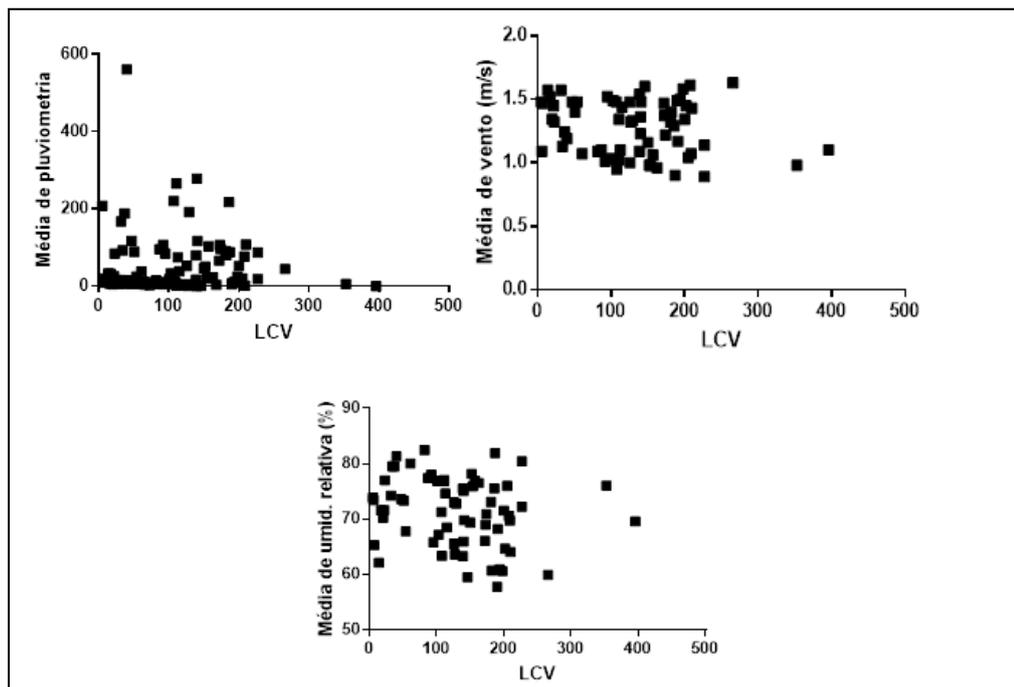
Figura 22 - Análise descritiva da correlação da LHV e da pluviometria, de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

A análise das correlações de Spearman (r) entre ocorrências de LCV por mês, por ano e os dados meteorológicos não mostrou correlações positivas com a pluviometria ($p = 0,3745$), vento ($p=0,2915$), umidade relativa ($p=0,0576$), de 2011 a 2017 (Figura 23).

Figura 23 - Correlação linear entre LCV e os fatores climáticos média de pluviometria, média de vento (m/s) e média de umidade relativa (%), no período 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

Este estudo encontrou correlações negativas entre a prevalência da LCV e LHV e a umidade e o vento, no período de 2011 a 2017, como ilustram a Tabela 4 e as Figuras 24 e a 25.

Ipatinga possui clima tropical, quente, semiúmido com média anual de umidade do ar relativamente elevada, superior a 80% e variação de 78,2%, no inverno a 84%, no verão (IBGE, 2019). O vento dominante de origem é na direção leste, a velocidade média é de 10,6 quilômetros com maior concentração nos meses de setembro a outubro e calma entre os meses de março a junho (IBGE, 2017). O resultado deste estudo mostrou que o período de menor umidade relativa e diminuição dos ventos aumentou provavelmente a proliferação do *Phlebotomus spp.*, encontrado nas zonas rural, periurbana e urbana (ECDC, 2019). Estudo realizado no estado da Bahia, Brasil, reforça a correlação encontrada neste estudo, entre o aumento de casos de LHV nos meses mais secos. Publicações da Índia e Bangladesh endossam nossos achados, atribuindo aos períodos de maior umidade a menor prevalência de LHV pelo deslocamento dos nichos dos flebotomíneos pela ação das chuvas fortes (BHUNIA et al., 2010b; BRASIL, 2013; RANGANATHAN et al., 2015; BRUHN et al., 2018b).

O flebotomo voa mal e é disperso quando o vento está presente, mas sem este, consegue alcançar os domicílios próximos e transmite a infecção com mais eficiência (ECDC, 2019).

Tabela 4 - Correlação linear de Pearson entre prevalências de LCV e LHV e fatores climáticos temperatura média, média de pluviometria média, Média de radiação solar, média de vento e Média de umidade relativa, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG

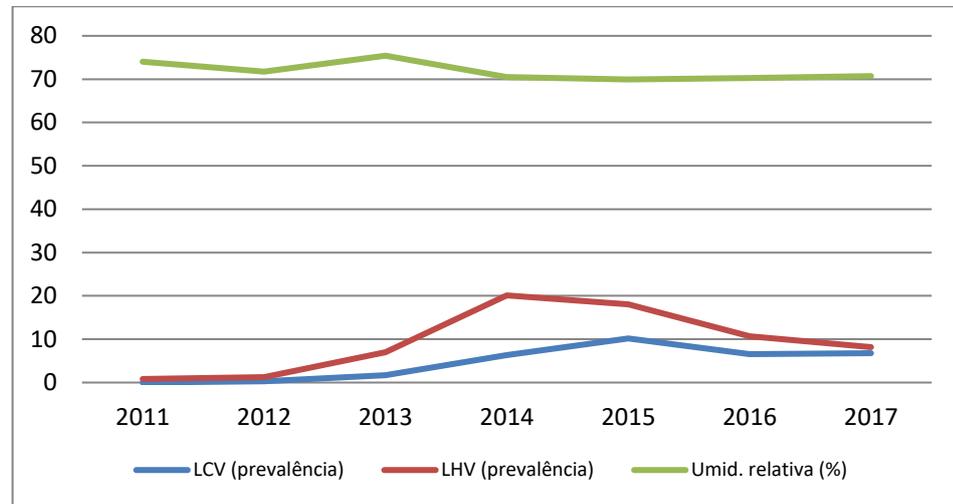
	Temperatura média	Média de pluviometria	Média de radiação solar	Média de Vento	Média da Umidade relativa
LCV_prevalência	0,536	- 0,179	0,321	- 0,775*	- 0,786*
LHV_prevalência	0,286	- 0,357	-0,179	- 0,955**	- 0,786*

Fonte: autora da tese.

*Correlação significativa ao nível de 5%.

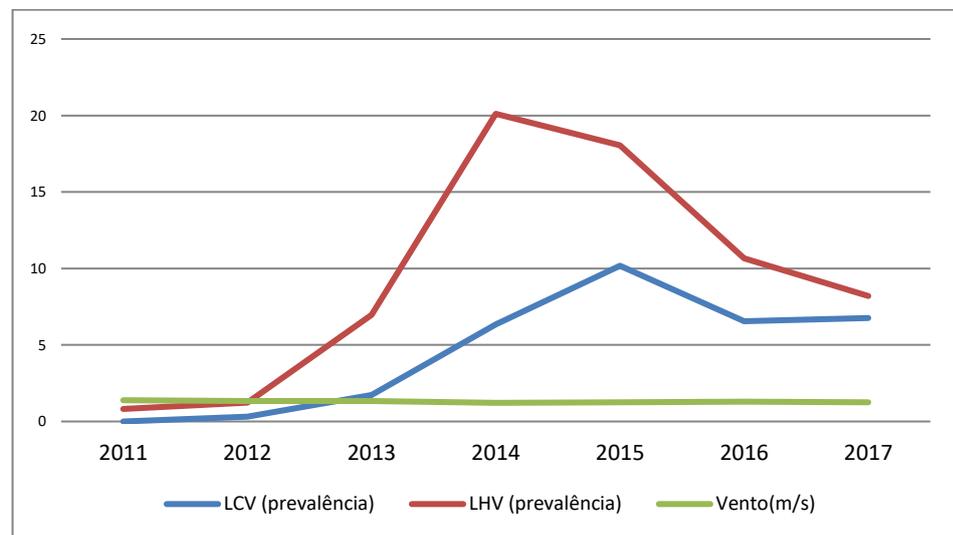
**Correlação significativa ao nível de 1%.

Figura 24 - Análise descritiva entre as prevalências da LHV e LCV e a prevalência da umidade relativa em porcentagem, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

Figura 25 - Análise descritiva entre as prevalências de LHV e LCV e prevalência do vento (m/s), no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

5.2 A leishmaniose visceral em Ipatinga

5.2.1 LV nos bairros em Ipatinga

Os bairros com o maior número de casos de LHV e LCV no período de 2011 a 2017, como ilustram a Figuras 26, a Figura 29 e a Tabela 5, foram Betânia, Bom Jardim, Esperança, Veneza, Vila Celeste, Canaã e Iguaçu,

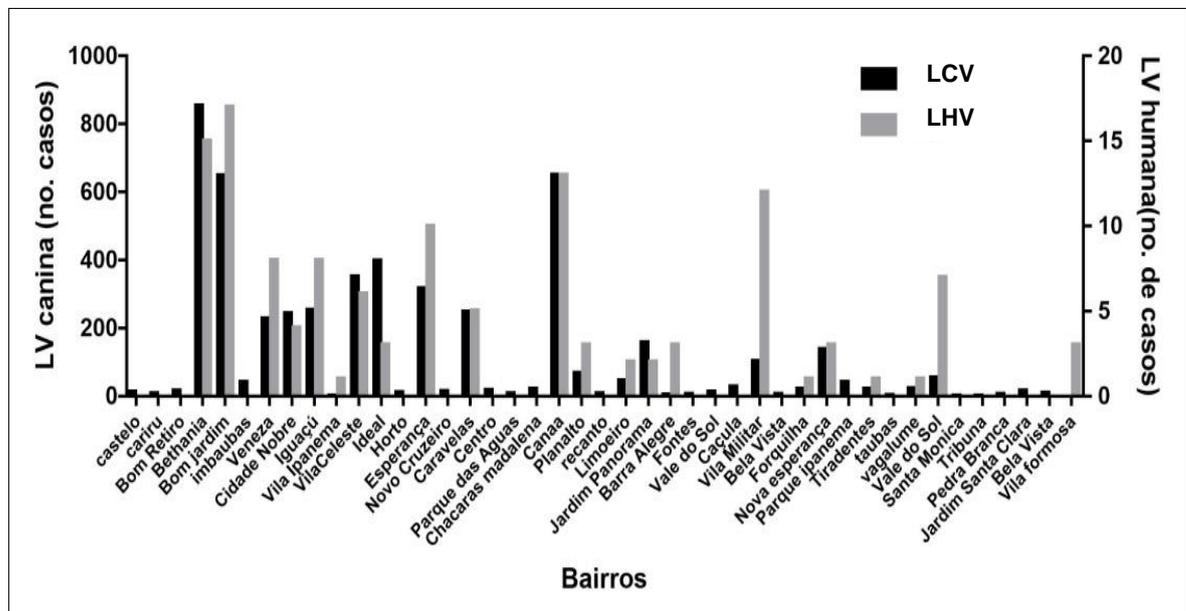
totalizando 77,7% dos casos de LHV e 72,6% de LCV no município. No período de 2013 a 2014, foi observado aumento em 39 vezes o número de casos de LHV no bairro Betânia e 16 vezes no bairro Canaã. Os bairros com os maiores números de casos de LV mostraram características sociodemográficas semelhantes (IBGE, 2018).

Tabela 5 - Número de casos de LHV, no período de 2011 a 2017, e de LCV, no período de 2012 a 2017, por bairro, em Ipatinga, MG

Bairro	Nº casos LV	%	Nº casos LCV	%
Betânia	37	23	1319	15,4
Bom Jardim	17	10,6	918	10,7
Esperança	15	9,3	956	11,2
Veneza	15	9,3	562	6,6
Vila Celeste	15	9,3	990	11,6
Canaã	14	8,7	956	11,2
Iguaçu	12	7,5	502	5,9
Total	125	77,7	6203	72,6

Fonte: autora da tese.

Figura 26 - Números de casos de LHV e LCV, por bairros, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

A Figura 27 mostra a tendência crescente da correlação entre a LCV e LHV por bairros, de 2011 a 2017, em Ipatinga, com valor de $p = 0,0598$. Este dado permite afirmar que, onde a LHV é alta, a ocorrência de LCV também é alta, como foi observado na publicação de BRUHN et al. (2018a), em Belo Horizonte-

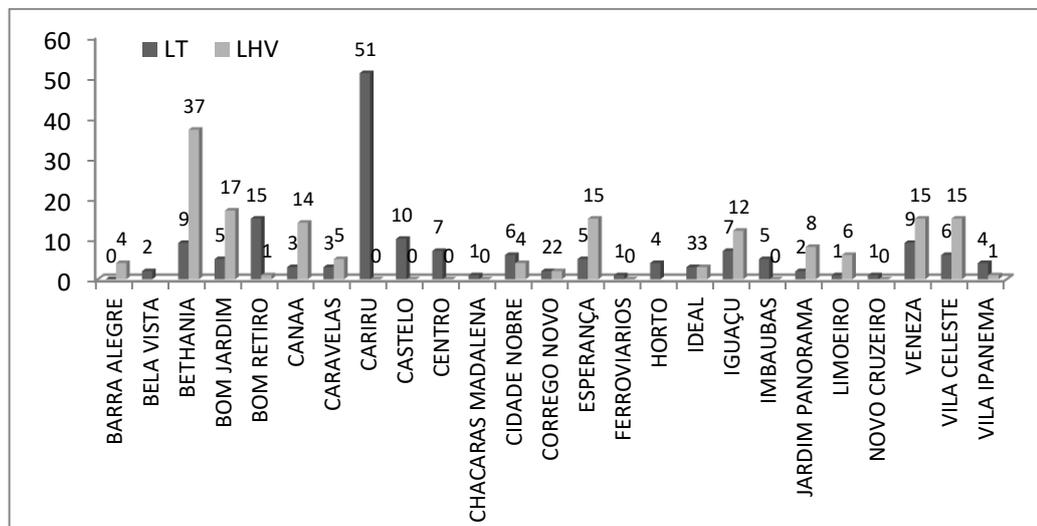
MG (BRUHN et al., 2018a). A correlação entre a LT e LV não foi considerada significativa ($p = 0,3587$; $r = 0,2552$) assim como a correlação entre LT e LCV ($p = 0,6087$; $r = -0,11$) por bairros, no mesmo período, em Ipatinga (Figura 27).

Esse estudo verificou, pela distribuição de casos de LCV e LHV nos mapas temporais espaciais, a sobreposição das áreas com maior incidência das leishmanioses canina e visceral (Figura 27 e Figura 29) pela presença de clusters de LCV e LHV, nas mesmas áreas geográficas.

O estudo de Ipatinga sugere que a prevalência da LCV e LHV foi influenciada pela eutanásia de cães, fator determinante para a diminuição dos casos de LHV. O cão representa elo de transmissão da LV, e o constante apelo para a sua preservação torna esta informação importante para justificar eventuais medidas de controle da doença canina. Faz-se mister ressaltar a necessidade da melhora da compreensão do papel da eutanásia na dinâmica dos cães infectados que permaneceram no meio ambiente e sua influência nos novos casos de LHV em um período de tempo mais prolongado (BRUHN et al., 2018a).

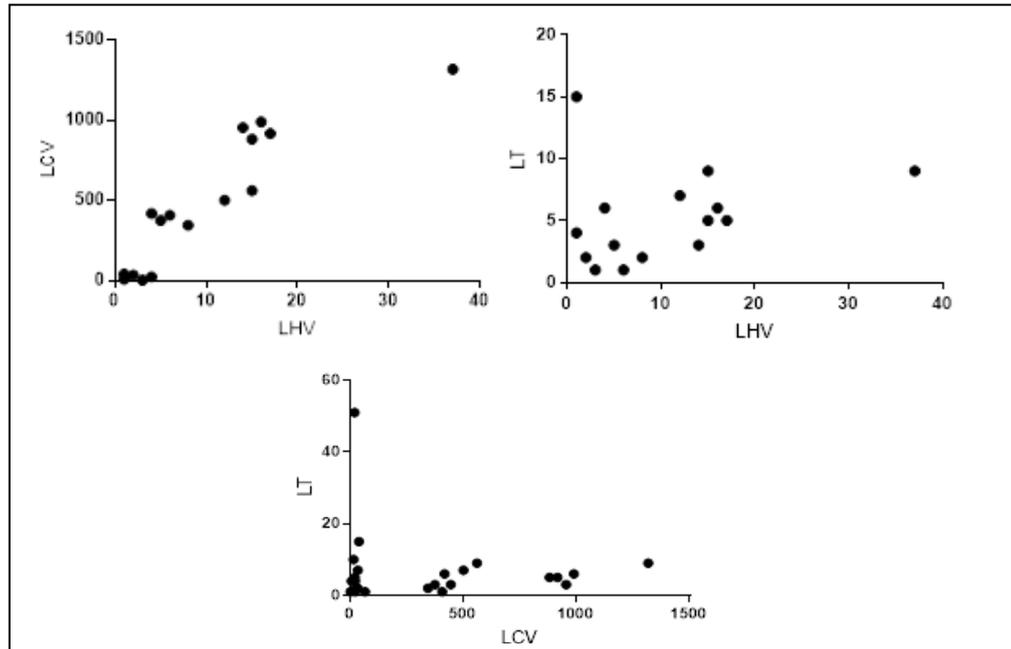
A LT mostrou distribuição espacial distinta da LHV e da LCV. Enquanto a LHV e a LCV foi influenciada pelo reservatório canino e vetor, a transmissão da LT é relacionada à interferência do reservatório ambiental em matas silvestres e vetores (Figura 28 e Figura 29).

Figura 27 - Número de casos de LT e LHV, no período de 2011 a 2017, por bairro, em Ipatinga



Fonte: autora da tese.

Figura 28 - Correlação linear entre LHV e LCV, LT e LHV e LT e LCV, por bairros, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG

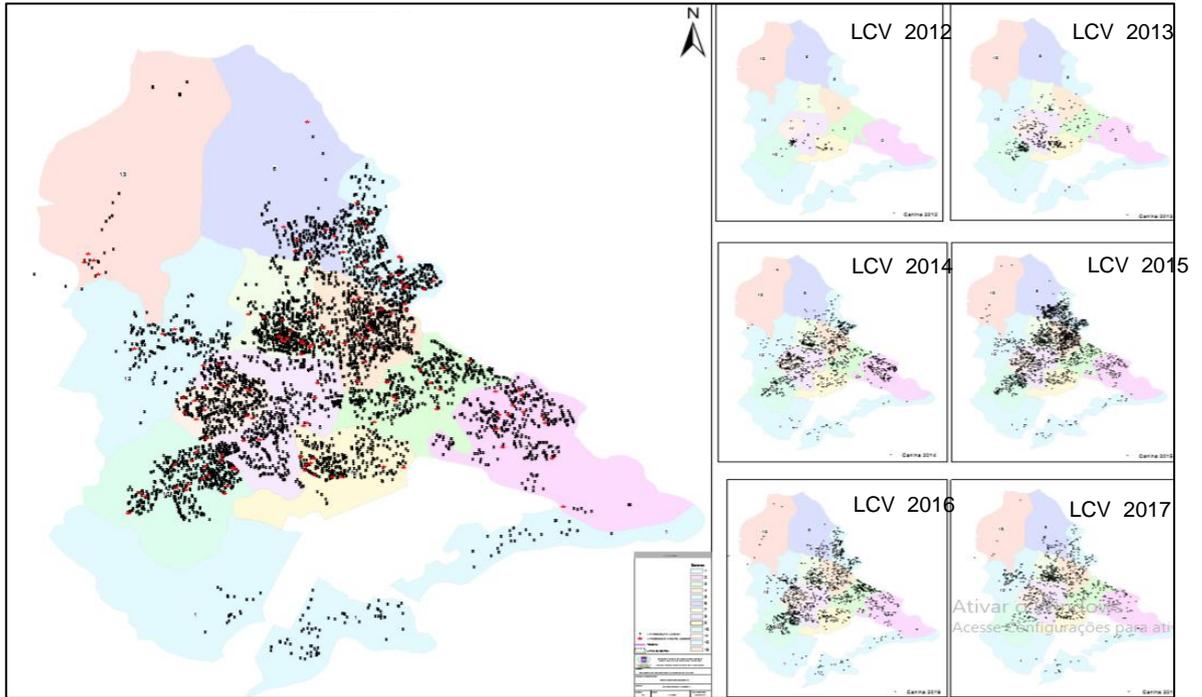


Fonte: autora da tese.

5.2.2 Distribuição temporal - espacial da LV

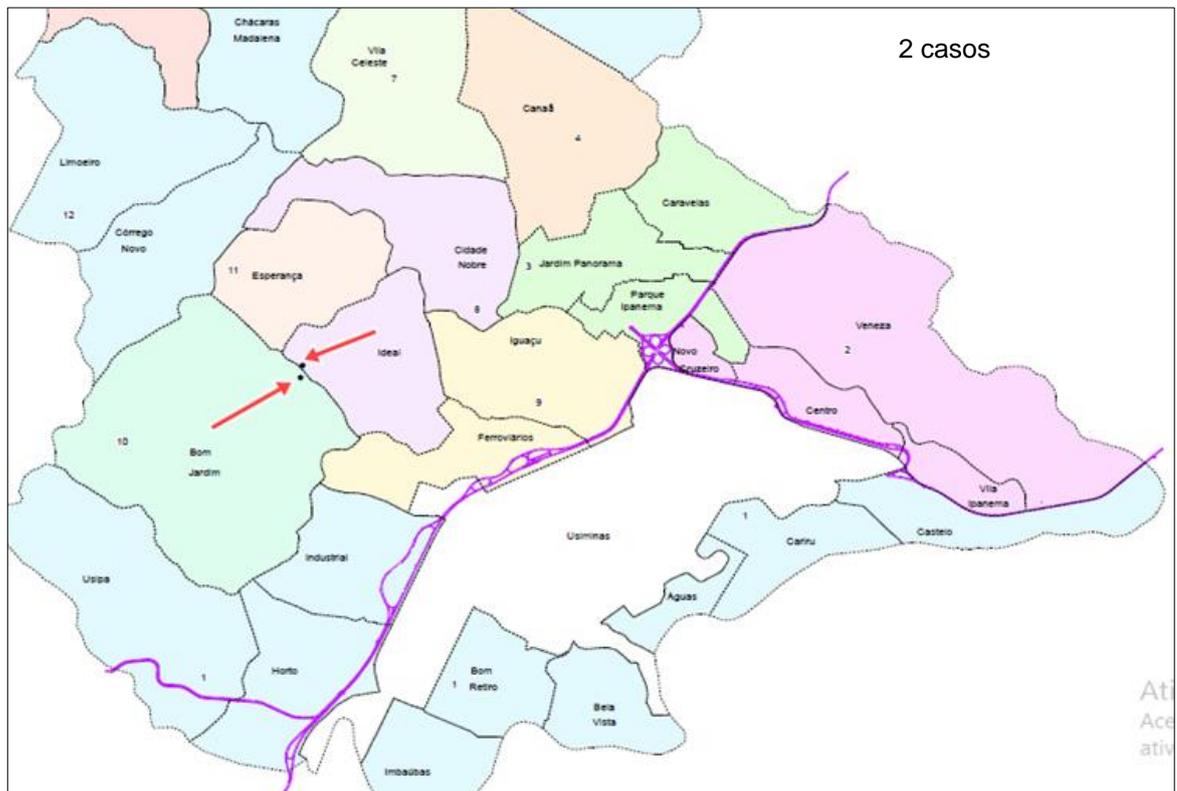
O mapa da LCV e LHV (Figura 29) mostra o comportamento epidemiológico do município estudado, no período de 2011 a 2017. Nos mapas menores, são visualizados os casos de LCV no período de 2012 a 2017, com o seguinte comportamento temporal espacial em 2012, primeiros casos da LCV na região sudoeste, aumento gradativo do número de casos alcançando em 2015, as regiões: central, oeste, nordeste, noroeste e sul do município, seguida de desaceleração de novos casos em 2016 e 2017. A LHV acompanhou o padrão de expansão da LCV, com presença de casos na região sudoeste (bairros Bom Jardim e Ideal) em 2011 (Figura 30), seguido de casos na região mais central (Iguaçu) em 2012 (Figura 31), atingindo os bairros localizados mais a leste (bairros Caravelas, Canaã, Betânia) do município e regiões contíguas aos primeiros bairros acometidos (bairros Cidade Nobre, Esperança, Ideal) em 2013 e 2014 (Figura 32 e Figura 33). Em 2015, os casos de LHV e LCV atingiram praticamente todas as regiões do município, de maneira heterogênea (Figura 34), e em 2016 e 2017, redução do número de casos no município (Figura 35 e Figura 36).

Figura 29 - Distribuição da LHV e LCV de 2011 a 2017 e mapas da evolução anual dos casos de LCV, no período de 2012 a 2017, em Ipatinga, MG



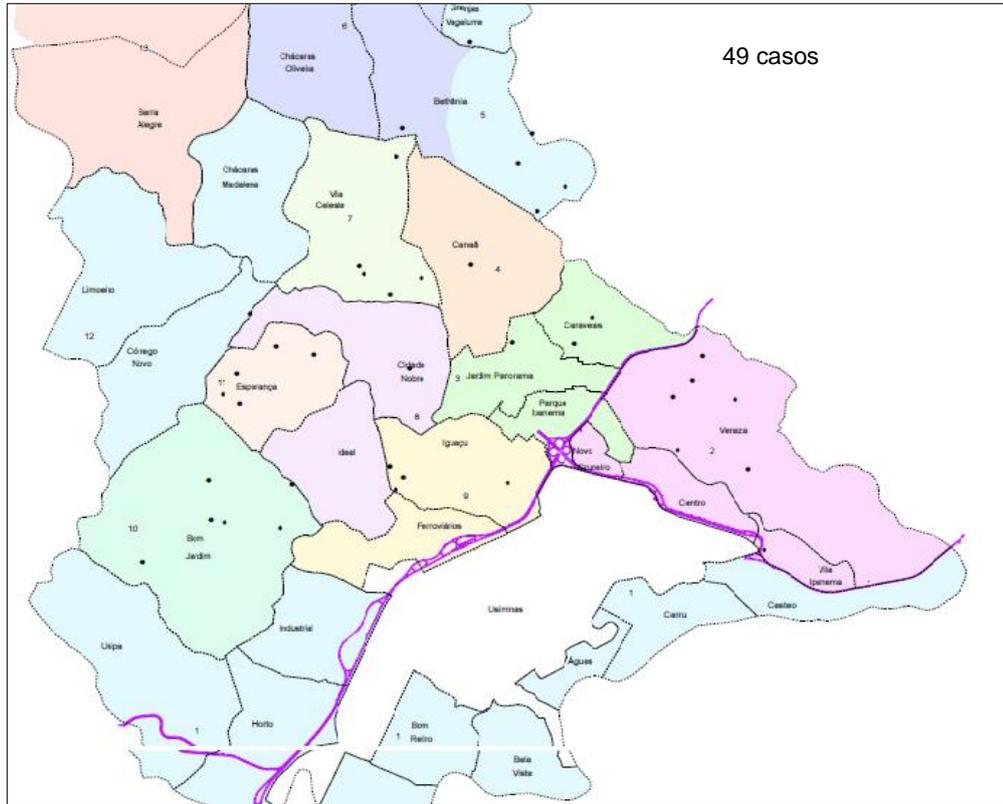
Fonte: autora da tese.

Figura 30 - Distribuição de LHV em 2011, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

Figura 33 - Distribuição de LHV, em 2014, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

Figura 34 - Distribuição de LHV, em 2015, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

Figura 35 - Distribuição de LHV, em 2016, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

Figura 36 - Distribuição de LHV, em 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

O mapa da LHV e LCV no período de 2011 a 2017, como visualizado na Figura 29, mostra que a distribuição dos casos de LV em Ipatinga é heterogênea, com predomínio da ocorrência (pontos quentes) nos bairros Bom

Jardim, Esperança, Canaã, Betânia e Vila Celeste, de alta densidade populacional e nível socioeconômico mais baixo (IBGE, 2010d; IBGE, 2010e; IBGE, 2010f; IBGE, 2010g). Esse comportamento foi similar aos trabalhos realizados em Belo Horizonte-MG, que correlacionaram o aumento da prevalência de LV às áreas de maiores índices de vulnerabilidade social e maior prevalência de cães soropositivos para leishmaniose próximos aos domicílios (SARAIVA et al., 2011, ARAÚJO et al., 2013; BELO et al., 2013b; BRUHN et al., 2018a; ABRANTES et al., 2018). Outros fatores que determinam as variações da distribuição geográfica da LCV foram relacionados às diferenças no ecossistema local, prioritariamente condições para a reprodução do vetor (FRANCO et al., 2011; ARAÚJO et al., 2013).

Os bairros projetados do município, com melhor nível socioeconômico, apresentaram baixo número de casos de LV (pontos frios).

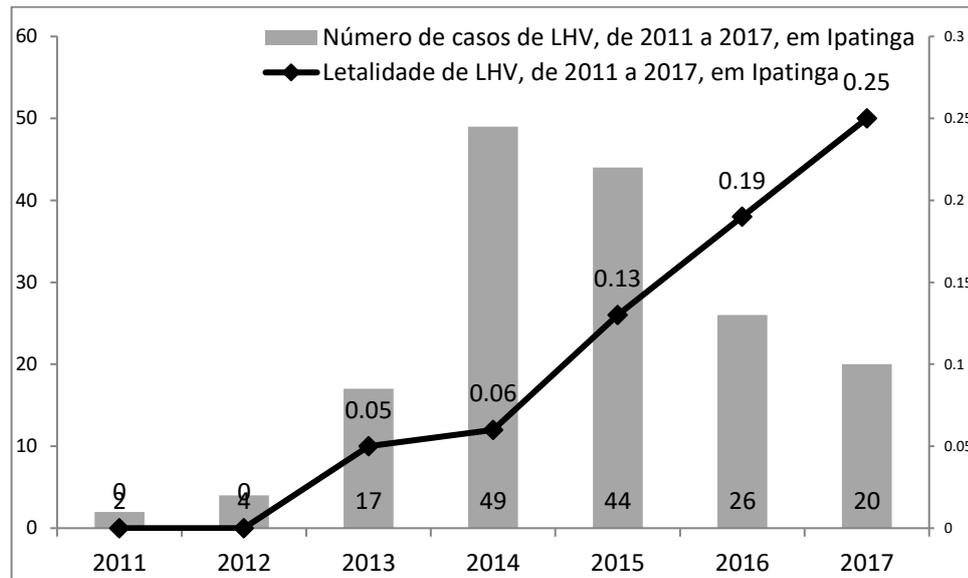
5.2.3 Letalidade/Mortalidade LHV em Ipatinga

Ipatinga mostrou na série histórica de 2011 a 2017, como ilustra a Figura 37, letalidade crescente com a taxa de 5% em 2013, atingindo 25% em 2017. Este percentual foi acima da taxa de 8,8% encontrada no Brasil e da taxa de 7,55% das Américas (BRASIL, 2017a; OPAS, 2019a).

A mortalidade no ano de 2015 atingiu o patamar de 2,46/100.000 hab., com manutenção dessa taxa nos dois anos seguintes, como mostra a Figura 38.

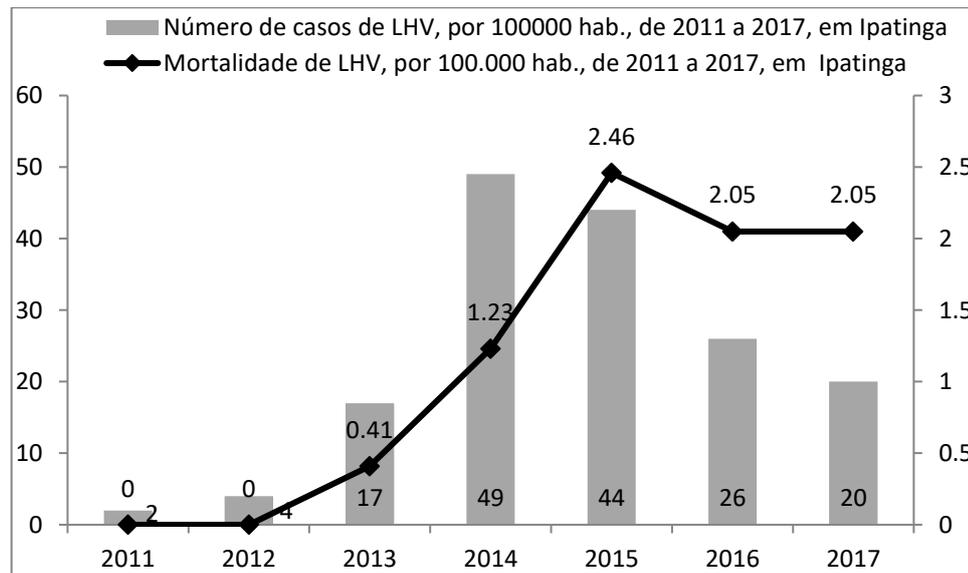
O Brasil apresentou aumento da mortalidade por LV, como o município estudado, a partir de 2012, época do início dos registros regionais, com elevação gradativa até alcançar, em 2016, a taxa de 7,9%, considerada como uma das mais elevadas do mundo pela Organização Panamericana da Saúde (IBGE, 2010a; IBGE, 2018; OPAS, 2019a;).

Figura 37- Letalidade de LHV, no período de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

Figura 38 - Mortalidade de LHV, por 100.000 hab., de 2011 a 2017, em Ipatinga, MG



Fonte: autora da tese.

Em Ipatinga, os anos de 2016 e 2017 mostraram elevada letalidade e mortalidade, apesar da redução do número de casos. Essa situação pode representar um provável atraso no diagnóstico e/ou mais gravidade da doença, sugerindo que o grande foco de transmissão estava no período anterior.

5.2.4 Estudo das amostras sorológicas e sua correlação clínica

Este estudo avaliou os resultados da dosagem de citocinas em 89 amostras sorológicas de 62 pacientes distribuídos em dois grupos: 31 pacientes do grupo com leishmaniose visceral e 31 pacientes do grupo controle. As características quanto à faixa etária dos grupos com LV e controle podem ser visualizadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição das amostras sorológicas, dos pacientes dos grupos de portadores de LV e grupos-controle, quanto à faixa etária

Faixa etária	N amostras*	%	N LV**	%	N controles***	%
Até 15 anos	24	27,0	4	13,0	11	35,6
16 a 50 anos	31	34,8	13	42,0	10	32,2
Acima de 50	34	38,2	14	45,0	10	32,2
Total	89	100	31	100	31	100

Fonte: autora da tese.

* - número de amostras; ** - número de pacientes dos grupos de portadores de LV; *** - número de pacientes dos grupos-controle.

Quanto ao sexo, 21 (67,7%) dos pacientes dos grupos de portadores de LV e 22 (71%) dos grupos-controle pertenciam ao sexo masculino.

O grupo de portadores de LV foi composto em 45% de pacientes acima de 50 anos, do sexo masculino. Apesar de a literatura não mostrar predominância de idade e sexo na LV, observa-se maior susceptibilidade da doença em crianças pequenas e idosos (BRASIL, 2014; BRASIL, 2018).

O local predominante de moradia, dos pacientes portadores de LV (22 pacientes - 71%) e dos grupos-controle (19 pacientes - 61,3%) foi o município de Ipatinga.

Quanto à apresentação clínica da LV, os principais achados encontrados nos pacientes foram palidez, febre, anemia, pancitopenia, esplenomegalia e fraqueza (Tabela 7). O diagnóstico foi realizado em 26 (83,9%) dos pacientes pelo teste rápido rK39 e em 2 (6,5%) dos casos, pela sorologia imunoenensaio cromatográfico de fluxo lateral.

Tabela 7 - Achados clínicos e laboratoriais do grupo de portadores de LV (LVA* e LVC**)

Achados de anamnese e clínicos	Frequência	%
Palidez	29	93,5
Febre	26	83,9
Anemia	29	93,5
Pancitopenia	25	89,3
Esplenomegalia	24	77,4
Fraqueza	24	77,4
Desidratação	7	22,6
Emagrecimento	18	60,0
Infecção Bacteriana	16	51,6
Hepatomegalia	15	48,4
Comorbidade não imunológica	14	45,2
Toxemia	10	32,3
Icterícia	10	32,3
Dispneia	7	22,6
Edema	10	32,3
Vômitos	6	19,4
Sangramento	7	22,6
Insuficiência renal	7	22,6
Diarreia	5	16,1
Desnutrição	5	16,1
Hemorragia alta	5	16,1
Petéquias	2	6,5
HIV	2	6,5

Fonte: autora da tese.

LVA* (grupo LV adulto); LVC** (grupo LV criança)

As manifestações clínicas observadas entre os portadores de LV estudados foram febre, esplenomegalia e fraqueza, concordante com a publicação do Ministério da Saúde, que recomenda diante de pacientes com essas manifestações clínicas, em áreas endêmicas para LV, realizar teste de confirmação diagnóstica para leishmaniose visceral. O teste rápido r K39 foi adotado pelo Ministério da Saúde, a partir de 2014, como teste definitivo para o diagnóstico da LHV e como nosso trabalho iniciou em 2015, a grande maioria dos pacientes dos grupos com LHV e controle foram confirmados como portadores de LV pelo resultado do teste rápido r K39, positivo (BRASIL, 2014; RODRÍGUEZ-CORTÉZ et al., 2016; BRASIL, 2018).

As amostras sorológicas dos portadores de LV foram obtidas durante tratamento hospitalar. A coleta das amostras foi realizada em 74,2% das amostras no primeiro dia de tratamento, 9,7% no segundo dia de tratamento, 6,5% no sexto dia e 3,2% no quinto, sétimo e décimo sétimo dias.

5.2.5 Características da amostra de pacientes que evoluíram para óbito

Quatro (12,9%) pacientes portadores de LV evoluíram para óbito: dois pacientes tinham um ano de idade; um paciente, 34 anos; e o quarto paciente, 48 anos. Não houve predominância de sexo. Conforme o estudo de validação de modelos de prognóstico avaliado pelas variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística para a morte, preconizado pelo Ministério da Saúde para avaliar risco da leishmaniose visceral, nosso estudo mostrou que todos os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram variáveis //para evolução fatal. Esses dados, isto é, dois pacientes com idade abaixo dos dois anos mostraram seis sítios de sangramento, edema, icterícia, dispneia e exames laboratoriais com as transaminases, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, acima de 100 K/L. Os outros dois pacientes da faixa etária adulta, um era portador de HIV e o outro na faixa etária acima dos 40 anos. Ambos os pacientes com idade adulta apresentaram icterícia, sangramento em seis sítios, plaquetopenia abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ e leucócitos abaixo de $1.500/\text{mm}^3$ (BRASIL, 2018; COURA-VITAL et al., 2014).

5.2.6 Característica da amostra de pacientes portadores de HIV

Quatro pacientes eram portadores de HIV: dois do grupo-controle e dois do grupo portadores de LV. Os portadores de LV - HIV representaram 2 (6,5%) das amostras sorológicas dos 31 pacientes com LV. Esses pacientes apresentaram como principais sinais e sintomas febre, dispneia, sangramento, emagrecimento, fraqueza, palidez, desidratação, toxemia, infecção bacteriana, anemia, pancitopenia, insuficiência renal, hepatomegalia e esplenomegalia de 15 cm, pelo ultrassom abdominal.

A clínica clássica hepatoesplenomegalia, febre e pancitopenia da LV também estão presentes nos pacientes coinfectados com LV-HIV, mas é importante o seguimento desses pacientes, pelo maior risco de evolução para óbito, como foi o caso de um dos pacientes portadores de HIV do estudo (BRASIL, 2018).

5.2.7 Análise dos agrupamentos das amostras sorológicas

A análise das citocinas foi realizada com dados quantitativos em crianças portadoras de LV de até 3 anos, denominado grupo de LV de crianças

(LCr) e acima de 3 anos, chamado grupo de LV adulto (LAd) e nos grupos-controle, de até 3 anos, chamado controle criança (CCr) e acima de 3 anos, denominado controle adulto (CAd), como pode ser observado na Tabela 8. O grupo acima de 3 anos era composto por 92,86% dos casos de portadores de LV na idade adulta, por isso foi denominado como grupo LV adulto (LAd).

Tabela 8 - Agrupamento das amostras sorológicas dos grupos: LVA, LVC, CC e CA

Grupos	N	%
Controle criança (CCr)	8	9,0
LV criança (LCr)	3	3,4
Controle adulto (CAd)	25	28,1
LV adulto (LAd)	53	59,6
Total	89	100,0

Fonte: autora da tese.

Os pacientes do grupo LCr apresentaram, em 100% dos casos, as seguintes características clínicas e laboratoriais: febre, esplenomegalia, toxemia, palidez, edema, pancitopenia e infecção bacteriana. No grupo LAd, o principal achado clínico foi anemia e palidez em 96,3% dos casos (Tabela 9). Nota-se que os pacientes de até 3 anos apresentaram sinais e sintomas de maior gravidade da doença, conforme os critérios de evolução desfavorável apresentado pelo Manual do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014).

Tabela 9 - Principais achados clínicos e laboratoriais dos grupos adulto e pediátrico

Achados clínicos e laboratoriais	N LAd	%	N LCr	%
Febre	23	82,1	3	100
Diarreia	3	10,7	2	66,7
Dispneia	5	17,9	2	66,7
Toxemia / Edema	7	25,0	3	100
Anemia / Palidez	26	96,3	3	100
Icterícia	8	28,6	2	66,7
Hemorragia alta	3	10,7	2	66,7
Fraqueza	22	81,5	2	66,7
Infecção bacteriana	13	46,4	3	100
Esplenomegalia	21	75,0	3	100
Hepatomegalia	13	46,4	2	66,7
Pancitopenia	22	88,0	3	100
Total	27	100	4	100

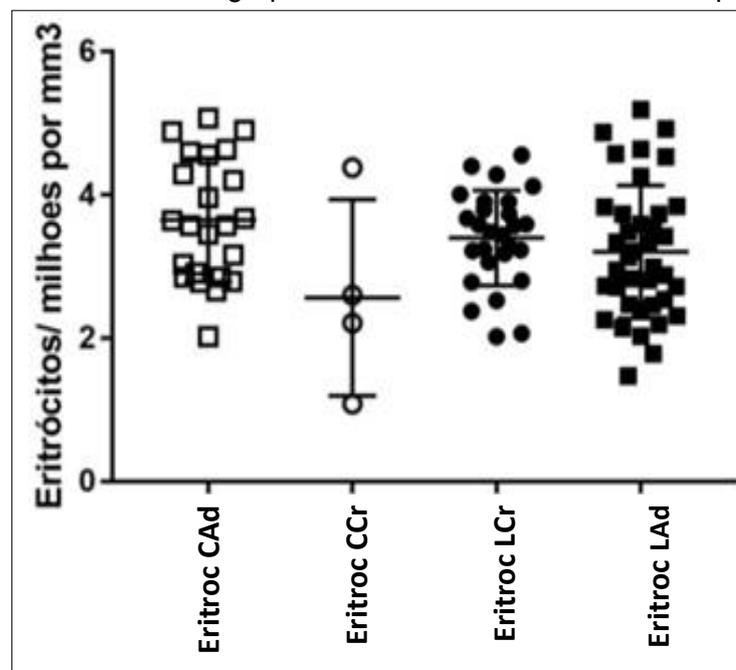
Fonte: autora da tese.

5.2.8 Análise das amostras sorológicas

Os dados foram analisados pela Análise de Variância (ANOVA) para comparar a resposta dos grupos e pelo teste de comparação de pares (pós-teste) de grupos, pós-teste de Bonferroni.

A Figura 39, a Figura 40 e a Tabela 10 mostram que, apesar de a contagem dos eritrócitos entre os dois controles e os dois grupos de LV não mostrarem diferença, no cruzamento dos dados entre os quatro grupos verificou-se que ambos os grupos-controle possuíam média de eritrócitos estatisticamente maior do que os grupos com LV, o que denota o comprometimento na produção dos eritrócitos nos pacientes com LV. Esse dado pode ser interpretado pelo sequestro das hemácias do sangue periférico pelo baço ou por deficiências nutricionais, sangramentos e associação a infecções, causas comuns de baixa contagem de eritrócitos nos pacientes com LV (COSTA et al., 2013; BRASIL, 2014). Outro fator a ser considerado é a possibilidade dos grupos-controle apresentarem melhor estado nutricional do que os grupos portadores de LV.

Figura 39 - Contagem dos eritrócitos, em milhões por mm³, nos grupos LCr, LAd, CCr e CAd, em dot plot



Fonte: autora da tese.

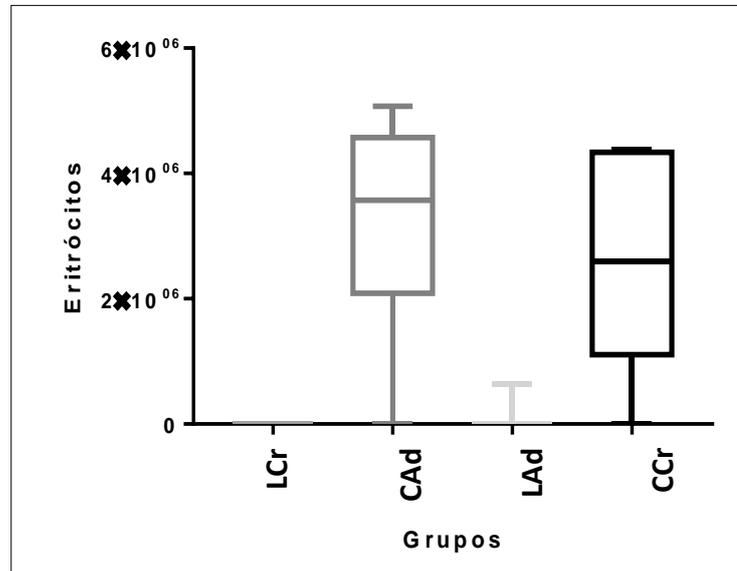
Valor individual em (dot plot) com a média e o desvio padrão

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; **** = $p < 0.0001$.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança);

CCr (grupo-controle criança); CAd (grupo-controle adulto).

Figura 40 - Contagem dos eritrócitos, milhões por mm³, nos grupos LAd, LCr, CCr, CAd, em box plot



Fonte: autora da tese.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança);
CCr (grupo-controle criança); CAd (grupo-controle adulto).

Tabela 10 - Teste de Comparações Múltiplas (Teste de Bonferroni) da contagem dos eritrócitos, em milhões por mm³, nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd

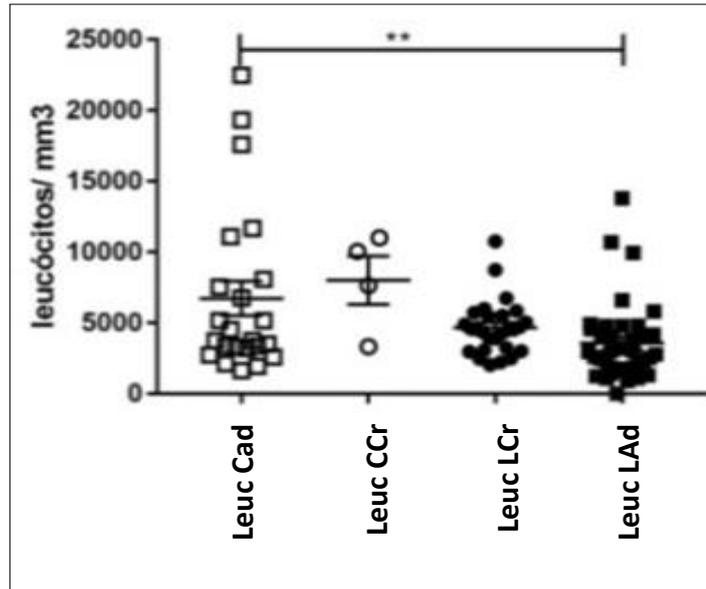
Comparações	Valor-p	Sinal da diferença
CCr=CAd	0,999	-
LCr=LAd	0,999	-
CCr ≠ LCr	0,003	Positivo
CCr ≠ LAd	0,000	Positivo
CAd ≠ LCr	0,000	Positivo
CAd ≠ LAd	0,000	Positivo

Fonte: autora da tese.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança) - CCr (grupo-controle criança); CAd (grupo-controle adulto).

No nosso estudo, os pacientes dos grupos LAd e LCr, identificados na Figura 41, na Figura 42 e na Tabela 11, mostraram contagem de leucócitos circulantes menor do que os pacientes do grupo-controle ($p < 0.01$), principalmente no grupo LAd ($p = 0,009$). A leucopenia nos grupos LAd e LCr é compatível com publicação que relaciona este achado da LV à baixa contagem de granulócitos da linhagem neutrofílica ocasionada pelo sequestro esplênico (COSTA et al., 2013; BRASIL, 2014).

Figura 41 - Contagem de leucócitos, por mm³, nos grupos LAd, LCr, CCr, CAd, em dot plot



Fonte: autora da tese.

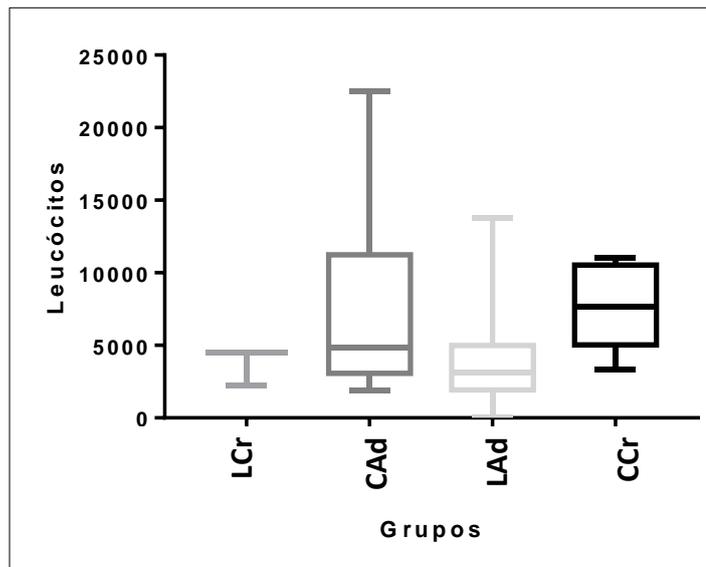
Valor individual em (dot plot) com a média e o desvio padrão.

*= $p < 0.05$; **= $p < 0.01$; ***= $p < 0.001$; ****= $p < 0.0001$.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança);

CCr (grupo-controle criança); CAd (grupo-controle adulto).

Figura 42 - Contagem de leucócitos, por mm³, nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em box plot



Fonte: autora da tese.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança);

CCr (grupo-controle criança); CAd (grupo-controle adulto).

Tabela 11 - Teste de Comparações Múltiplas (Teste de Bonferroni) de leucócitos, nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd

Comparações	Valor-p	Sinal da diferença
CCr = CAd	0,999	-
LCr = LAd	0,999	-
CCr = LCr	0,999	-
CCr = LAd	0,29	-
CAd = LCr	0,760	-
CAd ≠ LAd	0,009	Positivo

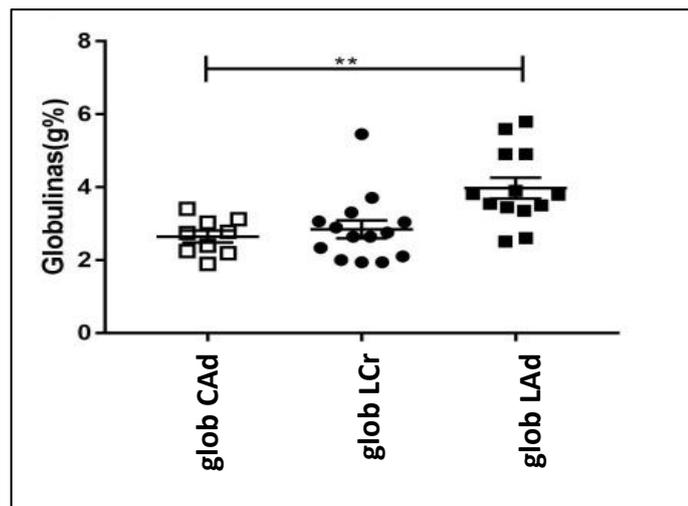
Fonte: autora da tese.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança); CCr (grupo-controle criança); CAd (grupo-controle adulto).

A contagem de plaquetas não mostrou diferença estatística entre os grupos LAd e LCr e os grupos-controle, CCr e CAd.

A Figura 43, a Figura 44 e a Tabela 12, ilustram os maiores níveis de globulinas séricas no grupo LAd quando comparados a seu controle ($p < 0.01$), e os menores níveis de globulinas encontrados no grupo LCr, em relação aos demais grupos. Nessa situação, podemos questionar a possibilidade de as crianças desta pesquisa estarem em fase inicial frente ao processo da infecção-doença.

Figura 43 - Globulinas, em gramas (%), nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, dot plot

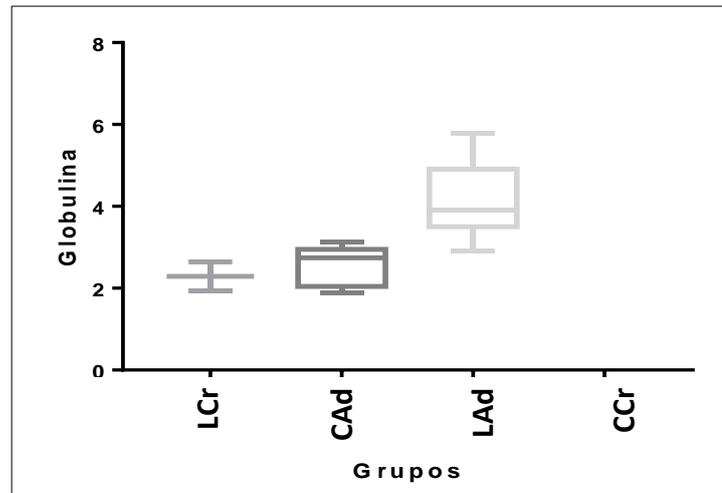


Fonte: autora da tese.

Valor individual em (dot plot) com a média e o desvio padrão.
 $*$ = $p < 0.05$; $**$ = $p < 0.01$; $***$ = $p < 0.001$; $****$ = $p < 0.0001$.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança);
 CCr (grupo-controle criança);
 CAd (grupo-controle adulto).

Figura 44 - Globulinas, em gramas (%), nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em box plot



Fonte: autora da tese.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança);
CCr (grupo-controle criança); CAd (grupo-controle adulto).

Tabela 12 - Teste de Comparações Múltiplas (Teste de Bonferroni) das globulina em gramas (%), nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd

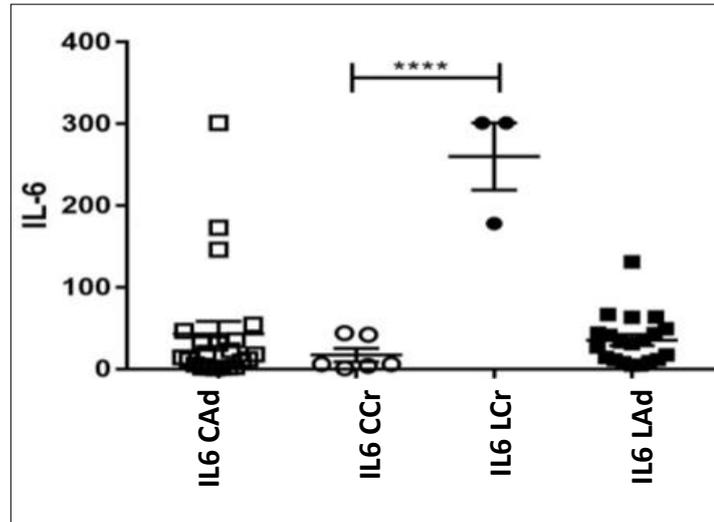
Comparações	Valor-p	Sinal da diferença
CCr CAd		*Não há dados para essa comparação
LCr≠LAd	0,021	Negativo
CCr LCr		*Não há dados para essa comparação
CCr LAd		*Não há dados para essa comparação
CAd=LCr	0,999	-
CAd≠LAd	0,005	Negativo

Fonte: autora da tese.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança); CCr (grupo-controle criança);
CAd (grupo-controle adulto).

A Figura 45 mostra os níveis de IL-6 mais elevados no grupo LCr do que o seu controle ($p < 0.0001$). O grupo LAd não apresentou diferença, mostrando, inclusive, níveis mais baixos, apesar da doença. A ação dessa citocina na LHV ainda não está bem estabelecida, assim como sua influência no encadeamento ou interferência isolada do parasita no processo imunológico e durante a expressão clínica dos pacientes infectados (SANTOS et al., 2016). Costa et al. (2013) relacionaram a IL-6 a pacientes com LV com achados clínicos de evolução mais grave da doença, como edema e sangramento, presentes nos pacientes do grupo LCr do nosso estudo (COSTA et al., 2013).

Figura 45 - Gráfico da dosagem da citocina IL-6, nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em dot plot



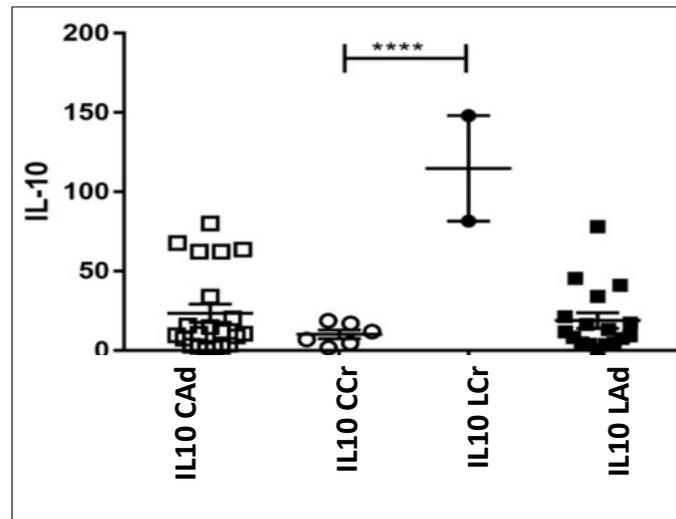
Fonte: autora da tese.

Valor individual em (dot plot) com a média e o desvio padrão
 * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; **** = $p < 0.0001$.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança);
 CCr (grupo-controle criança); CAd (grupo-controle adulto).

O grupo LCr mostrou níveis mais altos de IL-10 do que os seus controles, como visualizados na Figura 46 ($p < 0.0001$). Estudos correlacionaram o aumento da IL-10 ao curso mais grave da doença, com presença de sangramento, baixa contagem de neutrófilos, mesmo comportamento do grupo LCr do nosso trabalho (COSTA et al., 2013; SABAT et al., 2010; GAMA et al., 2013). O grupo LAd mostrou níveis mais baixos da IL 10, talvez devido a uma possível imunossupressão relativa do organismo ou à melhor resposta imunológica para recuperar-se da doença.

Figura 46 - Gráfico da dosagem da citocina IL-10, nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em dot plot



Fonte: autora da tese.

Valor individual em (dot plot) com a média e o desvio padrão.

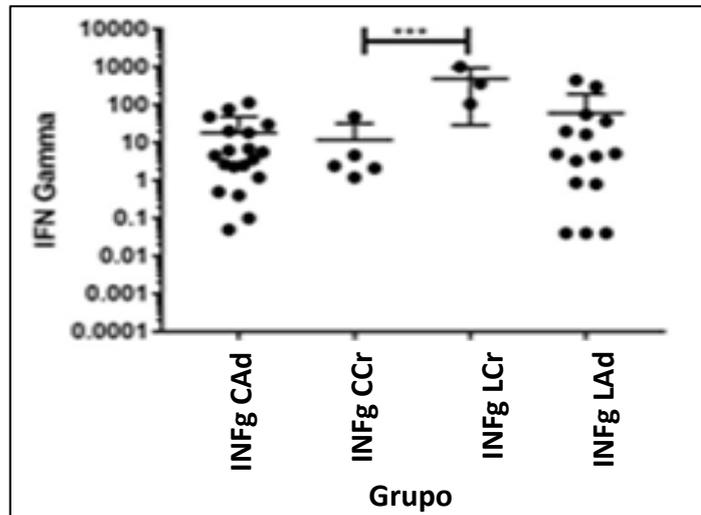
*= p<0.05; **= p<0.01; ***= p<0.001; ****= p<0.0001.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança);

CCr (grupo-controle criança); CAd (grupo-controle adulto).

A Figura 47, a Figura 48 e a Tabela 13 mostram os níveis mais elevados de IFN- γ no grupo LCr comparado com seu grupo-controle (p<0.001). O grupo LAd não apresentou diferença quando comparado com o seu grupo-controle, inclusive foram notados níveis mais baixos do IFN- γ , como se ocorresse imunossupressão relativa. A explicação para o aumento dessa citocina no grupo LCr seria a tentativa deste grupo de combater a doença pela propriedade da IFN- γ , de controlar a evolução da doença, ativando os macrófagos e aumentando a atividade antimicrobiana das células, na tentativa de eliminar os parasitas intracelulares, prevenir as recidivas e a evolução crônica da doença (COSTA et al., 2013; SANTOS et al., 2016).

Figura 47- Gráfico da dosagem da citocina INF- γ dos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em dot plot

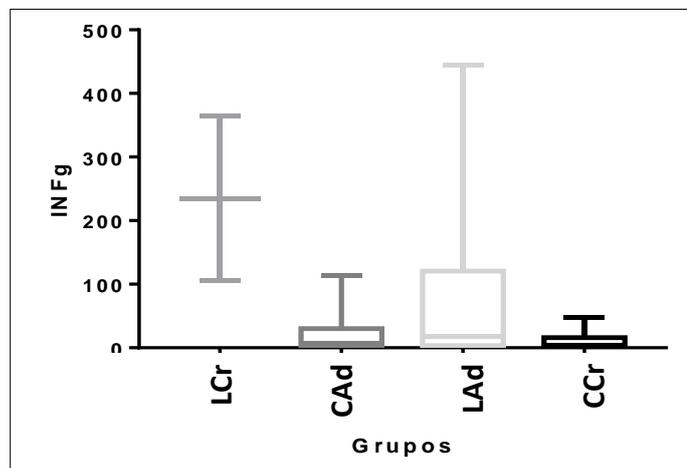


Fonte: autora da tese.

Valor individual em (dot plot) com a média e o desvio padrão.
 * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; **** = $p < 0.0001$.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança);
 CCr (grupo-controle criança); CAd (grupo-controle adulto).

Figura 48 - Gráfico da dosagem da citocina INFg dos grupos LAd, LCr, CCr e CAd, em box plot



Fonte: autora da tese.

Tabela 13 - Teste de Comparações Múltiplas (Teste de Bonferroni) do INF- γ , nos grupos LAd, LCr, CCr e CAd

Comparações	Valor-p	Sinal da diferença
CCr = CAd	0,999	-
LVCr= LAd	0,191	-
CCr \neq LCr	0,029	Negativo
CCr = LAd	0,571	-
CAd \neq LCr	0,020	Negativo
CAd= LAd	0,221	-

Fonte: autora da tese.

LAd (grupo LV adulto); LCr (grupo LV criança); CCr (grupo-controle criança); CAd (grupo-controle adulto).

Nosso estudo não mostrou diferença quantitativa do TGF- β , entre os grupos com LV e os grupos-controle, apesar de o grupo LAd apresentar maior elevação da TGF- β do que o grupo LCr. Poucos estudos foram realizados para avaliar a influência do efeito supressor do TGF- β sobre os macrófagos na LV ativa e sua ação no desenvolvimento da doença em pacientes infectados (ARAÚJO-SANTOS et al., 2017). Talvez a manutenção de níveis mais baixos de TGF- β no grupo LCr seja explicada pelo mecanismo de defesa do organismo ou pela imaturidade do sistema imunológico, que impediram a elevação dessa citocina.

O TNF- α , analisado no nosso trabalho não mostrou resultado significativo, embora o grupo LCr apresentasse níveis mais elevados desta citocina em comparação ao grupo LAd, provavelmente devido a variação do método que impediu a significância estatística. Pode-se concluir que o nível do TNF- α , considerada citocina pró-inflamatória, responsável pela resistência do hospedeiro frente ao parasita, provavelmente exerceu seu efeito protetor no grupo LVC, apesar da evolução de maior gravidade deste grupo (BABIKER et al., 2015).

Concluimos este estudo de correlação clínico-imunológica da LV com a constatação de que o grupo LCr apresentou os níveis mais elevados de linfocinas, possivelmente associado ao estágio inicial da doença, como confirmam os exames laboratoriais, próximos da normalidade, apesar da evolução com maior gravidade da doença, contrariamente ao resultado dos adultos que não apresentaram linfocinas elevadas e exames laboratoriais, com maiores alterações.

6 DISCUSSÃO GERAL

6.1 LHV e LT no município de Ipatinga

A LT é endêmica no município, desde o primeiro povoado, no local onde a cidade se estabeleceria anos mais tarde. Os 162 casos de LT analisados na série histórica de 2011 a 2017, por mapas espaciais e temporais, mostram que três bairros, Cariru (31,5%), Bom Retiro (9,3%) e Castelo (6,2%), margeados por matas nativas, foram responsáveis por 50% dos casos de LT no município de Ipatinga. Adultos acima de 50 anos de idade apresentaram risco mais elevado de contrair a infecção, possivelmente pela grande frequência dessas pessoas em pista de caminhadas, presente no entorno desses bairros, margeados por matas. A série histórica de 2007 a 2017 mostrou oscilação da taxa de prevalência, atingindo picos de incidência de 14,9/100.000 hab., em 2008 e 17,2/100.000 hab., em 2017. Esse comportamento é semelhante ao mostrado no Brasil, no período de 2015 a 2017, com a taxa de 17,7/100.000 hab., e abaixo do apresentado nas Américas em 2017, com a cifra de 22,51/100.000 hab. (OPAS, 2019b). Estudo realizado no Mato Grosso confirma a situação de Ipatinga onde se constata maior concentração de casos de LT em áreas de matas preservadas e reduzido número de casos em áreas desmatadas com menor densidade vetorial e presença dos flebotomíneos de espécies isoladas da *Lutzomyia deleoni*, que não apresentam características antropofílica (THIES et al., 2016; TORRES-GUERRRERO et al., 2017).

O aumento demográfico verificado a partir da década de 1970 devido à aceleração do crescimento econômico da região tornou o município um dos mais populosos da região (CHRYSOSTOMO, 2008; FREITAS, 2011). Em 2011, o município anteriormente classificado como área vulnerável, torna-se área de transmissão da LV. Os 162 casos de LHV da série histórica de 2011 a 2017 mostraram taxa de prevalência de 20,12 casos por 100.000 hab. em 2014 e desaceleração para 8,20 casos por 100.000 hab., em 2017 (BRASIL, 2017a). Esses dados confirmam a alta prevalência da doença no município, mais elevada

que o coeficiente apresentado nos países das Américas, no Brasil e nas cidades do estado de MG, no mesmo período (SILVA et al., 2017; OPAS, 2019a; OPAS, 2019b). A expansão da LV no leste de Minas é preocupante. Enquanto as cidades do norte de Minas conseguiram reduzir suas taxas de prevalência nos últimos 10 anos, as cidades do Vale do Rio Doce elevaram a taxa de prevalência da região, reflexo da expansão da LV para o leste de MG, a partir de 2011 (SILVA et al., 2017). A oscilação da prevalência da LV ao longo dos anos, observada na Índia e em cidades brasileiras, foi relacionada à imunidade de rebanho e às alterações da densidade do flebótomo, associadas aos grandes fenômenos meteorológicos, como o “El Niño” (LIMA et al., 2012). A queda da prevalência em Ipatinga em 2016 e 2017 foi possivelmente atribuída a medidas preventivas de controle da LV adotadas pelo município de Ipatinga em 2015, devido ao elevado número de casos de LV e óbitos.

O controle da doença é um grande desafio que envolve a melhor compreensão dos mecanismos de transmissão de LV urbana, eficiência dos programas de controle da doença, das relações sociais e do impacto do desenvolvimento econômico das nações afetadas (LOPES et al., 2013). As ações de controle são dificultadas pela descontinuidade das atividades, a resistência dos proprietários de cães com indicação de eutanásia, a baixa cobertura do controle químico nas casas, a imprecisão dos testes sorológicos para diagnóstico de LV em cães, o tempo transcorrido entre o diagnóstico e a eliminação de cães infectados com LV, a substituição desses cães por outros susceptíveis, sistema de registros de informações incompletos, dificuldade no seguimento e controle dos cães e a ausência de estudo sobre o vetor. Esses fatores dificultam o controle da doença juntamente com as falhas no conhecimento sobre a urbanização da LV (ZUBEN; DONALISIO, 2016; ROCHA et al., 2018).

O estudo de Ipatinga mostra que a LT tem distribuição espacial distinta da LHV e a LCV. Enquanto a distribuição da LHV e da LCV é influenciada pela densidade do vetor e pelo reservatório canino, a transmissão da LT é relacionada à interferência do reservatório ambiental em matas silvestres e vetores.

6.2 Influência dos cães na LHV no município de Ipatinga

O cão é o principal reservatório do ciclo doméstico - urbano da transmissão urbana da LHV (OPAS, 2019b). Nossa pesquisa identificou forte

correlação linear entre os casos de LCV e os casos de LHV no período de 2011 a 2017 em Ipatinga. A análise de mapas espaciais e temporais corroborou esse dado, mostrando a formação de “clusters” espaciais de LHV e LCV nos bairros Betânia, Canaã, Vila Celeste e Bom Jardim. Os mapas identificaram a presença de casos de LCV, precedendo os casos de LHV, em área que atravessou o município da região oeste a leste, formando uma faixa territorial de alto risco de ocorrência de casos de LCV e LHV.

Em Ipatinga, a distribuição geográfica de LCV foi possivelmente influenciada por fatores socioeconômicos e pelas características do ecossistema do local, especificamente, nas condições de reprodução do vetor. Essa situação foi abordada em estudo sobre distribuição de cães soropositivos em países europeus que relataram a influência das alterações climáticas e das características ecológicas na reprodução dos flebótomos (FRANCO et al., 2011). Estudos de avaliação do impacto da LHV após eliminação de cães infectados em áreas de alta prevalência não mostraram alteração na incidência da conversão sorológica humana entre a população submetida à intervenção e a população controle (WERNECK et al., 2014). Na China o abate de cães foi uma medida de controle eficaz que mostrou a redução da infecção entre os humanos. No Brasil, a política de controle da doença LV das últimas duas décadas resultou na eutanásia de 20.000 cães por ano. O modelo matemático de controle da LV baseado na redução dos cães estimou que a eutanásia de dois terços da população de cães infectados reduziria 20% da incidência de doenças humanas (MENON et al., 2016).

O cão mostrou que é reservatório fundamental na disseminação dos casos de LHV no município, mas é necessário analisar e entender qual seria no ambiente a influência da proporção dos cães infectados eutanasiados sobre os demais cães infectados, e a ocorrência de casos de LHV, pois a doença também é determinada por fatores ecológicos e sociais (LOPES et al., 2010; ARAÚJO et al., 2013). Neste trabalho, não foi identificado o gato como possível reservatório da disseminação da LV, sendo necessários mais estudos para investigar a capacidade desses animais em albergar a *L. infantum* na região (MAIA et al., 2015).

Apesar de os portadores de LHV não atuarem como reservatório da infecção de vetores, as características e a ecologia da doença podem explicar a

relação intraespecífica da doença. Essa condição explica por que a doença não ocorre por um único fator, mas, em decorrência de vários fatores ecológicos e sociais, como a densidade vetorial da doença, reservatórios da infecção e aumento da susceptibilidade pelo risco social, o que aumentaria as chances de infecção em reservatórios e hospedeiros num mesmo espaço (ARAÚJO et al., 2013; BRASIL, 2014). Essa consideração justifica a dificuldade no controle da leishmaniose visceral no país pela prática da eutanásia dos cães soropositivos, sem considerar outros fatores relacionados. Por isso o controle da LV no Brasil não pode se limitar à abordagem da eutanásia e ao uso de inseticidas em paredes interna das casas, sendo necessárias monitorações periódicas, sistemáticas, para verificar a eficácia das ações implantadas pelo sistema de saúde (ARAÚJO et al., 2013; BRASIL, 2014).

6.3 Mapas espaciais e a LV em Ipatinga

O uso de mapas com padrões temporais e espaciais adquire importância crucial para se entender a dinâmica da ocorrência dos casos de LT e LV do ponto de vista espaço-temporal. A análise espacial auxilia a compreender o processo biogeográfico da LV, identificando regiões com maior concentração de casos, áreas de expansão, áreas contíguas, áreas realocadas, áreas consolidadas de LV, possibilitando mapear o comportamento epidemiológico local da doença e comparar com outras regiões (BRUHN et al., 2018a).

Nosso estudo mostrou que os 8.555 cães soropositivos para leishmaniose visceral e os 161 pacientes portadores de LHV analisados nesta pesquisa apresentaram distribuição espacial e temporal heterogênea com maior prevalência nos bairros Bom Jardim e Esperança, na região oeste, e nos bairros Betânia, Canaã, Vila Celeste e Veneza, na região leste, totalizando 70,2% dos casos de LHV do município. Os bairros Betânia e Bom Jardim, com características demográficas, climáticas e sociais semelhantes, mostraram maiores taxas de prevalência do estudo. Este trabalho mostrou que o nível socioeconômico constituiu fator de risco para LHV, concordante com outras publicações nacionais que associaram o aumento da densidade vetorial a áreas de população mais empobrecida, a cães infectados e a tutores com baixo nível socioeconômico e a locais com pouca infraestrutura urbana (COURA-VITAL et al., 2011a; ALMEIDA et al., 2011). Portanto, os fatores sociais atuam como

determinantes da doença, relacionados à chance de o paciente infectado adoecer por LHV (ARAÚJO et al., 2013; BELO et al., 2013a; BARATA et al., 2013). Essa constatação foi ressaltada nos estudos realizados na Etiópia, os quais verificaram risco cinco vezes maior em contrair LHV quando o indivíduo dormia em casa de sapé, e três vezes maior, quando o paciente dormia no chão (ARGAW et al., 2013). O impacto de medidas de controle em populações com taxas de prevalência da LV semelhantes é mais bem-sucedido em áreas urbanas de melhor nível socioeconômico, educacional e condições ambientais (ARAÚJO et al., 2013; ROCHA et al., 2018).

6.4 Dados climáticos e a LV em Ipatinga

As leishmanioses foram relacionadas a vários fatores, como clima, umidade, temperatura, vegetação, densidade de vetores e reservatórios (OPAS, 2019b).

No Brasil, a chuva e a temperatura são consideradas fatores que influenciam a umidade do solo e o maior acúmulo de matéria orgânica, condição que propicia a reprodução do flebótomo *L. longipalpis*, considerado principal vetor da LV no Brasil (COLLA-JACQUES et al., 2010). O estado do Tocantins, no período de 2007 a 2014, mostrou aumento nas taxas de prevalência da LV, com a elevação da precipitação anual, de umidade e com o aumento da temperatura noturna (REIS et al., 2019).

Estudo realizado na região Sudeste do Brasil, não encontrou padrão sazonal de aumento da densidade dos vetores (BRUHN et al., 2018a). Outra dificuldade para determinar o período sazonal de maior número de casos de LV é a variabilidade no tempo transcorrido entre o período de incubação do parasita no vetor até o momento do diagnóstico da doença no paciente e o início do tratamento (ECDC, 2019). A ocorrência de casos de leishmaniose visceral em áreas endêmicas com baixa densidade de vetores é explicada pela possível transmissão do parasita *Leishmania*, por via transplacentária, como demonstrou estudo em cães, sem viagens prévias a áreas endêmicas (BOGGIATTO et al., 2011; LIMA et al., 2012; COSTA, 2015).

Ipatinga, com média anual de umidade considerada relativamente elevada, mostrou correlação linear de Pearson negativa entre a prevalência da LCV e LHV e umidade relativa, no período de 2011 a 2017. Outras publicações

relacionaram períodos de maior umidade relativa à redução da prevalência de LHV, possivelmente ocasionados pelo deslocamento dos nichos de vetores pelas enxurradas no período das chuvas (RANGANATHAN et al., 2015; BHUNIA et al., 2013). Nosso estudo também mostrou correlação negativa entre as prevalências de LCV e LHV e o vento no período de 2011 a 2017. A diminuição do vento permite o voo do flebótomo e aumenta o número de picadas (ECDC, 2019). Os achados climáticos reforçam a ideia de que os vetores são maus voadores e, em condições de vento intenso, permanecem dispersos, por isso alvo de predadores, enquanto a baixa umidade favorece o seu desenvolvimento em materiais em decomposição em áreas urbanas.

O tempo entre os eventos climáticos e a doença pode ser entendido pelo fato de que, após um período seco e sem vento, é necessário um tempo de aproximadamente nove meses para recompor a fauna flebotomínea e ocorrer a transmissão vetorial da leishmaniose. Isso ocorre porque é necessária a presença de massa úmida que permita a oviposição depois do tempo seco (ECDC, 2019).

Ipatinga possui altitude média de 250 metros, considerada baixa (< 949m) semelhante a muitos municípios endêmicos para leishmaniose do estado de Tocantins (REIS et al., 2019). A presença de flebotomos em altitudes abaixo de 851m também foi verificada em áreas endêmicas assim como o achado de “clusters” de LV em locais de baixa altitude, na região sul de MG (ARAÚJO et al., 2013; SARAIVA et al., 2011). Essas publicações sugerem que a altitude deve ser influenciada por outros fatores. Em Ipatinga, a avaliação da influência da altitude na determinação de áreas de maior concentração de casos da doença não pode ser verificada dada a sua pequena variação em todo o município.

O estudo dos efeitos das alterações climáticas na distribuição dos vetores de doenças é fundamental para melhorar o conhecimento da distribuição geográfica de vetores e atividade sazonal do homem e aperfeiçoar as medidas de intervenção no controle da doença (ECDC, 2019).

6.5 Correlação entre a resposta imunológica e a clínica

A análise das 89 amostras sorológicas dos 62 pacientes mostrou que os pacientes portadores de LV mostraram número de leucócitos circulantes menores do que os pacientes dos grupos-controle ($p < 0.01$) principalmente no grupo LAd ($p = 0,009$), representativo de quadro clínico com maior

comprometimento do estado geral e por provável aumento da carga parasitária (COSTA et al., 2013). O cruzamento de dados entre o grupo CCr e CAd e os grupos LCr e LAd também verificou que os grupos-controle possuíam uma média de eritrócitos estatisticamente maior que os grupos LAd e LCr, ressaltando como a doença altera a produção da série vermelha. A anemia da LV não resulta da exaustão medular óssea pela infiltração do parasita, mas pela inflamação sistêmica (COSTA et al., 2013). A hiper celularidade da medula óssea e a neutropenia em sangue periférico observada na LHV são explicadas pelo sequestro nos neutrófilos da circulação periférica após a produção na medula óssea (COSTA et al., 2010).

A presença de níveis mais altos de IL-6, IL-10 e IFN- γ no grupo LCr em relação a seus controles mostra atividade imunológica importante ($p < 0.0001$). A expressão da IL-6 ocorre na fase aguda da doença pela ação direta na inibição do TNF- α , supressão da resposta TH1 e promoção da resposta TH2. Esses efeitos explicam a associação da IL-6 e o curso fatal da doença (COSTA et al., 2013 a). A identificação do padrão de citocinas e suas inter-relações ressaltam o papel da IL-6 no desencadeamento dos sintomas e sua influência no controle de outras citocinas na resposta inflamatória exagerada (COSTA et al., 2013). O aumento da IL-10 no grupo LCr foi correlacionado aos sinais de gravidade da LV, como sangramento, contagem de neutrófilos e os níveis de hemoglobina (KUMAR et al., 2012; COSTA et al., 2013a). A interferência da citocina IL-10 nas ações de controle da LV pelo IFN- γ , como a melhora da atividade imunológica o aumento da atividade antimicrobiana e a prevenção de recidivas da doença da IFN- γ , ainda não foi bem estabelecida, mas acredita-se que haveria a necessidade de resposta mais eficiente das células T do macrófago para ocorrer a eliminação do parasita pelo IFN- γ , frente à presença da IL-10 (COSTA et al., 2013a; SANTOS et al., 2016.). Nosso estudo confirma a relação da IL-6 e a IL-10 com a evolução de maior gravidade no grupo LCr.

No nosso estudo, o grupo LCr apresentou os maiores níveis de linfocinas, possivelmente pelo estágio inicial da doença, como mostraram os exames laboratoriais desses pacientes, próximos à normalidade, apesar da evolução com maior gravidade da doença.

A análise das citocinas constatou, sob o ponto de vista clínico-imunológico, que os adultos mostraram evolução com o quadro clássico de

calazar; e os lactentes, na tentativa de controle da doença, provavelmente responderam frente à infecção com citocinas mais altas, principalmente o IFN- γ , maiores do que os grupos-controle.

Em suma, este estudo demonstrou que a LV é uma doença grave, com altas taxas de morbidade e letalidade em Ipatinga, especialmente em crianças pequenas, e na presença de coinfeção por HIV, concordante com outras publicações (BARATA et al., 2013). Os mapas identificaram a presença de áreas de casos de LHV precedidas de casos LCV, formando faixa territorial de alto risco de ocorrência de LV e ressaltam a importância do cão no controle da LV no município. A grande questão das doenças vetoriais centrada na ausência de estudos que possibilitem o mapeamento dos insetos em todo o território nacional foi encontrada nesta pesquisa, a qual evidenciou a correlação entre os dados climáticos e a ocorrência de LV (LHV e LCV) no município de Ipatinga. O registro da distribuição dos flebotomíneos, com o mapeamento dos locais com altas e baixas concentrações dos vetores, possibilita conhecer o comportamento de cada espécie e o compartilhamento desse dado facilitará as atividades de avaliação e planejamento de riscos (ECDC, 2019).

Frente à alarmante expansão da LV no mundo e particularmente no continente americano, notadamente no Brasil, os resultados deste estudo poderão auxiliar a melhor compreensão do padrão espacial, temporal e climático da LV no município de Ipatinga, no processo de crescimento da doença no leste mineiro.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas limitações deste estudo também devem ser destacadas, como a limitação relacionada ao índice de Vulnerabilidade de Saúde, que utiliza indicadores socioeconômicos extraídos do recenseamento demográfico, com poucas informações sobre esse assunto no caso do município de Ipatinga.

8 CONCLUSÃO

O trabalho de pesquisa realizado no município de Ipatinga, endêmico para as leishmanioses visceral e tegumentar, mostrou que essas leishmanioses ocorreram em diferentes regiões geográficas. A sobreposição entre a LHV e a LCV foi demonstrada estatisticamente e pelos mapas espaciais e temporais. Os dados climáticos relacionaram a diminuição dos ventos e a baixa umidade com o aumento da ocorrência dos casos de LHV e LCV no município. Finalmente, a correlação clínico-imunológica da LHV enfatizou resposta mais intensa das citocinas do grupo LCr quando comparadas aos demais grupos, em uma tentativa de buscar resposta mais vigorosa e obtenção de um resultado mais eficiente, diante da gravidade da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARA, N.; KHANDELWAL, K.; BUMB, R. A.; MEHTA, R. D.; GHIYA, B. C.; JAKHAR, R.; DODD, C.; SALOTRA, P.; SATOSKAR A. R. Clinico-epidemiologic study of cutaneous leishmaniasis in Bikaner, Rajasthan, India. ***Am J Trop Med Hyg***, v. 89, n. 1, p. 111-115, 2013.
- ABASS, E.; KANG, C.; MARTINKOVIC, F.; SEMIAO-SANTOS S. J.; SUNDAR, S.; WALDEN, P.; PIARROUX, R.; HARITH, A.; LOHOFF, M.; STEINHOFF, U. Heterogeneity of *Leishmania donovani* parasites complicates diagnosis of visceral leishmaniasis: comparison of different serological tests in three endemic regions. ***PloS One***, v. 10, n. 3, p. e0116408, 2015.
- ABDELLATIF, M. Z. M.; EL-MABROUK, K.; EWIS A. A. An epidemiological study of cutaneous leishmaniasis in Al-jabal Al-gharbi, Libya. ***Korean J Parasitol***, v. 51, p. 75-84, 2013.
- ABEDI-ASTANEH, F.; AKHAVAN, A. A.; SHIRZADI, M. R.; RASSI, Y.; YAGHOUBI-ERSHADI, M. R.; HANAFI-BOJD, A. A.; AKBARZADEH, K.; NAFAR-SHALAMZARI, R.; PARSI, S.; ABBASI, A.; RAUFI, H. Species diversity of sand flies and ecological niche model of *Phlebotomus papatasi* in central Iran. ***Acta Trop***, n.149, p. 246–53, 2015.
- ABDULLAH, A. Y.; DEWAN. A.; SHOGIB, R. I.; RAHMAN, M.; HOSSAIN, F. Environmental factors associated with the distribution of visceral leishmaniasis in endemic areas of Bangladesh: modeling the ecological niche. ***Trop Med Health***, v. 45, p.13, 2017.
- ABRANTES, T. R.; MADEIRA, M. F.; SILVA, D. A.; PERIÉ, C. S. F. S.; MENDES, J. A. A. V.; MENEZES, R. C.; SILVA, L. V.; FIGUEIREDO, F.B. Identification of canine visceral leishmaniasis in a previously unaffected area by conventional diagnostic techniques and cell-block fixation. ***Rev Inst Med Trop***, v. 5, p. 3, 2016.
- ABRANTES, T. R.; WERNECK, G. L.; ALMEIDA, A. S. de.; FIGUEIREDO, F. B. Environmental factors associated with canine visceral leishmaniasis in an area with recent introduction of the disease in the State of Rio de Janeiro, Brazil. ***Cad. Saúde Pública***, v. 34, n.1, p. e00021117, 2018.
- ADEGBOYE, O. A.; ADEGBOYE, M. Spatially correlated time series and ecological niche analysis of cutaneous leishmaniasis in Afghanistan. ***Int J Environ Res Public Health***, v.14, p.309, 2017.

ALMEIDA, A. S. de; MEDRONHO, R. de. A.; WERNECK, G. L. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. **Am J Trop Med**, Hyg. v. 84, p. 681-687, 2011.

ARAÚJO-SANTOS, T.; ANDRADE, B. B.; SANTANA, G. L.; LUZ, N. F.; SANTOS, P. L.; DOS.; OLIVEIRA, F. A. DE.; ALMEIDA, M. L.; CAMPOS, R. N. S.; BOZZA, P. T.; ALMEIDA, R. P.; BORGES, V. M. Anti-parasite therapy drives changes in human visceral leishmaniasis-associated inflammatory balance. **Scientific reports**, v. 7, n.1 p. 4334, 2017.

ARAÚJO, V. E. M. de.; MORAIS, M. H. F.; REIS, I. A.; RABELLO, A.; CARNEIRO, M. Early Clinical Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 2, p. 1511, 2012.

ARAÚJO, V. E. M.; PINHEIRO, L. C.; ALMEIDA, M. C. M.; MENEZES, F. C.; MORAIS, M. H. F.; REIS, I. A.; ASSUNÇÃO, R. M. CARNEIRO, M. Relative risk of visceral leishmaniasis in Brazil: a spatial analysis in urban area. **PLoS Negl Trop Dis**, v.7, n.11, p. 2540, 2013.

ARAÚJO, V. M. R. **Monitoramento da qualidade do ar na região do Vale do Aço - MG: municípios de Coronel Fabriciano e Ipatinga**. 2011. 169 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Industrial). Centro Universitário do Leste de Minas Gerais - Unileste MG. Coronel Fabriciano-MG. Disponível em: <https://www.unileste.edu.br/portal/mestrado/dissertacoes/dissertacao_030_viviane.pdf>. Acesso em 15 dez. 2019.

ARGAW, D.; MULUGETA, A.; HERRERO, M.; NOMBELA, N.; TEKLU, T.; TEFERA, T.; BELEW, Z.; ALVAR, J.; BERN, C. Risk factors for visceral leishmaniasis among residents and migrants in Kafta-Humera, Ethiopia. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 11 p. e2543, 2013.

ARONSON, N.; HERWALDT, B. L.; LIBMAN, M.; PEARSON, R.; LOPEZ-VELEZ, R.; WEINA, P.; CARVALHO, E.; EPHROS, M.; JERONIMO, S.; MAGILL, A. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). **Am. J. Trop. Med. Hyg**, n. 96, p. 24-45, 2017.

ASSIS, T. S. M de; RABELLO, A.; WERNECK, G. L. Latent class analysis of diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil. **Trop Med Int Health**, v. 17, n. 10, p. 1202-7, 2012.

- BABIKER D. T.; BAKHIET S. M.; MUKHTAR M. M. L. donovani influenced cytokines and TLRs expression among Sudanese visceral leishmaniasis patients. ***Parasite Immunol***, v. 37, n. 8, p. 417- 425, 2015.
- BARATA, R. A.; PEIXOTO, J. C.; TANURE, A.; GOMES, M. E. · APOLINÁRIO, E. C.; BODEVAN, E. C.; ARAÚJO, H. S. de.; DIAS, E. S.; PINHEIRO, A. D. C. Epidemiology of Visceral Leishmaniasis in a Reemerging Focus of Intense Transmission in Minas Gerais State, Brazil. ***Bio Med Research International***, v. 2013, p. 6, 2013.
- BELO, V. S.; STRUCHINER, C. J.; BARBOSA, D. S.; NASCIMENTO, B. W.; HORTA, M. A.; SILVA, E. S. da.; WERNECK, L. G. Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis. ***Plos Negl Trop Dis***, n. 8, p. e2.982, 2014.
- BELO, V. S.; STRUCHINER, C. J.; WERNECK, G. L.; BARBOSA, D. S.; OLIVEIRA, R. B. de.; TEIXEIRA NETO, R. G.; SILVA, E. S. da. A systematic review and meta-analysis of the factors associated with *Leishmania infantum* infection in dogs in Brazil. ***Vet Parasitol***, v. 195, p. 1-13, 2013a.
- BELO, V. S.; WERNECK, G. L.; BARBOSA, D. S.; SIMÕES, T. C.; NASCIMENTO, B. W. L.; SILVA, E. S. da.; STRUCHINER, C. J. Factors associated with visceral leishmaniasis in the americas: a systematic review and meta-analysis. ***PLoS Negl Trop Dis***, v. 7, n. 4, p. e2182, 2013b.
- BENABID, M.; GHRAB, J.; RHIM. A.; BEN-ROMDHANE, R.; AOUN. K.; BOURATBINE, A. Temporal dynamics and *Leishmania infantum* infection prevalence of *Phlebotomus perniciosus* (Diptera, Phlebotominae) in highly endemic areas of visceral leishmaniasis in Tunisia. ***PLoS One***, v. 12, p.e0184700, 2017.
- BERN, C.; COURTENAY, O.; ALVAR, J. Of Cattle, Sand Flies and Men: A Systematic Review of Risk Factor Analyses for South Asian Visceral Leishmaniasis and Implications for Elimination. ***PLOS Neglected Tropical Disease***, v. 4, n. 3, p. e599, 2010.
- BHUNIA, G. S.; KESARI, S.; CHATTERJEE, N.; KUMAR, V.; DAS, P. Spatial and temporal variation and hotspot detection of kala-azar disease in Vaishali district (Bihar), India. ***BMC Infectious Diseases***, v. 13, p. 64, 2013.

BHUNIA, G. S.; KESARI, S.; JEYARAM, A. I.; KUMAR, V.; DAS, P. Influence of topography on the endemicity of kala-azar: a study based on remote sensing and geographical information system. **Geo Health**, v. 4, n. 2, p.155–65, 2010a.

BHUNIA, G. S.; KUMAR, V.; KUMAR, A. J.; DAS, P.; KESARI, S. The use of remote sensing in the identification of the eco-environmental factors associated with the risk of human visceral leishmaniasis (kala-azar) on the Gangetic plain, in northeastern India. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 104, n. 1, p. 35-53, 2010b.

BOGGIATTO, P. M.; GIBSON-CORLEY, K. N.; METZ, K.; GALLUP, J.M.; HOSTETTER, J. M.; MULLIN, K.; PETERSEN, C. A. Transplacental transmission of *Leishmania infantum* as a means for continued disease incidence in North America. **PLoS Negl Trop. Drosophila Inf Serv**, v. 5, p. e1019, 2011.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários-DFIP-SDA. **Nota Técnica nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA**. Processo nº 21000.042544/2016-94, 2016b. Disponível em : <<https://www.sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2016/09/nota-tecnica.pdf>>. Acesso 23 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2016**, 2017a. Disponível em: <portalarquivos.Saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/14/LV_Casos.pdf>. Acesso em: 18 jul. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**, volume único, 1ª edição atualizada. Brasília DF, 2016a. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/25/GVS-Onlinepdf>>. Acesso em: 25 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Leishmaniose visceral**. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis, out. 2017b. Disponível em: <<portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/leishvisceral-17-novo-layout.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade visceral**. 78p, 2011. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_viscerale_reducao_letalidade.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Controle e vigilância da leishmaniose visceral**. 2014. Disponível em: <bvsms.Saúde.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf.>. Acesso em: 25 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância e controle da leishmaniose visceral**, 1th ed. 5^o reimpressão. Ministério da Saúde do Brasil, Brasília, p. 120, 2013. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2018.

BRASIL. **Ministério dos Transportes**, 2010. Disponível em: <http://www.vale.com/brasil/PT/business/logistics/railways/Paginas/default.aspx>. Acesso em 20 ago. 2019.

BRASIL. Vigilância em Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Estado Saúde de Santa Catarina. Sistema Único de Saúde. **Guia de Orientação para a Vigilância da Leishmaniose visceral canina (LVC)** Laboratório Central de Saúde Pública LACEN/SES/SC. Gerência de Biologia Médica - GEBIO, 2018.

BRITO, V. N. de.; OLIVEIRA, C. M.; LAZARI, P.; SOUSA, V. R. F. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in Jaciara, Mato Grosso, Brazil, 2003 to 2012. **Rev. Bras. Parasitol. Vet**, v. 23, n. 1, p. 63-68, 2014.

BRUHN, F. R. P.; MORAIS, M. H. F.; CARDOSO, D. L.; BRUHN, N. C. P.; FERREIRA, F. R.; ROCHA, C. M. B. M. Spatial and temporal relationships between human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006–2013. **Parasites & Vectors**, v. 1, p. 372, 2018a.

BRUHN, F. R. P.; MORAIS, M. H, F.; BRUHN, N, C, P.; CARDOSO, D. L. Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013. **Epidemiol Infect**, v. 146, n. 5, p. 565-570, 2018b.

CHAMAILLÉ, L.; TRAN, A.; MEUNIER, A.; BOURDOISEAU, G.; READY, P.; DEDET, J.P. Environmental risk mapping of canine leishmaniasis in France. **Parasit Vectors**, v. 3, p.31, 2010.

CHÁVEZ-FUMAGALLI, M. A.; RIBEIRO, T. G.; CASTILHO, R. O.; FERNANDES, S. O. A.; CARDOSO, V. N.; COELHO, C.; STEINBERG P.; MENDONÇA, D. V. C.; SOTO, M.; T, C. A. P.; FARACO, A. G.; COELHO, E. A. F. New delivery systems for amphotericin B applied to the improvement of leishmaniasis treatment. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 48, n. 3, p. 235-242, 2015.

CHRYSOSTOMO, M. I. de J. Um projeto de cidade-indústria no Brasil moderno: o caso de Ipatinga (1950-1964). **Cronos**, Natal-RN, v. 9, n. 1, p. 109-134, 2008.

COLLA-JACQUES, F. E.; CASANOVA, C.; PRADO, A. P. do. Study of sand fly fauna in an endemic area of American cutaneous leishmaniasis and canine visceral leishmaniasis in the municipality of Espírito Santo do Pinhal, São Paulo, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 2, p. 208-215, 2010.

CONTI, R V.; LANE, V. F. de M.; MONTEBELLO, L.; PINTO JUNIOR, V. L. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. **J Vector Borne Dis**, v. 53, p. 99-104, 2016.

COSTA, A. P. da.; COSTA, F. B.; SOARES, H. S.; RAMIREZ, D. G.; ARAÚJO, A. de. C.; FERREIRA, J. S. da.; TONHOSOLO R.; DIAS, R. A.; GENNARI, S. M.; MARCILI, A. Environmental factors and ecosystems associated with canine visceral leishmaniasis in Northeastern Brazil. **Vector Borne Zoonotic Dis**, v. 15, p. 765-74, 2015.

COSTA, A. S. A.; COSTA, G. C.; AQUINO, D. M. C. de.; MENDONÇA, V. R. R. de.; BARRAL, A.; BARRAL-NETTO, M.; CALDAS, A. D. J. M. Cytokines and visceral leishmaniasis: a comparison of plasma cytokine profiles between the clinical forms of visceral leishmaniasis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 6, p. 735-739, 2012.

COSTA, C. H. N.; WERNECK, G. L.; COSTA, D. L.; HOLANDA, T. A.; AGUIAR, G. B.; CARVALHO, A. S.; CAVALCANTI, J. C.; SANTOS, L. S. Severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 43, n. 4, p. 386-392, 2010.

COSTA, D. L.; ROCHA, R. L.; CARVALHO, R. M. A.; LIMA-NETO, A, S.; HARHAY, M. O.; COSTA, C. H. N.; BARRAL-NETO, M.; BARRAL, A. P. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. **Pathog Glob Health**, v. 107, n. 2, p. 78-87, 2013.

COTA, G. F.; DE SOUSA, M. R. de; NOGUEIRA, B. M. F.; GOMES, L. I.; OLIVEIRA, E.; ASSIS, T. S.; MENDONÇA, A. L.; PINTO, B. F.; SALIBA, J. W.; RABELO, A. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: A cross-sectional delayed-type study. *Am J Trop Med Hyg*, v. 89, n. 3, p. 570-577, 2013.

COURA-VITAL, W.; ARAÚJO, V. E. M. de; REIS, I. A.; AMANCIO, F. F.; REIS, A. B.; CARNEIRO, M. Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 8, n. 2, p.3374, 2014.

COURA-VITAL, W.; MARQUES, M. J.; VELOSO, V. M.; ROATT, B. M.; AGUIAR-SOARES, R. D. de O.; SOARES, L. E. R.; BRAGA, S. L.; MORAIS, M. H.; REIS, A. B.; CARNEIRO, M. Prevalence and factors associated with *Leishmania infantum* infection of dogs from an urban area of Brazil as identified by molecular methods. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 5, p. e1291, 2011a.

COURA-VITAL, W.; MARQUES, M. J.; GUINCHETTI, R. C.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; MOREIRA, N. D.; VITORIANO-SOUZA, J.; VIERA, P. M.; CARNEIRO, C. M.; CORRÊA-OLIVEIRA, R.; MARTINS-FILHO, O. A.; CARNEIRO, M.; REIS, A. B. Humoral and cellular immune responses in dogs within apparent natural *Leishmania infantum* infection. *The Veterinary Journal*. v. 190p. e43-e47, 2011b.

COURA-VITAL, W.; REIS, A. B.; FAUSTO, M. A.; LEAL, G. G. de A.; MARQUES, M.J.; VELOSO, V. M.; CARNEIRO, M. Risk factors for seroconversion by *Leishmania infantum* in a cohort of dogs from an endemic area of Brazil. *PLoS One*, v. 8, p. e71833, 2013.

DEBROY, S.; PROSPER, O.; MISHOE, A.; MUBAYI, A. Challenges in modeling complexity of neglected tropical diseases: a review of dynamics of visceral leishmaniasis in resource limited settings. *Emerg Themes Epidemiol*, v. 14, p. 10, 2017.

DEWAN, A.; ABDULLAH, A. Y.; SHOGIB, R. I.; RAZIMUL, K.; MASUDUR, R. Exploring spatial and temporal patterns of visceral leishmaniasis in endemic areas of Bangladesh. *Tropical Medicine and Health*, v. 45, p. 29, 2017.

DHIMAN, R. C.; PAHWA, S.; DHILLON, G.; DASH, A. P. Climate change and threat of vector borne diseases in India: are we prepared? *Parasitol Res*, v. 106, p. 763-773, 2010.

DIAS, F. C. Análise das transformações do espaço urbano em Ipatinga: contraponto entre um bairro do Plano Urbanístico da Usiminas e um bairro da cidade extraplano. *OS URBANITAS - Revista de Antropologia Urbana*. Ano 5, v. 5, n. 8, 2008.

DIAS, F. C. **Tratamento dos espaços livres em uma cidade média planejada: o caso de Ipatinga-MG**. 2011, 190p. Dissertação (Mestrado em Ambiente Construído e Patrimônio Sustentável). Escola de Arquitetura da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte-MG. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/MMMD-8TMSKX?mode=full>>. Acesso em: 10 dez. 2019.

ECDC. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Gustav III:s Boulevard 40. Solna. Suécia. **Leishmaniasis. Phlebotomine sand flies- Factsheet for experts**. Disponível em: <ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/phlebotomine-sand-flies>. Acesso em: 20 ago. 2019.

ELMAHALLAWY, E. K.; MARTINEZ, A. S.; RODRIGUEZ-GRANGER, J.; HOYOS-MALLECOT, Y. A. A.; MARI, J. M. N.; FERNANDEZ, J. G. Diagnosis of leishmaniasis. **J Infect Dev Ctries**, v. 8, n. 8, p. 961-972, 2014.

FIGUEROA, F.; DAVICINO, R.; MICALIZZI, B.; OLIVEROS, L.; FORNERIS M. Macrophage secretions modulate the steroidogenesis of polycystic ovary in rats: effect of testosterone on macrophage pro-inflammatory cytokines. **Life Sci**, v. 90, p. 733-739, 2012.

FRADE, A. F.; CAMPOS, O. L. C. de; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N.; AQUINO, D.; WEYENBERGH J van.; NETTO-BARRAL, M.; BARRAL, A.; KALIL, J.; GOLDBERG, A. C. TGFB1 and IL8 gene polymorphisms and susceptibility to visceral leishmaniasis. **Infect Genet Evol**, v. 11, p. 912–916, 2011.

FRANÇA-COSTA, J.; WEYENBERGH, J. van.; BOAVENTURA, V. S.; LUZ, N. F.; MALTA-SANTOS, H.; OLIVEIRA, M. C.; SANTOS, D C. D. C.; SALDANHA, A.C.; SANTOS, W. L. dos, BOZZA, P. T.; BARRAL-NETTO, M.; BARRAL, A.; COSTA, J. M.; BORGES, V. M. Arginase I, polyamine, and prostaglandin E2 pathways suppress the inflammatory response and contribute to diffuse cutaneous leishmaniasis. **J Infect Dis**, v. 211, p. 426-435, 2015.

FRANCO, A. O.; DAVIES, C. R.; MYLNE, A.; DEDET, J. P.; GÁLLEGO, M.; BALLART, C.; GRAMICCIA, M.; GRADONI, L.; MOLINA, R.; GÁLVEZ, R.; MORILLAS-MÁRQUEZ, F.; BARÓN-LÓPEZ, S.; PIRES, C. A.; AFONSO, M. O.; READY, P. D.; COX, J. Predicting the distribution of canine leishmaniasis in western Europe based on environmental variables. **Parasitology**, v. 138, p. 1878-9, 2011.

FREITAS, G. V. R. Ipatinga (1950-64): Apontamentos sobre a constituição de uma cidade siderúrgica. **Anais do XXVI Simpósio Nacional de História – ANPUH**. São Paulo, jul. 2011. Disponível em: <http://www.snh2011.anpuh.org/resources/anais/14/1300710919_ARQUIVO_COMUNICACAOSIMPOSIONACIONALrtrf.pdf> Acesso: 11 ago. 2019.

GALVIS-OVALLOS, F.; CASANOVA, C.; PAIXÃO, S. A. da.; GALATI, E. A. B. Ecological parameters of the (S)9-methylgermacrene-B population of the *Lutzomyia longipalpis* complex in a visceral leishmaniasis area in São Paulo state, Brazil. **Parasit Vectors**, v. 10, p. 269, 2017.

GAMA, M. E.; GOMES, C. M.; SILVEIRA, F. T.; LAURENTI, M. D.; GONCALVES, E. D. A. G.; SILVA, A. R. da.; CORBETT, C. E. P. Severe visceral leishmaniasis in children: the relationship between cytokine patterns and clinical features. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 46, p. 741-745, 2013.

GOLLOB, K. J.; VIANA, A. G.; DUTRA, W. O. Immunoregulation in human American leishmaniasis: balancing pathology and protection. **Parasite Immunol**, v. 36, p. 367-376, 2014.

GOMES M.C. Modelação da transmissão da doença. **Dinâmica de doenças infecciosas**. Disponível em: <<https://webpages.ciencias.ulisboa.pt/~mcgomes/aulas/biopop/Mod7/Text%20%20Model.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2019.

HAILU, T.; YIMER, M.; MULU, W.; ABERA, B. Challenges in visceral leishmaniasis control and elimination in the developing countries: A review. **J Vector Borne Dis**, v. 53, p. 193-198, 2016.

HARHAY, M. O, OLLIARO, P. L.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends Parasitol**, v. 27, n. 9, p. 403-409, 2011.

HIRVE, S.; BOELAERT, M.; MATLASHEWSKI, G.; MONDAL, D.; ARANA, B.; KROEGER, A.; OLLIARO, O. Transmission dynamics of Visceral Leishmaniasis in the Indian Subcontinent- a systematic literature review. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, p. e0004896, 2016.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro. **Atlas do Censo Demográfico 2010a**. Razão de óbitos da população total Razão de óbitos total. Disponível em: <censo2010.ibge.gov.br/apps/atlas/>. Acesso em 20 abr. 2018.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro. **Censos demográficos**. 2010b. Disponível em: <tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/censo/cnv/escaMG.def>. Acesso em 20 jul. 2019.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ipatinga (MG). Prefeitura. 2010c. **História & Fotos**. Disponível em: <cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/ipatinga/historico>. Acesso em: 14 jul. 2019.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (31 de dezembro de 2010d). Tabela 202 - **População residente por sexo e situação do domicílio**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/202>>. Acesso em: 11 ago. 2019.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (31 de dezembro de 2010e). Tabela 185 - **Domicílios particulares permanentes por situação e número de moradores**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/185>>. Acesso 10 ago. 2019.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (31 de dezembro de 2010f). Tabela 1379 - **Pessoas de 5 anos ou mais de idade, total e as alfabetizadas, por cor ou raça, segundo a situação do domicílio e a idade**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/1379>>. Acesso em: 23 set. 2019.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (31 de dezembro de 2010g) Tabela 3345. **Valor do rendimento nominal médio mensal**. Disponível: <<https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3345>>. Acesso em: 27 set. 2019.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro. **Estimativas da população residente nos municípios brasileiros com data de referência em 1 de Julho de 2012**. Rio de Janeiro: [s.n.], 2012. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2012/estimativa_do_u.shtm>. Acesso em: 20 abril 2017.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <archive.is/Rgl2S> Acesso em: 10 abr. 2019.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. **Geociências - Cartografia**, 2017. Disponível em: <www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15761-areas-dos-municipios.html?=&t= o-que-e>. Acesso em: 20 abr 2017.

IBGE. *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*. 2018. Disponível em <cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/ipatinga/panorama>. Acesso em: 12 abr 2019.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Brasil-Climas*. Biblioteca IBGE. <<https://biblioteca.ibge.gov.br/biblioteca-catalogo.html?id=66113&view=detalhes>>. Acesso em: 20 de out. 2019.

ILANGO, K. A taxonomic reassessment of the *Phlebotomus argentipes* species complex (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). *J Med Entomol*, v. 47, p. 1-15, 2010.

IMNET. Instituto Nacional de Meteorologia. *Normais climatológicas do Brasil*. Disponível em: <<http://www.inmet.gov.br/portal/index.php?r=clima/normaisClimatologicas>>. Acesso em 15 dez. 2019.

KESARI, S.; BHUNIA, G. S.; KUMAR, V.; JEYARAM, A.; RANJAN, A.; DAS, P. Study of house level risk factors associated in the transmission of Indian kala-azar. *Parasit Vectors*, v. 3, p. 94, 2010.

KINRA, P.; DUTTA V. Serum TNF alpha levels: a prognostic marker for assessment of severity of malaria. *Trop Biomed*, v. 30, p. 645–653, 2013.

KUMAR, R.; NYLEN, S. Immunobiology of visceral leishmaniasis. *Front immunol*, v. 3, p. 251, 2012.

KUMAR, S.; KUMAR, D.; CHAKRAVARTY, J.; RAI, M.; SUNDAR, S. Identification and characterization of a novel *Leishmania donovani* antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, v. 86, n. 4, p. 601–605, 2012.

LAHIRU, S. G.; BUTHSIRI, S.; LALANI, Y.; SUSIJI, W.; DEVIKA, I. Clinico-Epidemiological Patterns of Cutaneous Leishmaniasis Patients Attending the Anuradhapura Teaching Hospital, Sri Lanka. *Korean J Parasitol*, v. 55, n. 1, p.1-7, 2017.

LEVI, M.; DER POLL, T. VAN.; SCHULTZ, M. Infection and inflammation as risk factors for thrombosis and atherosclerosis. *Sem Thromb Hemost*, v. 38 n. 5, p. 506-514, 2012.

LIMA, I. D.; LIMA A.L. M.; MENDES-AGUIAR, C. O. de; COUTINHO, J. F. V.; WILSON, M. E.; PEARSON, R. D.; QUEIROZ, J.W.; JERONIMO, S. M. B. Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil: lessons for the future. **PLoS One**, v. 12, p. e0006164, 2018.

LIMA, E. C. B. de.; BARBOSA JÚNIOR, W. L.; BRITO, M. E. F.; MELO, F. L. de.; BRANDÃO JÚNIOR, S. P.; MEDEIROS, Z. M. de. Characterization of *Leishmania (L.) infantum chagasi* visceral leishmaniasis associated with HIV co-infection in Northeastern Brazil. **Rev Inst Med Trop**, v. 59, p. e58, 2017.

LIMA, I.D.; QUEIROZ, J.W.; LACERDA, H.G.; QUEIROZ, P.V.; PONTES, N. N.; BARBOSA, J. D. A.; MARTINS, D. R.; WEIRATHER, J. L.; PEARSON, R. D.; WILSON, M. E.; JERONIMO, S. M. B. *Leishmania infantum chagasi* northeastern Brazil: asymptomatic infection at the urban perimeter. **Am J Trop Med Hyg**, v. 86, p. 99-107, 2012.

LINDOSO, J. A. L.; CUNHA, M. A.; QUEIROZ, I. T.; MOREIRA, C. H.V. Leishmaniasis-HIV coinfection: current challenges. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, v. 6, p. 147-156, 2016.

LOPES, E. G. P.; MAGALHÃES, D. F.; SILVA, J. A.; HADDAD, J. P. A.; MOREIRA, E.C. Distribuição temporal e espacial da leishmaniose visceral em humanos e cães em Belo Horizonte-MG, 1993 a 2007. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v. 62, n. 5, p. 1062-1071, 2010.

LOPES, H. M. O. R.; FELÍCIO J. C. S; MORAIS M. H. C.; OLIVEIRA M. T. C; BRANDÃO S.T.; FIÚZA V. O. P. **Boletim da Vigilância em Saúde**, Belo Horizonte - Minas Gerais: 2013. Disponível em: <<https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2018/publicacoes-da-vigilancia-em-saude/boletim-vigilancia-em-saude-web.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2019.

MADALOSSO, G.; FORTALEZA, C. M.; FREITAS, A. R.; CRUZ, L. L.; NOGUEIRA, P. A.; LINDOSO, L. J. A. American Visceral Leishmaniasis: Factors Associated with Lethality in the State of São Paulo, Brazil. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2012, p. 7, 2012.

MAIA, C; CARDOSO, L. Spread of *Leishmania infantum* in Europe with dog travelling Veterinary. **Parasitology**, v. 213, p. 2-11, 2015.

MAIA, Z.; LIRIO, M.; MISTRO, S.; MENDES, C. M. C.; MEHTA, S.; BADARO, R. Comparative study of rK39 Leishmania antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: Systematic review with meta-analysis. *Plos Neg Trop Dis*, v. 6, p. e1484, 2012.

MAROLI, M.; FELICIANGELI, M.; BICHAUD, L.; CHARREL, R.; GRADONI, L. Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. *Med Vet Entomol*, v. 27, p.123-47, 2013.

MARQUES, L. H. S. dos; ROCHA, I. C. da.; REIS, I. A.; CUNHA, G. M. da.; OLIVEIRA, E.; PFEILSTICKER, T. R.; ARAÚJO, V.E. da.; MORAIS, M. H.; RABELLO, A.; CARNEIRO, M. Leishmania infantum: illness, transmission profile and risk factors for asymptomatic infection in an endemic metropolis in Brazil. *Parasitology*, v. 29, p.1–11, 2016.

MELLO, C. X.; FIGUEIREDO, F. B.; MENDES, JÚNIOR A. A. V.; FURTADO, M. C.; MIRANDA, L. F. C.; MADEIRA, M. F. Outbreak of canine visceral leishmaniasis in Barra Mansa, State of Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 47, p. 788-790. 2014.

MENDES, C. S.; COELHO, A. B.; FÉRES, J. G.; SOUZA, E. C. de.; CUNHA, D A da. Impacto das mudanças climáticas sobre a leishmaniose no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, n. 1, p. 263-272, 2016.

MENON, S. S.; ROSSI, R.; NSHIMYUMUKIZA, L.; ZINSZER, K. Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: a literature review. *Tropical Medicine and Health*, v. 44, 1- 9, 2016.

MORAIS, M. H. F.; FIUZA, V. de O. P.; ARAÚJO, V. E. M. de, MENEZES, F. C. de.; CARNEIRO, M. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 24, n. 3, p. 485-496, 2015.

NASCIMENTO, P. R. do, MARTINS, D. R., MONTEIRO, G. R., QUEIROZ, P. V., FREIRE-NETO, F. P., QUEIROZ, J. W., MORAIS LIMA, A. L., JERONIMO, S. M. Association of pro-inflammatory cytokines and iron regulatory protein 2 (IRP2) with Leishmania burden in canine visceral leishmaniasis. *PloS one*, v. 8, n. 10, p. e73873, 2013.

OLIVEIRA, F. A. DE; SILVA, V.; OLIVEIRA, C.; DAMASCENA, N.P.; PASSOS, O. P.; DUTHIE M. S.; GUDERIAN, J. A.; BHATIA, A.; MOURA, T. R de; REED, S. G.; ALMEIDA, R. P. de.; JESUSA, R. de. High levels of soluble CD40 ligand and matrix metalloproteinase-9 in serum are associated with favorable clinical evolution in human visceral leishmaniasis. **BMC Infect Dis**, v. 13, p. 331. 2013.

ORYAN, A.; AKBARI, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pac J Trop Med**, v. 9, n.10, p. 925-932, 2016.

OPAS. Organização Panamericana da Saúde. Washington, D.C. EUA. OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud: Leishmaniasis **Informe Epidemiológico de las Américas**: Informe de Leishmaniasis nº 6, Feb. 2018. Disponível em: <iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34858/LeishReport6_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y> Acesso em: 11 abr. 2019.

OPAS. Organização Panamericana da Saúde. Washington, D.C., EUA. OPS/OMS. Leishmanioses. **Informe Epidemiológico das Américas**. Informe de Leishmanioses, n. 7, mar. 2019a. Disponível em: <iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/50505/2019-cde-leish-informe-epi-das-americas.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 21 ago. 2019.

OPAS. Organização Panamericana da Saúde. Washington, D.C., EUA. OPAS/WHO. **Manual de procedimentos para vigilância y control de las leishmaniasis en las Americas**. Washington, D.C. 2019b. Disponível em: <iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/50524/9789275320631_spa.pdf?ua>. Acesso em: 20 ago. 2019.

PACE, D. Leishmaniasis. **J Infect**, v. 69, p. 10-18, 2014.

PAGLIANO, P; ESPOSITO, S. Visceral leishmaniosis in immunocompromised host: an update and literature review. **J Chemother**, v. 29, n. 5, p. 261-266, 2017.

PAIVA-CAVALCANTI, M.; MORAIS, R. C. S. de.; SILVA, R. P.; TRAJANO-SILVA, L. A. M.; ALBUQUERQUE, S. da. C. G. de.; TAVARES, D. de. H. C.; CASTRO, M. C. A. B. de.; SILVA, R. de. F.; PEREIRA, V R A. Leishmaniasis diagnosis: An update on the use of immunological and molecular tools. **Cell Biosci**, v. 5, p. 31, 2015.

PALTRINIERI, S.; GRADONI, L.; ROURA, X.; ZATELLI, A.; ZINI, E. Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine Leishmaniasis. **Vet Clin Pathol**, v. 45, n. 4, p. 552-578, 2016.

PMI. **Prefeitura Municipal de Ipatinga**. Estado de Minas Gerais. Disponível em: <<http://ensinofundamental1.files.wordpress.com/2010/06/conhecendo-o-municipio-de-ipatinga-parte-3.doc>>. Acesso 15 ago. 2019.

PODALIRI, V. M.; IANNETTI, L.; PAGANICO, D.; IANNINO, F.; FERRI, N. Methods of Control of the *Leishmania infantum* Dog Reservoir: State of the Art. **Vet Med Int**, v. 2011, p. e215964, 2011.

PORTELA, A. S. B.; COSTA, L. E.; SALLES, B. C. S.; LIMA, M. P.; SANTOS, T. T. O.; RAMOS, F. F.; LAGE, D. P.; MARTIN, V. T.; CALIGIORNE, R. B.; LESSA, D. R.; SILVA, F. R.; MACHADO, A. S.; NASCIMENTO, G. F.; GAMA, I. S.; CHÁVEZ-FUMAGALLI, M. A.; TEIXEIRA, A. L.; ROCHA, M. O. C.; ROCHA, R. L.; COELHO, E. A. F. Identification of immune biomarkers related to disease progression and treatment efficacy in human visceral leishmaniasis. **Immunobiology**, v. 223, n. 3, p. 303-309, 2018.

PREMACHANDRA, T. T.; SENARATH, D. P. C.; SILVA M. P. K. S. K.de.; PEIRIS, B. S. A. L. Study on phlebotomine sandflies (Diptera: Phlebotomidae) in Dickwella, Southern Sri Lanka, an endemic focus for cutaneous leishmaniasis. **Int J Trop Insect Sci**, v. 32, p. 32-8, 2012.

RANASINGHE, S.; WICKREMASINGHE, R.; MUNASINGHE, A.; HULANGAMUWA, S.; SIVANANTHARAJAH, S.; SENEVIRATNE, K.; BANDARA, S.; ATHAUDA, I.; NAVARATNE, C.; SILVA, O.; OSITHA, W.; MATLASHEWSKI, G.; WICKREMASINGHE, R. Cross-sectional study to assess risk factors for leishmaniasis in an endemic region in Sri Lanka. **Am J Trop Med Hyg**, v. 89, n.4, p.742–749, 2013.

RANGANATHAN, S.; SWAMINATHAN, S. Sandfly species diversity in association with human activities in the Kani tribe settlements of the Western Ghats, Thiruvananthapuram, Kerala, India. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 110, p. 174-80, 2015.

READY, P. D. Leishmaniasis emergence in Europe. **Euro Surveill**, v. 15, p.19505, 2010.

REGUERA, R. M.; MÓRAN, M.; PÉREZ- PERTEJO, Y.; GARCIA-ESTRADA, C. Current Status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v. 227, p. 98-104, 2016.

REIS, L. L. dos.; BALIEIRO, A. A. S. da.; FONSECA, F. R.; GONÇALVES, M. J. F. Visceral leishmaniasis and its relationship with climate and environmental factors in the State of Tocantins, Brazil, from 2007 to 2014. **Cad. Saúde Pública**, v. 35, n. 1, p.e00047018, 2019.

RIBAS, L.M.; ZAHER V.L.; SHIMOZAKO, H.J.; MASSAD, E. Estimating the optimal control of zoonotic visceral leishmaniasis by the use of a mathematical model. **Sci World J**, v. 2013, p.1–6, 2013.

ROCHA, I. C. M. da.; SANTOS, L. H.M. dos; COURA-VITAL, W.; CUNHA, G. M. R. da.; MAGALHÃES, F. D. C.; SILVA, T. A.M. da.; MORAIS, M. H. F.; OLIVEIRA, E.; REIS, I. A.; CARNEIRO, M. Effectiveness of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Surveillance and Control Programme in reducing the prevalence and incidence of *Leishmania infantum* infection. **Parasit Vectors**, v. 11, n. 1, p. 586, 2018.

RODRÍGUEZ-CORTÉS, A.; CARRILLO, E.; MARTORELL, S.; TODOLÍ, F.; OJEDA, A.; MARTÍNEZ-FLÓREZ, A.; URNIZA, A.; MORENO, J.; ALBEROLA, J. Compartmentalized Immune Response in Leishmaniasis: Changing Patterns throughout the Disease. **PloS One**, v. 11, n. 5, p.e0155224, 2016.

ROMERO, G. A.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America - a systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, p. e584, 2010.

SABAT, R.; GRÜTZ, G.; WARSZAWSKA, K.; KIRSCH, S.; WITTE, E. WOLK, K.; GEGINAT, J. Biology of interleukin-10. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 21, n. 5, p. 331-344, 2010.

SAKKAS, H.; GARTZONIKA, C.; LEVIDIOTOU, S. Laboratory diagnosis of human visceral leishmaniasis. **J Vector Borne Dis**, v. 53, p. 8-16, 2016.

SANDANAYAKA, R.; KAHAWITA, I.; GAMAGE, A.; SIRIBADDANA, S.; AGAMPODI, S. Emergence of cutaneous leishmaniasis in Polonnaruwa, Sri Lanka 2008-2011. **Trop Med Int Health**, v. 19, p. 140-145, 2014.

SANTOS, P. L. dos.; OLIVEIRA, F.A. de.; SANTOS, M. L.; CUNHA, L. C.; LINO, M. T.; OLIVEIRA, M. F. de.; BOMFIM, M. O.; SILVA, A. M.; MOURA T. R. de.; JESUS, A. R. de.; DUTHIE, M. S.; REED, S. G.; ALMEIDA, R. P. de. The severity of visceral Leishmaniasis correlates with elevated levels of sérum IL -6, IL-27 and sCD 14. **PloS Neglected Tropical Diseases**, v. 10 n. 1, 2016.

SARAIVA, L.; ANDRADE FILHO, J. D.; FALCAO, A. L.; DE CARVALHO, D. A.; DE SOUZA, C. M.; FREITAS, C. R.; GOMES LOPES, C. R. L.; MORENO, E. C.; MELO, M. N. Phlebotominae fauna (Diptera: Psychodidae) in an urban district of Belo Horizonte, Brazil, endemic for visceral leishmaniasis: characterization of favored locations as determined by spatial analysis. *Acta Tropica*, v. 117, p.137-145, 2011.

SEMAGE, S. N.; PATHIRANA, K. P.; AGAMPODI, S. B. Cutaneous leishmaniasis in Mullaitivu, Sri Lanka: a missing endemic district in the leishmaniasis surveillance system. *Int J Infect Dis*, v. 25, p. 53–55, 2014.

SILVA, T. A. M. da.; VITAL, W. C.; BARBOSA, D. S.; OIKO C. S. F.; MORAIS, M. H. F.; TOURINHO, B. D.; MELO, D. P. P. de.; REIS, I. A.; CARNEIRO, M. Spatial and temporal trends of visceral leishmaniasis by mesoregion in a southeastern state of Brazil, 2002-2013. *PLoS Negl Trop*, v. 11, n. 10, p. e0005950, 2017.

SILVEIRA, F. T.; LAINSON R.; CRESCENTE, J. A.; SOUZA, A. A. de; CAMPOS, M. B.; GOMES, C. M.; LAURENTI, M. D.; CORBETT, C. E. L. A prospective study on the dynamics of the clinical and immunological evolution of human *Leishmania (L.) infantum* infection in the Brazilian Amazon region. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. v. 104, p.529–35, 2010.

SINGH, S. P.; HASKER, E.; PICADO, A.; GIDWANI, K.; MALAVIYA, P.; SINGH, R. P.; BOELAERT, M.; SUNDAR, S. Risk factors for visceral leishmaniasis in India: further evidence on the role of domestic animals. *Tropical Med Int Health*, v.15, p. 29–35, 2010.

SOLANO-GALLEGO, L.; MONTSERRAT-SANGRÀ S.; ORDEIX L.; MARTINEZ-ORELLANA P. *Leishmania infantum*-specific production of IFN- γ and IL-10 in stimulated blood from dogs with clinical leishmaniosis. *Parasites & vectors*, v. 9, n. 1, p. 317, 2016.

SRIVIDYA, G.; KULSHRESTHA, A.; SINGH, R.; SALOTRA, P. Diagnosis of visceral leishmaniasis: Developments over the last decade. *Parasitol Res*, v. 110, p. 1065–78, 2012.

THIES, S. F.; BRONZONI, R. V. M. de; ESPINOSA, M. M.; SOUZA, C. O. de; RIBEIRO, A. L. M.; SANTOS, E. S. dos; DIAS, E. S.; DAMAZO, A. S. Frequency and diversity of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in Sinop, State of Mato Grosso, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, v. 49, n. 5, p. 544-552, 2016.

TORRES-GUERRERO, E.; QUINTANILLA-CEDILLO, M. R.; RUIZ-ESMENJAUD J.; ARENAS, R. Leishmaniasis: a review. *F1000Research*, v. 6, p. 750, 2017.

VERAS, P. S. T.; RAMOS, P. I. P.; MENEZES, J. P. de; In Search of Biomarkers for Pathogenesis and Control of Leishmaniasis by Global Analyses of Leishmania-Infected Macrophages. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 8, p. 326, 2018.

VIVERO, R. J.; TORRES-GUTIERREZ, C.; BEJARANO, E. E.; PEÑA, H. C.; ESTRADA, L. G.; FLOREZ, F.; ORTEGA, E.; APARICIO, Y.; MUSKUS, C. E. Study on natural breeding sites of sand flies (Diptera: Phlebotominae) in areas of Leishmania transmission in Colombia. *Parasit Vectors*, v. 8, n. 116, 2015.

WEATHER SPARK. **Condições meteorológicas médias de Ipatinga**. Brasil. Disponível em: <<https://pt.weatherspark.com/y/30691/Clima-caracter%C3%ADstico-em-Ipatinga-Brasil-durante-o-ano>>. Acesso em: 29 nov. 2019.

WERNECK, G. L.; COSTA, C. H.; CARVALHO, F. A. de.; PIRES E CRUZ, M. D. O. S.; MAGUIRE, J. H.; CASTRO, M. C. Effectiveness of insecticide spraying and culling of dogs on the incidence of Leishmania infantum infection in humans: a cluster randomized trial in Teresina, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 8, p. e3172, 2014.

WHO. World Health Organization. GHO. Global Health Observatory Datas. **Leishmaniosis**. Disponível em: <http://www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniosis/en/>. Acesso em: 27 nov. 2019a.

WHO. World Health Organization. Leishmaniasis. **Epidemiological situation**. Epidemiology. Disponível em: <<https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>>. Acesso em: 25 nov 2019b.

YARED, S.; DERIBE, K.; GEBRESELASSIE, A.; LEMMA, W.; AKILILU, E.; KIRSTEIN, O.D.; BALKEW, M.; WARBURG, A.; GEBRE-MICHAEL, T.; HAILU, A. Risk factors of visceral leishmaniasis: a case control study in north-western Ethiopia. *Parasit Vectors*, v. 7, p. 470, 2014.

ZANGOR, A. J. R.; RAHI, A. A.; KHAMESIPOUR, A. The Role of Interferon-gamma (IFN- γ) and Interleukin-10 (IL-10) in Iraqi Patients with Visceral Leishmaniasis (VL). *Donnish Journal of Medicine and Medical Sciences*, v. 2, n. 3, p. 32-35, 2015.

ZUBEN, A. P. B. Von.; DONALISIO, M. Difficulties in implementing the guidelines of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Control Program in large cities. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 6, p. e00087415, 2016.

ANEXOS

ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Titulo da pesquisa: “Avaliação dos perfis clínico, epidemiológico e imunológico da leishmaniose visceral em pacientes e cães soropositivos no município de Ipatinga MG”.

Pesquisador(a) Responsável: Léa Rache Gaspar.

Telefone(s) de contato: 38261067; e-mail: lea_rache@hotmail.com .

Período total de duração da pesquisa: 05/10/2015 a 05/12/2107.

1. Você, _____ está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa nesta instituição.
2. O propósito da pesquisa é descrever o perfil epidemiológico das leishmanioses, no período de 2011 a 2017 e avaliar a evolução clínica e imunológica dos pacientes portadores de leishmaniose visceral hospitalizados no município de Ipatinga-MG, no período entre 2015 e 2017. A leishmaniose visceral é um grave problema de saúde que afetam muitas cidades pela sua alta letalidade e aumento do número de pessoas doentes, principalmente nos que moram em áreas urbanas e perto das cidades. Ipatinga é uma cidade que sempre apresentam casos (endêmica) de leishmaniose tegumentar americana (LTA), e leishmaniose visceral (LV). Foi observado aumento importante no número de pessoas doentes por leishmaniose tegumentar e principalmente na leishmaniose visceral em Ipatinga nos anos 2014 e 2015. Este trabalho de pesquisa será a primeiro do município e por isso será importante a sua participação. Ele ajudará a conhecer o comportamento da doença através da verificação do número de pessoas tiveram a doença no município nos últimos anos e de como a doença se desenvolve física em todo seu curso e pela análise do sangue estudando os elementos que ajudam o organismo do paciente a combater a leishmaniose visceral, doença, muito grave porque pode evoluir com internação nos hospitais e podem levar a morte.
3. Sua participação envolverá a análise de excedente, (que sobraram) da coleta de sangue, que não aproveitado para exames, quando o médico que acompanha pedir para realização de análises bioquímicas. Estima-se que 115 pacientes participarão da pesquisa, por isso a sua participação é importante para o sucesso do estudo.
4. Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar do estudo, são em relação à segurança do material pesquisado. Será garantida pela pesquisadora o sigilo das informações como o nome do paciente, apenas serão anotados as iniciais do nome e um código. As informações anotadas serão guardadas em segredo (sigilosas) e a identidade dos pacientes não será sabida.
Informo que o sangue dos pacientes, quando solicitado pelo médico, será coletado por profissionais do hospital como rotina para avaliação bioquímica e imunológica. Para este estudo o hospital irá fornecer soro excedente das amostras que são rotineiramente coletadas. Somente a pesquisadora irá manusear este recipiente com o soro até envio para posterior análise por laboratório parceiro deste projeto. A

segurança do material biológico (soro) será garantida pela adoção de medidas apropriadas para armazenamento e transporte do material biológico.

5. Sua participação na pesquisa, não acarretará nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
Os possíveis benefícios de sua participação na pesquisa são o de melhorar a compreensão em relação aos sintomas das pessoas quando adoecem e como o organismo reage (mecanismos clínico-imunológico) e a evolução da doença, para assim adotar-se medidas que possam melhorar a qualidade do diagnóstico, prognóstico e tratamento dos doentes em Ipatinga; despertar a atenção da população para importância das medidas preventivas, combate aos mosquitos (vetores), controle de cães portadores pelo uso de coleiras e vacinas e importância do atendimento médico a mais rápido possível em áreas com casos da doença.
6. Os resultados deste estudo podem ser publicados, mas seu nome ou identificação não serão revelados;
7. Não haverá remuneração ou ajuda de custo (ressarcimento) pela sua participação.
8. Quaisquer dúvidas que você tiver em relação à pesquisa ou à sua participação, antes ou depois do consentimento, serão respondidas por Léa Rache Gaspar;
9. Esta pesquisa foi aprovada sob registro de Protocolo nº 1.196.649, pelo Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos do Unileste- MG que funciona no Bloco U, sala 107, Campus I do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, localizado à Avenida Presidente Tancredo Neves, 3500 - Bairro Universitário – Coronel Fabriciano – MG – CEP 35170-056 – Telefone: 38465687. Assim, este termo está de acordo com a Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. Qualquer dúvida quanto aos seus direitos como sujeito participante em pesquisas, ou se sentir que foi colocado em riscos não previstos, você poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa para esclarecimentos;

Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar este termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma cópia deste termo me foi dada.

Assinatura do sujeito _____ Data _____

Assinatura do pesquisador _____ Data _____

ANEXO 2 - Termo de Assentimento



TERMO DE ASSENTIMENTO

Titulo da pesquisa: “Avaliação dos perfis clínico, epidemiológico e imunológico da leishmaniose visceral em pacientes e cães soropositivos no município de Ipatinga MG”.

Pesquisador(a) Responsável: Léa Rache Gaspar

Telefone(s) de contato: 38261067; e-mail lea_rache@hotmail.com

Período total de duração da pesquisa: 05/10/2015 a 05/12/2107.

1. Eu, _____, estou sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa coordenada pelo pesquisador Léa Rache Gaspar.
2. O propósito da pesquisa O propósito da pesquisa é descrever o perfil epidemiológico das leishmanioses, no período de 2001 a 2017 e avaliar a evolução clínica e imunológica dos pacientes portadores de leishmaniose visceral hospitalizados no município de Ipatinga-MG, no período entre 2015 a 2017. A leishmaniose visceral é um grave problema de saúde que afetam muitas cidades pela sua alta letalidade e aumento do número de pessoas doentes, principalmente nos que moram em áreas urbanas e perto das cidades. Ipatinga é uma cidade que sempre apresentam casos (endêmica) de leishmaniose tegumentar americana (LTA), e leishmaniose visceral (LV). Foi observado aumento importante no número de pessoas doentes por leishmaniose tegumentar e principalmente na leishmaniose visceral em Ipatinga nos anos 2014 e 2015.

Este trabalho de pesquisa será a primeiro do município e por isso será importante a sua participação. Ele ajudará a conhecer o comportamento da doença através da verificação do número de pessoas tiveram a doença no município nos últimos anos e de como a doença se desenvolve física em todo seu curso e pela análise do sangue estudando os elementos que ajudam o organismo do paciente a combater a leishmaniose visceral, doença, muito grave porque pode evoluir com internação nos hospitais e podem levar a morte.

3. Sua participação envolverá sua participação envolverá a análise de excedente, (que sobraram) da coleta de sangue, que não aproveitado para exames, quando o médico que acompanha pedir para realização de análises bioquímicas. Estima-se que 62 pacientes participarão da pesquisa, por isso a sua participação é importante para o sucesso do estudo.
4. Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar deste estudo são em relação à segurança do material pesquisado. Será garantida pela pesquisadora o sigilo das informações como o nome do paciente, apenas serão anotadas as iniciais do nome e um código. As informações anotadas serão guardadas em segredo (sigilosas) e a identidade dos pacientes não será sabida

Informo que o sangue dos pacientes, quando solicitado pelo médico, será coletado por profissionais do hospital como rotina para avaliação bioquímica e imunológica. Para este estudo o hospital irá fornecer soro excedente das amostras que são rotineiramente coletadas. Somente a pesquisadora irá manusear este recipiente

com o soro até envio para posterior análise por laboratório parceiro deste projeto. A segurança do material biológico (soro) será garantida pela adoção de medidas apropriadas para armazenamento e transporte do material biológico.

Os possíveis benefícios de sua participação na pesquisa são o de melhorar a compreensão em relação aos sintomas das pessoas quando adoecem e como o organismo reage (mecanismos clínico-imunológico) e a evolução da doença, para assim adotar-se medidas que possam melhorar a qualidade do diagnóstico, prognóstico e tratamento dos doentes em Ipatinga; despertar a atenção da população para importância das medidas preventivas, combate aos mosquitos (vetores), controle de cães portadores pelo uso de coleiras e vacinas e importância do atendimento médico a mais rápido possível em áreas com casos da doença .

5. Sua participação na pesquisa não acarretará nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
6. Os resultados deste estudo podem ser publicados, mas nome ou identificação não serão revelados;
7. Não haverá remuneração ou ajuda de custo (ressarcimento) pela participação.
8. Quaisquer dúvidas que você ou seu representante legal tiverem em relação à pesquisa ou a participação nesta, antes ou depois do consentimento, serão respondidas por Léa Rache Gaspar;
9. Esta pesquisa foi aprovada sob registro de Protocolo nº 1.196.649, pelo Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos do Unileste que funciona no Bloco U, sala 107, Campus I do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, localizado à Avenida Presidente Tancredo Neves, 3500 - Bairro Universitário – Coronel Fabriciano-MG – CEP 35170-056 – Telefone: 38465687. Assim, este termo está de acordo com a Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. Qualquer dúvida quanto aos seus direitos como participante da pesquisa ou de seu responsável legal, ou se sentir que foi colocado em riscos não previstos, você poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa para esclarecimentos;

Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu assentimento e interrompê-lo a qualquer momento, por mim ou pelo meu representante legal, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar este termo, não estou desistindo de quaisquer direitos. Uma cópia deste termo me foi dada.

Assinatura do participante _____ Data _____

Documento: _____.

Assinatura do responsável legal _____ Data _____

Grau de relacionamento com o participante _____

Documento: _____.

Assinatura do pesquisador _____ Data _____

Documento: _____.

ANEXO 3 - Formulário dos pacientes dos grupos portadores de LV e dos grupos - controles

IDENTIFICAÇÃO / TESTES DIAGNÓSTICOS	DADOS CLÍNICOS	LABORATÓRIO
Número do paciente ()	Dispneia* ()	Leucócitos totais (nº por mm3) ()
Data de Nascimento ()	Febre na admissão*()	Neutrófilos (nº por mm3) ()
Bairro ()	Edema* ()	Eritrócitos (nº em milhões por mm3) ()
Município ()	Toxemia* ()	Plaquetas (nº em milhares por mm3) ()
Procedência ****()	Desnutrição* ()	Hb g/dl ()
Coleta (dia de trat) ()	Diarreia* ()	Creatinina (mg/ml) ()
Sexo*** ()	Icterícia* ()	Ureia (mg/ml) ()
Idade ()	Vômitos ou náuseas* ()	Atividade de protrombina (%) ()
<15a ; 15 e 50a; > 51 anos***** ()	Petéquias* ()	Atividade de protrombina INR ()
l- leishmaniose; c- controle ()	Hemorragia digestiva alta*()	Bilirrubina total mg% ()
Leishmaniose previa * ()	Sangramento * ()	Bilirrubina indireta mg% ()
Data notificação ()	Emagrecimento * ()	ALT (U/L ou U%) ()
Teste rápido-** ()	Fraqueza* ()	AST (U/L ou U%) ()
Sorologia**. ()	Palidez* ()	Fosfatase alcalina (U/L ou U%) ()
Punção medular ()	Desidratação* ()	Gama glutamil transferase (U/L ou U%)()
Punção esplênica ()	Anemia* ()	Proteínas Totais (g%) ()
	Insuficiencia renal (Ureia>75 mg/ml)* ()	Albumina total (g%) ()
	Esplenomegalia * ()	Globulina total (g%) ()
	Esplenomegalia em cm()	IL-6 ()
	Hepatomegalia* ()	IL-10 ()
	Comorbidade	
	ñ imunológica * ()	TNF- α ()
	HIV * ()	TGF- β ()
	Infecção bacteriana	
	intercorrente* ()	INF γ ()
	Reinternações* ()	
	Resposta clínica***** ()	
	Causa mortis ()	

* 0-não; 1-sim; ** 0-negativo; 1 -positivo; 2-não realizado; *** 0=fem; 1-mas; **** 0=outras
municípios; 1- l-patinga; ***** 1- <15a; 2- 15 e 50a; 3- > 51 anos; ***** 0- melhora clinica e
laboratorial - 1-óbito.

ANEXO 4 - Rendimento nominal domiciliar, em número absolutos, por bairros de Ipatinga

Bairros	Sem rendimento	até 1 salário mínimo	>1 a 2 salários mínimos	>2 a 3 salários mínimos	>3 a 5 salários mínimos	>5 a mais de 30 salários mínimos
Centro	41	101	183	147	168	248
Novo Cruzeiro	16	40	81	91	147	223
Iguaçu	89	477	857	853	1261	1889
Veneza	187	716	1319	1190	1410	1550
Jardim Panorama	82	318	612	540	701	750
Caravelas	32	299	623	599	739	657
Canaã	276	929	1872	1716	2190	1865
Vila Celeste	135	755	1364	1131	1077	778
Esperança	155	850	1255	1032	960	619
Córrego Novo	11	97	178	126	148	81
Limoeiro	153	467	758	588	491	213
Barra Alegre	22	173	206	147	120	36
Bom jardim	138	823	1510	1230	1374	810
Horto	12	17	44	61	105	689
Usipa	-	-	-	-	-	-
Ideal	41	90	285	376	800	1274
Imbaúbas	25	23	90	122	224	675
Bom Retiro	28	70	169	174	300	628
Ferrovários	2	2	5	19	48	79
Cariru	18	25	61	71	153	1163
Castelo	1	3	2	1	5	141
Vila Ipanema	19	31	73	90	136	212
Cidade Nobre	106	343	616	564	883	2272
Betânia	391	1274	1984	1666	1734	1066
Bela Vista	6	22	63	82	221	732
Bairro das Águas	-	-	1	2	11	193
Chácaras Madalena	8	106	147	121	121	36
Chácaras Oliveira	3	73	98	93	79	54
Granjas Vagalume	7	68	127	93	112	72
Taúbas	11	19	43	33	22	8
Pedra Branca	18	52	66	147	46	21

Fonte: IBGE, 2010g.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000
Fone/Fax(0XX11) 3133-8908
SÃO PAULO – São Paulo – Brasil
<http://www.ipen.br>

O IPEN é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento,
associada
à Universidade de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela
Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do
Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações.