

MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Curso de Pós-graduação em Biologia Parasitária

“A ONCOCERCOSE HUMANA NO BRASIL E SUA DISPERSÃO”

MARILZA MAIA HERZOG

Tese submetida ao Instituto Oswaldo Cruz
como requisito parcial para obtenção do
grau de Doutor em Biologia Parasitária

Rio de Janeiro
29 de dezembro de 1999

Marilza Maia Herzog

“A ONCOCERCOSE HUMANA NO BRASIL E SUA DISPERSÃO”

Orientador: Prof. Dr. Anthony John Shelley
Departamento de Entomologia do Museu de História Natural de Londres

MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto Oswaldo Cruz
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA PARASITÁRIA

“A ONCOCERCOSE HUMANA NO BRASIL E SUA DISPERSÃO”

por

MARILZA MAIA HERZOG

Avaliada pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

.....
Prof. Dr. Rubens Pinto de Mello
(*presidente*)

.....
Prof. Dr. Sixto Coscarón

.....
Prof. Dr. Otílio Machado Pereira Bastos

.....
Prof. Dr. Octávio Fernandes

.....
Prof. Dr. Anthony Érico G. Guimarães

Dissertação defendida em 29 de dezembro de 1999

MAIA-HERZOG, Marilza

A Oncocercose Humana no Brasil e
sua Dispersão.

vii,92f.

Rio de Janeiro, IOC, FIOCRUZ, 1999

Tese: Doutor em Ciências (Biologia Parasitária)

1.Oncocercose 2.Simulídeos 3.Epidemiologia
4.Dispersão 5.Tese

I. Instituto Oswaldo Cruz

II. Título

HOMENAGEM

Ao PROF. DR.. ANTHONY JOHN SHELLEY, Pesquisador do Museu de História Natural de Londres , que na qualidade de orientador sempre prestou valiosas colaborações, mas principalmente como companheiro de equipe, que sempre se mostrou amigo leal, com vontade abnegada pelo trabalho científico, porém sem nunca ter esquecido a bondade a humildade, e ainda pelo amor que sente pelo Brasil.

AGRADECIMENTOS

Ao PROF. DR. ANTHONY JOHN SHELLEY pelo incentivo, orientação firme, amizade e por sua total dedicação à nossa equipe, aos simulídeos e à oncocercose no Brasil.

À PROF. DRA. JANETTE E. BRADLEY e a PROF. REGINA HELENA DOS SANTOS CALVÃO BRITO que por muitas vezes participaram nos trabalhos de campo e tão gentilmente realizaram e analisaram os testes sorológicos utilizados.

AO PROF. DR. RORY POST que gentilmente realizou a análise e confirmação dos testes moleculares neste trabalho.

Aos PROF. ANTÔNIO PAULINO ANDRADE LUNA DIAS, SR. PAULO ROBERTO GARRITANO, PROF. REGINA HELENA DOS SANTOS CALVÃO BRITO, SRA. ANA MARGARIDA AMARAL CALVÃO e a SRA. VERÔNICA MARCHON pelo companheirismo, apoio, amizade e trabalhos que realizamos em equipe.

À SRA. CAROLYN LOWRY pela colaboração e ajuda incansável nos trabalhos morfológicos.

Aos ESTAGIÁRIOS do Setor de Simulídeos e Oncocercose do Departamento de Entomologia do IOC pelo o apoio, participação e interesse em nossos trabalhos.

Ao DR. ANTÔNIO BULCÃO pela credibilidade e apoio na realização de nossos trabalhos em Minaçu.

Aos DRS. JOSÉ JURBERG e ELIZABETE RANGEL que como chefes do Departamento de Entomologia do IOC, ofereceram condições para a realização deste trabalho.

Aos Funcionários da FNS de Goiás, em especial ao MARLENE CAMARGO, EDIMAR CASTRO e JUVENAL DA SILVA que gerenciaram grande parte do trabalho de campo em Minaçu.

Aos amigos do Departamento de Entomologia que apoiaram e incentivaram os trabalhos de nossa equipe.

À minha amiga SILVANA pelas horas intermináveis de desabafo.

Aos meus queridos amigos ARILTON, JUREMA, GUILHERME, LYGIA, ANA CRISTINA e EVA que me substituíram em casa nas inúmeras viagens de campo para realização dos trabalhos.

Ao Instituto Oswaldo Cruz, Museu História Natural de Londres, Fundação Nacional de Saúde, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico, Fundação de apoio a

Pesquisa do Estrado do Rio de Janeiro, Conselho Britânico e FURNAS Energética S.A., pelo o apoio para a realização deste trabalho.

*Aos meus pais
Ao Guilherme pela “cobrança” e apoio
Aos nossos filhos Guilherme e Laura sempre presentes
E a você Flavinho onde você estiver...*

ÍNDICE

1. RESUMO.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUÇÃO.....	3
4. RELEVÂNCIA DO ESTUDO.....	4
5. OBJETIVOS.....	4
6. RESENHA HISTÓRICA.....	5
7. DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	18
7.1 ÁFRICA	19
Península Arábica.....	21
7.2 AMÉRICA LATINA.....	21
México.....	22
Guatemala.....	23
Venezuela.....	24
Equador.....	24
Colômbia.....	25
Brasil.....	25
7.3 ORIGEM E ESTABELECIMENTO DA DOENÇA NAS AMÉRICAS.....	26
8. FATORES QUE AFETAM A TRANSMISSÃO.....	30
8.1 AGENTE ETIOLÓGICO.....	30
8.2 HOSPEDEIRO INTERMEDIÁRIO.....	32
8.3 HOSPEDEIRO DEFINITIVO.....	34

9. DIAGNÓSTICO.....	35
10. CONTROLE E ERRADICAÇÃO DE ONCOCERCOSE.....	37
10.1 TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS INFETADOS	37
10.2 CONTROLE DO VETOR.....	38
10.3 PROGRAMAS DE CONTROLE E ERRADICAÇÃO DA ONCOCERCOSE.	
Africano - OCP.....	39
Americano - OEPA.....	40
11. A ONCOCERCOSE NO BRASIL.....	41
11.1 SITUAÇÃO ATUAL.....	41
11.2 ORIGEM DA DOENÇA	43
11.3 FOCO AMAZÔNICO.....	46
Características.....	46
Os Yanomamis.....	48
Vetores.....	50
11.4 DISPERSÃO DA ONCOCERCOSE NO BRASIL	51
11.5 CONTROLE E ERRADICAÇÃO.....	55
12. ARTIGOS.....	56
13. DISCUSSÃO.....	57
14. CONCLUSÕES.....	70
15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75

ÍNDICE DE FIGURAS E APÊNDICES

FIGURA	1: Reprodução da gravura de Rugendas, onde se observa a mineração do ouro pelos escravos num criadouro de simulídeos.....	60
	2: Reprodução da gravura de Rugendas, onde se observa um acampamento de escravos nas margens de rio.....	61
TABELA	1: Países afetados pela a oncocercose e fornecimento de escravos para o Brasil	45
LISTA	1: Simulídeos Antropofílicos	53
APÊNDICE 1:	Artigos apresentados na íntegra.....	92
	Artigo I - SHELLEY AJ, LOWRY CA, MAIA-HERZOG M, LUNA DIAS APA, MORAES MAP, 1997. Biosystematic studies on the Simuliidae (Diptera) of the Amazonia onchocerciasis focus. <u>Bull. Br. Mus. Nat. Hist.</u> 66: 1-120.....	93
	Artigo II - MAIA-HERZOG M, SHELLEY AJ, BRADLEY JE, LUNA DIAS APA, CALVÃO RHS, LOWRY CA, CAMARGO M, RUBIO J.M, POST R.J, COELHO GE, 1999. Discovery of a new focus of human onchocerciasis in central Brazil. <u>Trans. Royal. Soc. Trop. Med. Hyg.</u> 93: 1-5.....	94

1. RESUMO

Apresentamos uma resenha histórica da oncocercose com finalidade de situar a problemática da oncocercose no Brasil em relação às outras áreas endêmicas da doença que ocorrem no mundo. Fatos históricos da colonização são mencionados e discutidos como possível explicação da origem e estabelecimento da oncocercose no Brasil.

Fornecemos uma visão global do foco amazônico, envolvendo o Brasil e a Venezuela. Elaboramos um levantamento das espécies de simúlideos deste foco através dos exemplares depositados nas coleções entomológicas do Instituto Oswaldo Cruz e Museu de História Natural de Londres. Apresentamos revisão sistemática com chaves dicotômicas para adultos, pupas e larvas, incluindo minuciosas observações morfológicas com ilustrações detalhadas. Sugerimos seis novas sinonímias e criamos três lectótipos.

Enfatizamos a hipótese da dispersão da oncocercose no Brasil através dos movimentos migratórios dos garimpeiros, verificando a presença de foco remanescente da doença em Minaçu, Goiás. Um caso autóctone havia sido confirmado, entretanto o inquérito epidemiológico, efetuado por biópsia de pele, havia sido negativo. Sendo assim, utilizamos métodos novos mais sensíveis e específicos para as nossas pesquisas. Os testes imunológicos foram utilizados para detectar indivíduos que tivessem tido contato com a *O. volvulus*. Para confirmação dos soro-positivos utilizamos teste de Mazzotti e teste molecular (DNAprobe).

2. SUMMARY

An historical review of human onchocerciasis is presented to illustrate the problem of this disease in Brazil in relation to other areas of the world where it occurs. The history of the colonisation of Brazil is discussed in relation to the origin and introduction of onchocerciasis.

A global view of the Amazonian focus involving both Brazil and Venezuela is given. A survey is included of the simuliid species in the focus, based on holdings in the Oswaldo Cruz Institute and the British Museum (Natural History). A systematic revision of the Simuliidae of the focus is given, including keys to adults, pupae and larvae and six new synonyms and three lectotypes are created.

The hypothesis is discussed that onchocerciasis is dispersing throughout Brazil through the migratory movements of gold miners who initially acquire the disease in the Amazonia focus. The example is cited of Minacu in Goias State where an autochthonous case of onchocerciasis had been detected. Using more sophisticated and sensitive immunological and molecular methods a focus was confirmed at this locality, although its extent.

3. INTRODUÇÃO

A oncocercose* é uma doença infecto-parasitária de evolução crônica, endêmica na África, Península Arábica e nas Américas, atingindo países das Regiões Afrotropical e Neotropical situados entre os Trópicos de Câncer e Capricórnio. Atualmente estima-se que 17 milhões de pessoas estejam afetadas, destas mais de 270 mil possuem cegueira irreversível e 500 mil apresentam graves problemas visuais, sendo considerada a segunda causa de cegueira no mundo (WHO, 1995). Embora a oncocercose não seja uma doença letal, seu impacto sócio-econômico é muito grande e extremamente relevante em termos de saúde pública. Seu efeito mais grave é a cegueira irreversível, mas as dermatopatias também constituem grande problema para a saúde pública.

O filarídeo *Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) Railliet & Henry, 1910 é o seu agente etiológico, tem como hospedeiro intermediário um díptero hematófago do gênero *Simulium* com várias espécies e, hospedeiro definitivo o homem.

A oncocercose passa a ocupar papel importante junto às outras grandes endemias somente em 1975 (WHO, 1975), deixando de ser considerada uma helmintíase obscura e restrita a lugares remotos. Este fato se deu não só devido aos avanços no conhecimento de sua epidemiologia mas principalmente devido à sua ampla distribuição no mundo, e aos seus graves efeitos socio-econômicos que causam grande sofrimento humano na África e América Latina.

**Oncocercose* - denominação popular:

ÁFRICA: *Craw-craw*; GUATEMALA: *Erisipela de la Costa, Enfermidade de Robles*; MÉXICO: *Mal morado*; BRASIL: *Cegueira dos Rios* (tradução direta do inglês) países de língua inglesa: *River blindness*;

4. RELEVÂNCIA DO ESTUDO

- Apresentar observações básicas para os estudos entomológicos no foco amazônico destinados aos programas de controle sobre a oncocercose no Brasil.
- Introduzir testes imunológicos e moleculares como métodos diagnóstico e rastreamento de áreas de risco e novos focos da oncocercose no Brasil para auxiliar nas campanhas de controle da oncocercose.

5. OBJETIVOS

1. Produzir uma resenha sobre oncocercose no Brasil para orientar os diversos trabalhos sobre a doença e seus vetores no País.
2. Fazer levantamentos específicos, como pré-requisito para o programa brasileiro de eliminação de oncocercose da FNS:
 - Levantar a simuliofauna no foco amazônico Brasil/Venezuela.
 - Facilitar os trabalhos taxonômicos apresentando discussão sistemática e chave dicotômica para as espécies encontradas no foco amazônico Brasil/Venezuela.
 - Levantar fatos históricos preliminares que esclareçam a origem e estabelecimento da doença no Brasil.
 - Verificar a situação da transmissão da oncocercose em Minaçu, Goiás, e avaliar a possibilidade de dispersão da oncocercose para regiões extra-amazônicas no Brasil.

6. RESENHA HISTÓRICA

O primeiro registro na literatura sobre a oncocercose humana deve-se a JOHN O'NEIL que em 1875 comenta o achado na África, Costa do Ouro, atualmente denominado Gana, de diminutas larvas de filárias (microfilárias de *Onchocerca*) a partir de biópsias de pele de seis pacientes com “craw-craw”, nome popular que na época designava lesões dermatológicas crônicas com prurido intenso que eram erroneamente diagnosticadas como escabiose. Usualmente estas lesões eram encontradas em escravos procedentes da Serra Leoa.

No Brasil, também em 1875, foi relatado por SILVA ARAÚJO o encontro de microfilárias na pele de pacientes da Bahia com “craw-craw”, porém o achado não foi confirmado (CORRÊA & MORAES, 1979) e na verdade tratava-se de *Wulchereria bancrofti*.

Somente em 1883, após dezoito anos da descoberta das microfilárias de *Onchocerca* humana, é que foram encontrados os adultos desta filária. RUDOLF LEUCKART, parasitologista alemão, recebera de um missionário dois nódulos, um escapular e o outro lombar, retirados de pacientes da Costa do Ouro (Gana). Segundo a literatura os nódulos tinham o tamanho aproximado de ovos de pomba e continham vários machos e fêmeas que formavam um emaranhado arredondado. LEUCKART remeteu este material à PATRICK MANSON para confirmação do seu achado.

O'NEIL (1875), foi o pioneiro na tentativa de um tratamento para a oncocercose. Usou sulfa nas lesões de pele, tratamento usual da época para escabiose, já que o diagnóstico era confundido com essa dermatose parasitária, porém não obteve sucesso.

Em 1891, no “International Congress on Hygiene and Dermography” em Londres, MANSON apresenta os dados a respeito do material anteriormente remetido por LEUCKART, denominando os adultos do filarídeo contidos nos nódulos como *Filaria volvulus*. O nome específico foi escolhido devido à característica de enovelamento do verme, mas continha um erro tipográfico. Posteriormente, MANSON (1893) homenageia a Leuckart, no capítulo sobre doenças de pele em Davidson, descrevendo o material como *F. volvulus*, creditando a autoria da espécie à Leuckart, ficando então denominada *Filaria volvulus* Leuckart, 1893.

LABADIE *et al.* (1899) estudando a histologia de um nódulo extraído de um soldado procedente da Legião Estrangeira de Dahomé, na antiga África Francesa, hoje nominado Benin, descrevem a fêmea da espécie e, pela primeira vez, usam o nome específico *volvulus*. Erroneamente, estes autores afirmam que o parasito estaria ocupando a luz de vasos linfáticos, propiciando informação falsa que foi seguida por vários outros.

PROUT em 1901, descreve detalhadamente adultos e microfilárias de material procedente de Serra Leoa.

BRUMPT em 1904, com uma visão conjunta sobre a oncocercose, após uma expedição à África fez observações pioneiras para a compreensão da epidemiologia da doença. Pela primeira vez observa, que a prevalência desta infecção era maior em localidades ribeirinhas, principalmente entre pescadores e remadores. Realizou estudos histológicos minuciosos dos nódulos, informando que estes eram constituídos por uma massa viscosa formada quase que exclusivamente por microfilárias. Questiona o destino dos embriões saídos das fêmeas, inferindo que talvez fosse os vasos sangüíneos. Seus estudos histológicos demostram que o habitat das formas adultas não era o sistema linfático

cutâneo conforme sugerido por LABADIE *et al.* em 1899. Sugere ainda que o vetor seria um inseto hematófago encontrado na região (mosquito, glossina, tabanídeo ou simulídeo).

PARSONS (1908) sugere que as microfilárias passariam um período de suas vidas no sangue circulante.

RAILLIET & HENRY (1910), notam que a *Filaria volvulus* apresenta características morfológicas muito semelhantes ao gênero *Onchocerca*, e a transferem para este *taxon* por possuírem a parte terminal do corpo em forma de gancho. O nome genérico *Onchocerca* (do grego: *onchos*, gancho e *cerca*, cauda) foi criado por DIESING em 1851, para designar a filaria, *O. reticulata* que haviam encontrado em um nódulo retirado de eqüinos em Viena. Ficando assim, finalmente denominada como *Onchocerca volvulus* (Leukart, 1893) Railliet e Henry, 1910.

Os estudos sobre a doença se seguiram na África e em 1913, OUZILLEAU observa a presença de microfilárias nos gânglios linfáticos e acredita que o parasito estava relacionado às manifestações dérmicas com lesões queratoesclerosantes, adenolinfocele e elefantíase genital. Estes achados foram confirmados por RODHAIN em 1915.

O advento da Primeira Guerra Mundial faz com que o interesse para os problemas sanitários da África não sejam relevantes para o momento e as investigações européias tornam-se escassas (BAÉZ, 1962).

Apesar da doença já afligir a uma população considerável na África, a oncocercose voltaria a despertar mais interesse quarenta anos após o seu descobrimento, quando em 1917, na Guatemala, RODOLFO ROBLES confirma uma série de achados sobre a doença no Novo Mundo.

Em 1916, Robles faz as primeiras considerações mais importantes sobre a forma de manifestação da oncocercose. Examinando uma menina com problemas de pele e alterações

oculares, procedente de Yepocapa, área rural onde vários indivíduos sofriam de *Erisipela de la Costa*, obteve uma informação crucial para seus descobrimentos: a menina lhe contara que um parente seu também apresentava as mesmas lesões que consistiam em "problemas de pele, de visão e tumor subcutâneo na fronte". Ao examinar este paciente detectou fotofobia intensa, dores peri-orbitais, forte cefaléia e perda parcial da acuidade visual. Após ter extirpado o tumor do paciente, ocorreu cura da fotofobia, da cefaléia e a acuidade visual melhorara gradativamente.

Numa conferência em 1917, ROBLES relaciona a doença à presença de nódulos na cabeça, destacando que estes continham nematóides adultos que causavam uma acromia característica, vulgarmente conhecida como *Erisipela de la Costa*. Aponta a relação dos nódulos na cabeça com os distúrbios oculares, particularmente a visão onde se destacam fotofobia, ceratite punctata e a perda da visão. Suspeita que os simulídeos, ou outro díptera qualquer de hábito diurno, pudessem atuar como vetores e apresenta alguns dados sobre a bionomia destes insetos. Faz também alguns ensaios sobre o tratamento com injeções nos nódulos com bi-iodo de mercúrio, que matava os adultos mas agravava os sintomas da doença, por fim conclui que o melhor tratamento é o ato cirúrgico ou nodulectomia que consiste na extirpação dos oncocercomas, para eliminar o maior número de adultos, reduzindo o número de microfilárias.

PACHECO LUNA (1918) foi o pioneiro nos estudos das manifestações clínicas da infecção ocular, descrevendo com detalhes a ceratite punctata. Considerou que tais manifestações eram resultado das toxinas liberadas pelos parasitos contidos nos nódulos.

Com os achados sobre a doença na Guatemala pela equipe de Robles e com o final da primeira guerra mundial, o interesse nas pesquisas sobre a oncocercose humana parece reacender.

BRUMPT (1919) após examinar exemplares doados por Robles sugere que na América Central o agente etiológico seria diferente do Africano, pois naquela época a ocorrência de problemas da visão com cegueira era conhecida somente na Guatemala. Denominou a espécie americana de *Onchocerca caecutiens*.

MONTPELLIER & LACROIX (1920) demonstram que as microfilárias de *Onchocerca volvulus* seriam as responsáveis pelos problemas de pele e pela intensa coceira associando-os à linfadenopatia inguinal e à eosinofilia. Sugerem que estas reações sintomáticas sejam as mesmas presentes na “craw-craw”.

OUZILLEAU *et al.* (1921) questionam o papel das microfilárias nas dermatopatias e relacionam os distúrbios oculares à oncocercose, porém não mencionam o que causaria esses distúrbios.

DRY (1921) acredita, assim como Robles e Brumpt, que no Quênia as picadas de simulídeos poderiam resultar em intensa coceira de pele ou mesmo em cegueira.

Em 1923, FULLEBORN relata o primeiro caso de oncocercose no México, em menino com dermatopatias e nódulos na cabeça. A doença tinha as mesmas características de como se apresentava na Guatemala. Era o encontro de mais um país com foco da doença na América e desta vez um país fronteiro com os Estados Unidos.

Segundo BÁEZ (1965), FULLEBORN numa palestra na Jamaica em 1924, comentara que não havia encontrado diferença entre *O. volvulus* e *O. caecutiens*. Observara que as microfilárias acumulavam-se em grande quantidade no tecido conjuntivo da pele, portanto provavelmente os transmissores seriam artrópodos que não se alimentassem exclusivamente do sangue mas como também do suco dos tecidos, podendo ser algum simulídeo. Neste mesmo ano as autoridades sanitárias mexicanas começam a averiguar a possibilidade da doença estar instalada em várias áreas do país.

HOFFMANN (1925) suspeita da possibilidade da ocorrência da oncocercose entre os lavradores das plantações de café no Município de Montecristo no México.

LACUMBRE (1925) associa os problemas de visão e a presença de nódulos à oncocercose. Após várias expedições no México, Lacumbre encontrou 90% de infectados com nódulos na cabeça em Tiltepec e 60% em Yagila e Gossá.

Na África, em Serra Leoa, BLACKLOCK (1926a) comprova experimentalmente, que *Simulium damnosum* é vetor potencial de *Onchocerca volvulus*.

Continuando os estudos em Montecristo, VILLALOBOS (1927) encontra microfilárias na pele de indivíduos aparentemente saudáveis.

DYAR & SHANNON (1927) estudando a simuliofauna dos Estados Unidos e da Groelândia, consideram a possibilidade da dispersão da Oncocercose através dos imigrantes mexicanos. Esta possibilidade foi praticamente descartada visto que a doença só estava presente em locais com clima tropical.

A década de 30 foi relevante para o conhecimento da oncocercose no México. TORROELLA (1930) fez importantes estudos histopatológicos do olho para compreensão das oftalmopatias. HOFFMANN (1930a,b,c) verifica o padrão de desenvolvimento da larva de *O. volvulus* encontrada pela primeira vez *Simulium callidum*, *S. metallicum* e *S. ochraceum*. OCHOTERENA (1930) aponta a presença de microfilárias nas lesões oculares e faz o primeiro estudo histopatológico. TORROELLA (1931), utilizando uma lâmpada de fenda e microscópio corneano, encontra microfilárias em atividade na câmara anterior de um olho.

HISSETTE (1931) trabalhando no Congo Belga, em área onde havia um grande percentual de casos com cegueira, notifica a presença de um grande número de indivíduos

com nódulos na parte superior do tronco e da cabeça. Em 1932 comprova que as lesões oculares estavam associadas à presença das microfilárias.

Os estudos sobre a situação da oncocercose na Guatemala e México principalmente, despertaram a atenção das autoridades em saúde e pesquisadores dos Estados Unidos, que em meados da década de 20, temendo um possível avanço da doença para o Território Norte-americano, a equipe do Departamento de Medicina Tropical da Universidade de Havard inicia investigações ricas e aprofundadas sobre a oncocercose no continente Americano (STRONG, 1934).

SANDGROUND (1934) comprova que tanto o parasito que ocorre na África, como o da Guatemala, causam cegueira.

MAZZOTTI (1943) publica importante trabalho buscando uma resposta imune para o diagnóstico da doença.

Após 40 anos da descoberta que a oncocercose seria uma doença vetorada por um inseto (BLACKLOCK, 1926b) é que a doença tomou maior importância junto à saúde pública mundial. A medida que ocorria o desenvolvimento dos serviços médicos nas áreas rurais do Continente Africano mais focos eram encontrados, chamando a atenção das incorporações mundiais em saúde, como da própria Organização Mundial de Saúde.

RIDLEY (1945) descreve detalhadamente as lesões pósteroculares e as relaciona à oncocercose.

Após a Segunda Guerra Mundial com o advento dos inseticidas residuais iniciam-se várias tentativas de erradicação da doença através da eliminação do vetor pelo dicloro-difenil-tricloroetano (DDT).

Em 1948, MAZZOTTI publica dois trabalhos relevantes. O primeiro sobre o tratamento da doença que considera o efeito do derivado da piperazina, o dietilcarbamazina

(nome comercial: Hetrazan) como microfilaricida de *O. volvulus*. O segundo sobre a utilização do Hetrazan como diagnóstico da oncocercose.

Em 1949, VARGAS & REYES encontram dois espécimens de *S. exiguum* naturalmente infectados no México.

POTENZA *et al.* (1949) descobrem o primeiro caso de oncocercose na Venezuela, reforçando a importância e marcando a presença da doença em mais um país do continente Sul Americano. Ao analisar um tumor removido de uma criança, procedente do Estado de Monagas, Potenza verificou que se tratava de um oncocercoma.

Em 1950, HARTZ levanta à suspeita da existência de oncocercose no Suriname, sem entretanto nunca ser confirmado.

O primeiro país a conseguir a erradicação efetiva da oncocercose foi o Quênia, na África, através do uso do DDT. O projeto de controle tratou o vale do Rio Riana. A eliminação do vetor *S. neavei*, foi obtida por Mc MAHON *et al.* (1958). O sucesso do projeto foi acompanhado e confirmado por NELSON & GROUNDS (1958) e ROBERTS *et al.* (1967).

Em 1953, dá-se a primeira reunião do "Comitê de Expert" em Oncocercose da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1954) onde foram discutidos e estabelecidos, pela primeira vez, as diferenças e sintomatologias da doença, tanto na África como nas Américas. Esta reunião foi sem dúvida um dos marcos para os rumos que a oncocercose teria junto a saúde pública mundial.

Um caso de oncocercose foi relatado no Equador em 1953 por LEON & WYGODZINSKY, sem entretanto sofrer confirmação de diagnóstico.

Um outro foco foi descoberto na Venezuela por ARENDS *et al.* em 1954 no Estado de Aragua.

ARENDS *et al.* em 1954 assinalam mais um foco endêmico na Venezuela no Estado de Carabobo.

A Comissão Internacional de Nomenclatura Zoológica estabeleceu em 1958, a pedido de um parasitologista que o nome específico e autoria corretos para *Onchocerca volvulus* seria *Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893), visto a confusão que existia na literatura, pois os parasitologistas não sabiam se creditavam o nome da espécie a Leuckart ou Manson (CROSSKEY, 1990).

Em 1965, ASSIS-MASRI & LITTLE relatam o primeiro caso confirmado de oncocercose na Colômbia. Os autores encontram acidentalmente microfilárias no humor aquoso de um dos olhos de um paciente proveniente do Município de Buenaventura, que nascera e vivera 37 anos em San Juan nas margens do Rio Micay.

Ainda em 1965, surge outra suspeita da existência da oncocercose no Suriname, sem entretanto nunca ter sido confirmado.

Em 1967 a oncocercose surge no Brasil. BEARZOTI *et al.* (1967) relatam o primeiro caso autóctone com diagnóstico confirmado. O paciente era uma menina de três anos de idade que possuía dois nódulos na cabeça e que vivera até então na Serra do Parima no Estado de Roraima.

Foi na década de 70 que a oncocercose começou a tomar vulto não só no Brasil, como nos outros países envolvidos com a doença na América do Sul.

LITTLE & D'ALESSANDRO (1970) estudando a região de San Juan, no Rio Micay na Colômbia, local de origem do caso confirmado para a doença, encontram o primeiro foco de Oncocercose daquele País.

MORAES & DIAS (1972), confirmam o achado de mais dois casos com oncocercomas no Brasil, procedentes de uma localidade próxima ao rio Toototobi no Estado do Amazonas, junto às divisas de Roraima e Venezuela.

MORAES & DIAS (1973), encontram o primeiro foco da doença entre os índios Waica grupo da tribo Yanomami. No mesmo ano de 1973, MORAES *et al.* comentam da possibilidade da existência de um foco amazônico contínuo entre Brasil e Venezuela.

Em 1974, no “Simpósio Internacional Sobre Pesquisa e Controle da Oncocercose no Hemisfério Ocidental”, promovido pela Organização Pan-americana de Saúde, MORAES (1974) defende a hipótese da oncocercose ser endêmica na região fronteira Amazônica brasileira/venezuelana, devido aos movimentos migratórios dos índios do grupo Yanomamis que vivem nos dois países.

Somente em 1975, a oncocercose passa a ocupar papel importante junto às outras grandes endemias (WHO, 1976), deixando de ser considerada uma helmintíase obscura e restrita a lugares remotos. Este fato se deu não só devido aos avanços no conhecimento de sua epidemiologia mas principalmente devido à sua ampla distribuição no mundo, e aos seus graves efeitos socio-econômicos que causam grande sofrimento humano na África e América Latina.

Os trabalhos entomológicos no foco amazônico foram iniciados em 1974 por RASSI para assessoria e investigação, visando o futuro controle da oncocercose no Brasil.

RASSI *et al.* (1976) encontram três espécies de simúlideos antropofílicas identificadas como: *Simulium pintoï*, *S. incrustatum* e *S. amazonicum*. Esta última espécie foi encontrada naturalmente infectada e considerada *sensu lato*.

Finalmente RASSI *et al.* (1977) encontram o novo foco de oncocercose da Amazônia venezuelana. Para verificar as suspeitas e achados de Moraes e colaboradores,

Rassi partiu para o Sul da Venezuela com uma expedição de pesquisas em direção à parte de elevação do Rio Orinoco, onde lá encontraram a oncocercose endêmica, já bastante disseminada. A forma apresentada no foco Amazônico da Venezuela era muito mais severa que a apresentada no foco costeiro daquele país.

SHELLEY *et al.* 1982 mencionam a confusão existente na taxonomia dos Simulídeos na América do Sul, sugerindo e posteriormente ficando comprovando, a existência de grupos e complexos de espécies. Após vários estudos morfológicos, observações e indicações citogenéticas chegou-se a conclusão que as espécies que atuavam como vetores na Amazônia brasileira seriam: – *S. guianense*, *S. incrustatum*, *S. oyapockense* e *S. roraimense* (SHELLEY *et al.* 1987b).

No Brasil os trabalhos mais significativos sobre os aspectos morfotaxonômicos dos Simulídeos e seu papel como vetores nas áreas endêmicas dos focos devem-se a Shelley e foram iniciados na década de 70 (MORAES *et al.* 1978; MORAES *et al.* 1979). Vários trabalhos esclarecedores sobre a taxonomia dos vetores foram publicados por Shelley e colaboradores na década de 80 (SHELLEY *et al.* 1982, 1984, 1987a; SHELLEY, 1988b). Os trabalhos de COSCARÓN (1987, 1990 e 1991) foram relevantes para o conhecimento da distribuição da simuliofauna não só do Brasil, como na América do Sul como um todo.

Passados 27 anos do relato de um caso da doença no Equador, é que CARVAJAL & ZEREGA (1980) encontram o primeiro caso confirmado de oncocercose do Equador.

ARZUBE (1982) e GUDERIAN *et al.* (1982) descobrem um foco no Equador na província de Esmeraldas no Rio Santiago, composto por cinco focos satélites como resultado de migrações locais.

SHELLEY & ARZUBE (1985) estudando os vetores no Equador determinam como vetor principal *S. exiguum* e como vetor secundário *S. quadrivittatum*.

GERAIS & RIBEIRO (1986) descobriram um caso autóctone no Brasil fora do foco Yanomami. O paciente era uma jovem de 15 anos de idade, que nunca havia estado em Roraima ou Amazonas, e que vivera desde o nascimento num sítio situado ao longo de um rio em Minaçu, Goiás, na divisa com Tocantins. Este caso foi confirmado por Moraes através de biópsia de pele e retirada de dois nódulos.

SHELLEY & PROCUNIER (1989) através de estudos citogenéticos dos vetores no foco equatoriano mostraram a existência de complexo de morfoespécie, encontrando duas citoespécies de *S. exiguum*. Ainda em 1990, SHELLEY *et al.* apontam a existência de quatro citoespécies no Equador.

A Organização Mundial de Saúde assumiu o papel mais relevante na direção das pesquisas sobre a oncocercose e seus vetores. Vem lançando manuais periódicos a cada reunião do “WHO Expert Committee on Onchocerciasis Control” (1976, 1987 e 1995) que norteiam as principais diretrizes de pesquisas no mundo.

As duas últimas décadas foram marcadas pelo o desenvolvimento das pesquisas referente aos vários aspectos da oncocercose e seus vetores: foi intensificada a vigilância e controle com novas tecnologias para a identificação acurada do parasito pelo DNA-probe; foram implementadas técnicas Imuno-diagnóstico para detecção de áreas recrudescentes, mapeamento epidemiológico e estudos citogenéticos dos vetores.

Um dos fatos recentes mais importantes sobre o rumo da oncocercose no mundo, foi a liberação da ivermectina em 1987 (derivado semi-sintético obtido da mistura da avermectina B1a e B1b com lactona macrocíclica sintetizada do fermentado de *Streptomyces avermitilis*) para uso comercial em humanos.

A estratégia de controle e as expectativas sobre a erradicação da doença têm avançado substancialmente com conhecimento do poder de ação microfilaricida da ivermectina sobre o agente etiológico, DADZIE *et al.* (1991). A Ivermectina não tem ação sobre os adultos, estima-se, considerando a longevidade máxima de 12 anos do adulto, que a doença poderia ser eliminada em uma determinada área endêmica com aproximadamente 12 anos (MOLYNEUX,1995).

Em 1995, a Organização Mundial de Saúde - OMS alertara sobre o tratamento em massa com a ivermectina, que teria um caracter amenizador sobre a patogenezidade e morbidade da doença, pois a droga além de atuar somente como microfilaricida, está contra-indicado para crianças com menos de 5 anos de idade, gestantes, mulheres em aleitamento ou indivíduos com desordem neurológica (GOA *et al.*, 1991).

Nas Américas os níveis de transmissão de *O. volvulus* vêm decrescendo gradativamente, como resultado do tratamento em massa com a ivermectina (CUPP *et al.*, 1989; BASAÑEZ *et al.*, 1998). A medicação anual da ivermectina passou por alterações complicadas e ficou estabelecido que esta deveria ser adotada como bianual visto o caracter bimodal de alguns vetores. Em áreas onde os focos são relativamente isolados, hipoendêmicos, e estáveis em relação aos movimentos migratórios a transmissão pode ser interrompida com esse tipo de tratamento e a doença ser eliminada por um dado período de tempo (CUPP *et al.*, 1992; GUDERIAN *et al.*, 1997), como ocorrido recentemente na Colômbia que recebeu o primeiro certificado de eliminação da doença emitido pela OEPA em 1999. Mas em alguns focos como México/ Guatemala onde a migração é intensa a erradicação não foi viável (RODRIGUEZ-PEREZ *et al.*, 1995). Vários fatores influenciaram na transmissão local, mas o principal seria a intensa migração inter-focos (RODRIGUEZ-PEREZ *et al.*, 1999).

Atualmente as pesquisas voltadas para os medicamentos estão direcionadas para a amorcazina (piperanizil derivado do moscanate) fármaco que teria tanto ação macrofilaricida como microfilaricida (POLTERA, 1991).

7. DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A oncocercose ocorre somente nos continentes Africano e Americano. As áreas endêmicas ocorrem numa faixa situada entre os as latitudes 20⁰ Norte e 15⁰ Sul. Geograficamente sua ocorrência foi assinalada em 40 países e confirmada em 38: 32 na África (1 na Península Arábica), 1 da América do Norte, 1 da América Central e 4 da América do Sul.

O padrão de distribuição da doença é bem diferente nos dois continentes. Segundo DAMALT (1955), a doença torna-se endêmica só em determinadas áreas e sob certas condições geográficas: clima, ocupação populacional, fatores antropológicos e ambientais.

7.1. ÁFRICA

Na África a doença possui larga distribuição, atravessa o continente e estende-se da costa do Atlântico à costa do Mar Vermelho, abrangendo os países abaixo do Deserto do Saara. Ocorre em áreas rurais, com pouca assistência médica e onde as transformações ambientais, como o desmatamento, estão ligadas a agricultura. Está presente, principalmente, nas grandes bacias fluviais dos rios Volta Negro e Volta Branco, que são

riquíssimas em rios tributários. A vegetação característica da região é de savana e floresta, com altitude aproximada de 200 a 250 m acima do nível do mar.

Foi assinalada nos seguintes países: Angola, Arábia Saudita, Benin, Burkina Faso, Burundi, Camarões, Congo, Costa do Marfim, Etiópia, Gabão, Gâmbia, Gana, Guiné, Guiné Bissau, Guiné Equatorial, Iêmen, Libéria, Malawi, Mali, Níger, Nigéria, Quênia, República Central Africana, Ruanda, Senegal, Serra Leoa, Sudão, Tanzânia, Tchad, Togo, Uganda, Zâmbia, Zaire (WHO, 1995).

Embora na África Leste e Central a doença possua vários focos isolados, na África Oeste recobre enormes áreas endêmicas que atingem de dezenas a centenas de milhares de quilômetros quadrados, atingindo parte da África Equatorial e chegando ao sul do Sudão. As comunidades afetadas estão situadas tanto nas áreas de savana como nas de floresta. Nas de savanas da África Oeste a doença se apresenta com maior potencial lesional onde a cegueira atinge altos índices.

Os países Burkina Faso, Benin, Costa do Marfim, Guiné, Guiné Bissau, Mali, Gana, Níger, Senegal, Serra Leoa, e Togo são participantes do Programa de Controle da Oncocercose da África Ocidental (OCP). Nestes países têm se observado uma redução significativa no número de indivíduos infectados e cegos através do controle do vetor com inseticidas e do parasita com ivermectina (WHO, 1995).

No Quênia a oncocercose foi erradicada na década 50 através da campanha anti-vetorial contra o *S. neavei*.

A Nigéria é o país que apresenta maior número de indivíduos infectados. A doença está presente em todo o território, mais o índice de endemicidade é variável. Segundo as estimativas oficiais (WHO, 1989), o número de infectados chegava a 7 milhões de pessoas

sendo, recentemente, reduzido aparentemente a 3 milhões pelas campanhas nacionais de tratamento em massa da Ivermectina (WHO, 1995).

A África Central apresenta a forma mais grave da doença com casos de cegueira, atinge o leste da Nigéria atravessa o norte de Camarões passa pelo sul do Tchad, pelo norte da República Centro-Africana e atinge o Sudoeste do Sudão.

Na Uganda o desmatamento para o plantio propiciou a diminuição da presença do vetor, fazendo com que a transmissão da *O. volvulus* caísse.

Na Etiópia não existem casos de cegueira, porém os dermatopatias são substanciais e um programa de controle esta sendo implantado.

Em Malawi e Tanzânia a doença esta sendo controlada no foco principal pela distribuição em massa da ivermectina.

Pouco se conhece sobre a situação de Angola, Libéria e Zaire.

No Sudão não se conhece a extensão real da oncocercose e aparentemente mudanças demográficas têm influenciado o problema.

7.1. 1. PENÍNSULA ARÁBICA

Na Península Arábica a Oncocercose foi confirmada no Iêmen, onde aparentemente a doença está se estendendo para sul. A transmissão de *O. volvulus* na Arábia Saudita nunca foi confirmada (WHO, 1995).

7.2. AMÉRICA LATINA

Nas Américas a oncocercose apresenta-se em seis países, com focos mais delimitados e salteados. Apresentando-se nos seguintes países, obedecendo a ordem de relevância em relação a doença no continente: Guatemala, Venezuela, México, Equador, Brasil e Colômbia.

Segundo a OMS (1995), existem quatorze focos nomeados de oncocercose na América Latina, mas recentemente mais um foco foi assinalado no Brasil (MAIA-HERZOG *et al.*, 1999) e a doença estaria erradicada na Colômbia (OEPA, 1999). O achado de Suriname nunca foi confirmado (HARTZ, 1950).

As áreas endêmicas estão assim distribuídas na direção norte-sul: sete na América Central (três no México: Oaxaca, Chiapas Norte e Chiapas Sul; quatro na Guatemala: Huehuetenago, Solola/Suchitepequez, Escuintla e Santa Rosa) e oito na América do Sul (três na Venezuela: Centro-Norte, Centro-Oriental e Sul; dois no Brasil: Amazonas/Roraima e Goiás; um na Colômbia: López de Micay; dois no Equador: Narño e Esmeraldas).

Segundo SHELLEY (1988a), o número de focos nas Américas devem ser considerados quanto a natureza geográfica, área de endemicidade e característica das populações humana e vetorial, apresentando um total de nove focos com seguinte configuração:

5 focos na América Central:

2 no México: Oaxaca e Chiapas Norte

1 contíguo no México/Guatemala: Chiapas Sul

2 na Guatemala: Huehuetenango e Yepocapa (Solola/Suchitepequez, Escuintla e Santa Rosa).

4 focos na América do Sul:

1 na Venezuela: Foco Norte: área endêmica de Altamira (centro-norte:

Aragua, Carabobo, Miranda, Guarico, Yaracuy, Falcon e Cojedes) e área endêmica de Caripe (Centro-Oriental: Anzoategui, Monagas e Sucre)

1 contíguo na Venezuela /Brasil: Foco Amazônico (Venezuela: Bolivar e Brasil: Roraima e Amazonas)

1 na Colômbia: Foco San Antonio (López de Micay)

1 no Equador: Foco de Esmeraldas (Narño e Esmeraldas)

7.2.1. MÉXICO

No México as áreas endêmicas estão no Sul dos estados de Oaxaca e Chiapas em área de floresta onde ocorre o plantio de café. A oncocercose é hiperendêmica na área

central de Oaxaca e ao sul de Chiapas. Sendo particularmente importante a área hiperendêmica do sul de Chiapas onde ocorrem movimentos migratórios com o foco Huehuetenago da Guatemala (SHELLEY, 1988a; RODRIGUEZ-PEREZ *et al.*, 1995).

A população de Oaxaca é composta por índios e agricultores, ao norte de Chiapas é formada em sua maioria por índios e ao sul a sua maioria é de mestiços.

7.2.2. GUATEMALA

A Guatemala apresenta-se como a principal área endêmica das Américas. Os focos estão situados na Serra Madre, mas o foco mais importante é o Yepocapa onde a prevalência e a densidade são elevadas (SHELLEY, 1988a). Os focos estão nas terras mais produtivas ao sopé dos vulcões, formando uma faixa na Costa Pacífica, onde o cultivo de café é mantido nas clareiras das áreas de floresta e detém uma concentração de população elevada com grande fluxo migratório na época de colheita.

Os índios Maya são predominantes na população que é composta por índios, negros e brancos.

7.2.3. VENEZUELA

O foco norte da Venezuela ocorre em área de floresta das partes oriental e central das montanhas costeiras com altitudes variando de 200 a 1000m. A transmissão da oncocercose ocorre em baixos níveis onde as lesões oculares são raras. As campanhas de controle foram introduzidas em 1962 (RASSI *et al.*, 1977) e atualmente os níveis de transmissão de *O. volvulus* vêm decrescendo, como resultado do tratamento com a ivermectina (BASAÑEZ *et al.*, 1998). A área é habitada principalmente por negros, brancos e mestiços.

O foco amazônico na Venezuela está localizado na Serra do Parima em área de floresta Amazônica, na cabeceira do rio Orinoco ao sudoeste do Estado do Amazonas e sul do Estado de Bolívia. O foco é contíguo com o Brasil nas fronteiras dos Estados de Roraima e Amazonas. A doença é hiperendêmica nas áreas de altitudes acima de 250 m e hipoendêmica em áreas mais baixas onde a doença é mais estável (SHELLEY, 1988a). A região é praticamente isolada e habitada principalmente por índios Yanomamis e Maiongong.

7.2.4. EQUADOR

O foco de oncocercose no Equador está localizado na Província de Esmeraldas, no sistema hídrico dos rios Santiago e Cayapas. O centro do foco está localizado no rio Santiago e mais cinco focos satélites são encontrados em outros rios vizinhos,

provavelmente formados a partir de migrações do foco principal para os estes locais. A prevalência chegou a alcançar 100% na área hiperendêmica (GUDERIAN *et al.*, 1983).

7.2.5. COLÔMBIA

A Colômbia apresenta uma área endêmica pequena localizada nas planícies costeiras entre o Oceano Pacífico e a Cordilheira dos Andes com altitude variando de 80 a 200m. Foco San Antonio está às margens do rio Micay.

A doença na Colômbia nunca foi de grande importância pois aparentemente estava estabilizada. Atualmente a doença vem sendo considerada erradicada do País pela campanha de tratamento em massa com ivermectina, quando em 1999 recebeu o certificado de erradicação da doença pela OEPA.

7.2.6. BRASIL

O foco principal de oncocercose está localizado no norte do País nos Estados do Amazonas e Roraima, fazendo fronteira com a Venezuela, incorporando vários tributários das cabeceiras dos Rios Orinoco e Amazonas. Maiores informações foram citadas no item sobre a Venezuela. Um outro foco foi descoberto no Estado de Goiás. Aparentemente foi resultado da migração de garimpeiros que adquiriram a infecção no foco amazônico, e não se sabe se transmissão continua ativa no momento. Provavelmente outros focos podem se formar no Brasil como foi formado o de Minaçu em Goiás (MAIA-HERZOG *et al.* 1999).

7.3 ORIGEM E ESTABELECIMENTO DA DOENÇA NAS AMÉRICAS

Existem duas teorias sobre origem da oncocercose nas Américas, uma defende a incorporação através do tráfico de escravos e a outra defende o autoctonismo

A teoria mais aceita sobre a origem da oncocercose é que esta seria originária da África e teria sido introduzida nas Américas através do tráfico de escravos. A *O. volvulus* teria chegado primeiramente a Guatemala e através dos movimentos migratórios, seja por motivo religioso ou de trabalho, atingido a seguir o México, e também por importação de mão de obra africana atingido a Colômbia, Venezuela e Equador. Porém o descobrimento do foco brasileiro no Território Yanomami fez reacender a polêmica sobre a origem da doença.

DAMPF (1931), sugere que os índios guatemaltecos teriam contraído a infecção visitando tribos da costa Caribenha, onde existia uma grande população de escravos negros.

Em 1934, STRONG faz importante reflexão sobre a origem e dispersão da doença. Segundo este autor, a teoria de que a oncocercose teria chegado primeiramente a Guatemala e seguido para o México não estaria fundamentada somente nas datas do descobrimento da doença nos dois países. A oncocercose foi descoberta na Guatemala em 1915, mas nada impediria que a oncocercose já estivesse presente no México antes de seu descobrimento em 1923, sendo uma questão puramente temporal. Aparentemente a *O. volvulus* teria sido introduzida primeiramente na América Central através da Guatemala, que teria funcionado como agência de recebimento de escravos da África. Alguns desses escravos teriam refugiado-se no interior e propiciado a criação dos focos. A oncocercose não seria uma exceção, outras parasitoses já tiveram sua dispersão para o Novo Mundo relacionada com o tráfico de escravos africanos para esta região. Entretanto, ressalva que

não existiam evidências de que a oncocercose teria vindo do outro hemisfério, ou do seu estabelecimento em centros onde a concentração de escravos fora muito grande, nem mesmo existiam indícios de invasões de escravos negros nos centros endêmicos de oncocercose da Guatemala.

Segundo DAMALT (1955), a oncocercose seria originária da África e teria sido introduzida nas Américas através do tráfico de escravos. Esta hipótese baseia-se nos relatos sobre o descobrimento da doença nos dois países, onde estaria melhor estabelecida na Guatemala do que no México. Sugere que a doença teria chegado ao México por movimento migratórios, entretanto afirma que o interesse na forma de como a doença teria se disseminado seria puramente acadêmico e o que realmente importava era que a doença estava estabelecida nas Américas.

MARROQUIM em 1963, discute as várias citações sobre a origem da doença e conclui que esta seria própria das Américas. Sua base de hipótese se vincula ao fato dos escravos que chegavam nos postos de recebimento da Guatemala, México e Venezuela serem cuidadosamente examinados por médicos, pois estes eram considerados como investimento caro, e teriam que estar rigorosamente saudáveis para resistir ao trabalho forçado e maltratos. Baseia-se também nos achados de ROBLES (1917) que observara quatro perfurações completas nos crânios de 500 pacientes operados. Este fato seria assinalado posteriormente por muitos outros autores. Coloca ainda que a oncocercose poderia ser pré-colombiana baseado em DÍAZ (1935) que teria feito um estudo comparativo entre os crânios pré-colombianos encontrados no México e os crânios com perfurações causadas pelos oncocercomas.

TORROELLA (1964) afirma que no século XV um médico espanhol teria sido enviado pela Coroa Espanhola a Oaxaca, no México, para tratar os escravos negros e

índios que trabalhavam juntos em diversas plantações de café. Estes escravos aparentemente sofriam de doença infecto contagiosa e possuíam nódulos na cabeça, no tronco e freqüentemente apresentavam cegueira. Sugere que a introdução de *O. volvulus* teria ocorrido através de tropas sudanesas do exército invasor de Napoleão III. As tropas teriam estado instaladas em Villa Alta em Oaxaca, localidade de um dos focos da doença no México. A dispersão teria ocorrido de Oaxaca para Chiapas no México e posteriormente chegando à Guatemala. Segundo MOUCHET & TEPPAZ (1993), esta hipótese é duvidosa, pois as tropas teriam se estabelecido no litoral e não teriam tido contato algum com Oaxaca.

MARROQUÍN (1968) apresenta uma revisão da literatura que defende o autoctonismo da oncocercose nas Américas, termina seu trabalho mencionando duas referências importantes, Duke que acreditava ser a oncocercose é uma enfermidade autóctone das Américas, devido as coincidências histórica e antropológicas, não importando as datas do tráfico de escravos e Coutts que menciona ter lido uma citação histórica interessante para a compreensão da origem da oncocercose nas Américas, onde em uma viagem de descobrimento Pánfilo de Narváez teria mencionado que avançara por terras frias onde encontrara uma população onde todos eram cegos.

NELSON (1974) coloca que a descoberta da oncocercose no Brasil entre índios de uma tribo primitiva na Amazônia, parece dar suporte à hipótese de que a oncocercose seria própria e pré-colombiana nas Américas, tomando por base os achados de crânios pré-colombianos com perfurações dos índios Maya. Ressalva porém que não se pode vislumbrar como ocorreu a passagem de *O. volvulus* nas Américas, da América do Norte para a América do Sul, através da primeira migração do *Homo sapiens*. Não existem focos contíguos de oncocercose da Ásia para a África. Se a doença existisse no período pré-colombiano, o homem teria adquirido a infecção de algum reservatório animal indígena,

mas fora um único macaco, nenhum outro animal fora encontrado com o parasito, indicado que a oncocercose não era uma zoonose.

PROCUNIER & HIRAI (1986) demonstraram, geneticamente, que a *O. volvulus* que ocorre tanto na África como nas Américas apresentam o mesmo sistema de determinação sexual.

MORAES & SHELLEY (1986) supõem que a oncocercose tenha chegado às Américas pelo tráfico de escravos africanos trazidos pela Espanha a fim de lidar nas minas, pois os focos da Colômbia e Equador estão em área de população negra.

CROSSKEY (1990), acredita que a oncocercose primeiro tenha estabelecido-se na África e posteriormente fora levada pelo tráfico de escravos para as Américas. Na África apresenta um quadro muito mais definido com padrão de distribuição das áreas endêmicas e severidade da doença já estabelecidos ao contrário do quadro apresentado nas Américas, onde ocorre em focos salteados e de forma mais branda.

ZIMMERMAN *et al.* (1994a, b), mostram através de seqüência de DNA (O-150) o relacionamento entre as *O. volvulus* do Novo e Velho Mundo. Verificam que o parasito encontrado nas Américas é mais próximo da formas de *O. volvulus* que ocorre na savana do que a forma que ocorre na área de floresta. Indicando a recente introdução da *O. volvulus* nas Américas. Demonstrando que a hipótese da importação da doença para o Continente Americano é a mais viável.

8. FATORES QUE AFETAM A TRANSMISSÃO

Em geral a história natural das doenças são consideradas como uma tríade de fatores: o agente etiológico, o hospedeiro e o meio-ambiente, mas segundo JEKEL *et al.* (1996) um quarto fator deve ser incluído: o vetor.

Sendo os quatro fatores envolvidos na historia natural da oncocercose: 1) agente etiológico: *Onchocerca volvulus*; 2) hospedeiro: homem; 3) meio-ambiente: rios (criadouros) e áreas contíguas; 4) vetor: simulídeo.

8.1. AGENTE ETIOLÓGICO

CLASSE Nematoda

ORDEM Spirurida

SUPERFAMÍLIA Filarioidea

FAMÍLIA Onchocercidae

GÊNERO *Onchocerca*

ESPÉCIE *Onchocerca volvulus*

O homem é o hospedeiro definitivo exclusivo para *Onchocerca volvulus*, mostrando uma perfeita adaptação de parasitismo espécie/específica. O senso comum que prevalece sobre a origem da *Onchocerca volvulus* é que esta teria o mesmo ancestral comum de uma ou outras espécies do gênero.

Os estudos citológicos de PROCUNIER & HIRAI (1986), para verificar se havia diferenças entre as espécies do Velho e Novo Mundo, mostraram as duas possuem o

mesmo sistema de determinação sexual e cariótipo mitótico com quatro pares de cromossomas, diferindo espécies de *Onchocerca* das outras filárias que possuem cinco pares de cromossomas.

Os adultos de *O. volvulus* são os responsáveis pela formação do nódulos. Eles vivem emaranhados e acasalam-se nos nódulos fibrosos e subcutâneos, palpáveis ou não, nos tecidos conjuntivo e muscular com localização variada no hospedeiro, dependendo do local de picada dos Simulídeos. Vivem em média oito anos, mas podem alcançar até quinze anos de vida (ROBERTS *et al.*, 1967). No nódulo em geral ocorre somente um casal, mas nada impede que exista um exemplar ou mesmo vários casais, pois os adultos podem confluír destes nódulos. As fêmeas medem cerca de 30 a 80 cm de comprimento. Os machos são bem menores e atingem de 3 a 5 cm de comprimento, possuem mobilidade e podem passar de um nódulo a outro fecundando as fêmeas. As fêmeas fecundadas produzem uma quantidade enorme de embriões, com produção estimada de 500 a 3.800 microfilárias por dia (MORAES & FRAIHA NETO, 1976; SCHULZ-KEY, 1990; DUKE, 1993). As microfilárias medem de 250 a 300 μm de comprimento, migram dos nódulos e circulam nos vasos linfáticos superficiais, invadem a pele, podem chegar aos olhos e outros órgãos. Elas são responsáveis pela maioria dos sintomas da oncocercose como as manifestações de pele e da própria cegueira. As microfilárias permanecem vivas no organismo humano por cerca de 6 a 24 meses, devendo ser ingerida por um Simulídeo com capacidade vetorial para continuação do ciclo no vetor. Segundo PROST (1980), o período pré-patente para detecção de microfilárias na pele do hospedeiro humano é em média de 7 a 34 meses.

A evolução no vetor requer 6 a 12 dias, sem multiplicação a larva passa por três mudas: L₁, L₂ e L₃ nos músculos torácicos. O primeiro estágio salsichoide (L₁) é a conversão da fase embriogênica para larvar; o segundo estágio é de larva pré-infectante (L₂); o terceiro estágio (L₃) é a última muda que ocorre no vetor e a sua maturação se dá na probóscide do vetor. Neste local a larva infectante (L₃) aguarda um repasto sangüíneo para ser inoculada no hospedeiro definitivo para completar seu ciclo evolutivo.

A larva infectante chega ao hospedeiro humano como L₃ e deve sofrer mais duas mudas L₄ e L₅ para atingir a fase adulta. A primeira passagem de muda no homem (L₄) ocorre junto ao local da picada e se dá em 4-10 dias; a segunda muda (L₅) ocorre aproximadamente de 30 a 60 dias após a sua inoculação (BIANCO, 1991). Segundo DUKE (1991), a larva (L₅) atingirá a maturidade chegando a fase adulta através de algum estímulo bioquímico.

8.2. HOSPEDEIRO INTERMEDIÁRIO

CASSE Insecta

ORDEM Diptera

SUBORDEM Nematocera

FAMÍLIA Simuliidae

GÊNERO Simulium

Denominação popular para o vetor

ÁFRICA: GUATEMALA: *mosca do café*; MÉXICO: *Rodador*; VENEZUELA: *jején*; BRASIL: *borrachudo*, *casquinho de couro*, *piúm*; países de língua inglesa: *buffalo flies*, *blackflies* e *buffalo gnate*.

Os simúlídeos são hospedeiros intermediários de espécies pertencentes a quatro gêneros diferentes de filaria: *Onchocerca*, *Mansonella*, *Splendidofilaria* e *Dirofilaria*. O desenvolvimento juvenil das espécies de *Onchocerca* e de *Mansonella ozzardi* ocorrem nos músculos torácicos do inseto vetor. O Simúlídeo é o único hospedeiro intermediário e vetor para todas as espécies do gênero *Onchocerca*. Os Culicoides também podem ser hospedeiros de *O. cervicalis* e *O. gutturosa*.

O homem não é a única fonte alimentar dos simúlídeos, para grande parte das espécies a antropofilia é acidental. Os borrachudos em geral alimentam-se em mamíferos e mais raramente nas aves. Entretanto não existe antropofilia em áreas onde as espécies são restritamente ornitofílicas, sendo que geograficamente a antropofilia é muito mais rara do que mamofilia (CROSSKEY, 1990).

Os borrachudos são de hábito diurno. As fêmeas necessitam de repasto sangüíneo para a maturação das gônadas. O repasto é extradomiciliar. A seleção da fonte de alimentação e preferência do local de picada se faz pelo olfato e visão. A tomada do sangue é efetuada de “poças-de-sangue” obtidas pelo dilaceramento da pele do hospedeiro definitivo com as peças bucais. A saliva provavelmente contém substâncias que não aglutinam as células sangüíneas na inoculação durante a picada, mas que as aglutinam no estômago do inseto (CROSSKEY, 1990).

A fase imatura dos simúlídeos ocorre na água. Os criadouros são águas lólicas corridas com bastante oxigenação. As fêmeas depositam seus ovos em folhas, pedras ou objetos submersos. Os ovos são colocados agrupados chegando a 100 a 1000 ovos aproximadamente, em 1 a 2 dias estes estarão maduros, quando em seguida emerge uma larva filtradora que permanecerá fixa ao substrato por 5 a 10 dias, passando por 8 estádios

de muda, atingindo a seguir, o estágio de pupa que alcançará o estágio adulto em mais 2-5 dias. A longevidade dos simulídeos pode variar de 15 -70 dias (CROSSKEY, 1990).

A capacidade vetorial dos Simulídeos depende, entre outros fatores, do cibário (SHELLEY, 1991 e 1994), uma peça bucal da hipofaringe, que quando possui dentes pode dilacerar as microfilárias que passam para o estômago, diminuindo a carga de microfilárias que passariam para as próximas mudas.

Na África, *Onchocerca volvulus* é transmitida por espécies do gênero *Simulium*. As espécies vetoras mais importantes pertencem ao complexo *S. damnosum*. Na África Leste e partes da África Central, espécies do grupo *S. neavei* também são vetores enquanto em partes do Congo o *S. virgulatum* é um vetor local (SHELLEY, 1988b; CROSSKEY, 1990). Nas Américas, entretanto, 8 das 11 espécies que atuam como vetores são suspeitas de pertencerem a complexos de espécies (SHELLEY, 1988b). Análises citogenéticas elaboradas, até o momento, confirmaram que 5 destas 8 espécies suspeitas são complexo de espécies, sendo elas *S. metallicum*, na Venezuela; *S. ochraceum*, na Guatemala e México (HIRAI *et al.*, 1994); *S. exiguum*, no Equador e Colômbia (CHARALAMBOUS *et al.*, 1993a,b); *S. oyapockense* (PROCUNIER *et al.*, 1987) e *S. guianense* (CHARALAMBOUS *et al.*, 1996), no Brasil.

8.3. HOSPEDEIRO DEFINITIVO

O homem é o hospedeiro único, definitivo e natural de *O. volvulus*, portanto a oncocercose é considerada uma antroponose. Fora o homem, o chimpanzé (*Pan paniscus*),

foi o único animal em que manteve-se o ciclo completo em infecção experimental (DUKE, 1962).

Em 1964, van den BERGHE *et al.* encontraram um gorila (*Gorilla gorilla*) naturalmente infectado, ao acaso, com uma única fêmea de *O. volvulus*. Como somente este caso foi registrado até o momento, a oncocercose não é considerada uma zoonose.

9. DIAGNÓSTICO

Os exames clínico e histórico epidemiológico do paciente são fundamentais para avaliação individual e coletiva.

Para a confirmação do diagnóstico em geral são utilizados três exames clássicos: biópsia de pele, exame oftálmico e análise patológica do nódulo. O teste de Mazzoti (MAZZOTI, 1948) pode ser usado como método complementar (STINGL *et al.*, 1984).

O método de diagnóstico mais utilizado nos trabalhos epidemiológicos é a biópsia de pele superficial (WHO, 1987). Este consiste na retirada de duas a seis amostras nas regiões lombar e glútea do paciente utilizando-se um sacabocado escleral (“punch”) ou lâmina de bisturi. O “punch” permite a retirada do material com mais facilidade, sem sangue e tamanho regular, porém deve ser esterilizado no intervalo entre cada paciente. A lâmina de bisturi descartável é mais segura em termos de contaminação, mas exige grande destreza técnica já que o material não deve conter sangue onde encontra-se a presença de outras filárias, como a *Mansonella ozzardi*, que confunde a identificação da filária podendo resultar em falso-positivos (MORAES, 1976; MORAES *et al.*, 1983). O material deve

permanecer em solução salina para a saída das microfilárias e posterior observação ao microscópio.

A OMS vem incentivando pesquisas para o desenvolvimento de exames diagnósticos menos invasivos e mais sensíveis que a biópsia de pele (WHO, 1987), já que em comunidades com baixa densidade e no período pré-patente da doença podem ocorrer falso-negativos, mesmo utilizando-se seis amostras de pele (TAYLOR *et al.*, 1989).

Na décadas de 80 e 90, testes para diagnóstico imunológico e molecular foram desenvolvidos para *O. volvulus* como resultante da proposta e incentivo da OMS.

O diagnóstico imunológico baseia-se no princípio da detecção de anticorpos anti-*O. volvulus*. Inicialmente utilizava-se antígenos brutos, resultando em percentual muito elevado de reação cruzada com outros helmintos (KARAM, 1985). Para amenizar as reações cruzadas introduziu-se o uso antígenos recombinantes de *O. volvulus* (BRADLEY *et al.*, 1993). Atualmente, utiliza-se nas áreas recrudescentes de oncocercose na África e México um coquetel de antígenos recombinantes que tem mostrado alta sensibilidade a *O. volvulus* (BRADLEY & UNNASCH, 1996; RODRIGUEZ PEREZ, 1999). No Brasil o teste está sendo utilizado como rastreador de imunopositivos para oncocercose (MAIA-HERZOG *et al.*, 1999).

Os testes moleculares têm uma grande aplicação, pois as provas de DNA (DNAProbe) e PCR são utilizadas para verificação da infecção e podem detectar o parasito através de seu genoma em qualquer fase de seu ciclo biológico tanto no homem quanto no vetor. O "DNAProbe" é específico para *O. volvulus* e foi obtido por MEREDITH *et al.* (1989). O PCR é capaz de apontar cada espécie no gênero *Onchocerca*. Este método consiste na amplificação da seqüência gênica da família de repetição O - 150 (UNNASH & MEREDITH, 1996).

O PCR é espécie-específico e ficou comprovado (ZIMMERMAN *et al.*, 1994; ZIMMERMAN *et al.*, 1994a.) que não propicia resultado falso-positivo. O método é mais específico que a biópsia de pele convencional e demonstrou que a biópsia de pele pelo exame tradicional pode resultar em falso-negativos em áreas de baixa endemicidade.

O PCR (ZIMMERMAN *et al.*, 1992) tem sido usado na África e no Equador como monitoramento de programas de controle da oncocercose. No Brasil, o PCR foi utilizado como método complementar para confirmação de diagnóstico imunossorológico em área suspeita para a oncocercose (MAIA-HERZOG *et al.*, 1999).

10. CONTROLE E ERRADICAÇÃO DA ONCOCERCOSE

A eliminação do parasito no homem e o combate ao vetor são os dois principais métodos utilizados no controle da oncocercose. Os programas mais relevantes para controle da doença foram conduzidos na África Oeste, onde a doença era mais significativa no passado. A vasta experiência adquirida nos programas Africanos, atualmente serve de base para os programas atuais de controle e erradicação da oncocercose.

10.1 TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS INFECTADOS

O tratamento pode ser cirúrgico, através a nodulectomia e/ou quimioterápico. Os fármacos utilizados são: suramina, dietilcarbamazina e ivermectina.

O uso a suramina e dietilcarbamazina está obsoleto. Atualmente medicamento mais utilizado é a ivermectina, mas as pesquisas estão voltadas para a adequação da amorcazina.

A nodulectomia foi usada em grande escala como tratamento e medida de controle no México e Guatemala, porém valor é limitado quando os nódulos não são visíveis ou palpáveis. Pode ter uso conjugado com os fármacos, pois a retirada dos adultos diminui o número de microfilárias.

A suramina é macrofilaricida, mas seu uso está ultrapassado devido a sua grande toxicidade e reação adversa. Sua administração é venosa e pede acompanhamento médico.

A dietilcarbamazina tem efeito letal sobre as microfilárias, seu uso também exige acompanhamento médico e, indivíduos com microfilárias no olho não podem utilizar esta droga que pode agravar as lesões oculares.

A ivermectina é microfilaricida. Está sendo utilizada em grande escala pelos grandes programas de controle da doença. O tratamento é prolongado exigindo um tempo mínimo de 8 anos. É administrado oralmente com doses anuais ou bianuais. Apresenta efeito colateral relativamente baixo quando comparado aos outros fármacos, podendo surgir: febre, manifestações cutâneas e aumento dos gânglios linfático. As reações oculares são pequenas.

A amorcazina tem efeito tanto macrofilaricida quanto microfilaricida, no momento a sua utilização é somente experimental.

10.2. CONTROLE DO VETOR

DAVIES (1994), apresenta um histórico completo sobre as campanhas de controle contra os vetores tanto na África quanto na América Latina.

Os trabalhos viáveis como forma de controle sobre os simulídeos foram iniciados primeiramente com inseticidas clorados, mas houve a substituição pelos organofosforados, quando implantou-se o larvicida Temephos, um organofosforado de menor impacto no ambiente do que os clorados, mas com grande eficiência contra as larvas de simulídeos. Na década de 80 surge a resistência ao Temephos e a outros organofosforados, observou-se um decréscimo da efetividade das atividades de controle em algumas áreas do programa do OCP. Com a descoberta entomopatógeno *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (BARJAC, 1979), inicia-se uma nova fase. Após avaliações da eficiência e aprovação de formulações comerciais de larvicidas a base de *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (Bti) contra as larvas de *simulídeos*. O Bti passou a ser usado pelo OCP nas áreas onde foi constatado resistência aos organofosforados. Atualmente a estratégia de controle consiste na aplicação alternada de Bti e organofosforados em áreas livres de resistência, e somente de Bti naquelas que apresentam resistência aos organofosforados (ARAÚJO- COUTINHO, 1998).

10.3. PROGRAMAS DE CONTROLE E ERRADICAÇÃO DA ONCOCERCOSE

10.3.1. AFRICANO: OCP

Foi criado em 1974 no continente Africano o “ONCHOCERCIASIS CONTROL PROGRAMME - OCP” com finalidade de dirimir, controlar e evitar a recrudescência da oncocercose nas áreas mais afetadas da África Oeste. Os gestores do programa foram: "Food and Agriculture Organization (FAO)", Programa das Nações Unidas de Desenvolvimento (PNUD), Organização Mundial da Saúde (OMS) e Banco Mundial. A

agência executora a OMS ficou instalada em Ougadougou, Burkina Faso. A área coberta inicialmente era 764.000Km² a aproximados e compreendia as áreas de savana de: Benin, Burkina Faso, Costa do Marfim, Gana, Mali, Nigéria e Togo (WHO, 1987). Naquela época não existia opção de tratamento para os pacientes e o melhor caminho para o controle era através da aspersão de larvicida contra o vetor nos rios criadouros. Baseados nas informações sobre a longevidade da infecção determinou-se que o programa teria duração de 20 anos.

Para o monitoramento do programa a cada 7 ou 8 anos eram elaboradas avaliações que mediam o sucesso das operações. O potencial anual de transmissão-PTA, atingiu quase a marca de zero (PHILIPPON, 1987). Em consequência dos movimentos migratórios a longa distância de vôo dos vetores, *S. damnosum s.l.*, houve aumento inaceitável na taxa anual de picada. O programa então foi ampliado, incorporando a Guiné, Guiné Bissau, Senegal, e Serra Leoa, passando a cobrir uma área de 1.235.000Km² e protegendo uma população de 24.5 milhões de pessoas (WHO, 1987).

Com a liberação da ivermectina para o comercial a estratégia operacional do OCP sofreu mudanças. Em muitas áreas o controle do vetor foi suspensa e introduzido o tratamento de doze anual ou bianual dependendo da zona endêmica.

10.3.2. AMERICANO: OEPA

O PROGRAMA DE ELIMINAÇÃO DA ONCOCERCOSE NAS AMÉRICAS – OEPA foi criado em 1991 numa iniciativa de caracter multinacional apoiado pela organização Pan-Americana de Saúde PAHO. Tem como objetivo principal eliminar a oncocercose das Américas como ameaça à saúde do homem, através da distribuição da ivermectina pelo

período de 10 a 15 anos para a população de risco. São utilizados e analisados a cada ano do programa 3 componentes principais: oftálmico, epidemiológico e entomológico para todos os países participantes (México, Guatemala, Colômbia, Venezuela, Equador e Brasil).

11. A ONCOCERCOSE NO BRASIL

11.1. SITUAÇÃO ATUAL

O foco principal da Oncocercose no Brasil foi descoberto por MORAES & DIAS (1973). É considerado o mais isolado dos focos das Américas, situa-se na Amazônia, ao Noroeste do Estado de Roraima e Extremo Norte Central do Estado do Amazonas, como o foco é contíguo com a Venezuela e atinge o Sudeste do Estado de Bolívar.

A área endêmica ocupa praticamente todo o Território dos Índios Yanomamis do Brasil e Venezuela que recobre uma área de aproximadamente 192.000Km², onde vivem cerca de 22.000 índios seminômades indiferentes à região fronteira dos dois países, deste total, 9.129 indivíduos vivem no Brasil e 12.600 vivem na Venezuela .

A invasão do território Yanomamis tem sido constantes desde a década de 70 por garimpeiros que intencionam explorar o solo, mas que atuam como verdadeiros meio de transporte de doenças. Segundo os registros oficiais a partir de 1987, aproximadamente 40.000 garimpeiros invadiram o Território Yanomami (CHAVES, 1994). Como a atuação dos garimpeiros é ilegal não se conhece os movimentos migratórios destes indivíduos.

Desde do final da década de 70 o isolamento do foco vem gradativamente caindo no Território Yanomami. Os missionários já não os únicos co-habitantes oficiais dos índios locais, hoje existe as presenças do Exército, dos 30 Distritos Sanitários (DSY) e de várias ONGs.

O interesse sobre o conhecimento da doença ficou praticamente latente na década de 80, pois a doença não apresentava severidade, e estaria confinada a um grupo de índios praticamente isolados do resto do país e dificilmente se dispersaria para outras áreas do País.

Apesar da oncocercose ser classificada como uma das doenças emergentes no País, esta não encontra-se dentro das prioridades das autoridades sanitárias brasileira (ARAÚJO-COUTINHO, 1998).

GERAIS & RIBEIRO (1986) comunicam o achado de um caso autóctone na Região Centro-Oeste, procedente de Minaçu em Goiás, na divisa com Tocantins.

Segundo PY-DANIEL (1997) o Brasil torna-se participante do Programa de Eliminação da Oncocercose para as Américas – OEPA em 1991, mas o início efetivo do programa se deu em 1993. No período de 1993 a 1995 foram organizado senso das várias malocas existentes na época, levantamento esporádico de espécies vetoras em 26 malocas pré-determinadas e inquérito epidemiológico através de biópsia de pele.

MAIA-HERZOG *et al.* 1999, propõem o uso de metodologia imuno/molecular para detecção de áreas de risco ou de foco. Principalmente onde a prevalência da doença é muito baixa. Confirmam o achado de um foco remanescente em Minaçu através de métodos de diagnósticos conjugados: imunológico e molecular. Aparentemente o movimento migratório de garimpeiros foi intenso na área no final da década de 70 teria estabelecido a

transmissão local. Atualmente a migração está mais controlada devido a construção da Hidroelétrica de Serra da Mesa.

11.2. POSSÍVEL ORIGEM DA DOENÇA

O descobrimento da oncocercose no Brasil entre os índios Yanomamis, reacende a problemática da origem da doença nas Américas. A área endêmica amazônica atinge o Brasil e a Venezuela, numa região praticamente isolada da nossa civilização até o início da década de 70.

NELSON (1974) supõe que os ameríndios do Brasil poderiam ter contraído a doença de escravos africanos infectados que teriam fugido e procurado refúgio nas áreas de floresta.

Segundo MORAES (1974) aparentemente a doença teria dispersado para o Brasil pela Venezuela, onde a população de Yanomamis é bem maior. Coloca que apesar dos Yanomamis pertencerem ao grupo sanguíneo 0 do sistema ABO, não há evidências genéticas que comprovem a herança africana entre estes índios e, segundo Moraes o tráfico de escravos não existiu no Estado do Amazonas como ocorrido em outras partes do País. Até aquele momento os Yanomamis eram muito primitivos, não se misturavam, só haviam tido contatos com missionários e ocasionalmente com os operários que construía a rodovia Transamazônica e nunca teriam tido contato com os escravos. Muito provavelmente os missionários, apesar de terem vivido na Venezuela, não teriam trazido a doença para o Brasil pois eram em número muito pequeno.

MORAES (1986) menciona que as características da oncocercose na área endêmica no Brasil, como a baixa densidade de infecção, e número relativamente baixo de indivíduos

com nódulos com a ausência de sintomas severos, pareciam indicar a instalação recentemente da doença no Brasil. A distribuição geográfica sugeria duas hipóteses: (1) a presença de vetores apropriados somente na região do Parima; (2) dispersão lenta do foco recentemente estabelecido. A segunda hipótese seria a mais reforçada, pois a forma da doença entre os Yanomamis é muito semelhante a forma da doença na Venezuela.

A oncocercose é conhecida na literatura desde a segunda metade do século dezessete. Segundo vários autores a oncocercose teria estabelecido-se primeiro no Continente Africano e chegou às Américas pela infecção prévia de indivíduos que eram trazidos daquele continente como escravos para força de trabalho e mão de obra barata tanto para a agricultura como para a exploração mineral.

O tráfico de escravos foi mais intenso num extenso período entre 1492 e 1770. No século XVI os escravos que chegavam ao Brasil através, principalmente das rotas caribenhas: inglesas, francesas e holandesas e provinham do Senegal, Guiné-Bissau, Guiné e Gâmbia, e eram mais direcionados ao Norte e Nordeste.

No Brasil o tráfico foi mais forte a partir de 1700 quando a grande maioria dos escravos era originária de Angola, do Congo e Moçambique e chegaram através das rotas Atlântica brasileiras e portuguesas (Tab. 1).

Tabela 1: Países afetados pela Oncocercose e o fornecimento de escravos para o Brasil

AFRICA	MEDITERRÂNEO	AMÉRICA DO NORTE	AMÉRICA CENTRAL	AMÉRICA DO SUL
Angola* Benin Burkina Faso Burundi Camarões* Congo* C. do Marfim Etiópia Gabão* Gâmbia* Gana* Guiné* Guiné-Bissau* G. Equatorial* Libéria Malawi Mali Níger Nigéria Quênia ^E R. C-Africana Ruanda Senegal* Serra Leoa* Tchad Togo Uganda Zâmbia Zaire	Iêmen Sudão Arábia Saudita [?]	México	Guatemala	Brasil Colômbia ^E Equador Venezuela Suriname [?]

* Países Africanos com áreas endêmicas de oncocercose que forneceram escravos para o Brasil.

^E Países onde a oncocercose foi erradicada.

[?] Países onde a oncocercose não foi confirmada.

Os núcleos remanescentes de origem negra no Brasil só não existem no Acre e Roraima. Mas houve grande penetração colonial espanhola no alto Orinoco para exploração do ouro. Os índios no Brasil, tinham bom relacionamento com os escravos negros que trabalhavam na exploração mineral, muito mais intensa na América Espanhola. O casamento em geral não ocorria entre índios e escravos. Os índios se aproximavam somente por curiosidade e para trocas e voltavam para suas malocas, e não existia a animosidade que

existia entre o branco e o índio que também eram usados como escravos pelo branco (GARCIA FLORENTINO -comunicação pessoal- Professor de história da Universidade Federal do Rio de Janeiro e especialista sobre a escravidão nas Américas e na África).

11.3. FOCO AMAZÔNICO

Os principais sintomas da doença na Amazônia são: coceira intensa (prurido), gerodermia, nódulos e muito raramente a cegueira. É difícil saber com exatidão o número de indivíduos infectados no Brasil, devido aos intensos movimentos migratórios, mas segundo OMS (1995), calcula-se que dos “7000 habitantes” do foco 1000 estejam infectados pela doença.

COELHO *et al.*(1998) examinando uma população 3.974 indivíduos no foco amazônico encontraram 1.182 indivíduos positivos.

As pesquisas no foco ainda são dificultadas pelo acesso difícil, pela distribuição esparsada das diversas malocas, pelos movimentos migratórios dos Yanomamis e pela localização dos criadouros dos simulídeos vetores que nem sempre ficam próximos aos locais estudados.

11.3.1. CARACTERÍSTICAS

O foco amazônico coincide com a área ocupada pelos Yanomamis, podendo ser dividido em duas áreas por suas características específicas: 1. áreas de altitude onde a

doença é hiperendêmica - 2. áreas de planícies onde a doença é hipoendêmica (SHELLEY, 1988).

Os primeiros inquéritos sobre a endemicidade da doença entre os Yanomamis realizados por Moraes e colaboradores sugeriam maiores taxas na Serra do Parima na divisa com a Venezuela e com forma decrescente em direção às terras baixas dos sistemas hídricos dos Rios Branco e Negro. (MORAES *et al.* (1974) encontraram a prevalência de 62,6% em Toototobi; MORAES & CHAVES (1974) encontraram a prevalência de 47% em Surucucu;. MORAES *et al.* (1977a) encontraram a prevalência de 19,5% Auaris; MORAES *et al.* (1977b) encontraram a prevalência 10,3% em Mucajaí e a prevalência de 51,4% em Catrimani).

COELHO *et al.*(1998) apresentam a estratificação epidemiológica do foco amazônico no Brasil, onde novas malocas foram incluídas, nas áreas hiperendêmicas encontram a prevalência de 72,7%; nas áreas mesoendêmicas encontraram a prevalência de 41,6% e nas áreas hipoendêmicas encontraram a prevalência de 4,7%. Os autores seguiram as recomendações da OEPA onde os índices de endemicidade considerados são: hipoendêmicas de 0 a 20%, mesoendêmicas 21 a 59% e hiperendêmicas $\geq 60\%$.

No foco existe a presença de *Mansonela ozzardi*, um outro filárideo que por muitas vezes fazem com que as estimativas apresentadas na literatura não correspondam a realidade.

11.3.2. OS YANOMAMIS

Os Yanomamis não possuem afinidades genética, antropométrica ou lingüística com outros grupos indígenas vizinhos atuais. Geneticistas e lingüistas deduziram que os Yanomamis seriam descendentes de um grupo indígena que permaneceu relativamente isolado desde épocas remotas. O grupo ascendente teria ocupado a área do interflúvio Orinoco/Parima e iniciado um processo de diferenciação interna a aproximadamente 700 anos (ALBERT, 1997).

O habitat histórico central deste povo estaria situado na Serra do Parima. Segundo a língua falada e aos documentos coloniais que fazem algum tipo de menção aos Yanomamis, o centro histórico estaria situado no divisor de águas entre o alto do rio Orinoco (Venezuela) e o alto do rio Parima (Brasil, Roraima). Essa é a área mais densamente povoada de seu território. A direção da dispersão do centro e ocupação do povoamento no Território Yanomami atual se deu a partir da Serra do Parima (centro de dispersão) em direção as terras circunvizinhas. O movimento de dispersão teve início após a penetração colonial espanhola na segunda metade do século XVIII rios Negros e Branco, e segunda metade do século XIX na bacia do alto Orinoco em direção as terras baixas circunvizinhas. Uma grande expansão territorial foi possibilitada a partir do século XIX até o início do século XX, crescimento causado por transformações econômicas através das constantes trocas e guerras com grupos indígenas (norte e leste: Caribes, sul e oeste: Arawaks), estes grupos indígenas por sua vez mantinham um contato direto com a fronteira branca (ALBERT, 1997).

O nome Yanomamis designa vários grupos étnicos indígenas relacionados: sanumá, iamam, ianmam e ianomamo. Habitam área bastante extensa na fronteira do Brasil com a

Venezuela em regime de seminomadismo. Os índios vivem em aldeias que são formadas por pelo menos uma maloca. Estas malocas são casas coletivas em geral circulares ou elipsóides com forma cônica que abrigam várias famílias, com um total aproximado de 30 a 50 indivíduos. A área Yanomami no Brasil possui 180 malocas conhecidas e distribuídas nos Estados de Roraima e Amazonas.

O regime de seminomadismo permite um intenso intercâmbio socio-econômico entre as aldeias. Esta intensa migração se dá a longas distâncias percorridas a pé pela floresta, podendo atingir um raio de 150 km, estabelecendo uma malha de aldeias interligadas (ALBERT,1997). A cada 3 ou 5 anos os Yanomamis trocam suas malocas para locais novos, evitando o esgotamento do solo, da caça e outros produtos naturais da floresta. As transferências das malocas podem ocorrer repentinamente por motivo de doenças, alianças políticas ou familiares ou mesmo hostilidade entre as aldeias.

Um fenômeno cultural curioso entre os Yanomamis é o sigilo dos próprios nomes, o que dificulta a identificação dos índios. Os indivíduos e as aldeias usam o sigilo de seus nomes como proteção contra feitiçaria e como respeito individual. Os nomes “civilizados” podem ser eventualmente adotados, mas podem também ser trocados a qualquer momento.

Devido aos hábitos seminômades e a tradição de sigilo e troca de nomes os inquéritos demográficos em geral não espelham a realidade da população. Segundo o Ministério da Saúde 7.000 viviam em terras brasileiras em 1993, mas o último censo realizado em 1995 já estima um total de 9.129 pessoas. Há sempre uma circulação inter-aldeia muito grande, além do fluxo migratório para acampamentos nas floresta com expedições de caça, pesca e coleta que chegam a esvaziar as aldeias por semanas ou meses inteiros.

Como exemplo da intensa migração entre os Yanomamis pode ser verificada em PY-DANIEL (1997) onde o autor registrou através de georeferenciamento 22 polos de saúde na maloca Xitei, porém ressalta que visto o caracter seminômades dos Yanomamis, a cada 6 meses será necessário a atualização desta referência.

VETORES

Após vários trabalhos e simpósios sobre a problemática da sistemática dos Simulídeos no Brasil e América do Sul, muitas sinonímias foram esclarecidas por SHELLEY (1988).

Shelley sempre mencionara a confusão existente na taxonomia dos Simulídeos na América do Sul, sugerindo e posteriormente ficando comprovando, a existência de grupos e complexos de espécies. Após vários estudos morfológicos, observações e indicações citogenéticas chegou-se a conclusão que as espécies que atuavam como vetores na Amazônia brasileira seriam: – *S. guianense*, *S. incrustatum*, *S. oyapockense* e *S. roraimense* (SHELLEY *et al.* 1982a; SHELLEY *et al.* 1987b).

Até o momento poucos trabalhos foram elaborados sobre a citogenética dos vetores, porém um foi esclarecedor, CHARALAMBOUS *et al.* (1996), que demonstram a existência de quatro citótipos para *S. guianense* no Brasil. Em determinadas áreas de Brasil *S. guianense* apresenta-se como zoofílico e no foco Amazônico apresenta um grau acentuado de antropofilia com imensa capacidade vetorial.

Segundo SHELLEY (1988) no foco, a distribuição dos vetores por área de endemicidade, apresenta-se do seguinte modo: área hiperendêmica – *S. guianense* e *S. incrustatum*; área hipoendêmica – *S. oyapockense s.l.* e *S. roraimense*.

Segundo PY-DANIEL (1997) *S. exiguum* também atuaria como vetor nas áreas hiperendêmicas.

11.4. DISPERSÃO DA ONCOCERCOSE

Como a região do foco é cortada pela rodovia Perimetral Norte, suspeitou-se da possibilidade da disseminação da doença ser facilitada por esta rodovia que possibilitaria o maior fluxo de índios e garimpeiros para Boa Vista, e leste de Roraima (MORAES, 1974).

Para verificar a possibilidade da dispersão pela infecção humana, principalmente pelos índios e garimpeiros, e investigar a viabilidade da hipótese sobre a influência da Perimetral Norte e disseminação para Boa Vista e leste de Roraima, SHELLEY *et al.* (1987) elaboraram levantamento da simuliófauna local. Nesta área foram encontradas principalmente duas espécies antropofílicas, *S. limbatum* e *S. oyapockense*. Estas duas espécies possuem baixa capacidade de transmissão, portanto dispersão efetiva para esta região do Estado provavelmente não ocorrerá.

Em 1986, MORAES *et al.* enfatizavam que com a perda gradativa de isolamento dos Yanomamis, a doença poderia dispersar para outras regiões do Brasil, principalmente através dos garimpeiros, soldados, missionários ou funcionários da FUNAI.

Ainda em 1986 foi descoberto um caso autóctone na Região Centro-Oeste, procedente de Minaçu em Goiás, na divisa com Tocantins. Este caso foi confirmado por

Moraes, através de biópsia de pele e extirpação cirúrgica de dois oncocercomas. O paciente era uma jovem de 15 anos de idade, que nunca havia estado em Roraima e que vivia desde o nascimento em Minaçu, num sítio situado ao longo de um rio. Levantou-se a hipótese de que garimpeiros poderiam ter atuado como fonte de infecção local, já que a região é rica em ouro e outros minérios. Em 1989 a FNS realizou inquérito epidemiológico através de aproximadamente 2000 biópsias de pele, os resultados foram negativos.

Em 1999, MAIA-HERZOG *et al.*, verificando a situação da área, relatam o encontro de um novo foco da doença em Minaçu, onde teriam encontrado dezessete soropositivos e confirmado a presença de seis indivíduos DNAProbe positivos no local.

Os levantamentos sobre a simuliofauna antropofílica de Minaçu marcam a presença de *S. guianense*, quando outros vetores potenciais também são encontrados (SHELLEY *et al. in press*).

No Brasil até o momento foram relatadas 22 espécies antropofílicas de simuliídeos nas diversas regiões geográficas do País (List. 1). Das quais oito possuem suas capacidades de vetoração da *O. volvulus* já conhecidas. SHELLEY *et al.*, (1997), mencionam a importância de *S. pertinax* caso esta espécie tivesse possibilidade de vir a atuar como vetor de *O. volvulus*, visto seu alto grau de antropofilia, sua morfologia do cibário e sua vasta distribuição no País. Sendo a principal espécie antropofílica na faixa litorânea dos Estados de São Paulo e Rio de Janeiro (ARAÚJO-COUTINHO *et al.*, 1988; MAIA-HERZOG *et al.*, 1988).

11.5 CONTROLE E ERRADICAÇÃO

Para o tratamento e tentativa de conseqüente controle da doença no foco amazônico está sendo usado a ivermectina como agente terapêutico para os infectados . O controle dos vetores na área do foco será muito difícil devido aos aspectos fitofisionômicos e características fluviais locais.

No Brasil as atividades de controle de Simulídeos são desenvolvidas principalmente nas regiões Sul e Sudeste, onde estes insetos têm sua importância relacionada as atividades turística e agropecuária. O programa brasileiro de controle mais ativo é o realizado no Estado de São Paulo, cujos municípios afetados têm suas economias calcadas basicamente na indústria turística (ARAÚJO-COUTINHO, 1995a e 1998).

1.2.ARTIGOS

Os artigos I e II estão apresentados na íntegra no apêndice I.

12.1. ARTIGO I

SHELLEY AJ, LOWRY CA, MAIA-HERZOG M, LUNA DIAS APA, MORAES MAP, 1997. Biosystematic studies on the Simuliidae (Diptera) of the Amazonia onchocerciasis focus. Bull. Br. Mus. Nat. Hist. 66: 1-120.

Abstract

A comprehensive revision of the systematics, distribution, biology and medical importance of the fourteen simuliid species in the Amazonia onchocerciasis focus is presented with special emphasis on Brazil. The systematics section provides keys to the adults, pupae and larvae, full morphological descriptions, taxonomic discussions and distribution in Latin America; six new synonyms and three lectotypes are created. The relative importance of these species in both the Brazilian and Venezuelan parts of the focus as well as in other parts of Latin America is then discussed by reviewing their distribution in focus, the biology of each species and the medical importance of the vector species. The paper provides a baseline for new biomedical studies being initiated in Brazil on vector simuliids.

12.2. ARTIGO II

MAIA-HERZOG M, SHELLEY AJ, BRADLEY JE, LUNA DIAS APA, CALVÃO RHS, LOWRY CA, CAMARGO M, RUBIO J.M, POST R.J, COELHO GE, 1999. Discovery of a new focus of human onchocerciasis in central Brazil. Trans. Royal. Soc. Trop. Med. Hyg. 93: 1-5.

Abstract

An autochthonous case of human onchocerciasis was reported 13 years ago in the town of Minaçu, northern Goiás (Brazil), but a subsequent survey of the population using the traditional technique of examining skin biopsies with the light microscope failed to detect other cases. Recent surveys using more sensitive diagnostic techniques (serodiagnosis, DNA probes, Mazzotti test) that are detailed in this paper revealed the presence of other cases of the disease in Minaçu, the nearby town of Formoso and at the Buracão gold mine near Paranã. The data show that transmission of the disease has occurred to local people living in town and on farms and that gold miners (garimpeiros) are a likely source of infection.

13. DISCUSSÃO

É interessante observar a sobreposição dos dados apresentados por ALBERT (1997) sobre a ocupação do território Yanomamis, com a própria distribuição da doença no foco amazônico. O habitat histórico central deste povo estaria situado na Serra do Parima. O centro histórico estaria situado no divisor de águas entre o alto do rio Orinoco e o alto do rio Parima. Essa é a área mais densamente povoada de seu território. A direção da dispersão do centro e ocupação do povoamento no Território Yanomami atual se deu a partir da Serra do Parima (centro de dispersão) em direção as terras circunvizinhas. O movimento de dispersão teve início, primeiramente, na metade do século XIX. As áreas hiperendêmicas da doença também estão situadas nas partes altas da serra do Parima, com decréscimo de endemicidade para as partes baixas, onde os criadouros são propícios para espécies com capacidade vetorial transmissão menor.

Apesar do aparente isolamento dos Yanomamis, houve penetração colonial espanhola na bacia do alto Orinoco, o divisor de águas entre o alto do rio Orinoco (Venezuela) e o alto do rio Parima (Brasil, Roraima) é a área mais densamente povoada do Território Yanomami. A penetração colonial espanhola teria causado inclusive os primeiros movimentos migratórios entre os Yanomamis ALBERT (1997).

No período da vigência Ibérica (1580 a 1640) que unia Espanha e Portugal era intensa as rotas de mercenários através do rio Amazonas e seus afluentes. O tráfico ilegal de produtos foi notável entre rotas inglesas e holandesas na Amazônia neste período. Quando houve a restauração da coroa Portuguesa, o governo português reuniu forças para manter a ocupação territorial, organizaram-se expedições militares e foram criadas novas capitanias e fortes para desalojar os traficantes e para manter a ocupação, apelou para a

catequese dos índios. Pedro Teixeira as vésperas da restauração da monarquia portuguesa tomou posse de grande parte do vale do rio Amazonas. O Forte São José das Marabitanas, instalado neste período, foi aparentemente o marco histórico registrado, de colonização portuguesa mais próximo Território Yanomami e fica situado próximo ao Pico da Neblina nas margens do Rio Negro, onde aparentemente o contato entre colonizadores portugueses e espanhóis era grande (MEC, 1967).

A penetração colonial espanhola no alto Orinoco para exploração do ouro foi intensa. Os índios no Brasil, como provavelmente os Yanomamis, tinham bom relacionamento com os escravos negros que trabalhavam na exploração do ouro ou outros minerais preciosos, porém o casamento em geral não ocorria entre eles. Os índios se aproximavam somente por curiosidade e para trocas e voltavam para suas malocas, e não existia a animosidade encontrada entre o branco e o índio que também eram usados como escravos, principalmente na América Espanhola (GARCIA FLORENTINO, comun. pessoal).

Os fatos históricos parecem explicar como os Yanomamis, um grupo praticamente isolado teria contraído a doença dos escravos africanos portadores do *O. volvulus*: Os escravos usados na mineração, trabalhavam próximo aos rios e obtinham o material para garimpo em leitos dos rios, criadouros de espécies com boa capacidade vetorial. Os índios habitavam malocas próximas aos locais de exploração mineral e teriam assim nestes locais contraído a infecção conforme sugerido por MORAES & SHELLEY em 1986.

A mineração na colonização do Brasil sem dúvida constituiu um fator econômico, importante. Através do ciclo do ouro no século deu-se uma fantástica expansão territorial, afetando principalmente a região atualmente ocupada pelos Estados de Minas Gerais, São Paulo, Goiás, Tocantins e Bahia. O contato do homem com simulídeos antropofílicos foi

intenso, visto que a mineração dava-se, principalmente, nos leitos dos rios que são os criadouros dos borrachudos. Os escravos africanos eram a principal fonte de mão de obra para a mineração (Figs. 1 e 2). Várias espécies de Simulídeos efetuam a hematofagia nestas regiões e poderiam ter funcionado como vetores. Os fatores mais importantes para transmissão da oncocercose poderiam está reunidos na exploração colonial mineral dos rios: o agente etiológico (a *Onchocerca* no corpo dos escravos africanos); o hospedeiro (o homem); meio-ambiente favorável (criadouros) e o vetor (o borrachudo).

Teoricamente focos de oncocercose poderiam ter surgido nos Estados de Minas Gerais, São Paulo, Goiás/Tocantins, Rio de Janeiro e Bahia. O Rio de Janeiro e a Bahia e tiveram papel relevante no tráfico de escravos e, além de recordistas na importação foram os principais portos recebedores de escravos para o País.

Outro fato histórico pode explicar o não surgimento de focos nas áreas onde os escravos eram recebidos no Brasil. As rotas de tráfico de escravos e a origem destes na África.

O tráfico de escravos para as Américas foi mais intenso num extenso período entre 1492 e 1770. No século XVI e XVII os escravos que chegavam ao Brasil através, principalmente das rotas caribenhas: inglesas, francesas e holandesas e provinham principalmente da África Ocidental onde a oncocercose é mais severa e está há muito estabelecida, com altos índices de cegueira, estes escravos eram direcionados principalmente ao Norte e Nordeste (Século XVI - Saída: Senegal, Guiné-Bissau, Guiné e Gâmbia Chegada: Pará, Maranhão e Bahia; Século XVII- rota principal pelo período de 300 anos - Saída: Congo, gabão, Angola, Gana, Guiné Equatorial e Camarões Chegada Bahia, Pernambuco e Alagoas).

FIGURA 1: Reprodução da gravura de Rugendas, onde se observa a mineração do ouro pelos escravos num criadouro de simulídeos.

FIGURA 2: Reprodução da gravura de Rugendas, onde se observa um acampamento de escravos nas margens de rio.

No final do século XVII no século XVIII o tráfico era efetuado através das rotas Atlânticas brasileiras e portuguesas (abaixo da linha do Equador), os escravos provinham da África Oriental e Central onde a doença ocorre de maneira mais branda e em focos isolados. As rotas brasileiras traziam os escravos do Congo e Angola e as rotas Portuguesas de Angola e Moçambique. As duas rotas entregavam os escravos em São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia.

Sendo a oncocercose uma antroponose e a *O. volvulus* espécie específica para o homem, a migração humana é o fator mais importante para o estabelecimentos de novos focos ou áreas endêmicas. de oncocercose. Este fator foi o criador dos focos: Amazônico (Brasil e Venezuela) e Norte de Chiapas (México) e responsável pela a expansão do foco no Equador. Na África Central a migração humana tem resultado em casos recrudescentes de oncocercose mesmo em áreas controladas OCP, sendo que atualmente na África uma das prioridades da OMS é o contingenciamento para a eliminação dos casos recrudescentes.

O tráfico de escravos foi uma grande fonte migratória de Africanos infectados para as Américas e como ficou recentemente comprovado por ZIMMERMAN *et al.* (1994), resultando em áreas endêmicas atualmente conhecidas no México, Guatemala, Colômbia, Equador, Venezuela e Brasil.

Conforme as suspeitas de MORAES & SHELLEY (1986) os fatos históricos demonstram que a colonização espanhola com intuito de exploração mineral foi a responsável pela introdução da oncocercose na América do Sul.

As rotas de tráfico de escravos brasileira e portuguesas, apesar de volumosas, não contribuíram para o surgimento dos focos no Brasil, provinham de Angola e Moçambique onde a carga parasitária era baixa. Caso estas rotas tivessem influenciado hoje teríamos focos no Rio de Janeiro, São Paulo e nos outros Estados que recebiam escravos que

desembarcavam nestes portos. As rotas caribenhas Inglesas e Holandesas e Francesas foram as principais fornecedoras de escravos com carga parasitária de infectividade alta, pois estas provinham de locais da África Ocidental onde a doença tinha estabelecimento severo e crônico e traziam os escravos de encontro as vetores com boa capacidade vetorial.

A oncocercose é doença de evolução crônica e lenta, por este motivo os escravos que eram trazidos para as Américas não apresentavam os sintomas evidentes da doença, como a geroadermia ou a cegueira, porém estavam infectados e apresentavam bom estado de saúde. Os escravos eram considerados como peça cara de mercado e passavam por seleção médica para chegarem ao mercado, onde eram selecionados pelos compradores pelo estado físico, pois iriam atuar em trabalho pesado como a lavoura, mineração, etc.

A doença torna-se endêmica só em determinadas aéreas e sob certas condições geográficas: clima, ocupação populacional, fatores antropológicos e ambientais. Os focos endêmicos de oncocercose sempre ocorrem em áreas onde a presença dos rios são marcantes. A distribuição dos focos depende das características hidrográficas local porque os rios são os criadouros dos vetores. Nos focos bem definidos a situação epidemiológica mostra nítida estratificação, com as zonas hiperendêmicas junto aos criadouros dos vetores e zonas meso e hipoendêmicas gradativamente mais afastadas (DAMALT,1955 e REY, 1991).

MORAES em 1974 já atribuía o aparecimento da doença no Brasil aos movimentos migratórios dos Yanomamis que possuem hábitos seminômades. Os primeiros inquéritos sobre a endemicidade da doença realizados por MORAES *et al.*(1979) sugeriam maiores taxas na Serra do Parima na divisa com a Venezuela e com forma decrescente em direção às terras baixas dos sistemas hídricos dos Rios Branco e Negro. Duas décadas após as pesquisas de Moraes, COELHO *et al.*(1998) confirmam a estratificação apresentada por

Moraes e mostram que as áreas endêmicas continuavam com a mesma configuração apresentada por SHELLEY (1988), sugerindo um maior estabelecimento da doença.

O movimento migratório entre os garimpeiros, atividade considerada ilegal no Brasil, sempre foi considerado como disseminador de parasitoses e outras doenças no País (Agostinho Cruz Marques). A oncocercose não poderia ser uma exceção. Moraes sempre alertara sobre a possibilidade de dispersão lenta da doença para outras localidades, principalmente se recém introduzida, como ficou demonstrado por ZIMMERMAN *et al.* (1994). MORAES & SHELLEY (1986) alteravam sob a possibilidade da dispersão da doença através dos garimpeiros que freqüentaram o foco amazônico no final da década de 70 e início de 80.

Ainda em 1986 GERAIS & RIBEIRO descobrem um caso autóctone na Região Centro-Oeste, procedente de Minaçu em Goiás, na divisa com Tocantins. Como o caso fora posteriormente confirmado por Moraes, autoridade em oncocercose no Brasil, levantou-se a hipótese que garimpeiros poderiam ter atuado como fonte de infecção local, já que a região é rica em ouro e outros minérios e freqüentada por garimpeiros.

Em 1989 a Fundação Nacional de Saúde - FNS realizou inquérito epidemiológico através de aproximadamente 2000 biópsias de pele, os resultados foram negativos. Conjeturamos que os resultados negativos para as biópsias de pele não invalidariam a suspeita da existência de um foco em atividade na região, pois o caso era autóctone, fora confirmado e o método usual de biópsias era reconhecidamente ineficaz no período pré-patente da doença.. Consideramos que a probabilidade de somente um indivíduo ter adquirido a doença no local, era por demasia baixa. A inexistência de outros indivíduos positivos, poderia ser explicada pela ineficácia do diagnóstico através de biópsia de pele quando a densidade de microfilárias é baixa.

Os testes diagnósticos imunológico e moleculares já estavam em atividade na África, quando iniciamos nossas pesquisas em 1992 em Minaçu. A OMS (WHO, 1995) reconheceu que estes testes eram mais específicos e sensíveis para a *O. volvulus* que o método clássico pela biópsia de pele.

Uma das vantagens para uso do teste imunológico sobre a biópsia de pele é que este é uma técnica menos agressiva e conseqüentemente muito mais aceita nos inquéritos epidemiológicos nas áreas endêmicas (BRADLEY, et al. 1993b). O teste pode ser utilizado como rastreador em grande massa de imunopositivos para oncocercose, apontando os indivíduos que deverão sofrer biópsias de pele para confirmação da doença (MAIA-HERZOG *et al.*, 1999). O teste pode ser usado em áreas sentinelas para monitorar o impacto dos programas de controle de oncocercose no Brasil, como já vem sendo utilizado na África (WHO 1995a).

Os métodos moleculares de DNAprobe e de PCR (MEREDITH *et al.* 1991 e ZIMMERMAN *et al.*, 1992) têm sido empregados na África e no Equador para monitorar os programas de controle da oncocercose. A utilização destes testes nas Américas tinham certas restrições, devido a suspeita da possibilidade de variações específicas entre as oncocercas que ocorriam nos dois continentes e primeiramente foram desenvolvidos com material procedente da África.. Atualmente estão mundialmente consagrados desde a comprovação (ZIMMERMAN *et al.*,1994) através de seqüências gênicas de *O. volvulus* que a oncocercose foi recém importada da África para as Américas. São utilizados nos programas da OCP e OEPA para detecção da *Onchocerca volvulus* tanto no vetor quanto na biópsias de pele. No Brasil o método do DNAprobe foi utilizado como método complementar para confirmação de biópsias de pele obtidas de indivíduos imunoserológicos positivos em área suspeita para a oncocercose, onde um caso autóctone

fora confirmado e o inquérito epidemiológico por biópsia de pele fora negativo (MAIA-HERZOG *et al.* 1999).

O determinante da severidade da oncocercose pode ser definido pela intensidade do contato do homem/simulídeo que depende totalmente dos padrões ambientais específicos (PROST, 1989).

No Brasil, principalmente nas áreas indígenas e nas comunidades ribeirinhas das Regiões Norte e Centro-Oeste o convívio da população humana em locais servidos por rios é muito íntimo. Os rios são de vital importância socio-econômica para a população humana, que procura por instinto primário estabelecer moradia próximo ao leito do rio que servirá como fonte de alimento, via de transporte e lazer. Nas coletividades mais desenvolvidas os rios são meio de sustento (agricultura, garimpo, pesca e transporte). No País os rios funcionam como fator de atração e proximidade com os borrachudos antropofílicos que podem funcionar como vetor da *O. volvulus* caso haja fonte de infecção.

Os simulídeos têm papel importante na transmissão do agente etiológico de indivíduo para indivíduo numa determinada área endêmica, sendo seu papel básico e fundamental na formação e delimitação de focos. Espécies com baixa capacidade de transmissão, portanto são pouco importantes na dispersão efetiva da doença. A capacidade vetorial dos simulídeos depende, entre outros fatores, do cibário, uma peça bucal da hipofaringe, que quando possui dentes pode dilacerar as microfilárias que passam para o estômago, diminuindo a carga de microfilárias que passariam para as próximas mudas (SHELLEY 1991 e 1994). A influência da presença dos dentes no cibário sobre a capacidade vetorial dos simulídeos foi confirmada através de modelo matemático por (BASANEZ *et al.*, 1995).

S. pertinax tem alto grau de antropofilia, morfologia do cibário favorável à transmissão da *O. volvulus*. SHELLEY *et al.*(1997), mencionam a importância desta espécie caso tivesse possibilidade de vir a atuar como vetor de oncocercose. A procedência dos escravos na África onde a carga parasitária era inexistente ou pouco elevada pode explicar o não surgimento de focos nos Estados do Rio de Janeiro e São Paulo e onde a presença de *S. pertinax* é marcante. ZIMMERMAN *et al.* (1994) mencionam que médicos teriam reportado no século XIX sintomas de oncocercose em escravos no Rio de Janeiro. Sua citação parece confirmar nossa hipótese, sugerindo que por alguma característica fisiológica o *S. pertinax* não teria boa capacidade de vetorial ou mais provavelmente que a carga parasitária da fonte de infecção era demasiadamente baixa para formação de focos, pois segundo STRONG *et al.*(1934) uma determinada área onde os simuliídeos antropofílicos são abundantes, pode vir a ser centro endêmico para oncocercose a partir do momento que sejam introduzidos, como residentes, indivíduos com oncocercomas nesta área.

Nossos levantamentos preliminares da simuliofauna da Bahia, Pernambuco e Alagoas indicam *S. incrustatum s.l.* como a espécie antropofílica mais comum no Nordeste. A baixa capacidade vetorial e a morfologia do cibário, com dentes, podem explicar o não surgimento de focos nestes Estados por época do tráfico de escravos, já que estes eram procedentes da África Ocidental, área onde a oncocercose ainda constitui um grande problema de saúde pública.

SHELLEY *et al.* (1997) fornecem dados bio-sistemáticos do foco Amazônico como um todo (Brasil e Venezuela). Verificam a simuliofauna que ocorria na área endêmica para estabelecer se os vetores apropriados da doença estavam confinados ou não à área do foco.

Este levantamento possibilita análises comparativas e a verificação das espécies em outras áreas do País.

As seguintes espécies foram encontradas no foco Amazônico: *S. bipunctatum*, *S. cauchense*, *S. exiguum*, *S. goeldii*, *S. guianense*, *S. incrustatum*, *S. iracouboense*, *S. lutizianum*, *S. oyapockense*, *S. quadrifidum*, *S. roraimense*, *S. rorotaense*, *S. rubrithorax*, e *S. suarei*. Destas 14 espécies por nós encontradas, 8 praticam antropofilia na região do foco: *S. bipunctatum*, *S. exiguum*, *S. guianense*, *S. incrustatum*, *S. oyapockense*, *S. roraimense*, *S. rorotaense* e *S. suarei*. Destas 8 espécies antropofílicas 4 são vetores comprovados de *O. volvulus* no foco amazônico: *S. guianense*, *S. incrustatum*, *S. oyapockense* e *S. roraimense*. SHELLEY *et al.* (1997) indicam a presença marcante de *S. exiguum* entre os antropofílicos, mencionam a possibilidade desta espécie vir a atuar como vetor no foco amazônico devida a capacidade vetorial desta espécie que no Equador é o vetor principal da oncocercose. PROCUNIER *et al.* (1985) consideram esta espécie como um complexo de espécies, o que poderia explicar as diferenças no comportamento entre as populações do Brasil e Equador, porém PY-DANIEL (1997) considera *S. exiguum* como vetor no foco amazônico.

A flutuação sazonal dos vetores na área montanhosa e hiperendêmica variava conforme o período de chuva. *S. guianense*, vetor principal, é predominante na época seca, quando as rochas dos rios estão expostas e *S. incrustatum* predomina na época chuvosa. Na área mais baixa e hipoendêmica *S. oyapockense* é predominante na época de chuvas. O crescimento da população de *S. oyapockense* acompanha o nível de água do chiadouro.

S. incrustatum colonizam rios relativamente caudalosos, com aproximadamente 30m de largura e com fluxo de água médio, as formas imaturas são encontradas em folhas e vegetação submersa, *S. oyapockense* são encontrados em rios mais caudalosos, com

aproximadamente 100m de largura, com fluxo de água rápido, as larvas e pupas são encontradas em folhas e vegetação submersa.

Os rios criadouros de *S. guianense* não foram por nós localizados na área do foco, mas em outras áreas foram encontrados em podostomáceas aderidas às pedras que ficam expostas na época seca.

PY-DANIEL & PY-DANIEL (1998) estudam o padrão da distribuição das espécies vetoras nos leitos dos rios no Foco Amazônico, Xitei, e comprovam nossos achados sobre a fisionomia dos criadouros.

Nossos experimentos realizados sobre a capacidade vetorial das espécies antropofílicas encontradas na região em Minaçu mostraram que *S. minusculum*, *S. nigrimanum*, *S. guianense*, *S. auripellitum*, são os vetores potenciais local (SHELLEY *et al. in press*).

A comprovação por ZIMMERMAN *et al.* (1994) que a oncocercose foi recém importada para as Américas pelo tráfico de escravos, indica como MORAES & SHELLEY, (1986) suspeitavam o foco foi é recentemente instalado no Brasil, não está portanto limitado, há possibilidade de que ele venha a se estender e ocorrer a dispersão para outras regiões conforme demonstrado neste trabalho, podendo constituir um sério problema de saúde pública.

O interesse na origem de uma doença ou foco não é meramente acadêmico com sugerido por DAMALT (1955). A falta de conhecimento sobre o estabelecimento da doença no Brasil tem levado ao descaso e a oncocercose não encontra-se dentro das prioridades das autoridades sanitárias brasileira, apesar de ser classificada como uma das emergentes (ARAÚJO-COUTINHO, 1998).

14. CONCLUSÕES

Nossos trabalhos ora apresentados comprovam as suspeitas de Moraes que nas décadas de 70 e 80 já acreditava na possibilidade da instalação recente da oncocercose no Brasil. O foco amazônico apresentava características de baixa densidade de infecção, com pequeno número de indivíduos com oncocercomas e ausência de sintomas mais severos entre os indivíduos infectados. O estabelecimento da doença atualmente está mais avançado com um número bem maior de indivíduos infectados (COELHO *et al.*, 1998). As espécies vetoras não estão confinadas somente a área endêmica do foco amazônico e a dispersão está ocorrendo lentamente (SHELLEY *et al.* 1997).

Os movimentos migratórios dos garimpeiros para Minaçu e arredores parecem ser os responsáveis pela ocorrência da transmissão de oncocercose na área, já que o local é atrativo para este tipo de profissão que é efetuada em grupos móveis de exploração de local para local explorado. Os testes imunológicos apontaram anti-*O. volvulus* em indivíduos que nunca haviam sequer visitado o foco Amazônico. Estes testes não conseguem detectar a idade da infecção ou a presença da filária no organismo, mas os testes moleculares por DNProbe demonstraram a presença da *Onchocerca volvulus* e o teste de mazzotti detectaram a presença de microfilárias vivas.

Todos os indivíduos positivos em qualquer um dos testes possuíam hábitos que propiciavam uma exposição mais estreita aos criadouros e seus vetores seja por profissão, moradia ou lazer.

Conjugando nossos achados à confirmação do caso autóctone, julgamos que poderíamos usar o termo foco para a área, com base na definição de REY (1991) para foco natural de uma antroponose, que seria a interação de: a) os hospedeiros (fonte de infecção-

o próprio homem) da parasitose; b) os vetores; c) os parasitos; d) os indivíduos suscetíveis à infecção;

A baixa carga parasitária circulante, com densidade de infecção muito pequena, parece demonstrar que o foco está se iniciando ou a transmissão pode estar desaparecendo naturalmente. As pesquisas em Minaçu devem continuar para determinar a extensão da transmissão e estabelecer se a densidade aumentará ou terminará.

O foco de Minaçu deve ficar sob vigilância epidemiológica, pois ainda é uma área muito procurada por garimpeiros e possui quatro espécies de simuliídeos com capacidade vetorial, e transmissão pode aumentar dependendo da fonte de infecção (agrupamento de garimpeiros) que chegue ao local.

Assim como pressuposto por Moraes em 1974, o teste sorológico nos inquéritos epidemiológicos foi extremamente útil. Através desta técnica pode-se testar um número maior de indivíduos, (método é mais rápido, menos agressivo e bem aceito pela população) e rastreando os que tiveram contato com a *O. volvulus*, e indicando posteriormente para biópsia de pele somente os indivíduos soro-positivos para anti-*O. volvulus*.

Inquéritos sorológicos devem ser introduzidos anteriormente as retiradas programadas de garimpeiros do Parque Yanomami, para verificação do contato com a *O. volvulus*.

Estudos sobre os movimento migratórios na área do foco amazônico devem ser considerados pela vigilância epidemiológica no Brasil, pois como ficou comprovado a oncocercose foi introduzida recentemente nas Américas e o quadro atual da distribuição da doença nas Américas mostra a direção da doença no sentido norte-sul como se a doença estivesse descendo na América do Sul.

Os fatos históricos aqui apresentados merecem maior investigação, pois apesar de preliminares, indicam que a oncocercose foi introduzida no extremo norte de Brasil pela exploração mineral dos colonizadores espanhóis no rio Orinoco que traziam escravos da África Ocidental de encontro às espécies com boa capacidade vetorial. Outros focos não surgiram nas regiões receptoras de escravos no Brasil, por dois motivos: 1) onde chegavam os escravos procedentes da África Ocidental não existiam vetores com boa capacidade vetorial; 2) onde existia, aparentemente vetor com capacidade vetorial, como *S. pertinax* chegam escravos procedentes de Angola e Moçambique.

Aparentemente *S. pertinax* não possui boa capacidade vetorial, pois ocorre em grande escala em áreas onde chegavam e habitavam escravos, como Rio de Janeiro e São Paulo, porém estes escravos em sua maioria eram procedentes de Angola (oncocercose não era tão severa) e em Moçambique (onde a oncocercose não foi assinalada).

Evidentemente o controle da oncocercose através da distribuição da ivermectina em massa pode ser efetivo, como foi na Colômbia, que apresentava um pequeno foco estabilizado. No foco bi-nacional do México o com a Guatemala tem surgido recrudescência da doença através de movimentos migratórios. No foco amazônico os Yanomamis ainda possuem intenso movimento migratório, apesar de mais sedentários devido aos maiores contatos com o homem dito civilizado, sendo praticamente inviável que a erradicação ocorra neste foco ou que caso ocorra em algumas malocas perdure por tempo prolongado. Fora o movimento dos Yanomamis, deve ser considerado outros movimentos como dos garimpeiros que por ser ilegal é difícil de ser conhecido na realidade.

O controle da oncocercose no Brasil não pode tomar como modelo somente o considerado para os outros países comprometidos com a oncocercose na América Latina. Devemos adequar os métodos recém introduzidos pela OEPA à nossa realidade. As

espécies vetoras no Brasil formam complexos de espécie, e outras tantas antropofílicas ocorrem sem que se conheça sua capacidade vetorial ou mesmo distribuição. O País tem proporções continentais com grande movimentos migratórios, onde o desenvolvimento econômico vem sendo introduzido recentemente nas regiões norte e centro-oeste. O convívio das populações humanas em locais servidos por rios é muito íntimo, principalmente nas áreas indígenas e nas comunidades ribeirinhas. Os rios são de vital importância socio-econômica para a população, que procura por instinto primário estabelecer moradia próximo ao leito do rio que servirá como fonte de alimento, via de transporte e lazer. Nas coletividades mais desenvolvidas os rios são meio de sustento (agricultura, garimpo, pesca e transporte). Nestas regiões os rios funcionam como fator de atração e proximidade com os borrachudos antropofílicos que podem funcionar como vetor da *O. volvulus* caso haja fonte de infecção, como ocorrido em Minaçu que em um determinado período tempo abrigou nas margens do Rio Tocantins um contingente de garimpeiros que muito provavelmente havia habitado o Território Yanomami, propiciando a circulação e a transmissão da *O. volvulus* num local a mais de 2000Km de distância do foco principal da doença.

Os testes imunológico e molecular devem ser introduzidos e aplicados como forma de auxílio na vigilância epidemiológica da oncocercose no Brasil.

Nosso trabalhos bio-sistemáticos no foco amazônico contribuíram para a organização e melhor entendimento das espécies que ocorrem no foco propiciando uma visão global da participação de cada uma delas na transmissão da oncocercose. Várias sinonímias foram esclarecidas entre os Simulídeos, principalmente entre as espécies vetoras que formam grupos ou mesmo complexos. As observações morfológicas foram

tomadas minuciosamente e os carretes diferenciais mais utilizados para identificação das espécies foram apresentados em chave dicotômica, desenhos e fotografias coloridas.

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERT B, 1997. Terra, ecologia e saúde indígena: o caso Yanomami. Em Barbosa RI, Ferreira EJG, Castellón EG, (eds). Homem, Ambiente e Ecologia no Estado de Roraima, INPA, Manaus, AM, 613pp.
- ARAÚJO-COUTINHO CJPC, 1998. Avaliação do impacto no ambiente lótico de atividades de controle larvário de *simulium (chirostilbia) pertinax* kollar, 1832 (diptera, simuliidae) com o uso de *bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* e temephos, no Município de Paraty, no Estado do Rio de Janeiro. Dissertação. Univ. Fed. Rural do Rio de Janeiro, RJ, 99pp.
- ARAÚJO-COUTINHO CJ.PC, MAIA-HERZOG M, SOUZA BC, 1988. Levantamento das espécies do gênero *Simulium* Latreille (Diptera: Simuliidae) no litoral norte do Estado de São Paulo. Revta. Bras. Ent., 32:11-17.
- AREND S T, RONDÓN MF, MIJÁREZ GONZÁLEZ, P, 1954. Nuevo foco de oncocercosis humana en Venezuela , Gac.Méd., Caracas, 62:645.
- ARZUBE ME, 1982. Onchocerciasis en el Ecuador. Primer foco descubierto en el país, hallazgos clinicos, Parasitologicos i entomologicos. Trop. Med. Parasitol., 33:45.
- ASSIS-MASRI G, LITTLE MD, 1965. A case of ocular onchocerciasis in Colombia. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 59:717.
- BÁÉZ MM, 1962. Historia de la Enfermedad de Robles (oncocercosis humana). Epoca V. Salud. Públ. Méx., 4: 915-938.
- BÁÉZ MM, 1965. The blinding filaria of Guatemala (*Onchocerca caecutiens*, Brumpt 1919) International Conference on Health Problems in Tropical America. United Fruit Co, Boston, p.241.

- BASAÑEZ MG, RODRIGUEZ-PEREZ MA, REYES-VILLANUEVA F, COLLINS RC, RODRIGUEZ MH, 1998. Determination of sample sizes for the estimation of *Onchocerca volvulus* (Filarioidea:Onchocercidae) Infection rates in biting populations of *Simulium ochraceum* s.l. (diptera:Simulidae) and its application to ivermectin control programs. Jour. Med. Ent. 35:745-57.
- BARJAC de H, 1979. A new subspecies of *Bacillus thuringiensis* very toxic for mosquitoes: *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* serotype 14. C. R. Acad. Sci. 286d: 797-800.
- BEARZOTI P, LANE E, MENEZES JJr. 1967. Relato de um caso de Oncocercose adquirida no Brasil. Rer. Paul. Med.,70:102.
- BIANCO AE, 1991. Onchocerciasis – river blindness. In Parasitic Helminths and Zoonoses in Africa (ed. C. N. L. Macpherson and P.S. Craig) Unwith Hyman, Londres, 138-203.
- BLACKLOCK B, 1926. The further development of *Onchocerca volvulus* Leuckart in *Simulium damnosum* Theob. Ann. Trop. Med. Paras. 20:203-18.
- BLACKLOCK B, 1926. The development of *Onchocerca volvulus* in *Simulium damnosum*. Ann. Trop. Med. Parasit., 20:1-48.
- BRADLEY JE, TRENHOLME KR, GILLESPIE AJ, GUDERIAN R, TITANJI V, HONG Y, McREYNOLDS L,1993. A sensitive serodiagnostic test for onchocerciasis using a cocktail of recombinant antigens. Am. J. Trop. Med. Hyg., 48:198-204.
- BRADLEY JE, UNNASCH TR, 1996. Molecular approaches to the diagnosis of onchocerciasis. Adv. Parasitol., 37:57-106.
- BRUMPT E, 1904. A propos de la *Filaria volvulus* Leuckart. Rer. Méd. Hyg. Trop., 1:43-6.

- BRUMPT E, 1919. Une nouvelle filaire pathogene parasite de l'homme (*Onchocerca caecutiens* n.sp.) Bull. Soc. Path. Exot., 12:464-473.
- CARVAJAL H, ZEREGA L, 1980. La oncocercosis en el Ecuador. Primero caso demostrado. Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop., 33:1-12.
- CHARALAMBOUS M, SHELLEY AJ, ARZUBE M, 1993. The distribution and taxonomic status of chromosomal forms of the onchocerciasis vector *Simulium exiguum* (Diptera: Simuliidae). Med. Vet. Ent. 7:299-303.
- CHARALAMBOUS M, READY PD, SHELLEY AJ, ARZUBE M, LOWRY, CA. 1993a. Cytological and isoenzyme analysis of the Bucay and Quevedo cytoform of *Simulium exiguum* (Diptera: Simuliidae). Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 88:39-48.
- CHARALAMBOUS M, SHELLEY AJ, ARZUBE M, 1993b. The distribution and taxonomic status of chromosomal forms of the onchocerciasis vector *Simulium exiguum* (Diptera: Simuliidae) Med. Vet. Ent., 7:299-303.
- CHARALAMBOUS M, SHELLEY AJ, MAIA-HERZOG M, LUNA DIAS APA, 1996. Four new cytotypes of the onchocerciasis vector blackfly *Simulium guianense* in Brazil. Med. Vet. Ent. 10:111-120.
- CHAVES CC, 1994. Oncocercose Ocular na Amazônia Brasileira, Dissertação. Univ. de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, SP, 110pp.
- COELHO GE, VIEIRA JBF, GARCIA-ZAPATA MTA, SCHUERTZ JCM, 1998. Identificação de áreas de estratificação epidemiológica no foco de oncocercose na região Yanomami, Roraima, Brasil. Cad. Saúde Públ. RJ., 14:109-118.
- CORRÊA MOA, & MORAES MAP, 1979. *Filaria dermatematica* e oncocercose (En Brasil se descubrió la Oncocercosis en 1875). Rer. Inst. Adolfo Lutz, 39:79-83.

- COSCARÓN S, 1987. El género *Simulium* Latreille en la región Neotropical: analisis de los grupos supraespecificos, especies que los integran y distribución geográfica (Simuliidae, Diptera). Museu Paraense Emilio Goeldi, Belém, 112p.
- COSCARÓN S, 1990. Taxonomia y distribucion del subgenero *Simulium* (Ectemnaspis) Enderlein (Simuliidae, Diptera, Insecta). Iheringia Série Zoológico, 70:109-170.
- COSCARÓN S, 1991. Fauna de agua dulce de la Republica Argentina. 38. Insecta, Diptera. Simuliidae. 2. [vi]7-304 + 67 figures on unnumbered pages.
- CROSSKEY RW, 1990. The natural history of blackflies. ix + 711pp. John Wiley, Chichester.
- CUPP EW, OCHOA JO, COLLINS RC, RAMBERG FR, ZEA-FLORES G, 1989. The effect of multiple ivermectin treatments on infection of *Simulium ochraceum* with *Onchocerca volvulus*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 40:501-6.
- CUPP EW, OCHOA JO, COLLINS RC, CUPP MS, GONZÁLEZ PERALTA C, CASTRO J, ZEA-FLORES G, 1992. The effects of repetitive communitywide ivermectin treatment on transmission of *Onchocerca volvulus* in Guatemala. Am. J. Trop. Med. Hyg., 47: 170-80.
- DADZIE KY, REMME J, SOLE de G, 1991. Changes in ocular onchocerciasis after two rounds of community-based ivermectin treatment in a holo-endemic onchocerciasis focus. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 85: 267-71.
- DAMALT HT, 1955. The Black flies (Diptera, Simuliidae) of Guatemala and their role as vectors of onchocerciasis. Smith. Misc. Col., 125:1425 p.
- DAMPF A, 1931. Los simúlidos transmisores de la oncocercosis en los Estados de Oaxaca y Chiapas. Medicina (México) 11:753-761.

- DAVIES JB, 1994. Sixty years of onchocerciasis vector control: a chronological summary with comments on eradication, reinvasion and insecticide resistance. Ann. Rev. Entomol., 39: 23-45.
- DÍAZ AF, 1935. Oncocercosis de Robles. Bol. Ofi. Sanit. Guatemala, 6:1020-1027.
- DIESING KM, 1851a. Systema Helmintum. (Vienna), 2, vi+588pp.
- DRY FW, 1921. Trypanosomiasis in the absence of tsetse and a human disease possibly carried by Simulium in Kenya Colony. Bull. Entomol. Res., 12:233-238.
- DUKE BOL, 1962a. Experimental transmission of *Onchocerca volvulus* to chimpanzee. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 56: 271.
- DUKE BOL, 1993. The population dynamics of *Onchocerca volvulus* in the human host. Ann. Trop. Med. Parasitol. 44:61-8
- DUKE BOL, 1991. Observations and reflections on the immature stages of *Onchocerca volvulus* in the human host. Ann. Trop. Med. Parasitol. 85:103-10.
- DYAR GH, SHANNON RC, 1927a. The North American two-winged flies of the family Simuliidae. Proc. U.S. Nat. Mus. , 69, Art.10, pp.1-54.
- FULLEBORN F, 1923. Kommt "Küsten Erysipel" und *Onchocerca caecutiens* ausser in Guatemala auch in Mexico. vor. Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg. 27:386-90.
- FULLEBORN F, 1924. The blinding filaria of Guatemala (*Onchocerca caecutiens*, Brumpt 1919). Inter. Conf. Health Prob. Trop. America. United Fruit Co., Boston, 241p.
- GARCIA FLORENTINO 1999. (*comunicação pessoal*) Professor de história da Universidade Federal do Rio de Janeiro, especialista sobre a escravidão nas Américas e na África.
- GERAIS BB, RIBEIRO TC, 1986. *Onchocerca volvulus* -1º caso autoctone da região Centro-Oeste. Rev. Soc. Bras. Med. Top. Supl., 19:68.

- GOA KL, McTAVISH D, CLISSOLD SP, 1991. Ivermectin. A review of its antifilarial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in onchocerciasis. *Drugs*, 42:640-658.
- GUDERIAN RH, LEON LA, LEON R, CORRAL F, VACONEZ C, JOHNSTON TS, 1982. Report on a focus of onchocerciasis in Esmeraldas Province of Ecuador. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 31:270
- GUDERIAN RH, MOELA J, SWANSON D, 1983. Onchocerciasis in Ecuador: recent observations in the province of Esmeraldas. *J. Trop. Med. Hyg.*, 91:161-168.
- GUDERIAN RH, ANSELMINI M, ESPINEL M, MANCERO T, RIVADENEIRA G, PROAÑO R, CALVOPÍÑA H, VIEIRA JC, COOPER PJ, 1997. Successful control of onchocerciasis with community-based ivermectin distribution in the Rio Santiago focus in Ecuador. *Trop. Med. Inter. Health*, 2:982-88.
- HARTZ DH, 1950. Does onchocerciasis occur in Surinam? *Docum. Neerl. Indones. Morbis trop.*, 2:355-6
- HIRAI H, PROCUNIER WS, ONOFRE OCHOA J, UEMOTO K, 1994. A cytogenetic analysis of the *simulium ochraceum* species complex (Diptera: Simuliidae) in Central America. *Genome*, 37:36-53.
- HISSETTE J, 1931. Sur l'existence d'affections oculaires importantes d'origine filarienne dans certains territoires du Congo. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 11:45-6.
- HISSETTE J, 1932. Mémoire sur l'*Onchocerca volvulus* et ses manifestations oculaires au Congo Belge. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.* 12:433-529.
- HOFFMANN CC, 1925. Nota preliminar acerca de la existencia de la *Onchocerca caecutiens* en el sur de México. *Bol. del Inst. Hig., México*. 2:27-29.

- HOFFMANN CC, 1930a. Un simúlido nuevo de la zona cafetera de Chiapas. Na. Inst. Biolog., México. 1:51-3.
- HOFFMANN CC, 1930b. Nuevas investigaciones acerca de la transmisión de la oncocercosis em Chiapas. Rev. Mex. Biol., 10:131-40.
- HOFFMANN CC, 1930c. La oncocercosis en el sur del Estado de Chiapas y su transmisión por el en *Simulium mooseri*. VII Congresso Latino Americano.
- JEKEL JF, ELMORE JG, KATZ DL, 1996. Epidemiology, biostatistics, and Preventive medicine. Saunders Text and Review Series. 1º edição, 297pp.
- KARAM M, WEISS N, 1985. Seroepidemiological investigations of onchocerciasis in hyperendemic area of West Africa. Am. J. Trop. Med. Hyg., 34:907-17.
- LABADIE LAGRAVE, DEGUY, 1899. Un cas de *Filaria volvulus*. Archiv. de Parasitol. 2:451-460.
- LACUMBRE JE, 1925. Causas de la ceguera en Tiltepec, Oaxaca. La Escuela de Medicina, Guatemala, 41 42:717-727.
- LEÓN LA, WIGODZINSKY P, 1953. Los Simúlidos del Ecuador y su importancia en Medicina Tropical; Diptera, Simulidae. Rer. Ecuador. Ent. Parasitol., 1:23-39.
- LEUKART R, 1893. Citado em Manson P, 1893. Diseases of the skin in tropical climates. In Davidson, A H (ed.) Hygiene and diseases of warm climates, p.1016. Young J Pentland, Londres.
- LITTLE MD, D'ALESSANDRO A, 1970. Onchocerciasis in Colombia. Parasitological findings in the first observed focus. Am. J. trop. Med. & Hyg. 19: 831-6.
- MANSON P, 1893. Diseases of the skin in tropical climates. In Davidson, A H (ed.) Hygiene and diseases of warm climates, p.1016. Young J Pentland, Londres.

- MAIA-HERZOG M, FELIPPE-BAUER ML, MALAGUTI R, CARVALHO-LEITE TC, 1988. A contribution to the study of *Simulium* and Culicoides of Rio de Janeiro: monthly incidence and biting activity. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 83: 95-99.
- MAIA-HERZOG M, SHELLEY AJ, BRADLEY JE, LUNA DIAS APA, CALVÃO RHS, LOWRY CA, CAMARGO M, RUBIO J.M, POST, R.J & COELHO GE. 1999. Discovery of a new focus of human onchocerciasis in central Brazil. Trans. Royal. Soc. Trop. Med. Hyg., 93: 1-5.
- MARROQUIM HF, 1963. Historia de la enfermedad de Robles en America y de su descubrimiento en Guatemala. Editorial Luz, Guatemala, C.A. 90pp.
- MARROQUÍN HF, 1968. Origen de la Enfermedad de Robles, importación versus autoctonismo. Rev. Col. Med. Gautemala, 19:304-309.
- MAZZOTTI L, 1943. Experimentación sobre pruebas alérgicas intracutáneas en el diagnóstico de la oncocercosis. Rev. Inst. Salub. Enf. Trop., México, 4: 353-357.
- MAZZOTTI L, 1948. Observaciones sobre la oncocercosis em México. "Medicine" , Mexico 28: 217-224.
- MEC (Ministério da Educação e Cultura), 1967. Expansão Territorial. Em Atlas Histórico. Departamento Nacional de Educação, MEC, 3ª edição. 124pp.
- MEREDITH SEO, UNNASCH TR, KARAM M, PIESSENS WF, WIRTH DF, 1989. Cloning and characterization of na *Onchocerca volvulus* specific DNA sequence. Mol. Bioch. Parasitol., 36:1-10.
- Mc MAHON JP, HIGHTON RB, GOINY H, 1958. The eradication of *Simulium neavei* from Kenya. Bull. Wor. Health Org., 18:75-107.
- MOLYNEUX DH, 1995. Onchocerciasis control in West Africa: current status and future of the onchocerciasis control programme. Parasitol. Today, 11:399-402.

- MONTPELLIER A, LACROIX A, 1920. Sur une nouvelle dermatose d'origine filarienne observée sur les contingents noirs (gale filarienne). Presse Medicale, No.62.
- MORAES MAP, 1974. Onchocercoses in Brazil. In Proceedings of an International Symposium on Research and Control of Onchocerciasis in the Western Hemisphere, OPS. Scientific Publication 298. Washington, D.C., 153pp.
- MORAES MAP, 1976. *Mansonella ozzardi* microfilariae in skin snips. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg, 70:16.
- MORAES MAP, 1986. Oncocercose no grupo Yanomame. pp. 112-119 In Adaptação a enfermidade e sua distribuição entre grupos indígenas da bacia amazônica, ed. M. A. Ibáñez- Novion, A. M. Teixeira Ott, 1:112-119 Brasília: Centro de Estudos e Pesquisas Antropológicas e Médicas Polonoroeste. 157pp.
- MORAES MAP, FRAIHA NETO H, 1976. Oncocercose. IDESP. Coordenadoria de Documentação Informação. 53pp.
- MORAES M.AP, SHELLEY AJ, 1986. Oncocercose no grupo Yanomama. Em Adaptação à enfermidade e sua distribuição entre grupos indígenas da bacia amazônica. Ed. M. A. Ibáñez-Novion, A. M. Texeira Ott., Brasília, 1:112-119.
- MORAES M.AP, DIAS LB, 1972. Oncocercose no Estado do Amazonas, Brasil. Rev. Inst. Med. Trop. de São Paulo, 14: 330-3.
- MORAES M.AP, DIAS LB, 1973. Onchocerciasis in Brazil. Bull. Pan Am. Health Organ. 7:40-56
- MORAES M.AP, CHAVES GM, 1974. Oncocercose no Brasil: Novos achados entre os índios Yanomâmas. Bol. Ofi. Sanit. Panam., 77:1-5.

- MORAES M.AP, CALHEIROS LB, PORTO MAS, SHELLEY AJ, 1977a. Novas observações sobre o foco de oncocercose do rio Auaris, Território de Roraima. Bol. Epidem. F. SESP., 9:13-16.
- MORAES M.AP, CALHEIROS LB, PORTO MAS, SHELLEY AJ, 1977b. Oncocercose no Território de Roraima: Resultado das investigações feitas nos rios Mucajaí e Catrimani, em janeiro de 1977., Bol. Epidem. F. SESP., 9:119-124.
- MORAES M.AP, CALHEIROS LB, PORTO MAS, NEVES RNA, SHELLEY AJ, 1978. Novas observações sobre o foco de oncocercose da área do rio Toototobi, Estado do Amazonas, Brasil. Bol. Ofi. Sanit. Panam., 84: 510-519.
- MORAES M.AP, SHELLEY AJ, CALHEIROS LB, PORTO MAS, 1979. Estado atual do conhecimento sobre os focos brasileiros de oncocercose. An. Bras. Dermatol., 54:73-85.
- MORAES MAP, SHELLEY AJ, LUNA DIAS APA, MANGABEIRA SILVA CJ, 1983. The concentration of *Mansonella ozzardi* microfilariae in skin snips. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. , 77:463-466.
- MOUCHET J, TEPPAZ M, 1993. L' Introduction de l' onchocercose en Amerique Centrale: le role du corps expeditionnaire francais au Mexique (1861-1867). Bull. Soc. Path. Ex., 86:125-128
- NELSON GS, 1974. Onchocercoses in Brazil. In Proceedings of an International Symposium on Research and Control of Onchocerciasis in the Western Hemisphere, OPS. Scientific Publication 298.Washington, D.C., 153pp.
- NELSON GS, GROUNDS, JG, 1958. Onchocerciasis at Koderá. Eleven years after the eradication of the vector. E Afr. Med. J., 365-8.

- OCHOTERENA I, 1930. Contribución al conocimiento de la histología del ojo oncocercoso. Rev. Mex. Biología, 10:75-81.
- OEPA (Programa de Eliminação da Oncocercose para as Américas), 1999. Reunião de Avaliação e Planejamento do Programa Brasileiro para a Eliminação da Oncocercose. 25, 26 e 27 de agosto de 1999.
- O'NEIL J, 1875. On the presence of filaria in 'craw-craw'. Lancet, 1:265-66.
- OUZILLEAU F, 1913 Les filaires humaines de la région du Mbomou (Afrique équatoriale française); pathogénie de l'éléphantiasis de cette région. Rôle de la *Filaria volvulus*. Bull. Soc. Path. Exot. 6:80-5.
- OUZILLEAU F, LAIGRET, LAFROU 1921. Contribution à l'étude de l'*Onchocerca volvulus*. Bull. Soc. Path. Exot., 14:717-728.
- PACHECO LUNA, 1918. Disturbances of vision in patients harboring certain filarial tumors. Am. J. Ophthalmol. 3:122-125.
- PARSONS AC, 1908. *Filaria volvulus* Leuckart, its distribution, structure and pathological effects. Parasitol., 1:359-368.
- PHILIPPON B, 1987. Problems in epidemiology and control of West African onchocerciasis. In Black Flies: Ecol. Pop. Manag. And Ann. World List. Ed. by K.C. Kim and R.W. Merritt, Pennsylvania, USA.
- POLTERA AA, 1991. Amocarpine administration to patients with onchocerciasis. Trop. Med. Parasitol., 42:239-318.
- POTENZA L, FEBRES CORDERO R, ANDUZE PJ, 1949. Nuevo foco endémico de oncocercosis humana en el mundo; Venezuela. Bol. Med. Creole, 1:263.

- PROCUNIER WS, HIRAI H, 1986. The cromosomes of *Onchocerca volvulus*. Parasitol. Today, 2:307-9.
- PROST A, 1980a. Lancete parasitaire dans l'onchocercose. Bull. World Helth Org., 58:923-25.
- PROUT WT, 1901. Observations on *Filaria volvulus*. Brit. Med. J., 1:201.
- PY-DANIEL V, 1997. Oncocercose, uma endemia focal no hemisfério norte da Amazônia. Em Barbosa RI, Ferreira EJJ, Castellón EG, (eds). Homem, Ambiente e Ecologia no Estado de Roraima, INPA, Manaus, AM, 613pp.
- PY-DANIEL V, PY-DANIEL LHR, 1998. Dinâmica da dispersão, padrões de distribuição geográfica e aspectos relativos a transmissão de *Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) por simulídeos (Diptera: Culicomorpha: Simuliidae) na Bacia Hidrográfica do Rio Amazonas. Ent. Vet., Rio de Janeiro, 5:191-215.
- RAILLIET A, HENRY AC, 1910. Los onchocerques, nematodes parasites du tissu conjunetif. C. R. Soc. Biolog. 68:248-51.
- RASSI BE, 1974. Assessoria para a pesquisa e o controle da oncocercose no Brasil. 18 de abril-18 de junho de 1974. 34[+30] pp. Pan American Health Organization. Unpublished document. Brasil-1000/D (mimeographed).
- RASSI BE, LACERDA N, GUIMARÃES JA, 1976. Estudio de una zona de oncocercosis en Brasil: encuesta realizada en residentes locales. Bol. O. San. Panam. 80:288-301.
- RASSI BE, MONZÓN H, CASTILLO M, HERNÁNDEZ I, RAMÍREZ-PEREZ J, CONVIT J, 1977. Discovery of a new onchocerciasis focus in Venezuela. Bull. Pan. Am. Health Org. 11:41-64.
- REY, L. 1991 – Parasitologia, Ed. Guanabara Koogan 2º edição, 731pp.

- RIDLEY, 1945. Ocular onchocerciasis, including an investigation in the Gold Coast. Br. J. Ophthalmol., Monogr. Suppl. 10:1-58.
- ROBERTS JMD, NEUMANN E, GOECKEL CW, HIGHTON RB, 1967. Onchocerciasis in Kenya 9, 11, and 18 years after elimination of the vector. Bull. World Health Org. 37:195-212.
- ROBLES R, 1916. Una enfermedad nueva há sido diagnosticada en Guatemala (por Eduardo Aguirre Velásquez). Diario La República, dic.
- ROBLES R, 1917. Enfermedad nueva en Guatemala (por Víctor Manuel Calderón). La Juventud Medica, agos.
- RODHAIN J, 1915. Quelques aspects de la pathologie indigène dans le Ouelle. Bull. Soc. Path. Exot. 8:734-45.
- RODRIGUEZ PEREZ, MA 1999. Assessment and Monitoring of Onchocerciasis Control in Mexico: Application of Novel Immunological and Molecular Diagnostic Tests. Dissertação. Univ. de Salford, Inglaterra. 236pp.
- RODRIGUEZ-PEREZ MA, RODRIGUEZ MH, MARGELI-PEREZ HM, RIVAS-ALCALA, AR, 1995. Effect of semiannual treatments of ivermectin on the prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* skin infection, ocular lesions, and infectivity of *Simulium ochraceum* population in southern Mexico. Am. J. Trop. Med. Hyg., 52:429-34.
- RODRIGUEZ-PEREZ, MA, DANIS-LOZANO R, RODRIGUEZ MH, BRADLEY JE, 1999b. Comparison of serological and parasitological assessments of *Onchocerca volvulus* transmission after 7 years of mass ivermectin treatment in Mexico. Trop. Med Inter. Health. 4:98-104.

- SANDGROUND JH, 1934. On the validity of the various species of the genus *Onchocerca* Diesing. In Strong, R. P., Sandground J. H. Bequaert, J. C. & Ochoa, M. M. (Eds), *Onchocerciasis with special reference to the Central American form of the disease. Contributions from the Department of Tropical Medicine and the Institute for Tropical Biology and Medicine, Harvard* 6:xiv+1-234.
- SCHULZ-KEY H, 1990. Observations on the reproductive biology of *Onchocerca volvulus*. *Acta Leidensia*, 59:27-44.
- SHELLEY AJ, 1988. Vector aspects of the epidemiology of onchocerciasis in Latin America. *Ann. Review Entomol.* 33:337-366.
- SHELLEY AJ, 1988b. Biosystematics and medical importance of the *Simulium amazonicum* group and the *S. exiguum* complex in Latin America. pp.203-220, in *Service, M.W. (Ed.), Biosystematics of haematophagous insects.* xi + 363pp. Oxford University Press, Oxford.
- SHELLEY AJ, 1991. Simuliidae and the transmission and control of human onchocerciasis in Latin America. *Cad. Saúde Pública*, 7:310-327.
- SHELLEY AJ, 1982. *Simulium amazonicum* Goeldi, 1905 (Diptera, Simuliidae): proposed suppression of syntypes and designation of neotype. *Bull. Zool. Nom.* 39:67-70.
- SHELLEY AJ, 1994. Factors affecting filarial transmission by simuliids. *Adv. Dis. Vector Resear.* 10:183-214.
- SHELLEY AJ, ARZUBE M, 1985. Studies on the biology of Simuliidae (Diptera) at the Santiago onchocerciasis focus in Ecuador, with special reference to the vectors and disease transmission. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 79:328-38.
- SHELLEY AJ, PROCUNIER WS, 1989. Taxonomic studies on onchocerciasis vectors in Ecuador and Brazil. pp.257-261 in *Parasitic Diseases : treatment and control.*[xiii] +

3-347 pp. Eds. M. W. Miller & E. J. Love. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, USA.

SHELLEY AJ, PINGER RR, MORAES MAP, 1982. The taxonomy, biology and medical importance of *Simulium amazonicum* Goeldi (Diptera:Simuliidae), with a review of related species. Bull. Brit. Mus. (Nat. Hist.) 44:1-29.

SHELLEY AJ, LUNA DIAS APA MAIA-HERZOG M, 1984. New specific synonymy in Neotropical *Simulium* s.l. (Diptera:Simuliidae). Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 79:143-61.

SHELLEY AJ, LUNA DIAS APA, MORAES MAP, PROCUNIER WS, 1987. The status of *Simulium oyapockense* and *S. limbatum* as vectors of human onchocerciasis in Brazilian Amazonia. Med. Vet. Parasitol., 1:219-234.

SHELLEY AJ, LUNA DIAS APA, MAIA-HERZOG M, PROCUNIER WS, MORAES MAP, 1987b. Identification of vector species (Diptera:Simuliidae) of human onchocerciasis in the Amazonia focus of Brazil and Venezuela. Mem. Inst. Oswaldo Cruz., 82:461-465.

SHELLEY AJ, ARZUBE M, COUCH CA, 1989. Simuliidae (Diptera) of the Santiago onchocerciasis focus of Ecuador. Bull. Br. Mus. Nat. Hist. (Ent.) 58, 79-130.

SHELLEY AJ, CHARALAMBOUS M, ARZUBE M, 1990. *O. volvulus* development in four *S.exiguum* cytospecies in Ecuador. Bull. . Socit. Fran. Parasitol. 8:1145.

SHELLEY AJ, LOWRY CA, MAIA-HERZOG M, LUNA DIAS APA, MORAES MAP, 1997. Biosystematic studies on the Simuliidae (Diptera) of the Amazonia onchocerciasis focus. Bull. Br. Mus. Nat . Hist. (Ent.). 66: 1-120.

SHELLEY AJ, MAIA-HERZOG M, LUNA DIAS APA, CAMARGO M, COSTA EG, GARRITANO PA, LOWRY CA, 1999. (in press)

STINGL P, ROSS M, GISON, DW, RIBAS J, CONNOR DH, 1984. A diagnostic 'patch test' for onchocerciasis using topical diethylcarmazine. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 78:254-58.

STRONG RP, 1934 Onchocerciasis, with special reference to the Central American form of the disease. Sandground, J. H., Bequart, J. C. & Ochoa, M. .M. (Eds), Onchocerciasis with special reference to the Central American form of the disease. Contributions from the Department of Tropical Medicine and the Institute for Tropical Biology and Medicine, Harvard 6:xiv+1-234.

TAYLOR HR, MUÑOZ B, KEYVAN-LARIJANI E, GREENE B, 1989. Reliability of detection of microfilariae in skin snips in diagnosis of onchocerciasis. Am. J. Trop. Med. 41:467-71.

TORROELLA JL, 1930. Anales del Instituto de Biol.,1930,1,201;

TORROELLA JL, 1931. Nota sobre la observación de microfilarias de *Onchocerca* in vivo en el ojo humano. Ann. Soc. Méx. Oftal. Oto-Rino-Laryng.9:85-7.

TORROELLA JL, 1964. Batallón del ejército francés, como probable origen de la Enconcerosis em México y Guatemala. Salud. Públ. Méx., 6:501-5,1964.

van den BERGHE L, CHARDOME M, PEEL E, 1964. The filarial parasites of the Eastern *Gorilla* in the Congo. J. Helminth., 38:349-368.

UNNASH & MEREDITH, 1996

VARGAS L, REYES R, 1949. *Simulium exiguum* infectado com microfilarias de *Onchocerca volvulus*. Na. Inst. Biol. (Mexico) 20:271-4.

- VILLALOBOS S, 1927. La onchocerciasis en Montecristo de Guerrero. Informe de las labores realizadas por los enviados del Departamento de Salubridad. Bol. Dep. Salub. Públ., 3:40-9.
- WHO (Organização Mundial de Saúde) 1954. Expert Committee on Onchocerciasis. Technical Report Series, No.87
- WHO (Organização Mundial de Saúde) 1976. Epidemiology of onchocerciasis. Technical Report Series, no.594.
- WHO (Organização Mundial de Saúde) 1987. “WHO Expert Committee on Onchocerciasis”. Third Technical Report Series, no.752.
- WHO (Organização Mundial de Saúde) 1989. Clinical and field trials of ivermectin for lymphatic filariasis. Report of an informal consultation. UNDP/World Bank/WHO-TDR, Geneva.
- WHO (Organização Mundial de Saúde) 1995. Onchocerciasis and its control. “WHO Expert Committee on Onchocerciasis Control”. Technical Report Series, no.852.
- WHO (Organização Mundial de Saúde) 1995b. Onchocerciasis Control Programme in West Africa. Report of the World Health Organization, Geneva.
- ZIMMERMAN PA, DADZIE KY, REMME de SG, ALLEY ES, UNNASCH TR, 1992. *Onchocerca volvulus* DNA probe classification correlates with epidemiologic patterns of blindness. J. Inf. Dis., 165:964-68.
- ZIMMERMAN PA, KATHOLI CR, WOOTEN MC, LANG-UNNASCH N, UNNASCH TR, 1994. Recent evolutionary history of American *Onchocerca volvulus*, based on analysis of a tandemly repeated DNA sequence family. Mol. Biol. Evol., 11:384-392.

ZIMMERMAN PA, GUDERIAN RH, ARAUJO E, ELSON L, PHADKE P, KUBOFCIK J, NUTMAN TB, 1994a. Polymerase chain-reaction based diagnosis of *Onchocerca volvulus* infection: improved detection of patients with onchocerciasis. J. Inf. Dis., 169:686-89.

APÊNDICE I