



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
PROGRAMA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE**

**INCIDÊNCIA E FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS À LEISHMANIOSE
VISCERAL HUMANA EM DOIS CENTROS URBANOS MAIS POPULOSOS DO
ESTADO DO TOCANTINS, BRASIL**

NICOLY AGUIAR

Goiânia-Goiás

2015



MESTRADO EM CIÊNCIAS
AMBIENTAIS E SAÚDE

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
PROGRAMA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE**

**INCIDÊNCIA E FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS À LEISHMANIOSE
VISCERAL HUMANA EM DOIS CENTROS URBANOS MAIS POPULOSOS DO
ESTADO DO TOCANTINS, BRASIL**

NICOLY AGUIAR

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho

Dissertação de mestrado ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Ambientais e Saúde, da Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde.

Goiânia-Goiás

2015

Dados Internacionais de Catalogação da Publicação (CIP)
(Sistema de Bibliotecas PUC Goiás)

A282i Aguiar, Nicolý.
Incidência e fatores ambientais associados à leishmaniose visceral humana em dois centros urbanos mais populosos do estado do Tocantins, Brasil [manuscrito] / Nicolý Aguiar – Goiânia, 2015.

51 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Ambientais e Saúde.

“Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho”.

Bibliografia.

1. Leishmaniose visceral. 2. Epidemiologia. I. Título.

CDU 575.1(043)



DISSERTAÇÃO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE
DEFENDIDA EM 28 DE AGOSTO DE 2015 E CONSIDERADA

Aprovada PELA BANCA EXAMINADORA:

1)

Rodrigues
Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho / PUC Goiás (Presidente)

2)

Marcos Gontijo da Silva
Prof. Dr. Marcos Gontijo da Silva / UNIRG (Membro Externo)

3)

Melo Rodrigues
Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues / PUC Goiás (Membro)

4)

Saddi
Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi / PUC Goiás (Suplente)

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha filha Nathália Aguiar Miranda, a meu esposo Josivaldo Miranda e aos meus pais, Vicente de Aguiar Gomes e Suelly de Fátima Ferreira Aguiar Gomes pela compreensão durante a construção desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus e ao Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho, orientador desta dissertação, pelo seu empenho e competência durante a elaboração deste estudo.

Ao estatístico Ricardo da Costa Lima, pela competência, sugestões, discussões e empenho.

Aos professores e funcionários do Mestrado de Ciências Ambientais e Saúde que muito contribuíram para minha formação científica.

Aos funcionários da Secretaria Estadual de Saúde do Tocantins pela atenção e disponibilidade quanto aos dados da pesquisa.

Aos membros da banca examinadora Profa. Dra. Flavia Melo Rodrigues e Prof. Dr. Marcos Gontijo da Silva que contribuíram com críticas e sugestões, enriquecendo ainda mais este trabalho.

RESUMO

AGUIAR, N. **Incidência e fatores ambientais associados à leishmaniose visceral humana em dois centros urbanos mais populosos do estado do Tocantins, Brasil.** 65 p. Dissertação – Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia- Goiás.2015.

A leishmaniose Visceral (LV) é considerada uma doença negligenciada e tem se expandido e urbanizado. Os objetivos deste estudo foram: Descrever as características demográficas da Leishmaniose visceral; Avaliar o coeficiente de incidência; Descrever o coeficiente de mortalidade e letalidade e correlacionar temperatura anual média e pluviosidade anual média com o coeficiente de incidência. Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, retrospectivo, ecológico com a utilização de dados secundários referentes ao período de 2007 a 2012 desenvolvido no dois centros urbanos mais populosos do Estado do Tocantins, obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação e Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins. As médias de temperatura em graus Celsius e de precipitação pluviométrica em milímetros foram fornecidas pelo Instituto Nacional de Meteorologia. Foi adotado como critério de inclusão municípios com população acima de 100.000 habitantes, neste caso, Palmas e Araguaína. Foram analisados 358 notificações de casos confirmados de LV em maiores de 15 anos de idade. A maior incidência da doença ocorreu entre pessoas do sexo masculino (70,7%), residentes na zona urbana (99,03%), sendo a raça parda a mais acometida (85,5%). A faixa etária com maior incidência foi entre vinte a trinta e quatro anos (40,2%). Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre as variáveis estudadas. O Critério diagnóstico mais usado foi o Laboratorial (98,3%). O maior coeficiente de incidência ocorreu em 2008, seguido de uma tendência significativa de diminuição dos casos ($p < 0,001$). Os maiores coeficientes de mortalidade e letalidade ocorreram nos anos de 2008 e 2010. A evolução clínica para a cura ocorreu na maioria dos pacientes (90,2%). O percentual de coinfectados com o HIV observados nesse estudo foi de 4,5%. A condição climática não influenciou na epidemiologia da doença. Conclui-se que a LV é uma doença com características urbana, endêmica, com predileção pelo sexo masculino e com registros de pessoas que encontram-se numa faixa etária economicamente ativa e com alto coeficiente de incidência, quando comparado a outros estudos. A associação não foi significativa entre a precipitação pluviométrica média e o coeficiente de incidência, assim como entre temperatura e o coeficiente de incidência.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral; Epidemiologia; Incidência; Mortalidade; Letalidade.

ABSTRACT

AGUIAR, N. **Incidence and environmental factors associated with human visceral leishmaniasis in the two most populous urban centers in the state of Tocantins, Brazil.** 65 p. Dissertation -Pontifical Catholic University of Goiás. Goiânia - Goiás.2015.

Visceral leishmaniasis (VL) is considered a neglected disease and has expanded and urbanized. The objectives of this study were to describe the demographic characteristics of visceral leishmaniasis; Assess the incidence rate; Describe the mortality rate and mortality and correlate average annual temperature and mean annual rainfall with the incidence rate. It is a descriptive, retrospective, ecological epidemiological study of the use of secondary data for the period 2007-2012 developed in the two most populous urban centers in the State of Tocantins, obtained from the Information Resulting System Notification and Secretary of State Tocantins Health. The average temperature in degrees Celsius and rainfall in millimeters were provided by the National Institute of Meteorology. It was adopted as a criterion for inclusion municipalities with a population in excess of 100,000 in this case Palmas and Araguaína. 358 reports of confirmed cases of VL in those over 15 years of age were analyzed. The highest incidence of the disease occurred among people of Masculine sex (70.7 %), residing in urban areas (99.03%), and the brown race the most affected (85.5%). The age group with the highest incidence was between twenty to thirty-four years (40.2%). There was a significant difference ($p < 0.05$) between variables. The most widely used diagnostic criterion was the Lab (98.3%). The highest incidence rate occurred in 2008, followed by a significant downward trend in cases ($p < 0.001$). The greatest mortality and lethality coefficients occurred in 2008 and 2010. The clinical course for healing occurred in most patients (90.2%). The percentage of co-infected with HIV observed in this study was 4.5%. The weather conditions did not influence the epidemiology of the disease. It is concluded that LV is a disease with urban characteristics, endemic, with a predominance of males and records of people who are in an economically active age group with high incidence rate, when compared to other studies. The association was not significant between the average rainfall and the incidence rate, as well as between temperature and the incidence rate.

Key-words: Visceral Leishmaniasis; Epidemiology; Incidence; Mortality; Lethality.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| DEDICATÓRIA | iv |
| AGRADECIMENTOS | v |
| RESUMO..... | vi |
| ABSTRACT | vii |
| LISTA DE FIGURAS | x |
| LISTA DE TABELAS | xi |
| LISTA DE SIGLAS..... | xii |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 3 |
| 2.1 ETIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL..... | 3 |
| 2.2 TRANSMISSÃO | 5 |
| 2.3 RESERVATÓRIO | 6 |
| 2.4 VETOR | 6 |
| 2.5 CICLO BIOLÓGICO..... | 9 |
| 2.6 INFLUÊNCIA DO AMBIENTE..... | 10 |
| 2.7 ASPECTOS CLÍNICOS E ALTERAÇÕES: FISIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICO..... | 11 |
| 2.8 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO..... | 12 |
| 2.9 EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL | 14 |
| 2.9.1 A incidência e distribuição da LV mundial e da América Latina..... | 14 |
| 2.9.2 Panorama Brasileiro da LV..... | 17 |
| 2.9.3 Panorama da LV no Tocantins | 18 |
| 2.10 COINFECÇÃO LEISHMANIA-HIV | 19 |
| 3 OBJETIVOS..... | 22 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL..... | 22 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 22 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS | 23 |
| 4.1 DESENHO DO ESTUDO | 23 |
| 4.2. ÁREA DE ESTUDO | 24 |
| 4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO | 24 |
| 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 24 |
| 4.5 COLETA DE DADOS | 25 |

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| 4.6 ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA..... | 25 |
| 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 26 |
| 4.8 ASPECTOS ÉTICOS | 26 |
| 5 RESULTADOS..... | 28 |
| 6 DISCUSSÃO | 34 |
| 7 CONCLUSÃO | 38 |
| 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 39 |
| REFERÊNCIAS..... | 40 |
| ANEXO | 51 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|--------------------|--|----|
| Figura 1A - | Formas promastigota da <i>Leishmania</i> | 04 |
| Figura 1B - | Forma amastigota da <i>Leishmania</i> | 04 |
| Figura 2 - | Vetor (<i>L. longipalpis</i> ou mosquito – palha): Agente transmissor da LV..... | 07 |
| Figura 3 - | Ciclo de vida da <i>Leishmania</i> spp. | 10 |
| Figura 4 - | Principais áreas endêmicas de Leishmaniose visceral humana no mundo..... | 15 |
| Figura 5 - | Mapa do Estado do Tocantins, focando a unidade de análise, Araguaína e Palmas, Tocantins, 2012..... | 23 |
| Figura 6 - | Coeficiente da Incidência Média Mensal de LV nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, 2007 a 2012, Brasil..... | 30 |
| Figura 7 - | Distribuição temporal dos casos de LV em relação ao coeficiente de incidência e a pluviosidade média nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, 2007 a 2012..... | 32 |
| Figura 8 - | Distribuição temporal dos casos de LV em relação ao coeficiente de incidência e a temperatura média mensal, nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, Brasil, 2007 a 2012..... | 32 |
| Figura 9 - | Correlação entre pluviosidade média, coeficiente de incidência L V, nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, Brasil, 2007 e 2012..... | 33 |
| Figura 10 - | Correlação entre temperatura média, coeficiente de incidência L V, nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, Brasil, 2007 e 2012..... | 33 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Dados demográficos de casos confirmados de Leishmaniose Visceral Humana com pessoas com mais de 15 anos, nos dois centros urbanos mais populosos do Estado do Tocantins no período de 2007-2012..... | 28 |
| Tabela 2 - Distribuição anual dos coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade média por Leishmaniose Visceral nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, Brasil, 2007 e 2012..... | 29 |
| Tabela 3 - Desfecho clínico dos casos de LV nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, Brasil. 2007 a 2012..... | 30 |
| Tabela 4 - Critério de confirmação dos casos de LV, nos centros urbanos mais populosos, Tocantins, 2007 a 2012..... | 31 |
| Tabela 5 - Número de casos de LVA com Co-infecção HIV, nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, 2007 a 2012..... | 31 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|-----------|--|
| AIDS | <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) |
| CCZ | Centro de Controle de Zoonoses |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| ELISA | <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> (Linked ensaio imunoenzimático) |
| HIV | <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus Da Imunodeficiência Humana) |
| INMET | Instituto Nacional de Meteorologia |
| LV | Leishmaniose visceral |
| LVA | Leishmaniose visceral americana |
| MS | Ministério da Saúde |
| PUC-GOIÁS | Pontifícia Universidade Católica de Goiás |
| RIFI | Reação de Imunofluorescência Indireta |
| SESAU/TO | Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins |
| SINAN | Sistema de Informação de Agravos de Notificação |
| WHO | <i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde) |

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose crônica, causada por um protozoário intracelular do gênero *Leishmania*, cuja transmissão ocorre pela picada de um vetor flebotomíneo (CORTES et al., 2012) e na ausência de tratamento, resulta em casos fatais (DANTAS-TORRES, 2006). Os canídeos são considerados como principais reservatórios dessa enfermidade, que na forma humana é também conhecida como Kala-azar (no Velho Mundo) ou calazar (no Novo Mundo). Kala-azar é uma palavra de origem Hindi, que significa doença fatal ou doença negra (Kal significa fatal, Kala significa negra, e azar significa doença) (ZIJLSTRA; EL-HASSAN, 2001).

A LV é uma enfermidade de grande importância para saúde pública, pois é responsável anualmente por 59.000 óbitos no mundo (DA SILVA et al., 2010), resultante de aproximadamente 500.000 casos da doença, partindo de um valor estimado de 12 milhões de pessoas infectadas por ano (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS, 2012). Dessa forma, dentre os 42.067 registros de doentes nos últimos doze anos, no Brasil, ocorreram 2.704 óbitos, resultando em uma incidência média de 1,92 casos por 100.000 habitantes durante esse período (BRASIL, 2012a, 2012b, 2012c, 2012d).

Segundo Montalvo et al. (2012), 90% dos casos de LV ocorrem em países onde existe grande parte da população em situação de pobreza (Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil). Mas, não só o fator financeiro é um obstáculo para o controle dessa doença, mas também as mudanças no comportamento humano, como a expansão urbana e o convívio com áreas de mata, contribuem com o aumento do número de casos da doença (CALVOPINA et al., 2004).

A elevação global dos casos de leishmaniose observados nas zonas endêmicas nos últimos anos é resultado de muitas falhas. Estão relacionadas ao controle inadequado dos vetores e reservatórios, ao aumento do número de casos da doença em pacientes imunodeprimidos (ex.: pessoas com AIDS), ao aumento da resistência do agente ao tratamento e ao impacto causado pelas alterações climáticas globais, que refletem positivamente no incremento da transmissão de diversas outras doenças vetoriais (MONTALVO et al., 2012).

A Leishmaniose Visceral (LV) é considerada um sério problema de saúde pública no Estado do Tocantins. A doença está concentrada basicamente na região central e na região norte, seguindo a malha viária da BR- 153. As áreas comprometidas pelo agravo apresentam características ambientais e socioeconômicas favoráveis à proliferação do vetor *Lutzomyia longipalpis* e à infecção pelo parasita *Leishmania* (L.) *chagasi* (BRASIL, 2011a).

No Tocantins foram registrados 428 casos de Leishmaniose Visceral em 2009, correspondendo ao terceiro estado com maior registro de casos no país. O coeficiente de incidência foi de 33,1 casos por 100.000 habitantes, sendo o maior do país. A letalidade foi de 2,1% e o percentual de cura clínica de 86,2%. Foram confirmados laboratorialmente 92,3% dos casos. Destaca-se que 36,9% dos casos do Estado correspondem ao município de Araguaína, seguido de Palmas com 9,6% e Araguatins com 9,1% (BRASIL, 2011a).

Considerando a magnitude e gravidade da doença, e que atualmente verifica-se uma tendência para a diminuição do número de casos em crianças e o aumento da infecção em adultos, principalmente devido à associação com o HIV (NUNO MARQUES et al., 2007; SOARES et al., 2008; SOUSA-GOMES et al., 2011), foi elaborado este estudo cujo objetivo foi avaliar as características epidemiológicas da Leishmaniose Visceral Humana em maiores de 15 anos nos dois centros urbanos mais populosos do Estado do Tocantins no período de 2007 a 2012.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ETIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL

Não existe apenas uma espécie de *Leishmania* responsável por causar LV. Os parasitos têm ampla distribuição e pertencem ao complexo *Leishmania donovani*, que inclui as espécies *Leishmania donovani* (encontrada no subcontinente indiano, Ásia e África), *Leishmania infantum* (no Mediterrâneo) e *Leishmania chagasi* (na América do Sul) (DANTAS-TORRES, 2006).

Cada espécie citada acima tem cadeia epidemiológica com características próprias que influenciam a expressão clínica do calazar em humanos. O calazar africano, causado por *L. donovani* afeta jovens e adultos na região oriental da África, onde ratos são reservatórios do parasito. Encontram-se neste local, países como Quênia, Sudão, Uganda e Etiópia, onde foram descritos comportamentos antroponóticos, assim como ocorre no subcontinente indiano. *L. infantum* e *L. chagasi* são causadores respectivamente do calazar Infantil (no Mediterrâneo) e da leishmaniose visceral americana (na América do Sul e Central). Eles afetam principalmente crianças com até cinco anos de idade na Europa, ou até dez anos de idade nas Américas, e estes dois têm o cão como principal reservatório do parasito (DEREURE et al., 2000; BRASIL, 2006b; DANTAS-TORRES, 2006; COSTA, 2011).

No Brasil, a LV é causada por um protozoário da família tripanosomatídeo, gênero *Leishmania*, espécie *Leishmania chagasi*. (BRASIL, 2009a).

Alguns autores consideram que a *Leishmania (leishmania) chagasi* é semelhante à *Leishmania (leishmania) infantum* e, por isso, portanto, *chagasi* seria sinônimo de *infantum*, porém, outros estudiosos do assunto entendem que devido às suas características bioquímicas serem diferentes, preferem ainda, manter o nome *chagasi*, fazendo com que ainda existam divergências sobre o uso do nome específico *chagasi* para o agente etiológico da LV (BRASIL, 2009a; ROMERO, 2010).

A *Leishmania chagasi* é um parasita intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, possui forma flagelada ou promastigota encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e outra aflagelada ou amastigota, encontrada nos tecidos vertebrados que se multiplica em órgãos como: baço, fígado e medula óssea (MISSAWA; LIMA, 2006).

No tubo digestivo do vetor, as leishmanias transforma-se em formas flageladas (Fig. 1A) que sofrem uma série de transformações e evoluem para forma flagelar metacíclica. No hospedeiro vertebrado, as leishmanias assumem as formas de amastigotas (Fig 1B) e são parasitas intracelulares obrigatórios (MARZOCHI et al., 2008).

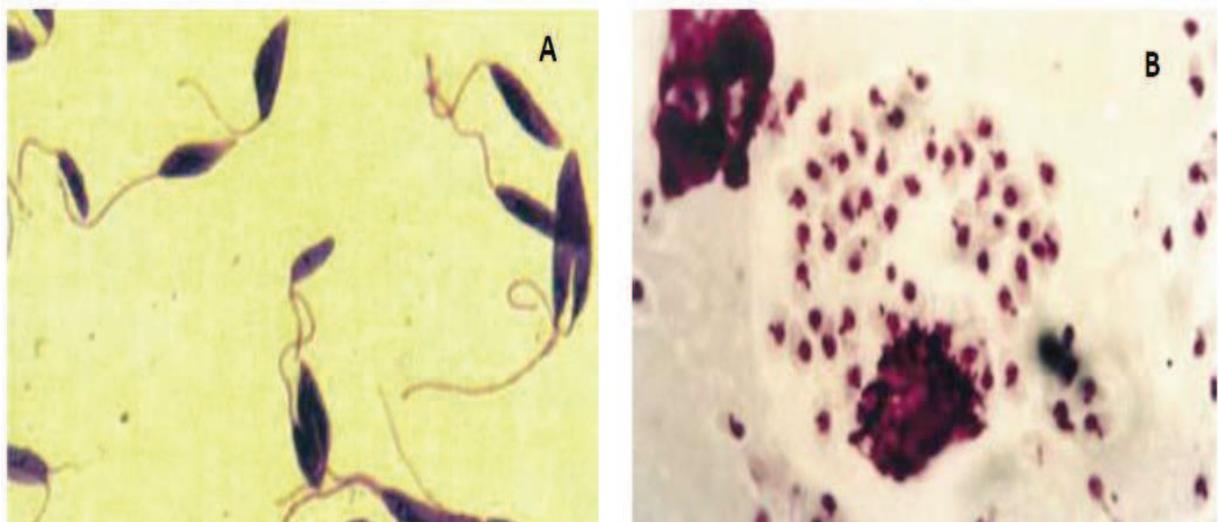


Figura 1: Formas dos parasitas *Leishmania* sp. Responsáveis pela transmissão da Leishmaniose. **1A.** Formas promastigotas flageladas. **1B.** Formas amastigotas não flageladas
Fonte: SIQUEIRA, 2010

As leishmanioses são zoonoses que acometem milhões de pessoas em todo o mundo em vários continentes. A Leishmaniose Visceral (LV) ou Calazar é uma doença crônica, que afeta o homem além de outros animais, é a forma mais grave das leishmanioses, potencialmente fatal para o homem, cuja letalidade pode alcançar 100% quando não é instituído o tratamento adequado. É causada por protozoários intracelular espécies do gênero *Leishmania*, pertencentes ao complexo *Leishmania (leishmania) donovani* e é transmitida mais comumente por insetos conhecidos genericamente como flebotomíneos (DINIZ et al., 2009; SCANDAR et al., 2011).

A LV é uma doença de notificação compulsória e de acordo com os dados do Ministério da Saúde é mais frequente em crianças menores de 10 anos (54,4%).

Estima-se que crianças menores de 10 anos o risco de contrair LV aumenta em 109,77 vezes quando comparadas com indivíduo acima desta idade (BRASIL, 2009b). A razão da maior susceptibilidade das crianças é explicada pelo estado de relativa imaturidade imunológica celular agravada pela desnutrição, bastante comum em área endêmica, maior contato com animais domésticos além de maior exposição ao vetor no peridomicílio (GONTIJO; MELO, 2004; BORGES et al., 2008).

2.2 TRANSMISSÃO

O mecanismo de transmissão da leishmaniose envolve complexas interações entre o parasito, os vetores, os hospedeiros vertebrados e os diferentes ecótopos (DANTAS-TORRES et al., 2012).

No Brasil, duas espécies até o momento estão relacionadas com a transmissão da doença, *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*, sendo o *L. longipalpis* a principal espécie transmissora da *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi*. São insetos denominados flebotomíneos, conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquiras, birigui, entre outros. A distribuição geográfica de *L. longipalpis* é ampla e parece estar em expansão. Essa espécie é encontrada em todo território nacional, sendo que, na região Sul, o primeiro registro ocorreu em dezembro de 2008. A *L. longipalpis* adapta-se facilmente ao peridomicílio e a variadas temperaturas, podendo ser encontrada também no interior dos domicílios e nos abrigos de animais domésticos. Há indício de que o período de maior transmissão da LV ocorra durante e logo após a estação chuvosa, quando há aumento da densidade populacional do inseto. O inseto tem hábitos vespertinos e noturnos, no período matutino ficam em repouso em lugares sombreados e úmidos protegidos do vento e de predadores naturais, no intradomicílio e no peridomicílio, são encontrados próximos a fruteiras e lixo doméstico. (BARATA et al., 2005; LAINSON; RANGEL, 2005; MAIA-ELKHOURY, 2007).

Contudo, outros modos de transmissão ainda podem ser incluídos, via transplacentária, transplante de órgãos e transfusão sanguínea, ressaltando que o modo de transmissão por transfusão sanguínea ainda não possui comprovação científica consistente no Brasil (MORAES, 2013).

2.3 RESERVATÓRIO

Os mamíferos portadores da leishmaniose são geralmente animais silvestres como preguiça, tamanduá, roedores, raposas e outros, sendo que grande parte das lesões nestes não é aparente. No Brasil, os mais importantes reservatórios animais são o cão e a raposa (SILVA, 2007).

O cão doméstico (*Canis familiaris*) desempenha grande importância na epidemiologia da Leishmaniose Visceral em áreas endêmicas, pois é o único reservatório doméstico da doença. Essa importância advém da Leishmaniose Visceral ser mais prevalente na população canina que na humana, e dos casos humanos normalmente serem precedidos por casos caninos (BRASIL, 2006b). Em várias regiões do Nordeste, durante surtos epidêmicos, o número absoluto de casos humanos superou sempre o de animais infectados. Entretanto, no decurso de uma epidemia, as condições de transmissão podem fazer com que prevaleça ora a zoonose, ora a antropozoonose (REY, 2002).

No ambiente silvestre, os reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*), sendo que esses atuam como parasito na manutenção de um ciclo silvestre (BARATA et al., 2005; BRASIL, 2009a). Existem também relatos indicando roedores como reservatórios da Leishmaniose em áreas rurais e periurbanas (SILVA, 2007).

2.4 VETOR

Os vetores da LV são insetos holometabólicos, denominados flebotomíneos, pertencentes à subfamília Phlebotominae, dos gêneros *Phlebotomus* spp. e *Lutzomyia* spp. (MAIA-ELKHOURY, 2008; NASCIMENTO et al., 2013). Cerca de 800 espécies de flebotomíneos são conhecidas em todo o mundo, e a região neotropical abriga 60% dessas espécies (RABÊLO, 2001).

Os flebotomíneos são de grande importância médica, uma vez que são vetores de arbovírus, bartonellas e exclusivamente as Leishmania, ocasionando

respectivamente as arboviroses, bartoneloese e principalmente as *Leishmanioses*. (NASCIMENTO, 2006).

O flebotomíneo *L. longipalpis* é o vetor do protozoário que causam a infecção no Brasil. Embora esses vetores se alimentem em distintos animais, os animais silvestres errantes (raposas) e cães domésticos são os reservatórios mais importantes do parasito (Figura 2) (BARATA et al., 2005; SOUZA et al., 2008).



Figura 2. *Lutzomyia longipalpis*.
Fonte: VALE, 2008

O vetor *L. longipalpis* se desenvolve na sua fase larval em solo úmido, rico em matéria orgânica e está adaptado às condições peridomésticas. O mosquito explora o acúmulo de matéria orgânica gerada por animais domésticos e as más condições sanitárias dos locais com baixa incidência luminosa que é o adequado para o seu desenvolvimento na fase larvar. Na fase adulta, os flebotomíneos abrigam-se nos mesmos locais do criadouro. Ambos os sexos se alimentam da seiva das plantas como fonte de carboidratos e energia, sendo somente as fêmeas hematófagas obrigatórias (FELIPE et al., 2011; NASCIMENTO et al., 2013). Em geral são de pequeno porte, medindo de dois a três milímetros, as pernas são compridas e recoberta de escamas curtas e largas, com algumas cerdas finas (OLIVEIRA et al., 2008). A forma adulta destes dípteros vivem entorno de 15 à 27

dias em laboratório (NASCIMENTO, 2006). Habitam florestas primárias, secundárias e rochas calcárias preferencialmente, porém com a ação antrópica do homem a estes ambientes, as espécies vêm se adaptando a ambientes urbanos, fatores que contribuem para a transmissão das leishmanias (DIAS et al., 2007).

Os flebotomíneos machos são exclusivamente fitófagos, ou seja, se alimentam de soluções açucaradas, como néctar e seiva de plantas, porém as fêmeas além de fitófagos, também são hematófagas uma vez que elas necessitam de sangue que são fontes de proteínas essenciais para maturação de seus ovócitos (FONTELES, 2009). Esta característica favorece a transmissão de patógenos. Após as fêmeas se alimentarem de sangue elas procuram lugares mais altos para se repousarem, devido ao fato de se tornarem muito pesadas e a locomoção ser dificultada, sendo geralmente encontrados em paredes e tetos das casas, locais que oferecem maior proteção (BRASIL, 2005).

A cópula ocorre quando a fêmea está em repouso, porém pode ser realizada também durante o voo, que acontece, geralmente, após a alimentação da fêmea e um único repasto sanguíneo é suficiente para o amadurecimento dos ovários. A ovoposição ocorre com maior frequência ao final de períodos chuvosos, época mais favorável para o desenvolvimento do embrião (FONTELES, 2009).

Em cada postura a fêmea deposita cerca de 40 a 70 ovos, os quais são depositados no solo em lugares úmidos, sombrios e com matéria orgânica em abundância, são aderidos uns aos outros por uma substância viscosa que é expelida durante a postura (DIAS et al., 2007).

Os flebotomíneos são caracterizados pelo holometabolismo, ou seja, seu ciclo de vida é dividido em quatro fases : ovo, larva, pupa e adulto (FONTELES, 2009).

Após a eclosão dos ovos as larvas se alimentam de matéria orgânica em decomposição até atingirem a fase de pupa. As pupas ficam no interior da exúvia larval, neste período elas se tornam imóveis e não se alimentam. Ao fim deste tempo se transformam em adultos. O adulto assume as atividades normais de um flebotomo, voando, copulando e no caso das fêmeas exercendo a hematofagia (FONTELES, 2009).

As matas úmidas, margens de rios e locais com matéria orgânica (terrenos baldios com depósito de lixo), são os locais onde o inseto coloca seus ovos (PUPPI et al., 2008).

2.5 CICLO BIOLÓGICO

A leishmaniose é uma enfermidade metaxênica, onde o agente passa por transformações no organismo do vetor, neste caso o flebotomíneo (DANTAS-TORRES, 2006). O ciclo tem início com a inoculação de formas promastigota metacíclico no hospedeiro durante o repasto sanguíneo (COUTINHO et al., 2005; MONTALVO et al., 2012).

Ao atingirem a circulação sanguínea, as formas promastigotas de leishmania utilizam de mecanismos próprios para sobreviver à lise celular, que será ativada pelo sistema complemento. Devido a este mecanismo protetor, a leishmania sobrevive ao ataque do hospedeiro e ainda consegue invadir macrófagos através da manipulação de receptores celulares (CAMPOS-PONCE et al., 2005).

A invasão de macrófagos é uma estratégia essencial para a sobrevivência da Leishmania. Dentro deles, o parasito está protegido contra a resposta imune do hospedeiro e ao mesmo tempo, está exposto à ação do pH ácido e enzimas hidrolíticas dos fagolisossomas além de outros fatores microbicidas que protegem o agente de um ataque bacteriano e possibilita sua multiplicação (CAMPOS-PONCE et al., 2005; MONTALVO et al., 2012).

Um flebotomíneo não infectado adquire o parasito ao se alimentar do sangue de um mamífero infectado, através da ingestão de amastigotas livres ou intramacrofágicos no tecido subcutâneo (BASANO; CAMARGO, 2004; SILVA et al, 2008), As formas intracelulares são liberadas no trato digestivo do inseto, que se diferenciam para formas promastigotas procíclicas, multiplicando-se por divisão binária. Estas formas procíclicas diferenciam-se para formas infectivas metacíclicas e migram então para a probóscide do inseto, de onde poderão infectar um novo hospedeiro mamífero (SILVA, 2008) (Figura 3).

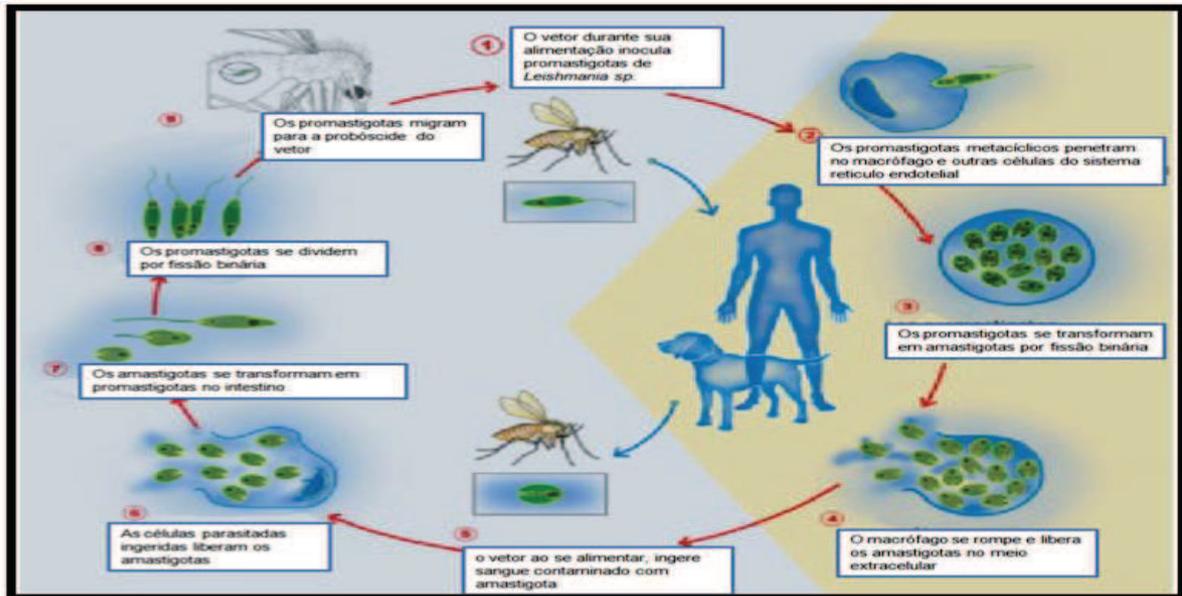


Figura 3. Ciclo de transmissão da leishmaniose.

Fonte: Adaptado de Montalvo et al. (2012).

2.6 INFLUÊNCIA DO AMBIENTE

A LV é uma doença emergente em diferentes áreas urbanas brasileiras. Transformações ambientais associadas a movimentos migratórios e ao processo de urbanização podem explicar, em parte, porque a LV, originalmente uma doença restrita às áreas rurais, passou a ocorrer de forma endêmica e epidêmica nas áreas urbanas de grandes cidades do nordeste brasileiro. O processo desordenado de ocupação urbana resultou em condições precárias de vida e destruição ambiental, fatores que também podem ter influenciado a emergência da doença no meio urbano (COSTA, 2012).

Além da urbanização, podemos destacar outras razões para expansão da LV: o desmatamento desordenado que propicia a invasão do *L. longipalpis* já bastante adaptado ao ambiente peridomiciliar, a grande população de cães domésticos nas áreas endêmicas susceptível à infecção pela *L. chagasi*, favorecendo a manutenção do ciclo da doença (MAIA-ELKHOURY et al., 2008). Assim como resto de galhada (madeira de lixo), pilhas de tijolo, resto de construção e presença de galinheiros muito próximos aos domicílios, são potenciais criadouros e

local de repouso do vetor, facilitando o seu contato com o homem e o cão aumentando a susceptibilidade de infecção pelo parasita (WHO, 2012).

Fatores climáticos podem ser determinantes na epidemiologia da LV. Assim, têm sido investigadas a associação entre temperatura, umidade do ar, precipitação pluviométrica e presença do flebotomíneo (OLIVEIRA et al., 2008 ; VIANA et al., 2011).

2.7 ASPECTOS CLÍNICOS E ALTERAÇÕES: FISIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICO

A Infecção pela *L. Infantum chagasi* caracteriza-se por um amplo espectro clínico cuja apresentação clínica pode variar de forma assintomática até o quadro clássico da parasitose (sintomático), evidenciado pela presença de febre, anemia, hepatoesplenomegalia, além de tosse seca, leucopenia e hipergamaglobulinemia. Outras manifestações clínicas podem se desenvolver com a progressão da doença, em especial a diarreia, icterícia, vômito e o edema periférico que dificultam o diagnóstico diferencial com outras doenças, retardando o diagnóstico precoce, podendo levar o paciente a morte na forma assintomática, pois o indivíduo não desenvolve os sintomas clássicos da doença e o diagnóstico é feito somente através da visualização do parasito na lâmina por meio de exames laboratoriais, na maioria das vezes o paciente apresenta cura clínica espontânea no período de 2 anos (OLIVEIRA et al., 2010; BRASIL, 2011b).

O primeiro sintoma da visceralização da LV é uma febre baixa e recorrente, frequentemente, com dois ou três picos diários que persistem com remissões durante todo o curso da infecção da doença. A febre é o sintoma mais notável devido a sua característica irregular ou remitente. A segunda manifestação, em importância, no desenvolvimento do quadro é a esplenomegalia, que costuma ser em maior escala que a hepatomegalia, a qual, por sua vez, também persiste nos achados clínicos. Há, ainda, na maioria dos casos, micropoliadenia, além de uma série de eventos que se iniciam à medida que os órgãos são acometidos, desencadeando alterações de ordem fisiológica e histopatológica, as quais se agravam com o decorrer da doença (NEVES et al., 2012).

De um modo geral, os principais órgãos acometidos pela LV são: baço, fígado, tecido hemocitopoético, pulmões e rins. Apesar de todas as modificações, a esplenomegalia é o achado mais importante e destacado no calazar. Têm-se, ainda, as alterações hepáticas, que levam a uma severa desproteinemia e, conseqüentemente, a baixos níveis de albumina sérica, que, quando associados aos fatores vasculares locais, podem levar à formação de edema nos membros inferiores. No tocante às alterações do tecido hemocitopoético, ocorre uma desregulação na sua função, levando a uma diminuição da produção celular, com reflexos no quadro hematológico. Dentre esses reflexos, uma das mais importantes e constantes alterações hematológicas é a anemia, que se deve, também, à destruição dos eritrócitos no baço. Ocorre, ainda, leucopenia, e as plaquetas também estão diminuídas (REY, 2011; NEVES et al, 2012). Quanto às alterações pulmonares, a principal representação é a tosse, que ocorre entre 72% e 81% dos pacientes. É decorrente, principalmente, da presença de material antigênico de *Leishmania* nos septos alveolares. Já nos rins, a principal manifestação evidente ocorre devido à presença de imunocomplexos circulantes, os quais podem levar a quadros de glomerulonefrite proliferativa e de nefrite intersticial (NEVES et al, 2012).

Em pacientes não tratados, a doença progride e pode atingir altos níveis de mortalidade, cerca de 90%. A doença crônica é marcada pelo progressivo emagrecimento e enfraquecimento geral, com aumento da suscetibilidade às infecções secundárias. A evolução pode ser rápida, levando o paciente à caquexia e à morte dentro de algumas semanas ou alguns meses, ou pode assumir caráter crônico. Embora as alterações provocadas pelo parasito possam, por si só, determinar a morte dos pacientes, frequentemente, ela é atribuída a infecções secundárias (OLIVEIRA et al., 2010).

2.8 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O exame padrão ouro para o diagnóstico da LV é a visualização da forma amastigota no esfregaço esplênico, de medula óssea ou na cultura. A aspiração esplênica deve ser evitada, pois poderá desencadear hemorragia potencialmente fatal em cerca de 1% dos indivíduos (SRIVASTAVA et al., 2011).

Entretanto existe uma gama de métodos sorológicos, com diferente sensibilidade e especificidade para diagnóstico de LV. O teste de Imunofluorescência Indireta (RIFI) apresenta 96% e 98% sensibilidade e especificidade respectivamente. São considerados positivos em títulos superiores a 1:80. O ensaio Imunoenzimático (ELISA) tem sensibilidade e especificidade 96% e 100% respectivamente dentre outros (SRIVASTAVA et al., 2011).

O Critério diagnóstico clínico - laboratorial para confirmação de casos de LV é realizado através da visualização do parasito na lâmina, desde que excluídos outros diagnósticos diferenciais. O Critério diagnóstico clínico – epidemiológico para confirmação de casos de LV é realizado para paciente de área com transmissão de LV, com suspeita clinica sem confirmação laboratorial (BRASIL, 2009).

Em relação ao tratamento, ele só deve ser instituído após confirmação da doença. As decisões terapêuticas em países endêmicos devem ser baseadas na relação de risco-benefício dos medicamentos, no cenário dos serviços de saúde, na avaliação dos medicamentos leishmanicidas e em algumas considerações do âmbito da saúde pública, como a prevenção de resistência medicamentosa (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Antes do início do tratamento, o paciente deve ser rigorosamente examinado em virtude dos efeitos colaterais do composto, principalmente sobre o aparelho cardiovascular, pois o medicamento pode gerar distúrbios de repolarização. Ainda que o tratamento instituído seja o adequado, a letalidade da doença pode alcançar 5% (WERNECK, 2010) ou mesmo 10% em alguns locais de acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (2010). O prognóstico torna-se ainda pior quando associado à presença de comorbidades. Em estudo realizado com pacientes diagnosticados com LV, no grupo que apresentava comorbidade, a letalidade chegou a 18,4% (MONREAL et al., 2010) .

As drogas utilizadas para o tratamento são potencialmente nefrotóxicas e hepatológica. A droga é de administração parenteral e possuem vários efeitos colaterais, que podem implicar no abandono do tratamento por alguns pacientes no curso do tratamento. As mais utilizadas são os antimoniais e a Anfotericina B (BRASIL, 2009b; WHO, 2012).

Os Antimoniais pentavalentes são medicamentos de primeira linha em muitas partes do mundo (taxa de cura superior a 90%), inclusive no Brasil, mas a resistência é uma grande preocupação em Bihar, Índia e Nepal (WHO, 2010). Este

tratamento é prolongado, apresenta toxicidade e no estado de Bihar, na Índia, apresentou até 60% de falha, sendo presumível a existência de resistência à droga (STAUCH et al., 2011; WHO, 2010).

A anfotericina B é droga de segunda escolha e a mais potente leishmanicida disponível comercialmente, atuando nas formas promastigotas e amastigotas, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. A experiência clínica acumulada com seu uso no tratamento da leishmaniose visceral vem aumentando ao longo dos últimos anos. Tem sido demonstrado que doses menores do medicamento podem ser utilizadas sem prejuízo da eficácia, com conseqüente diminuição de sua toxicidade. É a única opção no tratamento de gestantes e está indicada como segunda opção para os pacientes que tenham contra-indicações ou tenham apresentado toxicidade ou refratariedade relacionadas ao uso dos antimoniais pentavalentes (BRASIL, 2006a)

2.9 EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL

2.9.1 A incidência e distribuição da LV mundial e da América Latina

A LV constitui um problema de saúde pública em quatro continentes, afetando 88 países com 12 milhões de pessoas infectadas. É uma parasitose endêmica das Américas e prioridade para Organização Mundial da Saúde (OMS) e é considerada uma das seis mais importantes doenças infecciosas, por seu alto coeficiente de detecção e seu alto grau de produção de deformidades (ALMEIDA et al., 2010; WHO, 2012).

A LV encontra-se amplamente distribuída geograficamente no mundo, principalmente em regiões tropicais e subtropicais da Ásia, Oriente Médio, África Central e América do Sul, (MAIA-ELKHOURY, 2008; BRASIL, 2009) (Figura 4). Cerca de 350 milhões de pessoas vivem nessas áreas, sendo que o Brasil ao lado de Índia, Bangladesh, Nepal, Etiópia, Quênia e Sudão são os países mais afetados e contribuem com 90% dos casos de LV mundial (CDC, 2010).

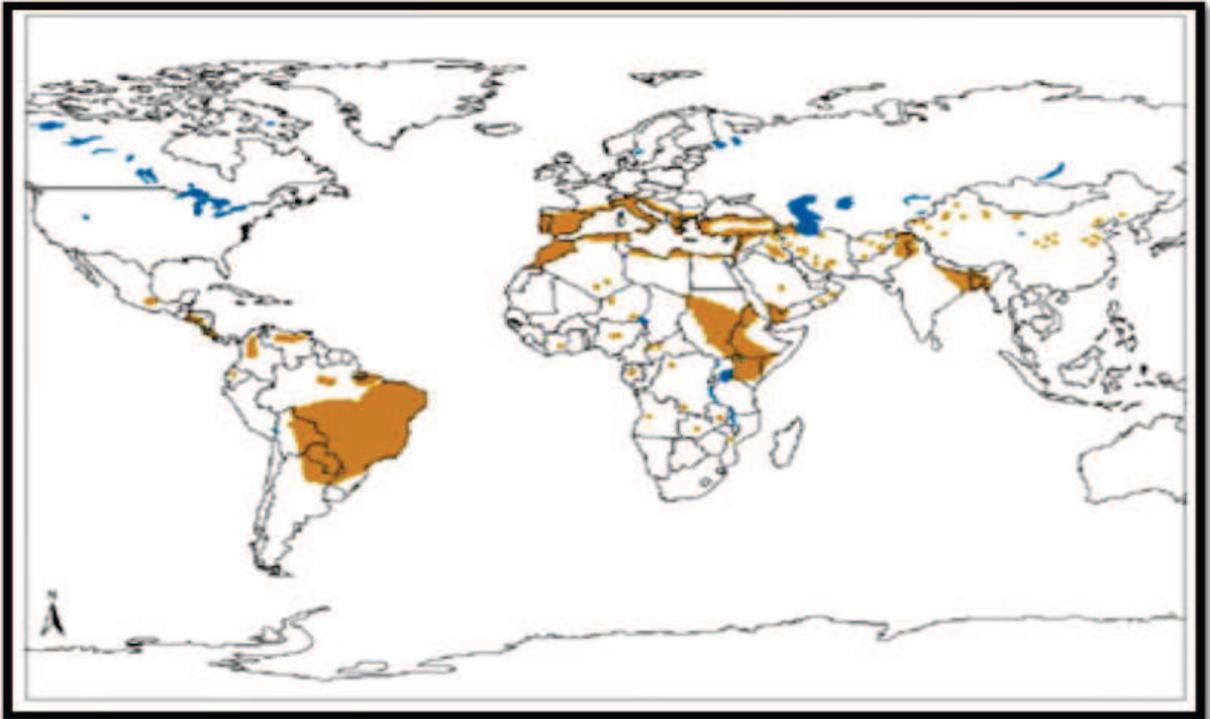


Figura 4. Mapa de distribuição mundial da leishmaniose visceral, mas que relaciona com a distribuição de leishmaniose visceral canina, por ser uma zoonose.

Fonte: Organização Mundial de Saúde (2012).

De forma global, a soroprevalência na região mediterrânea, assim como no Oriente Médio, oscila entre valores de 10 a 37% (MOHAMMADIHA et al., 2012). Em Portugal, um país onde a doença se disseminou principalmente nos últimos 20 anos, atingiu índice de soroprevalência acima de 20% em alguns locais (CORTES et al., 2012). Abrantes e Silveira (2009) observaram que as mudanças climáticas estão avançando para o norte nos atuais limites de distribuição do vetor na Europa, colaborando com o aumento de surtos.

A distribuição geográfica tem íntima relação com movimentos populacionais, disponibilidade de reservatórios, modificações ambientais (ABRANTES; SILVEIRA, 2009), baixa condição econômica (DANTAS-TORRES, 2006) e distribuição geográfica do vetor (COSTA, 2011). Estima-se sua incidência de cerca de 500.000 casos novos e 50.000 mortes a cada ano no mundo (BOTELHO; NATAL, 2009; WHO, 2012). Assim, é caracterizada por uma doença endêmica dada sua alta incidência e letalidade principalmente em indivíduos não tratados e crianças desnutridas (ALVES, 2009; BRASIL, 2009). O número de casos de LV tem aumentado em diversos países nos últimos anos, inclusive no Brasil (FURLAN, 2010).

A incidência da doença tem aumentado significativamente em várias regiões endêmicas, inclusive nas Américas, onde seu controle é prejudicado pela falta de compromisso político, lacunas no conhecimento científico, e a fragilidade dos sistemas de gestão de processos e de vigilância (ROMERO; BAELAERT DE 2010 e DANTAS-TORRES et al., 2012).

Em 2000, foi identificado o primeiro caso humano autóctone de LV em Assunção, no Paraguai, colocando em risco o sul do Brasil e o norte da Argentina. Até 2006, foram identificados 126 casos humanos, inúmeros casos caninos e confirmou-se a presença do vetor, *Lutzomyia longipalpis*, no Paraguai. Apesar de relatos prévios de casos autóctones de LV em algumas províncias argentinas, a doença não era considerada endêmica nesse país e também não haviam casos humanos descritos no sul do Brasil. No entanto, em maio de 2006, iniciou-se um surto de LV na Argentina, com a notificação do primeiro caso autóctone na cidade de Posadas, Misiones, em um menino de oito anos (SALOMÓN et al., 2008). Desde então, vários casos humanos foram notificados no norte da Argentina, nas províncias argentinas que fazem fronteira com o Brasil (Corrientes e Misiones), inclusive com a ocorrência de óbitos (BARRIO et al., 2012).

Atualmente, a doença é descrita desde o México até o norte da Argentina, atingindo ainda a Guatemala, Honduras, Nicarágua, Colômbia, Venezuela, Brasil e Paraguai (ALVAR et al., 2008).

De suscetibilidade universal, a LV pode acometer homens e mulheres em qualquer faixa etária independente da classe social e etnia. No entanto, observa-se que há predominância de casos em crianças menores de 10 anos (BRASIL, 2003; BRUSTOLONI, 2006; BOTELHO; NATAL, 2009; CARRANZA-TAMOYO, 2010; FURLAN, 2010), que pode ser relacionada à imaturidade imunológica desta faixa etária associada à desnutrição (BRASIL, 2003; BRUSTOLONI, 2006; BRASIL, 2006). Em algumas áreas endêmicas, também se observa uma tendência de modificação na distribuição dos casos por grupo etário, com ocorrência de altas taxas também no grupo de adultos jovens (OLIVEIRA, 2010).

Quanto ao sexo, evidencia-se que o maior número de casos ocorrem em indivíduos do sexo masculino na fase adulta (CARRANZA-TAMOYO, 2010; BRUSTOLONI, 2006; BOTELHO, 2009), assim como os óbitos por LV foram maiores em homens adultos (OLIVEIRA, 2010; BOTELHO, 2009; FURLAN, 2010).

2.9.2 Panorama Brasileiro da LV

Dados indicam que a disseminação da LV no Brasil, antes restrita às áreas rurais e pequenas cidades na região semiárido do país, ocorreu a partir de uma epidemia que atingiu a cidade Teresina no Estado do Piauí e depois a cidade de São Luís no Estado do Maranhão. Com isso, o parasito se disseminou por todo o território nacional, atingindo grandes cidades e, também, a capital da nação (COSTA, 2011).

O Brasil mesmo com grande parte dos casos de LV subnotificados é atualmente responsável por cerca de 90% dos casos da América Latina. Somente no ano de 2012 foram notificados 3.038 casos da doença em humanos, com uma incidência da ordem de 1,57 casos/100.000 habitantes e uma taxa de letalidade de 7,1%. Crianças com até nove anos de idade são as mais acometidas, compreendendo 41,9% dos casos humanos no país. Um fator preocupante é a ocorrência de coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), que já atinge 8,5% dos pacientes no Brasil. Além dos elevados índices de letalidade e mortalidade, a LVA vem apresentando grande expansão geográfica no território brasileiro. De acordo com o Ministério da Saúde, dos 27 estados brasileiros 21 já notificaram casos autóctones da enfermidade em humanos, principalmente nas regiões norte, sudeste e nordeste, com mais de 1.300 municípios apresentando casos da doença (BRASIL, 2012a).

Esta enfermidade, anteriormente considerada como doença de zona rural, vem demonstrando que ainda passa por várias alterações na sua cadeia epidemiológica. O êxodo rural em direção aos grandes centros urbanos foi indicado como elemento responsável pela urbanização da LV em regiões onde a doença não era diagnosticada (DANTAS-TORRES, 2006; SILVA et al., 2008).

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, nos últimos 20 anos (1992-2011) de notificação de LV em humanos, somaram-se 65.235 casos, sendo que 67,85% deles ocorreram na região nordeste, principalmente nos Estados de Maranhão, Piauí, Ceará e Bahia. Os valores anuais médio destes casos foram de 3.261,75 casos/ano, e a incidência média no mesmo período foi 1,89 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2012c).

No período de 2001 a 2010 foram registrados 33.315 casos de LV no país, com média anual de 3.332 casos confirmados. Nesse mesmo período, ocorreram 2.287 óbitos por LV, representado por uma letalidade de 6,9% (BRASIL, 2011c).

De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2012c) as áreas para vigilância e controle da LV estão classificadas segundo a média de casos de LV nos últimos três anos, em:

- Áreas sem transmissão: são aquelas que não apresentam casos humanos na média dos últimos três anos;
- Áreas com transmissão esporádica: são aquelas que apresentam média $< 2,4$ casos nos últimos três anos;
- Áreas com transmissão moderada: são aquelas que apresentam média $\geq 2,4$ e $< 4,4$ casos nos últimos três anos;
- Áreas com transmissão intensa: são aquelas que apresentam média $\geq 4,4$ casos nos últimos três anos.

2.9.3 Panorama da LV no Tocantins

No Brasil, entre 1990 e 2008, foram notificados 57.210 casos. A Região Norte concentra mais de 10% das notificações, sendo que o Estado do Tocantins teve um aumento do número de notificações, principalmente de 2007 a 2008, onde foram notificados 855 casos (BRASIL, 2009).

No estado do Tocantins ocorreram várias modificações eco-epidemiológicas desde a criação do estado em 1988. Existem alguns relatos de casos desde meados da década de 1980 quando ainda pertencia a Goiás (BORGES, 2004). Com a construção da capital do Estado, Palmas, o desmatamento foi inevitável para que a expansão da área urbana se consolidasse. A criação de animais em quintais (galinhas, cachorros e equinos principalmente); o intenso fluxo migratório, a invasão da floresta no perímetro urbano, aliados à constante presença de animais soltos nas ruas das cidades interioranas e à falta de estrutura básica e sanitária levou a uma urbanização do vetor e propagação da doença (CIMERMAN et. al., 2003; PARPATA, 2010).

No Estado do Tocantins, desde que foi criado, o número de casos de Leishmaniose Visceral vem crescendo de maneira muito intensa segundo Silva e Lima (2012). Em 2007, ocorreram 437 casos, com uma pequena queda em 2010, que apresentou 343 casos.

Na cidade de Araguaína-TO, de acordo com (PARPATA, 2010), o município vem obtendo, desde 2005, os maiores números de notificações do Tocantins, de acordo com dados do Sistema de Notificações de Agravos (SINANNET). Com 392 notificações de novos casos confirmados de leishmaniose visceral humana (LVH) em 2007 no Estado, 205 se encontraram em Araguaína que corresponde a 52% do total de casos, configurando uma área de transmissão intensa.

É importante mencionar que necessariamente não é a institucionalização de órgãos de vigilância e/ou de controle e combate que evitarão, minimizam ou venham a eliminar a expansão da LV já que, nos municípios com os maiores registros de casos constados, Araguaína e Palmas, estão equipadas com CCZ, e hospitais de referências em tratamentos da LV. Ambos apresentam as maiores concentrações populacionais do estado, Araguaína, com 150.484 e Palmas, com 228.332 habitantes respectivamente (IBGE, 2010).

2.10 COINFECÇÃO LEISHMANIA-HIV

A Leishmaniose visceral é a forma clínica das Leishmanioses mais associada ao HIV. A coinfeção LV-HIV tem sido considerada como doença emergente em várias regiões do mundo em função da superposição geográfica das duas infecções, como consequência da urbanização das leishmanioses e da ruralização da infecção por HIV. A coinfeção LV-HIV tem sido considerada na Europa como um problema de saúde pública onde a proporção de indivíduos com LV e infectados pelo HIV chega a 77%. Estima-se que 10% dos portadores de HIV apresentem infecção assintomática por *Leishmania* sp. e destes 2% a 9% dos co-infectados desenvolverão LV clinicamente manifesta. No Brasil, o primeiro caso de coinfeção Leishmania-HIV foi descrito em 1987, com aumento progressivo de casos nos anos seguintes. As regiões com maior percentual de casos de coinfeção

foram o Nordeste e o Sudeste, onde justamente predominam, respectivamente, os casos de LV e AIDS (SOUSA-GOMES et al., 2011).

Estima-se que mais de 30 milhões de pessoas espalhadas por todo o mundo estejam infectadas com o HIV e que, pelo menos, um terço desta população viva em áreas endêmicas para a LV. Desde a década de 1980, a LV é reconhecida como uma infecção oportunista associada a estados de imunossupressão, particularmente à infecção pelo HIV (ALVAR et al, 2008).

As recentes alterações nos perfis epidemiológicos da AIDS e da LV no Brasil apontam para maior exposição da população às duas infecções, caracterizada pela interiorização da infecção pelo HIV simultânea à urbanização da LV, bem como o aumento do número de casos na faixa etária de 20 a 49 anos e a letalidade de aproximadamente 23,0% nos maiores de 50 anos (SOUSA-GOMES et al., 2011).

A pandemia do HIV/AIDS tem modificado a história natural da LV. A infecção pelo HIV aumenta, de 100 a 2.320 vezes, o risco de desenvolvimento da LV em áreas de endemicidade, reduz a eficácia da resposta terapêutica e aumenta consideravelmente a probabilidade de recidivas. Ao mesmo tempo, a LV promove a progressão clínica da doença por HIV e o desenvolvimento da AIDS. Ambas as doenças são condições definidoras, pois exercem um efeito sinérgico negativo sobre a resposta imune celular (ALVAR et al, 2008).

O significado epidemiológico desta expansão simultânea reside no fato de que os pacientes com HIV/AIDS que vivem em áreas endêmicas de LV apresentam maior risco de manifestá-la e que a coinfeção LV-HIV acelera o curso clínico da infecção por HIV. Dessa forma, as Leishmanioses têm ganhado importância como infecção oportunística entre pacientes com infecção por HIV que vivem ou viveram em áreas consideradas endêmicas para essas parasitoses (SOARES et al, 2008).

Sabe-se que, via de regra, a LV atinge, preferencialmente, a população infantil (SILVA et al, 2008). Atualmente verifica-se uma tendência para a diminuição do número de casos em crianças e o aumento da infecção em adultos, principalmente devido à associação com o HIV (SOUSA-GOMES, 2011)

No estudo de Alvar et al., (2010) 78% dos pacientes coinfectados eram do sexo masculino, sendo que a média de idade foi de 38 anos (86% dos pacientes estavam no grupo de 20 a 49 anos de idade), e 53% e 29% dos casos foram relatados das Regiões Nordeste e Sudeste, respectivamente. Outro estudo que corrobora esses achados registrou a taxa de coinfeção em homens na ordem de

78% para o Brasil (SOUSA-GOMES, 2011). A inclusão, em 2000, de um campo para informação de infecção por HIV na Ficha de Notificação de Leishmaniose Visceral para o SINAN permitiu a identificação de 211 casos de coinfeção, no período de 2000 a setembro de 2004, com predomínio do grupo etário de 20 a 59 anos (72%) e do sexo masculino (69,2%) (OPAS, 2006).

O diagnóstico da coinfeção HIV tem implicações na abordagem da Leishmaniose em relação ao diagnóstico, à indicação terapêutica e ao monitoramento de efeitos adversos, à resposta terapêutica e à ocorrência de recidivas. Portanto, recomenda-se oferecer a sorologia para HIV para todos os pacientes com LV, independentemente da idade, conforme as recomendações do Ministério da Saúde. Ressalta-se a importância de obter o resultado da sorologia para HIV o mais rapidamente possível, para poder orientar a conduta clínica específica (BRASIL, 2009c).

Os pacientes coinfectados apresentam maior frequência de efeitos adversos ao tratamento com as drogas usualmente empregadas, sendo também mais comuns as falhas terapêuticas e as recidivas (CARRANZA-TAMAYO et al, 2009). Em pacientes que não recebem terapêutica antirretroviral, a sobrevida média em portadores de LV é de 4 a 12 meses, sendo observada recidiva em 90% dos pacientes em 12 meses. A letalidade durante o primeiro episódio de LV é de 19%. A terapêutica antirretroviral reduziu a incidência anual de LV na Espanha, de 4,8 casos/100 para 0,8 casos/100, mas 70% dos pacientes tratados ainda apresentam recidivas (OPAS, 2006).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as características epidemiológicas da Leishmaniose Visceral Humana nos dois maiores centros urbanos do Estado do Tocantins, Brasil, nos anos de 2007 a 2012.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características demográficas da Leishmaniose visceral nos dois centros urbanos mais populosos do Estado do Tocantins;
- Avaliar o coeficiente de incidência da Leishmaniose visceral nos dois centros urbanos mais populosos do Estado do Tocantins;
- Descrever o coeficiente de mortalidade e letalidade por Leishmaniose visceral nos dois centros urbanos mais populosos do Estado do Tocantins;
- Correlacionar temperatura anual média e pluviosidade anual média com o coeficiente de incidência da Leishmaniose visceral nos dois centros urbanos mais populosos do Estado do Tocantins.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, retrospectivo, ecológico com a utilização de dados secundários referentes ao período de 2007 a 2012 desenvolvido nos dois maiores centros urbanos do Estado do Tocantins (Figura 5).

A análise dos dados descritivos deste estudo considerou somente os casos confirmados.



Figura 5. Mapa do Estado do Tocantins, focando as unidades de análise, Araguaína e Palmas, Tocantins, Brasil.

Fonte: Brasil, 2010

4.2. ÁREA DE ESTUDO

O estudo foi realizado nos dois municípios mais populosos do Estado do Tocantins, situado na região Norte do Brasil. São eles: Araguaína e Palmas (Figura 1), com população total de 263.775 habitantes (BRASIL, 2010). O clima da área de estudo é tropical, com temperatura média mínima de 20°C e máxima de 32°C. As estações do ano estão distribuídas em dois períodos bem definidos; o período chuvoso que ocorre entre os meses de novembro a maio, e a estação seca que ocorre entre os meses de junho a outubro, com precipitação anual média de 167,3 milímetros (INMET, 2013).

O Tocantins faz limites com os Estados das regiões Nordeste, Centro-Oeste e do próprio Norte, e apresenta população de 1.373.551 habitantes distribuída entre 139 municípios de clima tropical semi-úmido (BRASIL, 2010).

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Maiores de 15 anos de idade, com residência nos municípios de Araguaína e Palmas, com diagnóstico confirmado para LV, perfazendo um total de 358 notificações.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os casos de 2007 a 2012 notificados e residentes nos municípios de Araguaína e Palmas maiores de 15 anos de idade com diagnóstico confirmado para LV.

4.5 COLETA DE DADOS

Os dados populacionais para os anos 2007 e 2010 foram obtidos do censo demográfico dos respectivos anos (IBGE, 2014). Os dados populacionais para os anos 2008, 2009, 2011 e 2012 foram obtidos pela Tecnologia da Informação a Serviço do SUS (DATASUS), que utilizam para os cálculos populacionais a estimativa da população residente no município com data de referência em 1º de julho dos respectivos anos (DATASUS, 2014).

Neste estudo, a sazonalidade foi considerada em dois períodos, o de chuva que compreende o período de outubro a abril e o da seca que compreende o período de maio a setembro. Foram consideradas as médias de temperatura em graus Celsius e de precipitação pluviométrica em milímetros que foram fornecidas pelo Instituto Nacional de Meteorologia (INMET, 2013).

As variáveis selecionadas para o estudo foram: sexo, escolaridade, raça, faixa etária, subdividida em: 15 - 19 anos, 20 - 34, 35 - 49, 50 - 64, 65 - 79, 80 e + e zona de residência urbana, rural e periurbana. Todas as variáveis elencadas foram extraídas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Secretaria de Saúde do Estado do Tocantins (SESAU).

O critério adotado para confirmação dos casos de Leishmaniose Visceral foram clínico/epidemiológico e laboratorial.

4.6 ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA

O coeficiente de incidência da LV foi calculado pelo número de casos diagnosticados de LV em maiores de 15 anos de idade divididos pela população exposta na mesma faixa etária x 100.000 habitantes.

$$\text{Coeficiente de Incidência} = \frac{\text{nº de casos novos de determinada doença em dado local e período}}{\text{População exposta}} \times 10^5$$

O coeficiente de mortalidade causada por LV foi calculado pelo número de óbitos por LV ocorridos em maiores de 15 anos de idade, dividido pelo total da população da faixa etária estimada x 100.000 habitantes.

$$\text{Coeficiente de Mortalidade} = \frac{\text{n.º de óbitos em determinada comunidade e ano}}{\text{População exposta}} \times 10^n$$

O coeficiente de Letalidade da LV foi calculado pelo número de óbitos por LV em maiores de 15 anos de idade, dividido pelo número de casos.

$$\text{Coeficiente de Letalidade} = \frac{\text{n.º de óbitos de determinada doença em dado local e período}}{\text{n.º de casos da doença no mesmo local e período}} \times 100$$

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste do qui-quadrado foi utilizado para a análise da distribuição das variáveis demográficas e da distribuição anual de indicadores epidemiológicos de LV. Para a análise dos dados, foram calculadas média, desvio padrão, intervalo de confiança e coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade. A correlação de Pearson foi utilizada para analisar a associação entre a pluviosidade média, temperatura média e coeficiente de incidência em relação aos casos confirmados, visando identificar um padrão de variação conjunta entre essas variáveis.

Para a entrada de dados, processamento e análise estatística foram utilizados o programa Tabwin versão 3.6, Bioestat 5.3 e o Microsoft Excel versão 2010. A partir daí foi tabulado as variáveis selecionadas para o estudo, utilizou-se ano da notificação na coluna e na linha as seguintes variáveis: sexo, faixa etária, escolaridade, raça/cor e zona de residência.

Após esta tabulação utilizou-se o Bioestat para realizar os testes estatísticos e o Microsoft Excel foi utilizado para confecção dos gráficos. Em relação aos fatores ambientais, clima e temperatura, foi utilizado apenas o Bioestat 5.3.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Os dados foram obtidos exclusivamente de fonte secundária, sem identificação dos casos, em conformidade com os requisitos constantes na

Resolução CNS n° 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde e toda a informação apresentada é de domínio público. Nenhuma variável permitiu a identificação dos participantes.

5 RESULTADOS

Tabela 1 – Dados demográficos de casos confirmados de Leishmaniose Visceral Humana em maiores de 15 anos nos dois centros urbanos mais populosos do Estado do Tocantins no período de 2007-2012.

| Variáveis | Categoria | N | % | p* |
|------------------------|----------------------------------|-----|-------|--------|
| Sexo | Feminino | 105 | 29,3% | 0,0001 |
| | Masculino | 253 | 70,7 | |
| Faixa Etária | Entre 15-19 anos | 55 | 15,4 | 0,0001 |
| | Entre 20-34 anos | 144 | 40,2 | |
| | Entre 35-49 anos | 92 | 25,7 | |
| | Entre 50-64 anos | 38 | 10,6 | |
| | Entre 65 - 79 anos | 24 | 6,7 | |
| | Mais de 80 anos | 5 | 1,4 | |
| Escolaridade | Ignorados | 43 | 12 | 0,0001 |
| | Analfabeto | 16 | 4,5 | |
| | 1ª a 4ª série incompleta do EF** | 49 | 13,7 | |
| | 4ª série completa do EF** | 36 | 10,1 | |
| | 5ª a 8ª série incompleta do EF** | 79 | 22,1 | |
| | Ensino fundamental completo | 25 | 7,0 | |
| | Ensino médio incompleto | 49 | 13,7 | |
| | Ensino médio completo | 46 | 12,8 | |
| | Educação superior incompleta | 4 | 1,1 | |
| | Educação superior completa | 6 | 1,7 | |
| Raça | Ignorados | 11 | 3,1 | 0,0001 |
| | Branca | 26 | 7,3 | |
| | Preta | 20 | 5,6 | |
| | Parda | 306 | 85,5 | |
| Zona Residência | Ignorados | 1 | 0,3 | 0,0001 |
| | Urbano | 348 | 97,2 | |
| | Rural | 8 | 2,2 | |
| | Periurbano | 1 | 0,3 | |

Fonte: SINAN/SESAU-TO

* Qui-quadrado. ** EF: Ensino Fundamental

Foram notificados 358 casos de LV, sendo que a maior incidência ocorreu em indivíduos do sexo masculino (70,7%) ($p= 0,0001$) que viviam na zona urbana (97,2%) ($p=0,0001$). O grupo de idades 20 a 34 anos (40,2%) ($p =0,0001$), foi o mais acometido. O grau de escolaridade desses indivíduos variou entre a 5ª e 8ª séries incompletas do ensino fundamental ($p= 0,0001$). A raça parda foi a mais acometida com (85,5%) ($p=0,0001$) (Tabela 1).

O coeficiente de incidência de L. visceral foi de 23/100.000 hab., enquanto que a distribuição desse coeficiente no período revelou que o maior coeficiente de incidência ocorreu em 2008 (41,3 casos/100.000 hab. >15 anos). Houve diferença significativa no coeficiente de incidência no período estudado ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Em 2008 e 2010 destacaram-se com os maiores coeficientes de mortalidade, (4,0 óbitos /100.000 >15 anos) e (1,8 óbitos/100.000 >15 anos), respectivamente. Em 2007 não teve ocorrência de óbito. O coeficiente de mortalidade diminuiu nos outros anos ($p= 0,001$) (Tabela 2).

O coeficiente de letalidade da série histórica foi de 5,6/100 sendo maior nos anos de 2008 e 2010 ($p = 0,0022$) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição anual dos coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade média por Leishmaniose Visceral nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, Brasil, 2007 e 2012.

| Ano | Coeficiente de Incidência/100.000 habitantes | Coeficiente de Mortalidade/100.000 habitantes | Coeficiente de Letalidade/100 habitantes |
|---------------|--|---|--|
| | $p < 0,001^*$ | $p = 0,001^*$ | $p = 0,0022^*$ |
| 2007 | 23,4 | 0,0 | 0 |
| 2008 | 41,3 | 4,0 | 9,6 |
| 2009 | 22,1 | 0,8 | 3,8 |
| 2010 | 14,8 | 1,8 | 12,2 |
| 2011 | 23,5 | 0,7 | 2,9 |
| 2012 | 14,7 | 0,7 | 4,5 |
| Média | 22,6 | 1,3 | 5,6 |
| Desvio Padrão | 9,7 | 1,4 | 4,5 |
| IC** 95% | 14,8 – 30,4 | 0,1 – 2,4 | 2,0 – 9,2 |

* Qui-quadrado a 5%. ** Intervalo de confiança.

Fonte: SESAU-TO/IBGE

O Coeficiente de Incidência Média Mensal revela que a L. Visceral ocorreu em todos os meses (Figura 6), com maiores incidências nos meses de fevereiro a junho.

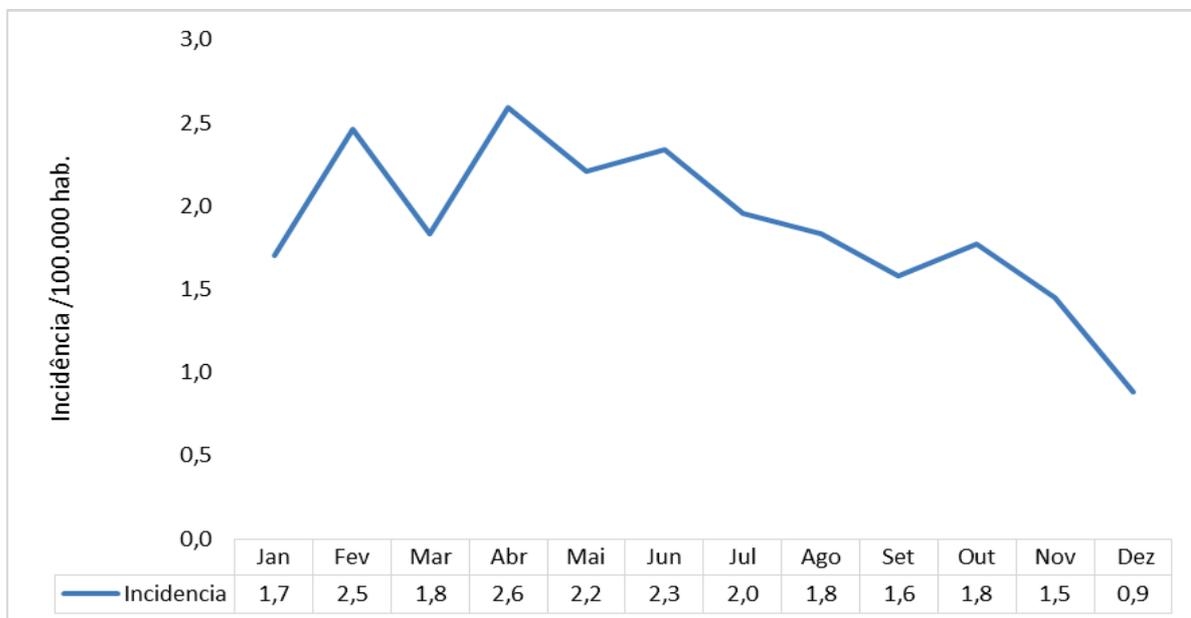


Figura 6. Coeficiente da Incidência Média Mensal de LV nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, 2007 a 2012, Brasil. Fonte: SESAU-TO/IBGE. CI= Coeficiente de Incidência/100.00 habitantes

A maioria dos pacientes 90,22% evolui para cura. A taxa de abandono e óbito foi de 0,6% e 5,6%, respectivamente. Óbitos por outras causas foi 1,7% e 1,7% foram transferidos. As causas ignoradas foram de 0,3% (Tabela 3).

Tabela 3. Desfecho clínico dos casos de LV nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, Brasil. 2007 a 2012

| Ano | Ignorados | | Cura | | Abandono | | Óbito LV | | Óbito por outra causa | | Transferência | | Total |
|--------------|-----------|------------|------------|-------------|----------|------------|-----------|------------|-----------------------|------------|---------------|------------|------------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| 2007 | 1 | 1,7 | 53 | 89,8 | 1 | 1,7 | 0 | 0 | 1 | 1,7 | 3 | 5,1 | 59 |
| 2008 | 0 | 0 | 82 | 87,2 | 0 | 0 | 9 | 9,6 | 2 | 2,1 | 1 | 1,1 | 94 |
| 2009 | 0 | 0 | 47 | 90,4 | 1 | 1,9 | 2 | 3,8 | 2 | 3,8 | 0 | 0 | 52 |
| 2010 | 0 | 0 | 34 | 82,9 | 0 | 0 | 5 | 12,2 | 0 | 0 | 2 | 4,9 | 41 |
| 2011 | 0 | 0 | 65 | 95,6 | 0 | 0 | 2 | 2,9 | 1 | 1,5 | 0 | 0 | 68 |
| 2012 | 0 | 0 | 42 | 95,5 | 0 | 0 | 2 | 4,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 44 |
| Total | 1 | 0,3 | 323 | 90,2 | 2 | 0,6 | 20 | 5,6 | 6 | 1,7 | 6 | 1,7 | 358 |

Fonte: SESAU-TO * LV: Leishmaniose Visceral

O critério laboratorial foi o mais usado para fazer o diagnóstico de Leishmaniose Visceral 352 (98,3%) (Tabela 4).

Tabela 4. Critério de confirmação dos casos de LV, nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, 2007 a 2012.

| Ano de Notificação | Laboratorial | | Clínico-epidemiológico | |
|--------------------|--------------|-------------|------------------------|------------|
| | N | % | N | % |
| 2007 | 58 | 98.3 | 1 | 1.7 |
| 2008 | 93 | 98.9 | 1 | 1.1 |
| 2009 | 51 | 98.1 | 1 | 1.9 |
| 2010 | 40 | 97.6 | 1 | 2.4 |
| 2011 | 67 | 98.5 | 1 | 1.5 |
| 2012 | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 |
| Total | 352 | 98.3 | 6 | 1.7 |

Fonte: SINAN NET/SESAU-TO

O estudo identificou existência de co-infecção com o vírus HIV em 4,5 % dos casos (Tabela 5).

Tabela 5. Número de casos de LVA com Co-infecção HIV, nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, 2007 a 2012.

| Ano | Ignorados | | HIV ⁺ | | HIV ⁻ | | Total |
|--------------|-----------|------------|------------------|------------|------------------|-------------|------------|
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % | N |
| 2007 | 0 | 0 | 0 | 0 | 59 | 0 | 59 |
| 2008 | 2 | 2,1 | 3 | 3,2 | 89 | 94,7 | 94 |
| 2009 | 3 | 5,8 | 1 | 1,9 | 48 | 92,3 | 52 |
| 2010 | 2 | 4,9 | 3 | 7,3 | 36 | 87,8 | 41 |
| 2011 | 16 | 23,5 | 3 | 4,4 | 49 | 72,1 | 68 |
| 2012 | 7 | 15,9 | 6 | 13,6 | 31 | 70,5 | 44 |
| Total | 30 | 8,4 | 16 | 4,5 | 312 | 87,1 | 358 |

Fonte: SINAN NET/SESAU-TO

Maiores pluviosidades média ocorreram nos meses de janeiro, fevereiro, março, abril, novembro e dezembro, porém o coeficiente de incidência médio variou no mesmo período (Figura 7).

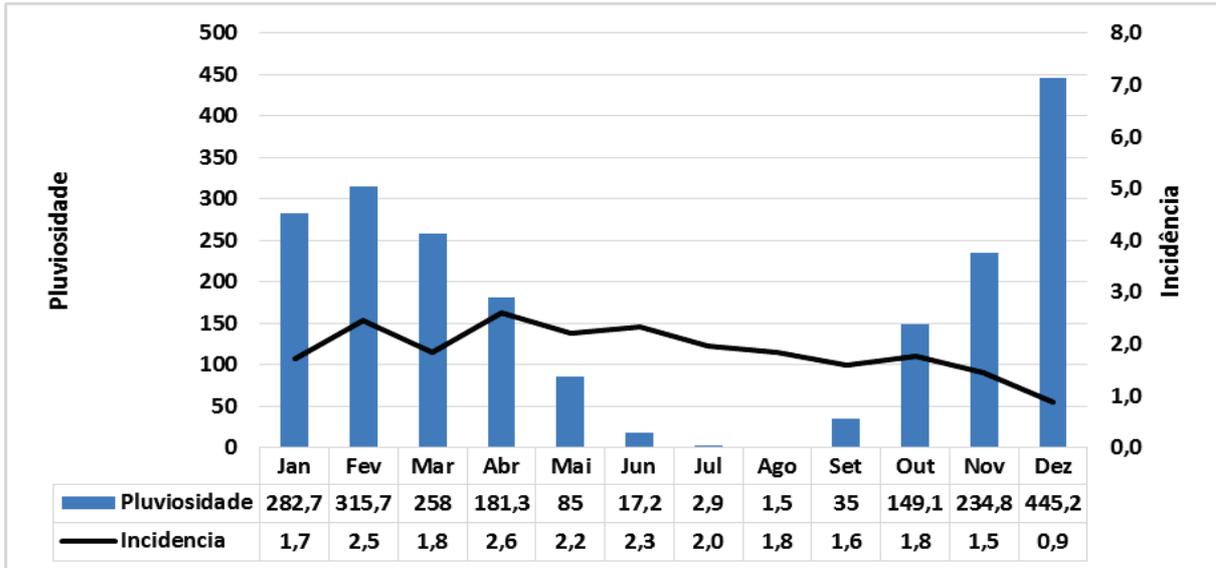


Figura 7. Distribuição temporal dos casos de LV em relação ao coeficiente de incidência e a pluviosidade média nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, 2007 a 2012.

Fonte: SINAN NET/SESAU-TO/INMET. CI = Coeficiente de Incidência/100.000 hab.

O coeficiente de incidência médio da LV foi decrescente no período de janeiro a dezembro, com temperatura média mensal crescente de janeiro a setembro (Figura 8).

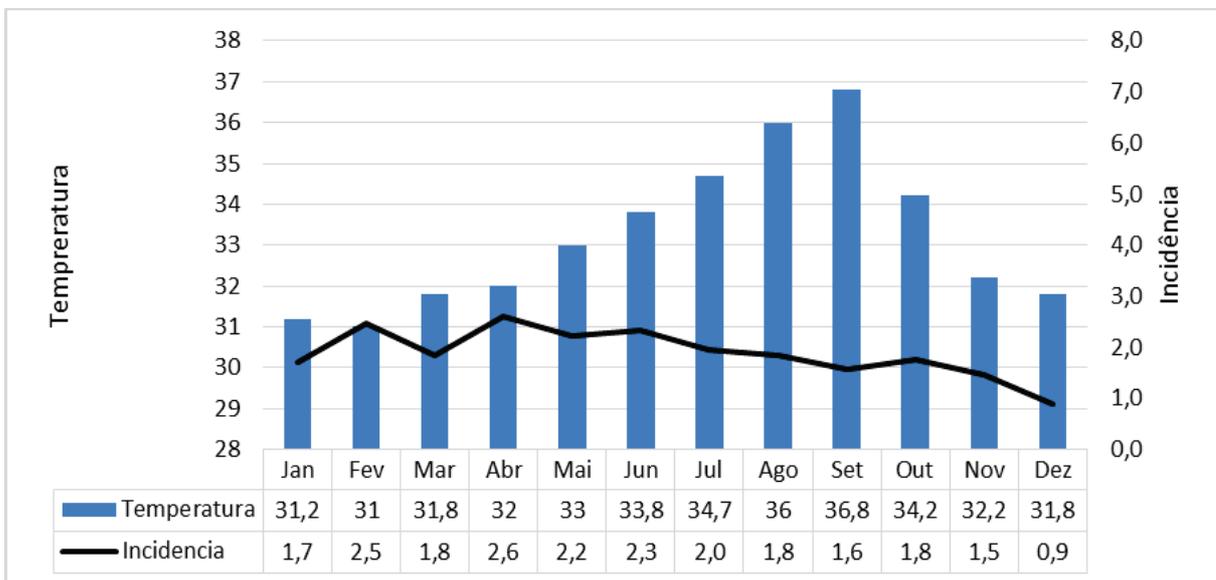


Figura 8. Distribuição temporal dos casos de LV em relação ao coeficiente de incidência e a temperatura média mensal, nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, Brasil, 2007 a 2012.

Fonte: SINAN NET/SESAU-TO/INMET. CI = Coeficiente de Incidência/100.000 hab. Temp. = Temperatura em °C

Para verificar a correlação entre as variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r) entre a precipitação pluviométrica e o coeficiente de incidência ($r = -0,35 / p = 0,269$) (Figura 9) e entre a temperatura e coeficiente de incidência ($r = -0,02 / p = 0,958$) (Figura 10).

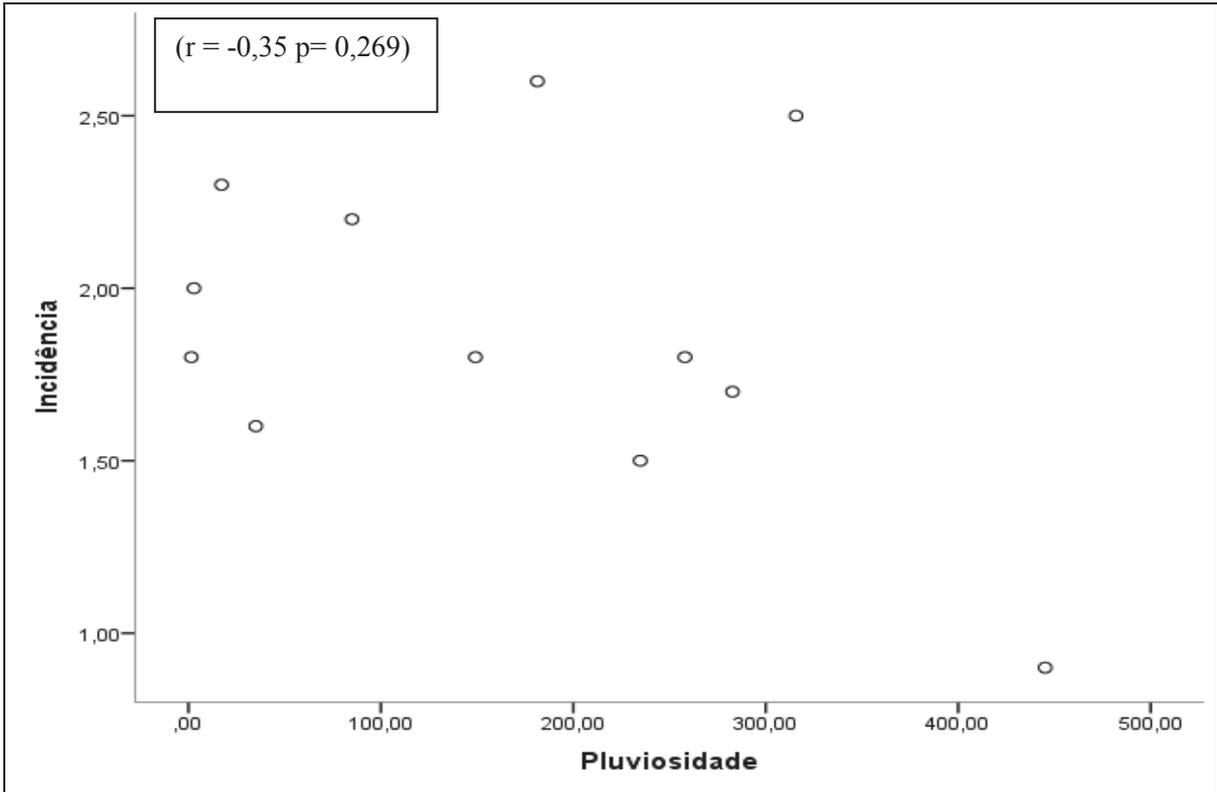


Figura 9 – Correlação entre pluviosidade média, coeficiente de incidência L V, nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, Brasil, 2007 e 2012.

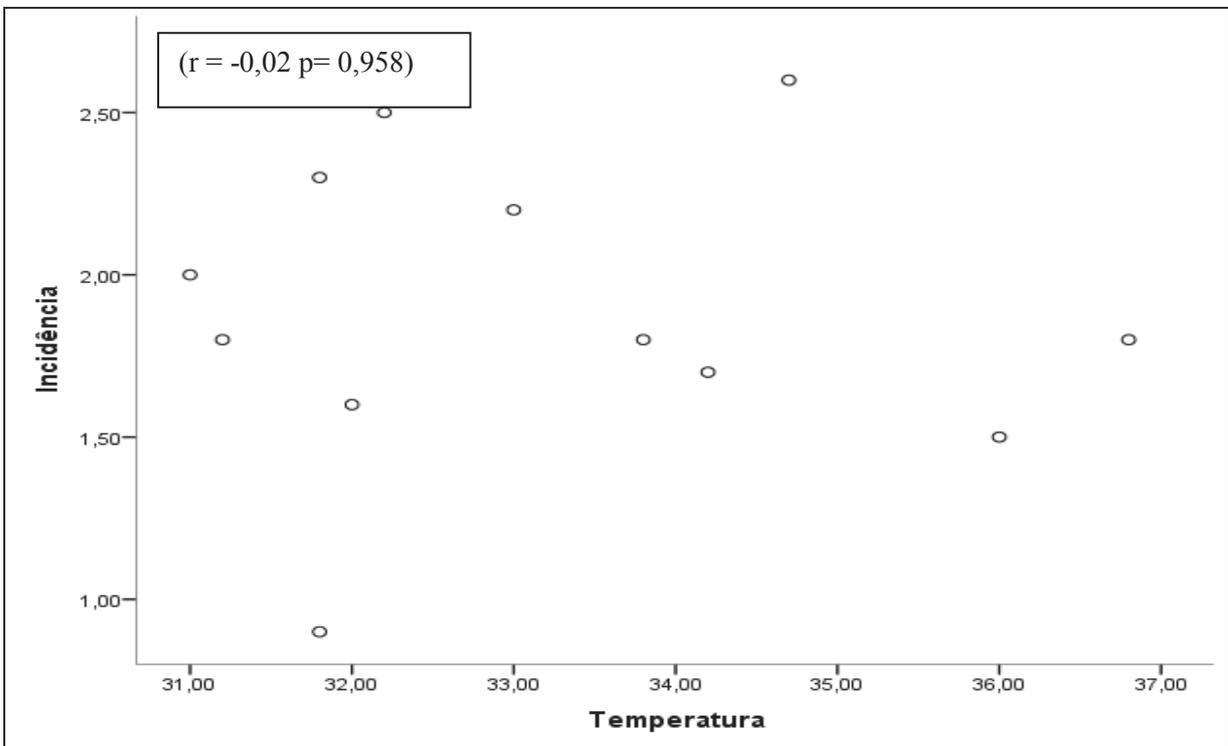


Figura 10 – Correlação entre temperatura média, coeficiente de incidência L V, nos dois centros urbanos mais populosos, Tocantins, Brasil, 2007 e 2012.

6 DISCUSSÃO

A LV é uma doença tropical negligenciada que está distribuída por diferentes países e acomete pessoas de diferentes faixas etárias (MOHEBALI et al., 2011).

A maior incidência da LV ocorreu na população masculina (70,7%) em idade economicamente ativa, cuja atividade laboral quando realizada no habitat do vetor, pode estar associada ao desmatamento, atividades militares e ao cultivo de subsistência no campo (WHO, 2010; ALVARENGA et al., 2010; OLIVEIRA, 2010; ZHAO, 2015).

A maior incidência dos casos de LV concentrou-se nos indivíduos da raça parda (85,5%) que constitui 69% da população do Estado do Tocantins. Como não há estudos que determine o risco pela etnia, mas sim pelas condições sociais, pode-se atribuir estes achados ao fato da população em estudo possuir baixo nível de formação educacional. Pessoas com pouca escolaridade geralmente estão associadas ao baixo poder aquisitivo e pertencem a classes sociais menos favorecidas, e que podem habitar ambientes descritos como locais propícios para a ocorrência de LV (OLIVEIRA, 2008; CAVALCANTE, 2009).

No Estado do Tocantins, desde que foi criado, o número de casos de Leishmaniose Visceral vem crescendo de maneira muito intensa segundo Silva e Lima (2012).

Na criação do Estado do Tocantins em 1988 ocorreram várias modificações eco-epidemiológicas favorecidas pelo intenso fluxo migratório, aliados à constante presença de animais soltos nas ruas das cidades interioranas e à falta de estrutura básica e sanitária levando a urbanização do vetor e propagação da doença (PARPATA, 2010).

A elevada notificação dos casos de LV identificados nesse estudo é da zona urbana (97,2%), essas populações acabam sendo vitimadas pelo processo de urbanização acelerado e desordenado, ocasionando diversos problemas socioambientais comuns às grandes cidades como; a falta de uma rede de esgoto e drenagem; deficiência no processo de coleta, tratamento e destino do lixo; assoreamento dos rios e destruição das matas ciliares dos corpos de água na cidade (GOÉS et al., 2013).

Por apresentar uma posição geográfica favorável, devido sua extensão territorial e aporte fluvial, o Estado do Tocantins tem recebido investimentos para implantação de grandes e pequenas usinas hidroelétricas que resultam em diferentes impactos ambientais, dentre eles a adaptação do vetor infectado pelo trofozoíto ao novo ambiente (CARVALHO, 2008).

O coeficiente de incidência anual médio elevado é maior do que a média anual brasileira, que é de 2 casos para cada 100 mil habitantes (MAIA-ELKHOURY, 2008). Esse indicador classifica os centros urbanos em estudo como área de intensa transmissão de LV, caracterizando-os como zona endêmica. Na região em estudo o coeficiente de mortalidade médio da população foi de 1,3/100.000 hab., sendo a taxa de mortalidade média no Brasil entre 8% e 10% (OLIVEIRA, 2014).

A taxa de letalidade por LV é variável dentro do território brasileiro, dependendo da região onde ocorrem os casos. Em uma cidade da Região Sudeste variou de 4,4% a 9,1% (PRADO et al., 2011), enquanto que outra grande cidade do nordeste do país a taxa de letalidade foi de 8,9%, sendo mais acentuada em indivíduos com 60 a 69 anos com 60% e entre 50 a 59 (55,8%). Em adultos jovens (20 a 29 anos) foi observada uma alta letalidade (20%) (GÓES et al., 2013). O coeficiente de letalidade neste estudo foi de 5,5 %, superior à encontrada por vários autores, tais como Silva et al. (2008) em São Luís-MA (3,7%), Cavalcante et al. (2014) no Estado do Ceará (5,1%). Entre os principais fatores que contribuem para o aumento da letalidade estão o diagnóstico tardio e a expansão da epidemia acometendo grupos de indivíduos com comorbidades, sendo que as complicações infecciosas e as hemorragias são os principais fatores de risco para a morte por LV (OLIVEIRA et al., 2010).

Embora o coeficiente de letalidade tenha sido alta em 2010 (12,2%), observou-se uma redução significativa nos anos subsequentes ($p= 0,0022$), o que pode ser reflexo da melhora da detecção de casos novos, motivada pelas atualizações oferecidas aos profissionais de saúde juntamente com a divulgação de informações sobre a doença para a população, diminuindo a ocorrência do diagnóstico tardio e definindo tratamento adequado e precoce. A identificação precoce de determinadas características clínicas e laboratoriais relacionadas à L.V no primeiro atendimento é extremamente importante para reduzir a mortalidade, pela introdução oportuna de medidas terapêuticas e profiláticas (OLIVEIRA et al., 2010). Estudos têm demonstrado que ações integradas de programas de treinamento das

equipes associadas a ações de controle e integração dos serviços podem colaborar para a redução da letalidade (LUZ et al., 2009).

A evolução da LV apresentou valores significativos para a cura: atingindo 90,2% dos casos diagnosticados. A proporção de cura dos casos de LV está relacionada com a capacidade dos serviços de saúde de realizar o diagnóstico precoce e a disposição de recursos como materiais, laboratório, medicamentos e profissionais treinados para aplicarem o tratamento correto dos casos.

O critério para confirmação da LV mais utilizado, no período foi o laboratorial, com 98,3%. De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2010), o critério clínico de confirmação mais confiável para LV é o laboratorial, no qual é possível identificar o parasito por meio de exames específicos e inespecíficos, sendo possível avaliar alterações no funcionamento do metabolismo celular.

O percentual de coinfectados com o HIV observados nesse estudo encontra-se nos limites de valores descritos para outros países endêmicos em desenvolvimento, que variam de 2,0 a 9,0%, o que difere de países como a Etiópia, cujo percentual de pacientes de LV coinfectados com HIV varia de 15,0 a 30,0%. Atualmente verifica-se uma tendência para a diminuição do número de casos em crianças e o aumento da infecção em adultos, principalmente devido à associação com o HIV (SOUSA-GOMES et al., 2011).

A co-infecção entre estes dois agentes (Leishmania/HIV) complica ainda mais o quadro do indivíduo doente, por acelerar a progressão de ambas as doenças, uma vez que as manifestações clínicas da LV tornam-se mais severas podendo, inclusive, afetar locais incomuns como o trato gastrointestinal, peritônio, pulmão, espaço pleural e pele. As maiores ameaças ao controle da LV em algumas regiões do mundo tem sido a sua interação com o HIV, importante doença oportunista em áreas endêmicas (WHO, 2010).

A correlação entre o surgimento de casos humanos de LV e períodos sazonais é bastante dificultada devido ao longo período de incubação da doença, às manifestações clínicas subagudas e ao tempo decorrido entre o aparecimento dos primeiros sintomas até o diagnóstico. A curva anual de aparecimento da doença mostra que a LV ocorreu em todos os meses do período do estudo, com maior concentração de notificações no mês de abril. Observou-se distribuição homogênea dos casos durante os meses do ano, independente das alterações meteorológicas, o que dificulta o estabelecimento de um momento mais apropriado para as

intervenções de controle vetorial, baseado apenas na ocorrência de casos humanos. Se considerarmos a correlação entre precipitação pluviométrica e o coeficiente de incidência podemos afirmar que neste estudo não foi determinante para o aumento do registro da doença ($r = -0,39$ $p = 0,206$).

A correlação entre temperatura e o número de casos de LV não foi significativa ($r = -0,08$ $p = 0,78$). As fêmeas dos flebótomos colocam os ovos no solo, em locais úmidos, sombrios, e que contenham matéria orgânica, com temperatura ideal para todo ciclo de desenvolvimento entre 25°C e 27°C (VIANA, 2011). Nos dois centros urbanos estudados, a temperatura média anual é sempre superior a 30 °C, porém com pouca oscilação, justificando assim o motivo de não haver correlação entre esta e o número de notificações.

A urbanização altera o clima dentro das cidades e localidades próximas, formando ilhas de calor através dos poluentes atmosféricos, resultando em temperaturas médias mais quentes quando comparado às áreas menos antropizadas. As mudanças de temperatura aumentam a capacidade vetorial ou suas forças de transmissão, que determinam a forma da amplificação e curvas epidêmicas, estabelecendo a receptividade de novas áreas para a invasão do patógeno (REISEN, 2010). Estudo semelhante realizado no município de Porto Nacional no Estado do Tocantins quanto aos aspectos climáticos, foi observada fraca correlação positiva entre abundância do vetor, temperatura ($r = 0,099$) e correlação negativa insignificante com precipitação ($r = -0,039$) (CARVALHO, 2008).

A maior parte do Estado do Tocantins encontra-se no bioma Cerrado, onde até 2009 já havia perdido 48% de sua cobertura vegetal, devido a intervenções ambientais de origem humana (BRASIL, 2013). Desta forma, se faz necessário o planejamento e a implementação de políticas públicas, a fim de minimizar os resultados dos impactos ambientais de origem antrópica. Os resultados demonstram a necessidade de incorporação de ações integradas, uma vez que a LV encontra-se em franca expansão, como um resultado dos impactos ambientais e a adaptação do vetor, *L. (L.) longipalpis* a vários habitats.

A despeito desse cenário, observou-se que no período do estudo ocorreu uma estabilização do coeficiente de incidência e a baixa taxa de letalidade. Tais resultados podem estar relacionados ao fenômeno relacionado à ocorrência cíclica da LV no Brasil, que oscila com elevação da incidência a cada cinco anos (BRASIL, 2006a)

7 CONCLUSÃO

- a) Em relação ao perfil epidemiológico da LV nos dois municípios mais populosos do Estado do Tocantins, o maior pico do coeficiente de incidência da doença ocorreu em 2008 com ocorrência de óbitos;
- b) Os dados denotam o caráter endêmico da LV nos dois municípios mais populosos do Estado do Tocantins;
- c) O número de casos notificados foi maior no sexo masculino;
- d) A faixa etária com maior acometimento foi a de 20 a 34 anos, com baixa escolaridade, sendo da cor parda e residente na zona urbana;
- e) Os coeficientes de mortalidade e letalidade diminuíram no período estudado;
- f) Não houve correlação do coeficiente de incidência com pluviosidade média mensal e temperatura;

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No período estudado, observou-se a alta incidência de LV, estimulando uma reavaliação local das estratégias de controle.

Muitos desafios devem ser superados no combate a essa patologia, mas a ênfase deve ser dada no desenvolvimento científico, tecnológico e em inovação em saúde. Entretanto, mais do que a produção científica em si, é necessário um compromisso social de todos para evitar que a LV se estabeleça definitivamente como um agravo irreparável no cotidiano dos dois centros urbanos mais populosos do Estado do Tocantins.

A situação de endemidade observada no estudo poderá ser útil para subsidiar novas pesquisas em LV, e na avaliação do impacto das estratégias de controle na incidência da doença na população.

Sugere-se o desenvolvimento de programas educativos de forma continuada, como forma de favorecer mudanças de práticas em relação ao controle da LV e a busca de resultados importantes em termos de saúde pública.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.B.P.F.; MENDONÇA, A.J.; SOUSA, V.R.F. **Prevalência e epidemiologia da leishmaniose visceral em cães e humanos, na cidade de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.** *Ciência Rural*, 40(7):1610-15.2010.

ALVAR, J; APARICIO, P; ASEFFA, A; DEN BOER, M; CAÑAVATE, C; DEDET, J.P, et al. **The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years.** *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(2):334-59.

ALVARENGA, D.G; ESCALDA, P.M.F; COSTA, A.S.V; MONREAL, M.T.F.D. **Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 2, p. 194-197, 2010.

ALVES, W.A. **Leishmaniose visceral americana: situação atual no Brasil.** *Boletim Epidemiológico Paulista*, 6(71): 25-9. 2009.

BARATA, R.A.; FRANÇA-SILVA, J.C.; MAYRINK, W.; SILVA, J.C.; PRATA, A.; LOROSA, E.S. et al. **Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38(5): 421-5. 2005.

BASANO, S. A.; CAMARGO, L. M. A. **Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle.** *Rev. Bras. Epidemiol*, São Paulo, v. 7, n. 3, p.328-337, Sep. 2004.

BORGES, B.K.A. et al. **Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.** *Cad. Saúde Pública*.vol.24, n.4, pp. 777-784. 2008.ISSN 1678-4464.

BOTELHO ACA, NATAL D. **Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul.** *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*; 42(5): 503-8.2009.

BRASIL. DATASUS. Ministério da Saúde. **População do Tocantins 2014.** Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>>. Acesso em 18 mar. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília-DF. 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7^a. ed., 816 p. 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância de controle da leishmaniose visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de **Vigilância Epidemiológica**. **Manual e Controle da Leishmaniose Visceral**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2003.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. Ministério da Saúde, Brasília; 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Leishmaniose visceral grave: normas e conduta**/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006a.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **População total e respectiva distribuição percentual, por cor ou raça, segundo as Grandes Regiões, Unidades da Federação e Regiões Metropolitanas** . Brasília: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão .2009.

BRASIL. Secretaria de Vigilância e Saúde (). **Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011**. Brasília: Ed. do Ministério da Saúde, 2012a. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area/=1561> Acesso em: 20 dez. 2014.

BRASIL. Secretaria de Vigilância e Saúde. **Coeficiente de incidência de Leishmaniose Visceral, por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011.** Brasília: Ed. do Ministério da Saúde, 2012b. Disponível

em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_incidencia_de_lv_entre_1990_e_2011.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2014.

BRASIL. Secretaria de Vigilância e Saúde (). **Letalidade de Leishmaniose Visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2011.** Brasília: Ed. do Ministério da Saúde, 2012c. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_letalidade_por_lv_entre_1990_e_2011.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2014.

BRASIL. Secretaria de Vigilância e Saúde (). **Óbitos de Leishmaniose Visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2011.** Brasília: Ed. do Ministério da Saúde, 2012d. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_obitos_por_lv_entre_1990_e_2011_final.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2014.

BRASIL. Secretaria de Vigilância e Saúde. **Mapa de estratificação de LV, segundo município de residência e média de casos, de 2009 a 2011.** Brasília: Ed. do Ministério da Saúde, 2012e. Disponível em: Acesso em: 20 dez. 2014.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância de controle da leishmaniose visceral.** Brasília: Ed. do Ministério da Saúde, 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. **Vigilância em saúde: zoonoses.** Departamento de Atenção Básica. Brasília. 2009a.

CALVOPINA, M.; ARMIJOS, R. X; HASHIGUCHI, Y. **Epidemiology of leishmaniasis in Ecuador: current status of knowledge – A review.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 99, n. 7, p. 663-672, 2004.

CAMPOS-PONCE M, PONCE C, PONCE E, MAINGON RDC. **Leishmania chagasi/infantum: further investigations on Leishmania tropism in atypical cutaneous 30 and visceral leishmaniasis foci in Central America.** Experimental Parasitology, New York, v. 109, p. 209–219, 2005.

CARRANZA-TAMAYO, C.O; DE ASSIS, T.S; NERI, A.T; CUPOLILLO, E; RABELLO, A; ROMERO, G.A. **Prevalence of Leishmania infection in adult HIV/AIDS**

patients treated in a tertiary-level care center in Brasilia, Federal District, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*;103(7):743-48; 2009.

CARVALHO, B.M. **Estudo Sobre os Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) do Município de Porto Nacional, Estado de Tocantins [monografia]**. Rio de Janeiro:Universidade Estácio de Sá, 2008.

CAVALCANTE, I.J.M; VALE, M.R. **Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011**. *Revista Brasileira de Epidemiologia*.out-dez 2014; 17(4): 911-924.

CAVALCANTE, M.N.S. **Fatores associados à infecção por *Leishmania Chagasi* em indivíduos assintomáticos no município de Raposa- MA**. Dissertação de Mestrado (Saúde Materno-infantil). Centro de Ciências Biológicas da Saúde. Universidade Federal do Maranhão. São Luis, 2009.

CDC. **Parasites and health. Leishmaniasis**. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>. Acesso: 25 de mar. 2014.

CIMERMAN, SERGIO; CIMERMAN, BENJAMIM. **Medicina Tropical**. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

CORTES, S.; VAZ, Y.; NEVES, R.; MAIA, C.; CARDOSO, L.; CAMPINO, L. **Risk factors for canine leishmaniasis in an endemic Mediterranean region**. *Veterinary Parasitology*, Amsterdam, v. 189, n. 2-4, p. 189-196, 2012.

COSTA C. H. N. **How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Uberaba, v. 44, n. 2, p. 232-242, 2011.

COSTA, D.N.C.C. **Avaliação da eliminação canina como estratégia de controle da Leishmaniose Visceral Canina a partir de modelos teóricos de dinâmica de transmissão**. Rio de Janeiro, 2012. 94f. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <<http://www.procc.fiocruz.br/desenho-e-analise-de-estudos/Avaliacao-da-eliminacao-canina-como-estrategiade>>. Acesso em: 10 jul. 2015.

COUTINHO, M. T.; BUENO, L. L.; STERZIK, A.; FUJIWARA, R. T.; BOTELHO, J. R.; MARIA, M.; GENARO, O.; LINARDI, P. M. **Participation of**

Rhipicephalussanguineus (Acari: Ixodidae) in the epidemiology of canine visceral leishmaniasis. Veterinary Parasitology, Amsterdam, v. 128, p. 149–155, 2005.

DA SILVA, S. M.; RABELO, P. F. B.; GONTIJO, N. F.; RIBEIRO, R. R.; MELO, M. N.; RIBEIRO, V. M.; MICHALICK, M. S. M. **First report of infection of Lutzomyia longipalpis by Leishmania (Leishmania) infantum from a naturally infected cat of Brazil.** Veterinary Parasitology, Amsterdam, v. 174, n. 1-2, p. 150-154, 2010.

DANTAS-TORRES, F. **Situação atual da epidemiologia da leishmaniose visceral em Pernambuco.** Revista de Saúde Pública, São Paulo, v.40, n.3, p.537-541, 2006.

DANTAS-TORRES, F.; SOLANO-GALLEGO, L.; BANETH, G.; RIBEIRO, V. M.; PAIVA-CAVALCANTI, M.; OTRANTO, D.; **A leishmaniose canina no Antigo e no Novo Mundo: revelou semelhanças e diferenças.** Tendências Parasitol. 28, p. 531-538; 2012.

DEREURE, J.; BONI, M.; PRATLONG, F.; OSMAN, M. E. H.; BUCHETON, B.; EL-SAFI, S.; FEUGIER, E.; MUSA, M. K.; DAVOUST, B.; DESSEIN, A.; DEDET, J. P. **Visceral leishmaniasis in Sudan: first identification of Leishmania from dogs.** Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Londres, v. 94, p. 154-155, 2000.

DIAS, E. S.; FRANÇA-SILVA, J. C.; SILVA, J. C. DA; MONTEIRO, É. M.; PAULA, K. M. DE; GONÇALVES, C. M.; BARATA, R. A. **Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) de um foco de leishmaniose tegumentar no Estado de Minas Gerais.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 40(1), 49-52;2007.

DINIZ, L.M.O.; DUANI, H.; FREITAS, C.R.; FIGUEIREDO, R.M.; XAVIER, C.C. **Neurological involvement in visceral leishmaniasis: case report.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 43(6):743-5. 2010.

FELIPE, I.M.A.; AQUINO, D.M.C.; KUPPINGER, O.; SANTOS, M.D.C.; RANGEL, M.E.S.; BARBOSA, D.S.; BARRA, A.; WERNECK, G.L.; CALDAS, A.J.M. **Leishmania infection in humans, dogs and sandflies in a visceral leishmaniasis endemic area in Maranhão, Brazil.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 106(2):207-211. 2011.

FONTELES, R.S. **Estudo do ciclo de vida, fonte alimentar e capacidade vetorial de Lutzomyia whitmanino Maranhão, Brasil.** Universidade do Maranhão, Programa de Pós-graduação em biodiversidade e conservação. São Luís, Brasil. 2009.

FURLAN, M. B. G. **Epidemia de leishmaniose visceral no Município de Campo Grande-MS, 2002 a 2006**. Epidemiol. Serv. Saúde. Brasília, V. 19, n. 1, 2010.

GÓES, M. A. O; JERALDO, V. L.S; OLIVEIRA, A. S. **Urbanização da leishmaniose visceral: aspectos clínicos e epidemiológicos em Aracaju, Sergipe, Brasil**. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, [S.I.], v. 9, n. 31, p. 119-126, nov. 2013.

GONTIJO, CÉLIA MARIA FERREIRA; MELO, MARIA NORMA. **Leishmaniose Visceral no Brasil: Quadro Atual, Desafios e Perspectivas**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v7, n3, p338-349, set. de 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA (INMET). **Índices pluviométricos e temperatura. 2013**. Disponível em <<http://www.inmet.gov.br>> Acesso em: 19 mar. 2013.

LAINSON, R.; RANGEL, E.F. **Lutzomyia longipalpis and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review**. Memórias Instituto Oswaldo Cruz. 100(8): 811-27. 2005.

LUZ, Z.M.P; CARNEIRO, M; SCHALL, V.; RABELLO, A. **The organization of health services and visceral leishmaniasis: an integrated intervention to improve diagnosis and treatment**. Cad Saúde Pública. 25(5):1177-1184; 2009.

MAIA-ELKHOURY, A.N.S.; CARMO, E.H.; SOUSA-GOMES, M.L.; MOTA, E. **Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura**. Revista de Saúde Pública, 41(6): 931-7. 2007.

MAIA-ELKHOURY,A.N.S; ALVES, W.A; SOUZA-GOMES, M.L; SENA, J.M de; LUNA, E.A. **Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges**. Cad Saúde Pública 2008 Dez; 24(12): 2941-47.

MARZOCHI, M.C.A; MARZOCHI, K.B.F; SCHUBACH, A.O. LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA. IN: CIMERMAN, BEJAMIM; CIMERMAN, SÉRGIO. **Parasitologia Humana e Seus Fundamentos Gerais**. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, p.65-78, 2008.

MISSAWA, N.A.; LIMA, G.B.M. Distribuição espacial de **Lutzomyia longipalpis** (Lutz; Neiva, 1912) e **Lutzomyia cruzi (Mangabeira, 1938)** no Estado de Mato Grosso. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.39, n.4, p.337-340, 2006.

MOHEBALI, M.; EDRISSIAN, G.H; SHIRZADI, M.R; AKHOUNDI, B.; HAJJARAN, H. et al., **An observational study on the current distribution of visceral leishmaniasis in different geographical zones of Iran and implication to health policy.** Travel Medicine and Infectious Disease, v 9 (2), p. 67-74, 2011.

MONREAL, M. T. F. D.; COSTA, A. S. V. D.; ESCALDA, P. M. F. Leishmaniose Visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade**, v. 43, n. 2, 2010.

MONTALVO, A. M.; FRAGA, J.; MONZOTE, C. L.; GARCIA, G.; FONSECA, L. **Diagnóstico de leishmaniasis: de la observación microscópica del parásito a la detección del ADN.** Revista Cubana de Medicina Tropical, Habana, v.64 ,n. 2, 2012.

MORAES, J.L.S. **Perfil clínico, epidemiológico e imunológico de familiares de pacientes com leishmaniose visceral.** [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal de Sergipe, Aracajú. 2013.

NASCIMENTO, M.D.S.B.; SILVA, M.H.; VIANA, G.M.C.; SANTOS, L.F.; BEZERRA, G.F.B.; GUIMARAES-SILVA, A.S. et al. **Spatial dynamics of urban populations of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) in Caxias, State of Maranhão, Brazil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [on line]. 6(5): 555-9. 2013.

NASCIMENTO, M.D.S.B; COSTA, J; FIORI, B; VIANA, G; ALVIM, A; BASTOS, O., et al. **Aspectos epidemiológicos determinantes na manutenção da leishmaniose visceral no Estado do Maranhão - Brasil.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop; 29:219-228; 2006.

NEVES DP, MELO AL, GENARO O, et al. **Parasitologia Humana.** 12^a ed. São Paulo: Atheneu; 2012.

NUNO MARQUES, S; CABRAL, R; SÁ, F; COELHO, J; OLIVEIRA, J.G; SARAIVA DA CUNHA, A. et al. **Leishmaniose visceral e infecção por vírus da imunodeficiência humana na era da terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia.** Acta Med Port.;20:291-8; 2007.

OLIVEIRA, A. L. L. DE; PANIAGO, A. M. M.; SANCHES, M. A.; DORVAL, M. E. C.; OSHIRO, E. T.; LEAL, C. R. B.; PAULA, F. H. DE; PEREIRA, L. G.; CUNHA, R. V. DA; BÓIA, M. N. **A infecção assintomática em contatos familiares de pacientes**

com leishmaniose visceral humana em Três Lagoas, Mato Grosso do Sul, Brasil. Cadernos de Saúde Pública , 24 (12), 2827-2833, 2008.

OLIVEIRA, I. B. B.; BATISTA, H. L.; PELUZIO, J. M.; PFRIMER, I. A. H.; RODRIGUES, F. M.; CARMO FILHO, J. R. DO. **Epidemiological and environmental aspects of visceral leishmaniasis in children under 15 years of age between 2007 and 2012 in the City of Araguaína, State of Tocantins, Brazil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 47(4), 476-482, 2014.

OLIVEIRA, J, M. FERNANDES, A,C. CAVALHEIROS, M, E. ALVES, T,P. FERNANDES, T,D. OSHIRO, E, T. OLIVEIRA, A,L,L. **Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop.vol.43, n.2, p. 188-193. 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Leishmaniasis: disease information.** 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/leishmaniasis/resources/en/>>. Acesso em: 15 set. 2014.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPAS). **Informe Final de la Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas.** Rio de Janeiro; 152p. 2006.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Prevenção e Controle Doenças.** Disponível em: . Acesso em: 13/07/2015.

PARPATA, A. K. **Epidemiologia da Leishmaniose Visceral em Araguaína (TO) e o diagnóstico sorológico da doença.** [Tese]. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo. 75p. 2010.

PRADO, P.F; ROCHA, M.F;SOUZA, J.F, et al. **Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Montes Claros, State of Minas Gerais, Brazil, between 2007 and 2009.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop.; 44(5):561-566. 2011.

PUPPI, T. et al. **Leishmaniose visceral.** Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. Ano VI, n. 10, p. 1-6; 2008.

REISEN, W.K. **Landscape Epidemiology of Vector-Borne Diseases.** Annu Rev Entomol.; 55: 461-83.2010.

REY, L. **Bases da Parasitologia Médica.** 2º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002.

REY, L. **Bases da Parasitologia Médica**. 3ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan. 2011.

ROMERO, G.A; BAELAERT, M. **Controle da leishmaniose visceral na América Latina, uma revisão sistemática**. PLoSnegl. Trop. Dis., 4 (2010), p. e 584.

SCANDAR, S.A.S.; SILVA, R.A.; CARDOSO-JUNIOR, R.P.; OLIVEIRA, F.H. **Ocorrência de leishmaniose visceral americana na região de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil**. Bepa, (88): 13-22. 2011. Disponível em: <<http://www.cve.saude.sp.gov.br/bepa/pdf/bepa8811.pdf>>. Acesso em 15 mar. 2014.

SILVA, A.R; TAUIL, P. L; CAVALCANTI, M.N.S et al. **Situação epidemiológica da leishmaniose visceral, na Ilha de São Luís, Estado do Maranhão**. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 41(4):358-364. 2008.

SILVA, E. A.; ANDREOTTI, R.; DIAS, E. S.; BARROS, J. C.; BRAZUNA, J. C. M. **Detection of Leishmania DNA in phlebotomines captured in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil**. Experimental Parasitology, New York, v. 119, n. 3, p. 343-348, 2008.

SILVA, F.S. **Patologia e Patogênese da Leishmaniose Visceral Canina**. Revista Trópica- Ciências Agrárias e Biológicas, Boa Vista, v.1, n.1, p.20. 2007.

SILVA, M. C.; LIMA, S. C. **Expansão da leishmaniose visceral no estado do Tocantins**. Anais-CD. I Simpósio Internacional sobre Território e Promoção da Saúde. Uberlândia-MG, Brasil. p 458 -466. 2012.

SINAN/SVS/MS, **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**.2009: Disponível em:<<http://www.saude.gov.br>>.

SIQUEIRA, C. A. T. **Aspectos químicos e atividade antiprotozoária in vitro de Annona coriacea Mart. (Annonaceae)**. 2010. 178 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, 2011.

SOARES V.Y; LÚCIO FILHO C.E; CARVALHO L.I; SILVA A.M; EULÁLIO K.D. **Clinical and epidemiological analysis of patients with HIV/AIDS admitted to a reference hospital in the northeast region of Brazil**. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2008;50(6):327-32.

SOUSA-GOMES, M.L; MAIA-ELKHOURY, A.N.S; PELISSARI, D.M; LIMA JUNIOR, F.E.F; SENA, J.M; CECHINEL, M.P. **Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais**. Epidemiol. Serv. Saúde 2011; 20(4):519-526.

SOUZA, C.L.N.; LUZ, Z.P.; RABELLO, A. **Análise da informação sobre a leishmaniose visceral disponível em portais brasileiros da rede mundial de computadores: internet**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 41(4): 352-7. 2008.

SRIVASTAVA, P.; DAYAMA, A.; MEHROTRA S.; SUNDAR, S. **Diagnosis of visceral leishmaniasis**. Transactions of the Royal Society of Tropical medicine and Hygiene, 105: 1-6. 2011.

STAUCH, A; SARKAR, R.R; PICADO, A; OSTYN, B; SUNDAR, S. et al. (2011) **Visceral Leishmaniasis in the Indian Subcontinent: Modelling Epidemiology and Control**. PLoS Negl Trop Dis 5(11): e1405. doi: 10.1371/journal.pntd.0001405. TDR/WHO. World Health Organization/Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/>. Acesso em 29 out. 2014.

VALE, V. F. **Estudo sobre a anatomia, ph e digestão de proteínas no intestino de larvas de *lutzomyia longipalpis* (diptera: psychodidae)**. 2008. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade Federal De Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2009.

VIANA, G.M.C.; NASCIMENTO, M.D.S.B.; RABELO, E.M.F.; DINIZ-NETO, J.A.; BINDA-JÚNIOR, J.R.; GALVÃO, C.S. et al. **Relationship between rainfall and temperature: observations on the cases of visceral leishmaniasis in São Luis Island, State of Maranhão, Brazil**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 44(6): 722-4. 2011.

WHO-World Health Organization. **Post-kala-azar dermal leishmaniasis: a manual for case management and control. Report of a who consultative meeting**. World Health Organization [on line]. 2012. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78608/1/9789241505215_eng.pdf?ua=>>. Acesso em 10 mar. 2013.

WERNECK, G. L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 26, n. 4, 2010.

WHO. World Health Organization. **Control of the leishmaniases: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010**. Who Tech. Rep. Ser. 2010.

ZHAO, S.; LI, Z.; ZHOU, S.; ZHENG, C.; MA, H . **Recurso Epidemiológica da Leishmaniose Visceral na China, 2004-2012**. *Jornal Iraniano de Saúde Pública*, Teerão, Irão, 44, Jan . 2015. Disponível em: <<http://ijph.tums.ac.ir/index.php/IJPH/article/view/8211>>. Acesso em: 07 abr. de 2015.

ZIJLSTRA E. E.; EL-HASSAN, A. M. **Leishmaniasis in Sudan: visceral leishmaniasis**. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Londres, v. 95, n. 1, p. 59-76, 2001.

ANEXO

ANEXO I - Comprovante de submissão do Artigo

16/08/2015

ScholarOne Manuscripts



Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*.

Manuscript ID: RSBMT-2015-0283

Title: INCIDENCE AND ENVIRONMENTAL FACTORS ASSOCIATED WITH HUMAN
VISCERAL LEISHMANIASIS IN THE TWO MOST POPULOUS URBAN CENTERS
IN THE STATE OF TOCANTINS, BRAZIL

Aguar, Nicolay
Silva, Marcos

Authors: Rodrigues, Flávia
Saddi, Vera
Carro Filho, José Rodrigues

Date Submitted: 16-Aug-2015

Print Return to Dashboard

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2015. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.
ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,656.

@ScholarOneNews | System Requirements | Privacy Statement | Terms of Use