

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL**

Curso de Pós- Graduação em Medicina Tropical

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PERFIL CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM
TERESINA – PI**

ÂNGELA VALÉRIA GUIMARÃES DE MIRANDA CORREIA

**TERESINA - BRASIL
2015**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL**

Curso de Pós- Graduação em Medicina Tropical

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PERFIL CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM
TERESINA – PI**

ÂNGELA VALÉRIA GUIMARÃES DE MIRANDA CORREIA

Orientador: Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

Co- orientadores: Prof. Dr. Kelsen Dantas Eulálio

Profa. Dra. Liline Maria Soares Martins

Dissertação apresentada ao Curso de Pós –
Graduação em Medicina Tropical para
obtenção do grau de Mestre.

TERESINA - BRASIL

2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

C824 Correia, Ângela Valéria Guimarães de Miranda

Perfil clínico-epidemiológico da Leishmaniose visceral em Teresina-PI
/ Ângela Valéria Guimarães de Miranda Correia. – Teresina, 2015.
xi, 88 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em
Medicina Tropical, 2015.
Bibliografia: f. 79-88

1. Leishmaniose. 2. Coinfecção. 3. Epidemiologia. 4. Clínica. I.
Título.

CDD 616.9364

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós – Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: ÂNGELA VALÉRIA GUIMARÃES DE MIRANDA CORREIA

**PERFIL CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO
MUNICÍPIO DE TERESINA**

ORIENTADOR: Prof. Dr. FILIPE ANÍBAL CARVALHO COSTA

APROVADA EM: ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. KELSEN DANTAS EULÁLIO

Profª. Drª. MARIA DO AMPARO CAVALCANTI SALMITO

Prof. Dr. VLADIMIR COSTA

TERESINA, 19 DE NOVEMBRO DE 2015

AGRADECIMENTOS

A Deus;

A meus pais, Ângela e César, pelo apoio incondicional e por não me deixar desistir nos momentos de fraqueza e dificuldades;

A Mairton, pela compreensão nos momentos de ausência, pelo apoio nos momentos de fraqueza e pela ajuda na elaboração deste projeto;

Aos Profs. Kelsen Dantas e Maria do Amparo, pela orientação, suporte e compreensão;

A Prof, Dra. Daisy Ykeda pelo auxílio no processo criativo deste projeto;

Aos amigos e colegas de mestrado, José Noronha e Herion, que estiveram do meu lado ao longe deste caminho, por me incentivarem e não deixarem o desânimo predominar;

Aos funcionários da Fundação Municipal de Saúde, que contribuíram imensamente para o desenvolvimento deste projeto;

“Não importa o quão estreita a passagem,
Quantas punições ainda sofrerei,
Eu sou o senhor do meu destino,
Eu sou o capitão da minha alma.”
(William Ernest Henley – Invictus)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A leishmaniose visceral é um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Tal fato se deve ao processo de desenvolvimento e urbanização descontrolada, além da reemergência de focos antigos, e ainda, pelo número crescente de casos de LV associados a infecção pelo HIV. **OBJETIVOS:** O objetivo deste trabalho foi descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos da Leishmaniose Visceral no município de Teresina, no estado do Piauí, no período de Janeiro de 2007 a Agosto 2015. **MÉTODOS:** Foi realizado um escudo do tipo série de casos, sendo os dados obtidos através de formulário do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). **RESULTADOS:** No município de Teresina, foram identificados 668 notificações no período do estudo. Destes, 605 (90,5%) foram classificados como casos novos de LV; 39 (5,8%) como recidiva. Pode-se constatar uma certa regularidade nos casos de leishmaniose ao longo dos anos. Destaca – se apenas o ano de 2008, quando ocorreram 98 casos de LV. Observou-se maior frequência de casos de leishmaniose visceral, nos meses de Junho e Julho, bem como predominância do sexo masculino (67%) e da raça parda (94,6%). Foi evidenciado que a maioria dos casos apresentaram baixa escolaridade e a faixa etária mais acometida é aquela entre um ano e nove anos , além de frequência aumentada de casos de leishmaniose em adultos com idade entre 35 a 49 anos. O tempo entre o início dos sintomas ao diagnóstico variou de menos de dez a 365 dias, com uma média de 38,6 dias. Dos casos notificados, 22,5% eram de coinfeção com HIV. Os sintomas mais frequentes foram febre (93,3%), fraqueza (84,4%), palidez (79,3%), hepatomegalia (60,7%) e esplenomegalia (84,2%). O método diagnóstico mais utilizado foi parasitológico, com 56,7% de positividade. Já a imunofluorescência (RIFI) teve 48,6% de positividade. Em 50,8%, a droga de escolha para o tratamento inicial da LV foi o antimônio pentavalente. Nos pacientes portadores de HIV/Aids, a faixa etária mais comprometida é entre 31 e 40anos. A taxa de letalidade na população geral foi de 6,28%; em indivíduos coinfectados foi 11,45%, e nos pacientes sem qualquer imunodeficiência, 5,9%. **CONCLUSÃO:** Observou-se predominância do sexo masculino, residentes em zona urbana com elevada frequência de casos de coinfeção com HIV/Aids.

Palavras – chave: Leishmaniose, coinfeção, epidemiologia, clínica

ABSTRACT

INTRODUCTION: Visceral Leishmaniasis is a major public health problem in Brazil and worldwide. This is due to the development and uncontrolled urbanization process, and the re-emergence of old foci and also the growing number of VL cases associated with HIV infection. **OBJECTIVES:** The aim of this study was to describe the clinical and epidemiological aspects of Visceral Leishmaniasis in the city of Teresina, state of Piauí, from January 2007 to August 2015. **METHODS:** A shell case series was conducted with the data obtained from the National Notifiable Diseases System (SINAN). **RESULTS:** In the city of Teresina, 668 notifications were identified during the study period. From these data, 605 (90.5%) were classified as new cases of VL and 39 (5.8%) as a relapse. It was observed certain regularity in cases of leishmaniasis over the years. Highlights only the year 2008, when there were 98 cases of VL. A higher frequency of cases of visceral leishmaniasis was observed in the months of June and July, and predominantly male (67%) and mulattos (94.6%). It was shown that most cases had low education and the most affected age group is between one and nine years, and increased frequency of cases of leishmaniasis in adults aged 35-49 years. The time between the onset of symptoms to diagnosis ranged from zero to 365 days, with an average of 38.6 days. Of the reported cases, 22.5% were co-infected with HIV. The most frequent symptoms were fever (93.3%), weakness (84.4%), pale (79.3%), hepatomegaly (60.7%) and splenomegaly (84.2%). The most commonly used diagnostic method was parasitological, with 56.7% positivity. Already immunofluorescence (IFA) had 48.6% positivity. At 50.8%, the drug of choice for initial treatment of VL was the pentavalent antimony. In patients with HIV / AIDS, the most affected age group is between 31 and 40 years. The case fatality rate in general population was 6.28%; in coinfecting individuals was 11.45%, and in patients without immunodeficiency, 5.9%. **CONCLUSION:** There was a predominance of males residing in urban areas with high frequency cases of co-infection with HIV / AIDS .

Keywords: Leishmaniasis, coinfection, epidemiology

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Distribuição da Leishmaniose Visceral no mundo.....	23
Figura 02: Fêmea do <i>Lu. longipalpis</i>	30
Figura 03: Ciclo biológico da leishmaniose.....	33
Figura 04: Ciclos epidemiológicos da Leishmania.....	40
Figura 05: Distribuição dos casos de Leishmaniose visceral (LV) registrados em Teresina, entre 2017 e agosto de 2015, de acordo com região de residência.....	51
Figura 06: Taxas de incidência, de casos novos, de leishmaniose visceal no município de Teresina entre os anos de 2007 a 2015.....	53
Figura 07: Casos de Leishmaniose Visceral por mês e ano de notificação no município de Teresina.....	54
Figura 08: Número dos casos de Leishmaniose visceral distribuídos por ano de notificação no município de Teresina, Piauí, no período de 2007 a 2015.....	54
Figura 09: Casos de Leishmaniose Visceral por mês de notificação no município de Teresina, Piauí, no período de 2007 a 2015.....	55
Figura 10: Casos de Leishmaniose visceral, notificados no município de Teresina, Piauí, de acordo com a faixa etária.....	56
Figura 11: Casos de Leishmaniose Visceral de acordo com idade e por ano de notificação no município de Teresina.....	57
Figura 12: Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Leshmaniose, dentre os portadores e não portadores de HIV.....	60

Figura 13: Distribuição dos casos de Leishmaniose de acordo com o gênero, entre os grupos de Pacientes HIV positivo e negativo.....61

Figura 14: Taxa de letalidade, em pacientes reesidentes em Teresina – PI, no período de 2007 a agosto de 2015.....64

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Classificação da leishmaniose Visceral	18
Tabela 02: Drogas para tratamento da Leishmaniose Visceral segundo apresentação, dose e via de administração.....	43
Tabela 03: Quantidade de casos notificados por mês e ano no município de Teresina.....	53
Tabela 04: Quantificação dos casos de Leishmaniose visceral, no município de Teresina, com relação à raça/cor.....	56
Tabela 05: Caracterização do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de Leishmaniose Visceral, nos casos registrados em Teresina – PI.....	57
Tabela 06: Frequência das manifestações clínicas na população geral.....	58
Tabela 07: Características epidemiológicas da Leishmaniose Visceral entre indivíduos HIV positivo e HIV negativo, no estado do Piauí, Janeiro de 2007 a agosto de 2015.....	60
Tabela 08: Distribuição dos casos de Leishmaniose segundo faixa etária e presença de coinfeção.....	61
Tabela 09: Características clínicas da Leishmaniose Visceral entre indivíduos HIV positivo e HIV negativo, no estado do Piauí, Janeiro de 2006 a agosto de 2015.....	63
Tabela 10: Letalidade por Leishmaniose visceral de acordo com a presença de coinfeção.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMO – Aspirado de Medula Óssea
ART – Terapia Antirretroviral
CDC – *Center of Disease Control*
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
DAT – Teste de Aglutinação Direta
ELISA - *enzyme – linked immunosorbent assay*
FDA – Food and Drug Administration
FMS – Fundação Municipal de Saúde
LV – Leishmaniose Visceral
HAART – Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
HILP – Hospital Infantil Lucídio Portela
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDTNP – Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela
IL-2 – Interleucina 2
INF – γ – Interferon gama
PCR – Reação em Cadeia da Polimerase
RIFI – Reação de imunofluorescência
OMS – Organização Mundial de Saúde
SINAN – Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SIM – Sistema de Mortalidade
SRE – Sistema Retículo – endothelial
SUS – Sistema Único de Saúde
TDHT – Teste Dermatológico de Hipersensibilidade Tardia
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UDE – Usuários de Drogas Endovenosas
UESPI – Universidade Estadual do Piauí

Sumário

1.0 INTRODUÇÃO.....	12
2.0 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1 HISTÓRICO.....	16
2.2 A INFECÇÃO LEISHMANIOSE.....	16
2.3 EPIDEMIOLOGIA.....	22
2.3.1 LEISHMANIOSE NO BRASIL.....	27
2.3.2 LEISHMANIOSE NO PIAUÍ.....	28
2.4 O VETOR.....	29
2.5 FISIOPATOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL.....	32
2.6 DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE.....	34
2.6.1 DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO.....	34
2.6.2 DIAGNÓSTICO MOLECULAR.....	35
2.6.3 DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO.....	36
2.7 COINFECÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL E HIV/AIDS.....	37
2.8 TRATAMENTO.....	42
2.8.1 CRITÉRIOS DE CURA.....	44
3.0 JUSTIFICATIVA.....	46
4.0 OBJETIVOS.....	47
4.1 OBJETIVO GERAL.....	47
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
5.0 METODOLOGIA.....	48
5.1 TIPO DE ESTUDO.....	48
5.2 LOCAL DO ESTUDO.....	48
5.3 POPULAÇÃO.....	48
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	48
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	49
5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	49
6.0 RESULTADOS.....	51
7.0 DISCUSSÃO.....	66
8.0 CONCLUSÃO.....	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79
ANEXO A.....	89
ANEXO B.....	91

1.0 INTRODUÇÃO

Em 1903, Leishman estudou um soldado britânico proveniente de Dum- Dum, há sete meses apresentando disenteria, febre, esplenomegalia e caquexia, em cuja necrópsia pôde observar numerosos corpúsculos arredondados, até então desconhecidos (LEISHMAN, 1903). Poucos meses depois, Donovan descreveu um microorganismo idêntico visualizado no material de punção esplênica de um jovem com quadro clínico semelhante (Donovan, 1903). Neste mesmo ano, Ross nomeou este parasita como *Leishmania donovani* (ROSS, 1903).

A doença causada por este protozoário era a Leishmaniose Visceral (LV), então chamada *kala- azar*, do hindi *kala*: negro e do persa *azar*: doença (PRATA & SILVA, 2005).

Leishmaniose é uma doença parasitária encontrada em partes dos trópicos, subtropicais e sudeste da Europa. Leishmaniose é causada pela infecção por parasitas *Leishmania*, que são disseminados pela picada de flebotomíneos (CDC, 2013).

A LV é uma zoonose causada por protozoários do gênero *Leishmania*; (BARBOSA E COSTA, 2013b) e da família *Trypanosomatidae* (MATSUMOTO, LIMA & CASAGRANDE 2013). No Brasil, é causada pela espécie *Leishmania chagasi*, transmitidas aos seres humanos através da picada de fêmeas infectadas do mosquito flebotomíneo *Lutzomia longipalpis*. Essa doença continua a ser um grande desafio à saúde pública pela frequência com que ocorre e pela morbidade e mortalidade que ocasiona. (BARBOSA E COSTA, 2013b).

De modo geral, a leishmaniose é encontrada em mais de 90 países. O cenário ecológico varia de florestas a desertos. A leishmaniose é geralmente mais comum em áreas rurais que urbanas, mas pode ser encontrada na periferia de algumas cidades. O clima e outras mudanças ecológicas tem o potencial de expandir o alcance geográfico dos flebotomíneos vetores. (CDC, 2013)

O número de novos casos por ano não é certo. Para leishmaniose visceral, estima-se que o número de casos seja de 200.000 a 400.000, aproximadamente. No Hemisfério Oriental, a leishmaniose é encontrada em partes da Ásia, África (particularmente, nas regiões tropical e Norte do país), e sudeste europeu. Não é encontrada na Austrália e ilhas do Pacífico. No Hemisfério Ocidental, a leishmaniose

é encontrada em partes do México, Américas Central e do Sul. Não é encontrada no Chile ou Uruguai (CDC, 2013). Cerca de 90% dos casos mundiais ocorrem na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil (MELO, 2004; MARCONDES E ROSSI, 2013)

Em várias áreas geográficas onde a leishmaniose é encontrada em humanos, pessoas infectadas não mantem o ciclo de transmissão na natureza; animais infectados (como roedores ou cães), mantêm o ciclo. Entretanto, em algumas partes do mundo, pessoas infectadas são necessárias para a manutenção do ciclo. Esse tipo de transmissão (humano – flebotomíneo – humano) é chamado de antroponótico (CDC, 2013), podendo apresentar-se, ainda, como uma antropozoonose, estas quando o homem atua como reservatório no ciclo de transmissão do parasito (MONTEIRO, et.al. 2005)

A doença apresenta amplo espectro no mundo, sendo causada por parasitos pertencentes ao subgênero *Leishmania*, com três espécies principais: *Leishmania (Leishmania) donovani*; *Leishmania (Leishmania) infantum*, *Leishmania (Leishmania) chagasi* – agrupadas no complexo *Leishmania donovani* (MELO, 2004).

Nas Américas, a LV ocorre na Argentina, Paraguai, Bolívia, Colômbia, Venezuela, Costa Rica, Guatemala, Guadalupe, Honduras, Martinica, México, El Salvador e Brasil (Melo, 2004). Mesmo com grande parte dos casos de leishmaniose visceral subnotificados, o Brasil é, atualmente, responsável por cerca de 90% dos casos da América Latina (MONTEIRO, et.al. 2005; MARCONDES & ROSSI, 2013). A doença, considerada inicialmente, como uma doença de caráter eminentemente rural, hoje é detectada em áreas rurais e urbanas (MELO, 2004).

Na América, a LV é causada pela *L. chagasi*, espécie considerada semelhante a *L. infantum* que ocorre na bacia do Mediterrâneo e da Ásia (MELO, 2004; GONTIJO & MELO, 2004). No Brasil foram notificados, no período de 1990 a 2007, 561.673 casos de leishmanioses, com 90,5% provocados pelas espécies *Leishmania (Viana) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi* e *L. (L.) amazonensis* e 9,5% pela *L. (L.) chagasi* (Alves, 2009), sendo o cão considerado a principal fonte de infecção no meio urbano, embora outros, como marsupiais (*Didelphis mucura*) e a raposa (*Cerdocyus thous*, *Lycalopex vetulus*) possam ser incorporados à doença (GONTIJO & MELO, 2004; MATSUMOTO, LIMA, CASAGRANDE, 2013).

Os novos comportamentos epidemiológicos observados podem indicar, entre

outras causas, as novas situações de vida de segmentos populacionais expostos a inúmeros riscos, como os migrantes, refugiados de guerras civis, usuários de drogas e grupos marginalizados dos grandes centros urbanos, ao lado de questões ligadas ao meio ambiente, incluindo mudanças ambientais criadas pelo homem, a redução de campanhas contra malária e novos fatores imunes supressivos tais como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV (MELO, 2004).

Inicialmente, a LV foi considerada como doença eminentemente rural; nos últimos anos, vem se expandindo para áreas urbanas de municípios de médio e grande porte. A doença apresenta comportamento epidemiológico cíclico, com elevação de casos em períodos médios a cada cinco anos. Atualmente, essa epidemia atinge 20 estados brasileiros (ALVES, 2009). Até a década de 1990, o Nordeste correspondeu a 90% dos casos de LVH no país. Porém, a doença vem se expandindo para as regiões Centro-Oeste, Sudeste e Norte, modificando essa situação. (ALVES, 2009; MARCONDES & ROSSI, 2013). Isso se deve, em parte, à alta capacidade adaptativa da *Lutzomyia longipalpis*, principal vetor incriminado na transmissão da doença no Brasil (MARCONDES & ROSSI, 2013).

Muitos fatores podem ter contribuído para a dispersão geográfica da LV no Brasil, entre eles o movimento de cães entre áreas endêmicas e não – endêmicas, e mudanças na ecologia do vetor. O vetor da LV está disseminado pelo Brasil e encontra-se adaptado para colonizar o meio ambiente modificado pelo homem. Isso significa que a introdução de cães infectados em áreas não – endêmicas, onde existam potenciais vetores, podem resultar em um novo foco da doença (DANTAS-TORRES, 2009).

Com a expansão da área de abrangência da doença e o aumento significativo do número de casos, a LV passou a ser considerada pela Organização Mundial de Saúde – OMS uma das prioridades dentre as doenças tropicais (GONTIJO E MELO, 2004).

Apesar dos esforços no controle de vetores e reservatórios, a doença encontra-se em rápida expansão, por isso representa uma ameaça para a população e preocupa as autoridades sanitárias. Embora tenham sido investidos recursos e estabelecidas rotinas para o tratamento específico da leishmaniose visceral, o país vem registrando um aumento na letalidade em diversas regiões. Um dos principais fatores que contribuem para o aumento dessa letalidade é o diagnóstico tardio (LEITE & ARAÚJO, 2013).

Nos países endêmicos, a LV continua a ser negligenciada pelo setor privado da economia e tem cabido ao setor público, apesar dos recursos escasso e infraestrutura inadequada, investir no desenvolvimento de novas drogas métodos diagnósticos mais eficientes (GONTIJO E MELO, 2004).

2.0 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. HISTÓRICO

Considera-se que LV foi descrita pela primeira vez na Grécia em 1835, mas só recebeu a denominação “Kala-azar” em 1869 na Índia. O parasito foi identificado no início do século XX, quando William Leishman encontrou o protozoário no baço de um soldado indiano, e Donovan (em 1903) foi responsável pela primeira publicação sobre o agente. Em 1904, Leonard Rogers conseguiu cultivá-lo e Patton observou diferentes formas morfológicas em 1907 (CABRERA, 1999).

O primeiro relato de caso de leishmaniose visceral (LV) no Brasil é de 1913, em um paciente de Boa Esperança, Mato Grosso (MIGONE, 1913). Após isso, não houve relatos da doença até 1934 quando mais casos da doença foram relatados, através de viscerotomia pós- morte de 41 pacientes do Nordeste, que tinha suspeita de febre amarela (PENNA, 1934).

Entretanto, nos anos de 1950, um estudo em Sobral, estado do Ceará, mostrou que de 177 pacientes examinados, 96% tinham sido infectados em áreas rurais de pé-de-serra, boqueirões e grotões. Enquanto que 4% dos pacientes haviam sido infectados em áreas urbanas de Sobral, como confirmado por casos infecção canina na pesquisa (DEANE & DEANE, 1955). Desde os anos de 1970, a urbanização da doença tem se intensificado, especialmente nas periferias urbanas e nas chamadas zonas de transição de médias e grandes cidades (ALENCAR, 1983).

Com o aparecimento dos casos de LV em humanos no velho mundo, já no início do século, Migone (1913) diagnostica no Paraguai o primeiro caso autóctone brasileiro proveniente do estado do Mato Grosso. Posteriormente um outro caso de um paciente residente no Brasil, foram também diagnosticado distante do nosso país por Franchini & Montovani (COSTA et.al. 1995).

2.2. A INFECÇÃO LEISHMANIOSE

Leishmaniose, uma doença zoonótica que é causada por protozoário heteroxênico intra-macrofágico obrigatório, é endêmica em grandes áreas dos trópicos, subtropicais e bacia do Mediterrâneo. Esta doença é caracterizada tanto

pela diversidade quanto pela complexidade: é causada por mais de 20 espécies de *leishmania* e transmitida para humanos por aproximadamente 30 espécies de flebotomídeos (CHAPPUIS et. al. 2007; ALVARENGA et. al. 2010).

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença sistêmica que é fatal se não tratada (MARZOCHI et.al. 2009; MAIA – ELKHOURY et.al. 2008; CHAPPUIS et.al.2007) e é causada pelo complexo *Leishmania donovani* – *L. Donovanii* na África Ocidental e no subcontinente Indiano e *Leishmania infantum* na Europa, Norte da África e América Latina (Figura 01) (CHAPPUIS et.al.2007; SANTINI et.al. 2010). No Brasil, a LV é causada pela *Leishmania infantum* (ARAÚJO et. al. 2013).

Existem dois tipos de LV, que diferem nas suas características de transmissão: a LV zoonótica é transmitida do animal para o vetor e em seguida para o humano; e a LV antroponótica é transmitida do humano para o vetor e em seguida para o humano. Na primeira, humanos são hospedeiros ocasionais e animais, principalmente cães, são os reservatórios do parasita. LV zoonótica é encontrada em áreas de transmissão de *L. infantum*, enquanto a LV antroponótica é encontrada em áreas de transmissão da *L. donovani* (CHAPPUIS et.al.2007). A Tabela 01 mostra a classificação das espécies de Leishmaniose.

Tabela 01: Classificação da Leishmaniose

JGÊNERO	COMPLEXO	ESPÉCIE	LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	OUTROS
Velho Mundo					
<i>Leishmania</i>	<i>L. donovani</i>	<i>L. donovani</i>	Índia, África Sub-saariana, África, China, Paquistão	Leishmaniose Visceral	Leishmaniose dérmica pós - calazar
		<i>L. infantum*</i>	Mediterrâneo, Oriente Médio, Regiões Norte e sub – saariana da África, Balcãs, China	Leishmaniose Visceral	
	<i>L. major</i>	<i>L. major</i>	Oriente Médio, África, Índia, China	Leishmaniose cutânea (úlceras úmidas)	
	<i>L. tropica</i>	<i>L. tropica</i>	Oriente Médio, Índia, Sudeste Europeu, Ásia Ocidental	Leishmaniose cutânea (úlceras secas)	Leishmaniose recidivante e Leishmaniose viscerotrópica
	<i>L. aethiopica</i>	<i>L. aethiopica</i>	Etiópia, Quênia, Iêmen	Leishmaniose cutânea	Leishmaniose cutânea difusa
Novo Mundo					
<i>Leishmania</i>	<i>L. donovani</i>	<i>L. chagasi*</i>	América Latina	Leishmaniose Visceral	
	<i>L. mexicana</i>	<i>L. venezuelensis</i>	Venezuela	Leishmaniose cutânea	
		<i>L. mexicana</i>	México, América Central, Texas, Oklahoma	Leishmaniose cutânea	Leishmaniose cutânea difusa
		<i>L. amazonensis</i>	Bacia amazônica, Brasil	Leishmaniose cutânea	Leishmaniose cutânea difusa, também associada a leishmaniose visceral
<i>Viannia</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i>	América Latina	Leishmaniose cutânea e mucocutânea	
		<i>L. peruviana</i>	Peru e Argentina	Leishmaniose cutânea	
	<i>L. guyanensis</i>	<i>L. guyanensis</i>	Norte da Bacia amazônica, Guianas	Leishmaniose cutânea	
		<i>L. panamensis</i>	Panamá, Costa Rica, Colômbia	Leishmaniose cutânea	

**L. infantum* e *L. chagasi* são, hoje, considerados o mesmo organismo

(Adaptado de UpToDate. Disponível em 03/02/16)

A doença na sua forma clássica acomete pessoas de todas as idades, mas na maior parte das áreas endêmicas, 80% dos casos registrados ocorrem em crianças com menos de 10 anos de idade. Em alguns focos urbanos existe uma tendência à modificação na distribuição dos casos por grupo etário, com ocorrência

de altas taxas também no grupo de adultos jovens (SILVA & GAIOSO, 2013). Uma justificativa para a predileção pela infância, deve-se ao fato de ser este grupo particularmente suscetível a infecção e à progressão para o estado mórbido, por conta da imaturidade do sistema imunológico. Todavia, a desnutrição, frequente em grupos populacionais de baixa condição socioeconômica e nos quais a doença é prevalente, é um outro fator a contribuir nessa gênese (SILVA & GAIOSO, 2013; BATISTA et.al. 2014). A maior prevalência em crianças é na faixa etária de zero a nove anos, correspondendo a 80% dos casos detectados (NASCIMENTO et.al. 2006).

As manifestações clínicas refletem o desequilíbrio entre a multiplicação dos parasitas nas células do sistema fagocítico mononuclear, a resposta imunitária do indivíduo e as alterações degenerativas resultantes desse processo (NASCIMENTO et.al. 2006).

Clinicamente, a LV apresenta-se como uma enfermidade generalizada, crônica, caracterizada por febre irregular e de longa duração, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia com leucopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia (ALVES & BEVILACQUA, 2004; ASSIS et. al. 2008; ALVARENGA et.al. 2010; OLIVEIRA et.al. 2010), emagrecimento, edema e estado de debilidade progressivo, levando à caquexia e, até mesmo, ao óbito. A evolução das formas clínicas é diversa, podendo o indivíduo apresentar desde cura espontânea, formas oligossintomática e assintomáticas, até manifestações graves, podendo alcançar letalidade entre 10% e 98% em casos tratados inadequadamente e não tratados, respectivamente (ALVES & BEVILACQUA, 2004; ASSIS et. al. 2008; ALVARENGA et.al. 2010). Nas áreas endêmicas de leishmaniose visceral, aproximadamente 20% das pessoas infectadas pela *L. chagasi* desenvolvem a doença clássica (NASCIMENTO et.al. 2005).

Vários autores também reconheceram a ocorrência de formas incompletas, oligossintomáticas, com infecção subclínica ou assintomática/ inaparente (NASCIMENTO et.al. 2005; MARZOCHI et.al. 2009) . Marzochi & Marzochi propuseram uma forma de LV inaparente ou subclínica caracterizada pela ausência de manifestações (sinais ou sintomas) baseado numa anamnese negativa e em um exame físico normal, na presença de anticorpos e/ou teste dermatológico de hipersensibilidade tardia (TDHT), como recomendado pela diretriz do Ministério da Saúde brasileiro. Entretanto, a presença exclusiva de TDHT positivo é apenas válido

em áreas endêmicas de LV. Achados de uma LV inaparente pode refletir um processo infeccioso inicial que pode, eventualmente, evoluir para doença ou envolver (MARZOCHI et.al. 2009).

A maioria dos casos é de infecção assintomática ou que desenvolvem sintomas moderados ou transitórios como diarreia, tosse seca, adinamia, febrícula, sudorese e discreta hepatoesplenomegalia, que podem evoluir ou não para a forma clássica da doença. O quadro clássico consiste de febre, hepatoesplenomegalia, com esplenomegalia volumosa, perda de peso, tosse, diarreia, dor e distensão abdominal. Icterícia e envolvimento renal têm sido descritos. Na fase mais tardia da doença, os pacientes podem desenvolver ascite e edema (QUEIROZ et.al. 2004).

As manifestações clínicas variam de acordo com tempo de evolução da doença. No período inicial, ocorre febre, hepatoesplenomegalia discreta e palidez cutâneo - mucosa, podendo estar presentes tosse e diarreia. Se não tratado, o paciente evolui para o período de estado caracterizado por febre, piora da palidez cutâneo- mucosa e emagrecimento progressivo. O período final da doença associa-se com infecções bacterianas, desnutrição proteico – energética grave, epistaxe, sangramentos cutâneos ou digestivos, sendo as infecções bacterianas responsáveis pela maioria dos óbitos (BRASIL, 2011a).

A leishmaniose pode evoluir para formas graves com desordens hematológicas expressivas, incluindo: pancitopenia (anemia, trombocitopenia e leucopenia com neutropenia, marcada eosinopenia e uma relativa linfocitose e monocitose) (PRASAD et.al., 2009) , hemólise, fibrinólise, dentre outras (ÇELIK et.al. 2007; MARTINS et.al. 1965).

De acordo com Michalick & Genaro (2005), a medula óssea é em geral encontrada com hiperplasia e densamente parasitada. A eritropoese e granulopoeise são normais no início do processo infeccioso e durante as fases mais adiantadas da infecção, ocorre desregulação da hematopoeise, caracterizada pela diminuição da produção celular, com reflexo no quadro hematológico em períodos sucessivos.

Dessa forma, na LV observa-se diminuição significativa das três séries de células sanguíneas, caracterizando-se por anormalidades comuns na doença que são: anemia, leucopenia e trombocitopenia (DILBER et.al. 2002; NASCIMENTO & MEDEIROS, 2010)

Outro fator que pode influenciar o curso da doença é a comorbidade, uma condição que pode ocorrer frequentemente em pacientes com LV (OLIVEIRA et.al. 2010).

A insuficiência renal aguda ocorre com frequência em pacientes com LV e está relacionada à morbidade e mortalidade na doença. Além disso, infecções parasitárias crônicas estão frequentemente associadas à formação de imunocomplexos que podem se depositar nos glomérulos renais e tubulointersticiais, produzindo glomerulonefrite e nefrite intersticial com o comprometimento da função renal (OLIVEIRA et.al. 2010). O envolvimento renal, intersticial e/ou glomerular é um acometimento bem conhecido das infecções produzidas pela *L. donovani* em animais experimentais. Em humanos, mais raramente, glomerulonefrites e lesões tubulointersticiais têm sido descritas, provavelmente como uma expressão de doenças por imunocomplexos. Na maioria dos casos apresenta uma glomerulonefrite proliferativa e nefrite intersticial e, em decorrência das lesões renais ocorrem distúrbios de sua função, podendo ser observados albuminúria e hematuria (SALGADO-FILHO et.al.2003).

O envolvimento da função renal em animais experimentais é um achado conhecido e tem sido objeto de vários relatos. No entanto, estudos sobre repercussão dos aspectos clínicos da lesão renal no ser humano são escassos. A maioria dos estudos têm relatado mudanças nos achados histopatológicos, contudo são poucos os que evidenciaram a clínica e as alterações laboratoriais do dano renal antes e após o tratamento. Na prática clínica, as alterações da função renal são geralmente detectadas pela estimativa da filtração glomerular, através da depuração de creatinina endógena, das dosagens séricas de ureia e creatinina, da análise do sedimento urinário e da quantificação da proteinúria, quando a mesma se encontra em grande quantidade (SALGADO-FILHO et.al. 2003).

Vários fatores foram implicados na maior incidência de processos infecciosos bacterianos e virais durante a fase aguda da LV, destacando-se a desnutrição, a anemia, a leucopenia e as possíveis alterações na função de neutrófilos (diminuição da quimiotaxia ou de sua capacidade bactericida) ou na produção de anticorpos contra novos antígenos (PASTORINO et.al. 2002).

A desnutrição tem sido considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da forma sintomática da doença. Diversos autores mencionam que a deficiência nutricional afeta particularmente a função fagocítica, produção de

anticorpos, citocinas, afinidade do anticorpo para com o antígeno e o sistema complemento o que aumentaria risco de morte. Contudo, ainda não está bem esclarecido se a desnutrição é um fator predisponente por fazer parte do estado geral do paciente ou consequência da doença pela ação do parasito que atua como agente coadjuvante, exacerbando o quadro subnutricional pré-existente (OLIVEIRA et.al. 2010). É possível que a subnutrição possa suprimir a resposta imune mediada por células e ser responsável pelo desenvolvimento de leishmanioses visceral progressiva (QUEIROZ et.al. 2004).

Entre as doenças associadas a LV, destacam-se a malária, a tuberculose e as parasitoses intestinais como fatores agravantes. A associação entre malária e LV parece frequente. Entretanto, poucos trabalhos têm discutido sobre essa associação. Na Índia, foram descritos alguns desses casos, comentando-se que os pacientes permanecem com quadros febris fazendo uso repetido de antimaláricos, sem melhora (GUERRA et.al. 2004).

A infecção é uma das principais complicações associadas à LV e é relatada inclusive nas formas subclínicas. Ocorre em indivíduos de todas as idades e, na forma clássica, associa-se a um curso fatal em cerca de 50% dos casos (QUEIROZ et.al. 2004).

Segundo Rey et.al. (2005), a gravidade dos achados clínicos estaria relacionada à demora na assistência médica e à baixa idade dos pacientes. Aparentemente, quanto menor for a duração da doença, melhor será a apresentação clínica da LV.

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma zoonose caracterizada pelo envolvimento sistêmico que afeta milhões de pessoas em regiões tropicais e subtropicais do globo. Há uma incidência estimada de 500.000 casos novos e 50.000 mortes a cada ano no mundo, com números claramente em ascensão (OLIVEIRA et.al. 2010).

Com mortalidade global em 59.000 óbitos por ano (CERBINO NETO, et.al 2009; ALVARENGA et.al. 2010), as leishmanioses constituem um grupo de doenças que permanecem como problema de saúde pública em pelo menos 88 países.

Atualmente, encontra-se entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo (ALVARENGA et.al. 2010) (Figura 1).

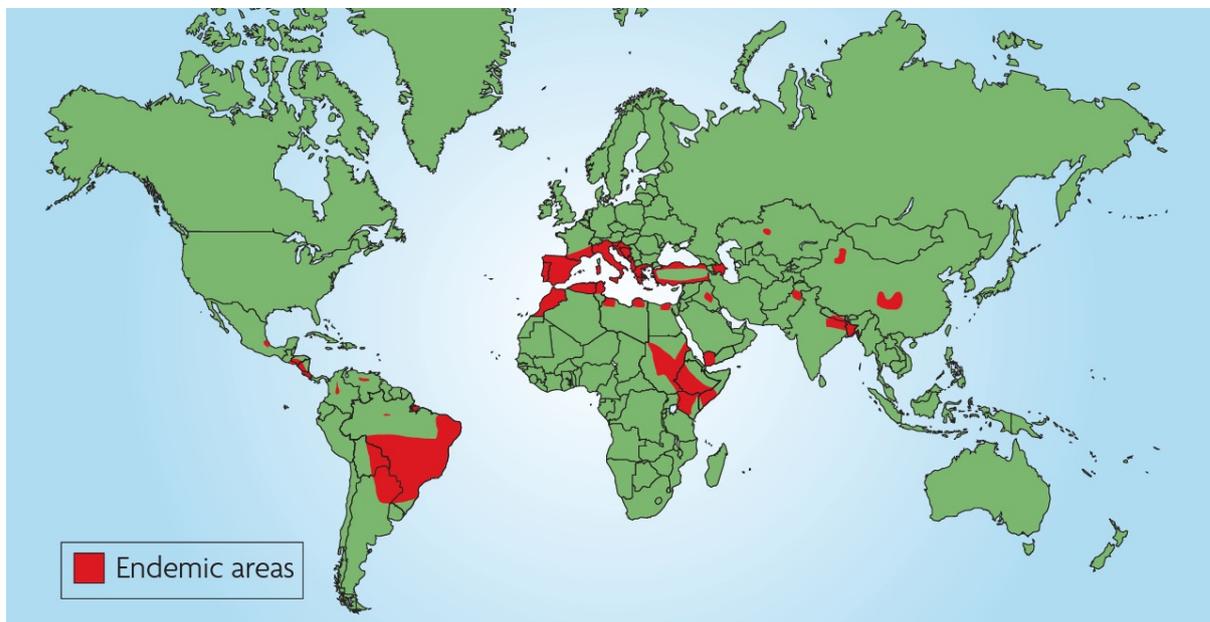


Figura 01: Distribuição da Leishmaniose Visceral no mundo. (Modificado de CHAPPUIS et.al. 2007).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as leishmanioses afetam cerca de dois milhões de pessoas por ano, com 500 mil casos da forma visceral. Estima-se que 350 milhões de pessoas estão expostas ao risco de infecção, com uma prevalência de 12 milhões de infectados (QUEIROZ et.al. 2004). Com a expansão da área de abrangência da doença e o aumento significativo do número de casos, a enfermidade passou a ser considerada pela OMS uma das prioridades dentre as doenças tropicais (SILVA & GAIOSO, 2013).

A estimativa da população mundial de risco para aquisição da LV atinge 182 milhões de pessoas (PASTORINO et.al.2002), sendo endêmica em 65 países, com 500.000 novos casos relatados anualmente (MAIA – ELKHOURY et.al. 2008). Na Europa, apesar da existência de áreas endêmicas próximas a grandes cidades, nunca houve uma epidemia urbana na escala vista no Brasil, e o aumento do número de casos observados recentemente parecem estar associados com o comportamento da LV como uma infecção oportunista relacionada a Aids (CERBINO NETO et.al. 2009). Nas Américas, o Brasil representa o país de maior endemicidade para LV, sendo responsável por cerca de 97% de todos os casos nesse continente.

A região nordeste brasileira concentra 90% das notificações (PASTORINO et.al.2002).

A LV é uma doença transmitida por vetores altamente influenciada por fatores ambientais e sociais. A maioria (>90%) dos casos é concentrada em seis países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Nepal e Sudão (NUNO MARQUES et.al. 2007; ARAÚJO et. al. 2013).

Condições sócio – econômicas, ambientais e hábito de vida são fatores significativos na epidemiologia da LV em áreas endêmicas (NASCIMENTO et.al. 2005). Vista historicamente como uma endemia rural, a LV passou por mudanças no seu padrão de transmissão em várias áreas do mundo, usualmente associadas com alterações no espaço social (CERBINO NETO et.al. 2009).

Na atualidade, a LV tem sido apontada como doença reemergente, caracterizando nítido processo de transição epidemiológica, apresentando incidência crescente nos últimos anos nas áreas onde ocorria tradicionalmente; expansão geográfica para os estados mais ao sul do país e também franco processo de urbanização em cidades localizadas em regiões distintas, como Nordeste e Sudeste. Cidades como: Boa Vista e Santarém (Região Norte); Teresina, São Luís, Natal e Aracajú (Região Nordeste); Montes Claros, Belo Horizonte, Araçá, Sabará, Padrões e Rio de Janeiro (Região Sudeste) e Cuiabá (Região Centro – Oeste) já vivenciaram ou vivenciam, recentemente, epidemias de LV humana e canina (ALVES & BEVILACQUA, 2004). No país como um todo, os estados mais fortemente afetados são Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí, com 66% de todos os casos (MARZOCHI et.al. 2009). Teresina, capital do estado do Piauí, foi palco da primeira e maior epidemia urbana no país, com mais de mil casos relatados de 1981 a 1986 (CERBINO NETO, et.al. 2009).

Transformações ambientais associadas a movimentos migratórios e ao processo de urbanização podem explicar, em parte, porque a LV, originalmente uma doença restrita às áreas rurais, passou a ocorrer de forma endêmica e epidêmica em grandes cidades do nordeste brasileiro (DRUMOND & COSTA, 2011; ARAÚJO et. al. 2013). Este processo desordenado de ocupação urbana resultou em condições precárias de vida e destruição ambiental, fatores que também podem ter influenciado a emergência da doença no meio urbano. Por um lado, o vetor *Lutzomyia longipalpis* se adapta facilmente às condições peridomésticas de áreas depauperadas, explorando acúmulo de matéria orgânica, gerada por animais

domésticos e más – condições sanitárias (COSTA et.al. 2007). A urbanização tem sido documentada desde o anos 1980. Essa tendência representa um desafio para o controle da doença em áreas urbanas. A taxa de incidência média de LV no Brasil era de 1,9/100.000 habitantes entre 1994 e 2009 (ARAÚJO et. al. 2013).

Várias alterações podem ser induzidas pela urbanização, tais como mudanças no grau de antropofilia do vetor, contribuição na transmissão homem – homem com manutenção dos níveis endêmicos, aumento da virulência do parasita, desenvolvimento de resistência a drogas e a inseticidas, etc. Entretanto, essa questão parece não ter sido explorada sistematicamente, então ainda é concebível que a urbanização da LV não tenha gerado modificações epidemiológicas relevantes na história natural da infecção e que as condições ecológicas, tipicamente rurais, apenas mudaram para as cidades (WERNECK, 2008b).

Além de servir como um marcador de condições ambientais, saneamento inadequado pode favorecer a proliferação de vetores e a presença de animais reservatórios no peridomicílio (CERBINO NETO et.al. 2009). A alta concentração de pobreza ao longo de grandes cidades do país determina a existência de 1) uma cidade formal, focada nos investimentos públicos; e 2) numa cidade informal, com pouco benefícios igualitários. O crescimento urbano ilegal acentua as diferenças socioeconômicas e ambientais (DRUMOND & COSTA, 2011). A precariedade das condições socioeconômicas está associada à maior incidência de várias doenças infecciosas, dentre elas a LV. É raro que a forma clássica da doença acometa a classe média, mesmo em áreas endêmicas (QUEIROZ et.al. 2004).

A *L. donovani* é a principal responsável pela LV na Índia (estados de Assam e Bihar), Bangladesh, China e África (costa oriental). Em contrapartida, na América Latina, Médio Oriente e litoral Mediterrâneo a *L. chagasi*/ *L. infantum* (atualmente consideradas a mesma espécie e provavelmente introduzida no Novo Mundo pelos primeiros exploradores) representa a espécie dominante (NUNO MARQUES et.al. 2007).

Um número de espécies de *Leishmania* tem sido isolados ou caracterizados molecularmente a partir de cães na América do Sul. Estas incluem *Leishmania amozinensis*, *Leishmania brasiliensis*, *Leishmania colombiensis*, *Leishmania infantum* (*syn. Leishmania chagasi*), *Leishmania mexicana*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania peruviana*, e *Leishmania pifanoi*. Com exceção da *L. amazonensis*, que não foi isolada em cães até agora, as outras espécies tem sido isoladas e

caracterizadas por métodos tradicionais (p.ex. eletroferese isoenzimática) (DANTAS – TORRES, 2009).

A *Leishmania infantum* é o mais importante agente causador de leishmaniose visceral canina na América do Sul. Os cães tem sido mantidos como os principais reservatórios de *L. Infantum*, que é o parasita de maior preocupação zoonótica, particularmente no Brasil onde aproximadamente 3.500 casos de leishmaniose visceral humana são relatados anualmente; cerca de 10% dos casos resultaram em óbito (DANTAS – TORRES, 2009).

Desde 1908, quando relataram pela primeira vez na Tunísia a presença de formas amastigotas em canídeos domésticos e no Brasil quando observaram intenso parasitismo cutâneo em cães e raposas do Ceará, os cães têm sido considerados como importantes reservatórios no ciclo doméstico da Leishmaniose Visceral (LV) (SILVA et.al. 2005).

O cão é o principal reservatório urbano para a doença (MARZOCHI et.al. 2009; DRUMOND & COSTA, 2011). Alguns autores sugerem que a eliminação de cães testados positivamente para LV, a fim de controlar a doença, não interfere na incidência de casos humanos em Teresina (DRUMOND & COSTA, 2011).

A importância do reservatório canino deriva da proximidade, do contato frequente entre cães e humanos e do fato de que animais podem apresentar infecção assintomática, apesar do alto grau de parasitismo na pele e vísceras saudáveis (MARZOCHI et.al. 2009). No entanto, segundo Nascimento et.al. (2005), a presença do cão no domicílio e peridomicílio parece não ser um fator de risco para infecção tão significativa quanto a presença do vetor. Em seu modelo matemático, proposto em 1996, Nascimento mostra que o controle vetorial é mais efetivo no combate à doença, sendo que a presença do cão não esteve associada à infecção por *L. chagasi*. Da mesma forma que relatado em Silva et.al. (2005), a estratégia de eliminação de cães quando são soropositivos para *Leishmania chagasi* tem apresentado resultados controversos, demonstrando que muitos aspectos relacionados ao papel do cão na epidemiologia da LV ainda são desconhecidos, sugerindo a necessidade de uma reformulação das medidas empregadas para seu controle.

Maia- Elkhoury et.al. (2008) relataram que a eutanásia de cães infectados ainda é um ponto controverso, mas estudos indicam que a doença nos cães precede o aparecimento de casos em humanos e que as chances de infecção em humanos

aumentam em áreas onde o vetor é presente. Foi também demonstrado que a eliminação de cães infectados é a medida isolada mais custo-efetiva para reduzir a incidência em humanos.

2.3.1. LEISHMANIOSE NO BRASIL

No Brasil, a *Leishmania chagasi* é a etiologia mais comum da LV, sendo transmitida por meio de um vetor (inseto hematófago, flebótomo) da espécie *Lutzomia longipalpis* (ALVARENGA et.al. 2010; ASSIS et.al. 2008). É a zoonose mais difundida com alta letalidade naqueles indivíduos não tratados e nas crianças desnutridas, bem como nos imunodeficientes (RABELLO et.al. 2003).

Em um levantamento dos casos de LV no Brasil, durante cinco anos, registraram-se, aproximadamente, 3000 casos/ano com letalidade média de 8% ao ano (SILVA & GAIOSO, 2013).

Em várias cidades brasileiras, a LV se tornou um sério problema de saúde pública. Urbanização das cidades e a adaptação do *Lu. longipalpis* ao peridomicílio têm disso associadas às mudanças ambientais bem como migração, interação e disseminação de reservatórios silvestres e cães infectados em áreas de baixa transmissão (SARAIVA et.al. 2010).

Segundo Carranza – Tamayo et.al. (2010), a LV tem sido reportada em todas as regiões do Brasil, no entanto, a região sudeste tem apenas casos esporádicos. No passado, a LV era considerada uma zoonose rural, mas hoje, afeta grandes e médios centros urbanos, um fenômeno conhecido como urbanização da LV (PASTORINO et.al. 2002; CARRANZA – TAMAYO et.al. 2010). Até os anos de 1970, a LV no Brasil era limitada as áreas rurais, mas no início dos anos de 1980, a doença passou a ocorrer, endêmica e epidemicamente, em grandes cidades brasileiras (CERBINO NETO et.al. 2009). O primeiro caso urbano do Brasil ocorreu há 25 anos na cidade de Teresina, estado do Piauí, e desde então, vários surtos tem sido relatados nas periferias de outras cidades, tais como São Luiz, estado do Maranhão; Belo Horizonte, estado de Minas Gerais; Rio de Janeiro, estado do Rio de Janeiro; Campo Grande, estado do Mato Grosso do Sul; e Palmas, estado do Tocantins (CARRANZA – TAMAYO et.al. 2010).

Segundo Maia – Elkhoury et.al. (2007), a LV é endêmica em 20 Unidades Federadas, tendo sido registradas média anual de 3.380 novos casos, incidência de

2/100.000 habitantes e letalidade de 5,3% no período de 1994 a 2003. Pelissari et.al. (2011) relataram que, no Brasil, a média de casos de LV no período de 2005 a 2009, foi de 3.679 casos/ano com uma taxa de letalidade de 5,8% em 2009.

A distribuição da LV no Brasil é cíclica, com um aumento de casos de, em média, a cada 5 anos, mas essa tendência varia entre os diferentes municípios e estados (MAIA – ELKHOURY et.al. 2008).

O nordeste (nove estados) representa 70 a 90% da população parasitada, especialmente na Bahia, Ceará, Piauí e Maranhão, apresentando uma prevalência de 25 casos para cada 100 mil habitantes. Nas últimas quatro décadas, a transmissão urbana para os seres humanos, avaliada através de relatos clínicos ou inquéritos sorológicos, vem aumentando; na maioria das regiões onde a transmissão de LV é encontrada, ocorrem surtos epidêmicos a cada 5 a 10 anos (REY et.al. 2005). Nos anos 1990, apenas 10% dos casos relatados ocorreram fora da região Nordeste, mas de 2000 a 2004 mais de 30% dos casos foram procedentes das regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste do país. Nos anos mais recentes, a transmissão autóctone da leishmaniose visceral foi relatada em mais de 1600 municípios, com uma média de incidência anual de 2 casos/ 100 mil habitantes (WERNECK, 2008b).

Baseado em observações, a mudança no padrão de transmissão da leishmaniose visceral da zona rural para urbana, associada com a interiorização da Aids no Brasil, tem levado a coinfeção Aids/LV (MAIA – ELKHOURY et.al. 2008).

2.3.2. LEISHMANIOSE NO PIAUÍ

A LV, no Piauí, é conhecida desde 1934. De 1971 a 1979, a LV apareceu como doença endêmica e a maioria dos casos reportados eram originários de Teresina. Maioria dos casos do interior do Piauí originaram-se na região do semi-árido. Uma epidemia que compromete uma vasta área do território tem sido observada desde 1980, concentrando-se primariamente na área urbana da capital. Nessa área, mais de 1000 casos foram relatados de 1981 a 1986. A epidemia coincidiu com o crescimento da população, que aumentou de 370.000 para 460.000 habitantes. De 1992 a 1995, a incidência de LV humana em Teresina foi analisada. A epidemia de LV incluiu mais de 1140 casos em uma população de 650.000 habitantes. Uma epidemia pior surgiu em 1993, seguida por uma epidemia com

baixas taxas de incidência que durou até 1998, quando uma nova tendência de crescimento ocorreu (CERBINO NETO et.al. 2009; DRUMOND & COSTA, 2011)). Nos anos 1990, o mapeamento da incidência de LV de acordo com bairros mostrou uma distribuição heterogênea da incidência da doença em Teresina. A frequência da doença é maior nos subúrbios, que representa a última área de expansão da cidade (DRUMOND & COSTA, 2011).

Segundo Werneck et.al. (2008a), o Piauí foi o primeiro estado a apresentar um surto epidêmico em meio urbano, no Brasil, na década de 80, tendo vários determinantes favoráveis para esse acontecimento, como períodos recorrentes de seca, o que levou a movimentação de pessoas com seus animais domésticos já infectados para áreas sem transmissão. Outro fator foi a ocupação de locais recém desflorestados, ficando-se, assim, em contato com o ambiente de reprodução do vetor causador da doença e com reservatórios selvagens portadores do parasita. Este processo desordenado de ocupação urbana resultou em condições precárias de vida e destruição ambiental, fatores que também podem ter influenciado a emergência da doença no meio urbano (COSTA et.al., 2007).

Estudos mostram que a LV é uma doença cíclica, com surtos se repetindo aproximadamente a cada 10 anos. Houve um pico de epidemia nos anos de 1983/84. Dez anos mais tarde, um grande número de novos casos de LV se concentraram em 2003/04 (DRUMOND & COSTA, 2011).

2.4. O VETOR

Os flebotomíneos transmissores da *L. (L) chagasi* são conhecidos vulgarmente como: mosquito-palha, birigui, flebótomo e em alguns estados da região norte do Brasil, como em Roraima, são chamados de catuqui. Pertencentes a família Psychodidae e subfamília Phlebotominae, do gênero *Lutzomia* (MAIA – ELKHOURY et.al. 2008) seu ciclo evolutivo é caracterizado por formas imaturas e adultas (SANTOS & SANTOS, 2011).

No Brasil, o principal vetor é o *Lutzomyia longipalpis* (Figura 2). Em 1998, *Lu. cruzi* foi identificado como vetor em Corumbá, Mato Grosso do Sul, e evidências da transmissão de Lv por esta espécie foi recentemente descrita no município de Jaciara, Mato Grosso (MAIA – ELKHOURY et.al. 2008).

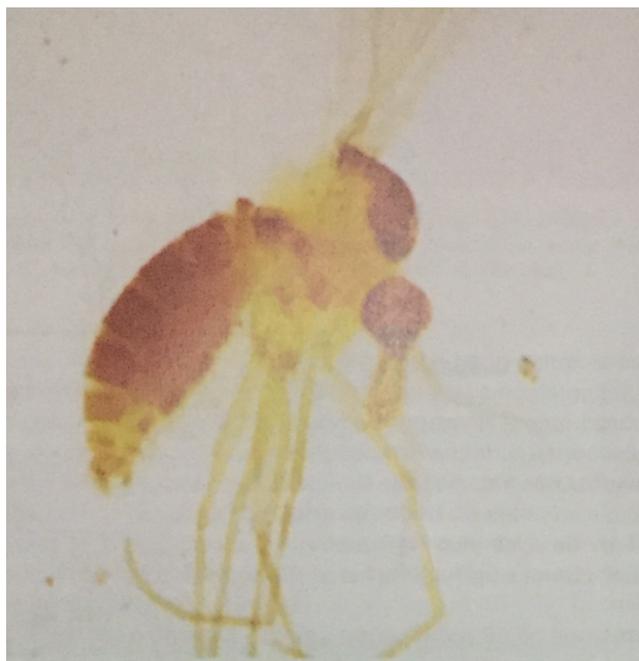


Figura 02: Fêmea do *Lu. longipalpis* (Fonte: PRATA & SILVA, 2005)

O *Lu. Longipalpis* adapta-se facilmente ao ambiente peridoméstico (COSTA, et.al. 2007; MAIA – ELKHOURY et.al. 2008; DRUMOND & COSTA, 2011) e depauperado, explorando o acúmulo de matéria orgânica gerada por animais domésticos e más-condições sanitárias (COSTA et.al. 2007). A maior concentração de flebotomíneos acontece entre as 18 horas e 22 horas na área peridomiciliar e entre 20 horas e 2 horas no ambiente intradoméstico. É mais comum peridomiciliar que intradomicílio. As maiores frequências observadas são no período chuvoso (DRUMOND & COSTA, 2011).

Estudo feito por Santini et.al. (2010) mostrou que a atividade do *Lu. longipalpis* no ambiente peridoméstico sugere que o inseto torna-se ativo no crepúsculo, mas as fêmeas são significativamente mais abundantes (70%) no período de 21 horas à meia noite. Além disso, sugere-se que, pelo menos na primeira infestação, as fêmeas são as primeiras atraídas pelo odor do hospedeiro. O *L. (L) longipalpis* adaptou-se às moradias urbanas e às condições de superpovoamento nas favelas, aumentando assim, sua eficiência como vetor da *L. chagasi* (REY et.al. 2005).

Os flebotomíneos, assim como muitos outros dípteros hematófagos, necessitam de suprimentos de carboidratos que, na natureza, adquirem diretamente da seiva de plantas, néctar, secreções de afídeos e frutas maduras. Para as fêmeas,

esses requerimento são utilizados como complemento na alimentação sanguínea. Aliás, a hematofagia é um hábito exclusivo das fêmeas, que necessitam de sangue tão somente para a maturação dos ovários e o obtém sugando diversos vertebrados (mamíferos, aves, anfíbios e répteis) (DIAS et.al. 2003).

Atualmente, é conhecida uma variedade de animais que já foram identificados como hospedeiros alimentares dos flebotomíneos, inclusive infectados por alguma espécie de *Leishmania*. Estudos desta natureza utilizando *Lutzomia longipalpis* foram levados a efeito na Colômbia e Amazônia brasileira (DIAS et.al. 2003).

A *Lu. longipalpis* facilmente invade peridomicílio e abrigos de animais domésticos, sendo capturada em galinheiros e nos fornos de fazer farinha, que servem de abrigo para cães e galinhas. A *Lu. longipalpis* prefere picar esse animais ao homem (GUERRA et.al. 2004).

Dias et.al (2003) realizou estudo que mostrou um comportamento eclético de *L. longipalpis*, uma vez que sugou sangue de aves e mamíferos domésticos e sinantrópicos, incluindo ainda na sua dieta, o sangue humano. Outros autores, como Morrison et.al. e Quinnet et. al., também verificaram este caráter oportunista e que constitui um aspecto ecológico de grande relevância na epidemiologia do calazar. Ainda de acordo com o estudo de Dias et.al.(2003), a presença de animais domésticos e a possibilidade deles virem a participar como hospedeiros sanguíneos dos flebotomos podem favorecer a aproximação e a manutenção destes insetos no peridomicílio, e que nas habitações que não possuem animais domésticos, as capturas de flebotomos não são bem sucedidas. No mesmo trabalho, foi constatado que o *L. longipalpis* tendeu a sugar mais o sangue de ave. O papel que a galinha poderia desempenhar na peridomiciliação do *L. longipalpis* e na epidemiologia do calazar tem sido motivo de reflexão. Na literatura não existem nenhum relato de que aves sejam reservatórios de *Leishmania*. De qualquer modo, por mais que não represente uma fonte de infecção para o *L. longipalpis*, a presença da galinha em grande quantidade no peridomicílio parece constituir o verdadeiro significado epidemiológico, na medida em que funcione como chamariz para o vetor, mantendo – o neste ambiente humano. O homem apareceu como o terceiro vertebrado mais procurados (DIAS et.al. 2003).

Em Teresina, a maior porcentagem de insetos infectados com *Leishmania* sp foi encontrada nos quatro meses seguintes ao período chuvoso, sugerindo que

fatores ambientais podem não só predizer a abundância de flebotomíneos, como também seu nível de infecção natural (DRUMOND & COSTA, 2011).

2.5. FISIOPATOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL

A leishmaniose é uma infecção causada por um protozoário da ordem *Kinetoplastida*, da família *Trypanosomatidae* e do gênero *Leishmania* que na sua forma promastigota parasita insetos e na sua forma amastigota é parasita intracelular de vertebrados. A transmissão ao homem ocorre pela picada de um mosquito fêmea do gênero *Lutzomya*, no continente americano ou *Phlebotomus*, nas restantes regiões geográficas (NUNO MARQUES et.al. 2007).

Os parasitos são transmitidos ao homem pela picada da fêmea do mosquito flebotomíneo *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi* infectado pela *Leishmania chagasi*, forma encontrada no Brasil (BRASIL, 2005; URIAS, 2009). A *Lu. longipalpis* é contaminada durante o repasto sanguíneo em animal infectado através das formas amastigotas. Estas ao atingirem o intestino médio, transformam-se em promastigotas e em torno do terceiro dia chegam à probóscida do vetor, sendo então, inoculadas quando o inseto pica o homem. Essas formas são, posteriormente, fagocitadas pelas células do sistema retículo – endotelial (SRE), iniciando sua fase de parasitismo no novo hospedeiro. Esse parasito com tropismo por células do SRE, penetra no macrófago, transforma-se em amastigota e concentra seu parasitismo em órgãos onde essas células são numerosas, como por exemplo, medula óssea e baço. A disseminação das leishmânias ocorre por via hematogênica e/ou linfática (BRAGA, 2007) (Figura 3).

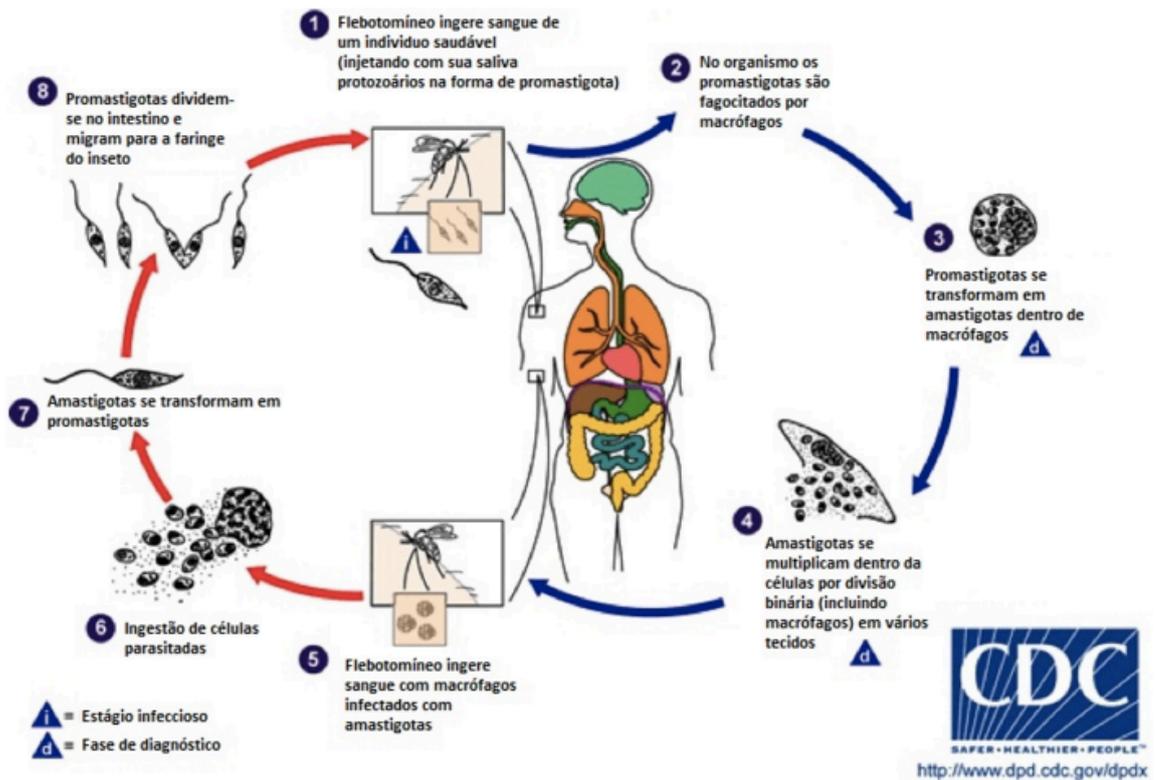


Figura 03: Ciclo biológico da leishmaniose (Adaptado de Center for Disease Control and Prevention – CDC. Disponível em UpToDate. Acesso em 03/02/16).

Na medula óssea, constam-se sinais de hiperplasia funcional, com poucas células gordurosas, esse achado evidencia a intensa atividade hematopoiética que, no entanto, é ineficaz, já que o doente cursa com pancitopenia decorrente tanto do parasitismo celular quanto do hiperesplenismo (PRATA & SILVA, 2005). O mielograma de pacientes com LV revela que há hipocelularidade da série granulocítica e bloqueio de maturação de granulócitos da linhagem neutrofílica, correlacionando-se com a neutropenia periférica; esta decorre não só da redução da reserva medular como também do sequestro esplênico e de reações de autoimunidade, contribuindo para o quadro de leucopenia (PASTORINO, 2003).

O baço se encontra na maioria dos casos bastante aumentado, consistente, congesto, com focos hemorrágicos, cápsula espessada e estrias fibrosas no parênquima. O fígado geralmente está aumentado de volume, principalmente após a fase inicial. O parênquima hepático sofre atrofia e degeneração gordurosa mais intensa em torno das células parasitadas (PRATA & SILVA, 2005).

A patogênese da LV está associada com a depressão da imunidade celular e elevação significativa de anticorpos (NASCIMENTO et.al. 2006).

A infecção por esse parasita acarreta alterações na imunologia celular e humoral a capacidade do macrófago de responder ao antígeno da leishmania está na dependência do estímulo do linfócito TCD4 (Th0). Não é bem definido o modo pelo qual a leishmania influencia o padrão da resposta da célula T (Th0), suprimindo ou estimulando a ativação macrofágica (BADARÓ et.al. 1985).

Estudos experimentais e também em humanos demonstraram uma resposta imunológica, após a infecção por *Leishmania*, com predomínio de linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th-2) e inadequada produção de interleucina – 2 (IL-2) e gama – interferon (Y– INF) na fase de estado da LV, tendo sido observada restauração de seus níveis após adequado tratamento (PASTORINO et.al. 2002).

Os mecanismos envolvidos na hipergamaglobulinemia, assim como nas diferentes classes de imunoglobulinas presentes na LV, têm sido pouco relatados, mas já se observou relação direta entre duração do período de estado com o valor atingido pela gamaglobulinemia sérica (PASTORINO et.al. 2002).

No período de estado da LV é evidente a ausência de citocinas como INF –Y e IL – 12. Considera-se cura na LV quando ocorre reativação dessas citocinas (BACELLAR et.al. 2000).

2.6. DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE

A suspeita diagnóstica da LV deve ser baseada em dados epidemiológicos e nos achados clínicos e laboratoriais, mas o diagnóstico de certeza só pode ser firmado através do encontro do parasita em tecido infectado (PASTORINO et.al. 2002).

O diagnóstico baseia-se no encontro do parasita em tecido de medula óssea, baço, fígado ou linfonodo. Quando não há possibilidade de diagnóstico laboratorial, o início do tratamento é baseado nos achados clínico – epidemiológicos (QUEIROZ et.al. 2004).

2.6.1. DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

Os exames parasitológicos são considerados métodos de referência no diagnóstico da LV, embora pressuponham procedimentos invasivos, requeiram

laboratoristas experientes, sejam laboriosos e não apresentem sensibilidade ideal. A confirmação de LV pode ser feita pela demonstração direta em esfregações ou cultivo do parasito obtido do baço, fígado, medula óssea ou linfonodos. A sensibilidade da pesquisa direta em esfregações em lâmina varia de 95% a 98% para aspirado de baço, 76 a 91% para o de fígado, 52 a 89% para o de medula óssea e 52 a 69% para o de linfonodos. O cultivo dos parasitos aumenta a sensibilidade da pesquisa (acima de 80%) mas pode retardar o diagnóstico em semanas (ASSIS et.al. 2008).

A pesquisa de leishmanias na medula óssea ou aspirado esplênico ainda constituem as formas mais adequadas de se confirmar o diagnóstico dessa protozoose (BORGES et.al. 1999). Segundo Nuno Marques et.al., a aspiração esplênica é considerado o método diagnóstico mais sensível, contudo não é uma prática isenta de riscos e complicações (inferiores a 1%). No entanto, o procedimento diagnóstico mais frequentemente utilizado para confirmação parasitológica é a aspiração de medula óssea, que poderá não demonstrar a presença de amastigotas, caso exista uma medula óssea hipoplásica como em situações de imunossupressão avançada.

2.6.2 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Nos últimos anos, o aprimoramento das abordagens moleculares para a identificação de sequências de ácidos nucleicos específicas para determinados patógenos abriu novas oportunidades para a identificação e caracterização de agentes infecciosos, incluindo os causadores das leishmanioses. Várias técnicas inovadoras estão em desenvolvimento, entre elas, as de amplificação de alvos gênicos (úteis devido à possibilidade do DNA ou RNA alvo estarem presentes em quantidades mínimas nas amostras clínicas), como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e suas variantes (RT – PCR, nested – PCR, PCR – multiplex, PCR quantitativo) (BRITO et.al. 2005; CUPOLILLO, 2005).

O diagnóstico molecular possibilita a detecção do DNA do parasito mediante reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR), usando-se diversas amostras biológicas, tais como sangue e aspirado de medula. Na maioria das publicações, o método apresenta elevada sensibilidade (>90%) e especificidade (100%) (ASSIS et.al. 2008). Provavelmente, a técnica diagnóstica de eleição será a

detecção de material genético do parasita por PCR. As principais vantagens serão rapidez de execução, a isenção de interpretação subjetiva e a capacidade de monitorização terapêutica (NUNO MARQUES et.al. 2007).

O PCR é um dos métodos mais sensíveis de diagnóstico de Leishmaniose visceral em pacientes HIV positivos (LACHAUD et.al. 2000; PIZZUTO et.al. 2001)

Atualmente, a PCR pode ser vista como um método promissor, com a potencial vantagem de utilizar amostras de sangue em vez dos convencionais procedimentos invasivos (KAFETZIS, 2003). No entanto, não é um método facilmente utilizado em campo, onde a confirmação do diagnóstico clínico comumente representa um problema, e apresenta outras limitações, como o custo e a necessidade da disponibilidade de reagente e de equipamentos (GUERIN et.al. 2002; ALVEZ & BEVILACQUA, 2004).

2.6.3. DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO

O diagnóstico sorológico é favorecido pela expressiva resposta imune humoral que caracteriza a doença. A pesquisa de anticorpos, entretanto, deixa a desejar no que concerne à especificidade. A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) tem sido amplamente utilizada no diagnóstico da LV desde 1964. Possui sensibilidade de 82% a 95% e especificidade de 78% a 92%, dependendo da preparação antigênica e da espécie de *Leishmania* utilizadas. São também utilizados métodos imunoenzimáticos (*enzyme – linked immunosorbent assay – ELISA*), que empregam grande variedade de antígenos. O teste de aglutinação direta (DAT) é um dos testes mais simples e de baixo custo já desenvolvidos para o diagnóstico da LV, com sensibilidade de 91% a 100% e especificidade de 72 a 100%, tendo sido validado em diversas áreas endêmicas (ASSIS et.al. 2008).

Reações sorológicas podem produzir resultados falso negativos, provavelmente devido a uma alteração na apresentação de antígenos pelos macrófagos ou por desequilíbrio na cooperação entre linfócitos T e B (BORGES et.al. 1999).

Exames sorológicos, como a RIFI, possuem boa sensibilidade, mas podem apresentar reações cruzadas com antígenos de outros organismos, como *Trypanossoma*, *Mycobacterium*, *Plasmodium* e *Schistosoma*. A pesquisa de antígenos de leishmania pela técnica de PCR apresenta alta sensibilidade e

especificidade, mas deve ser considerada com cuidado, principalmente nos pacientes provenientes de áreas endêmicas, com alta exposição antigênica (PASTORINO et.al. 2002).

No Brasil, o Programa Nacional de Controle de Leishmanioses, coordenado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, recomenda que o diagnóstico da LV seja realizado por métodos parasitológicos, preferencialmente o exame microscópico de aspirado de medula e, alternativamente, usando-se técnicas baseadas na detecção de anticorpos: RIFI ou ELISA (ASSIS et.al. 2008).

2.7. A COINFECÇÃO LEISHMANIOSE E HIV/AIDS

A leishmaniose visceral e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são consideradas de grande importância para a Saúde Pública devido a sua magnitude, transcendência e expansão geográfica (SOUSA – GOMES et.al. 2011)

A partir da década de 80, casos de coinfeção HIV e LV passaram a ser descritos em várias partes da Europa, particularmente na Espanha, Itália e sul da França. Estima-se que nessas áreas, entre 25 e 70% dos adultos com leishmaniose visceral estejam infectados pelo HIV, sendo proposta, por alguns autores, a inclusão desta entidade, na sua forma disseminada, na lista de infecções oportunistas, sugestivas do diagnóstico de AIDS (BORGES et.al. 1999, NUNO MARQUES et.al. 2007).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), dos primeiros 1700 casos reportados de coinfeção LV/HIV até 1998, em 33 países, 85% foram observados em Espanha, Itália, França e Portugal. No que diz respeito a epidemiologia desta coinfeção, a grande maioria tem hábitos de toxicofilia endovenosa (NUNO MARQUES et.al. 2007).

O primeiro caso de coinfeção *Leishmania* – HIV foi descrito em 1985, no sul da Europa, e atualmente, há registro de sua presença em 35 países. A experiência mundial, especialmente europeia, evidencia aumento importante do número de casos de coinfeção nesta década, levando a modificações na história natural das leishmanioses (SOUSA – GOMES et.al. 2011).

Estima-se que 10% dos portadores de HIV apresentem infecção assintomática por *Leishmania* sp. E destes, 2% a 9% dos coinfectados desenvolverão LV clinicamente manifesta (PINTADO, et.al. 2001).

Mais de 2 mil casos de coinfeção foram notificados à Organização Mundial de Saúde – OMS até 2001, em 34 países, sendo a maioria registrada na Espanha, Itália, França e Portugal. A OMS estima que 2% a 9% dos pacientes com aids no sudeste da Europa desenvolverão Leishmaniose visceral. Do ponto de vista epidemiológico, dois aspectos chamam a atenção, principalmente nos países da região do Mediterrâneo: a maior frequência de infecção por *Leishmania* spp. Entre pacientes infectados pelo HIV, comparada à ocorrência na população geral, e a predominância da infecção por usuários de drogas injetáveis. Na Europa, 71,1% dos coinfectados com leishmaniose visceral são usuários de drogas injetáveis e o compartilhamento de agulhas é o fator de risco responsável pela transmissão das duas infecções (BRASIL, 2011a).

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

Em imunodeprimidos, geralmente aqueles associados com a infecção pelo HIV, desnutrição e uso de drogas injetáveis, o espectro clínico da LV é bastante variável. Nos pacientes coinfectados, apresentações clínicas atípicas e parasitológicas ocorrem devido ao envolvimento de multi-órgãos e são frequentemente confundidas com outras infecções oportunistas (CARRANZA – TAMAYO et.al. 2009)

A maioria dos casos de coinfeção leishmaniose e HIV, observados na Europa, ocorreu em viciados de drogas injetáveis. Diversos trabalhos da literatura sugerem a possibilidade de transmissão inter-humana desta protozoose através do contato com seringas contaminadas com sangue infectado pelas leishmanias. De fato, este ciclo alternativo do parasita entre os viciados em drogas é possível, uma vez que mais de 50% dos pacientes co-infectados mostram a presença de amastigotas nos monócitos do sangue periférico (BORGES et.al. 1999)

Outro aspecto interessante é que diversas espécies de *Leishmania* podem causar doença em pacientes com SIDA, incluindo espécies flageladas, parasitas de animais inferiores, nunca antes descritas no homem, além de cepas

predominantemente dermatrópicas, tal qual a *L. brasiliensis*, podem visceralizar em pacientes imunocomprometidos pelo HIV. Clinicamente, os casos de leishmaniose associados à SIDA podem demonstrar aspectos inusitados, com localizações dos parasitas em órgãos que raramente são acometidos na evolução das leishmanioses em pessoas HIV negativas, tais como o esôfago, estômago, reto, pulmões, adrenais, miocárdio e até mesmo, no sistema nervoso central (BORGES et.al. 1999).

Na coinfeção LV/HIV, a dúvida entre uma infecção primária e uma reativação é perene, uma vez que pode tratar-se *ab initio* de uma infecção primária por *Leishmania* favorecida pela imunossupressão da infecção HIV ou, de igual modo, de uma infecção latente por *Leishmania* que é reativada pela depleção imunológica. A LV promove progressão clínica e o desenvolvimento de condições definidoras de SIDA aumentando a mortalidade dos doentes infectados por HIV. O risco de desenvolvimento de LV nas áreas endêmicas é cerca de cem a mil vezes superior na infecção pelo HIV. Esta última, também compromete a resposta terapêutica e aumenta a probabilidade de recidivas, pelo que facilmente se conclui que ambas as doenças exercem um efeito cumulativo na imunossupressão dos indivíduos afetados (NUNO MARQUES et.al. 2007).

Em pacientes infectados com HIV, a leishmaniose acelera o desenvolvimento de Aids por imunossupressão cumulativa e por estimular a replicação do vírus. Também pode transformar uma leishmaniose assintomática em sintomática (STARK & CUNHA, 2014)

Nos últimos anos foi proposto, especialmente nos países do Sul da Europa, um ciclo de transmissão alternativo que inclui a partilha de seringas pelos usuários de drogas endovenosas (UDE). Representa, por um lado, um ciclo artificial, visto que as seringas substituem os mosquitos, sendo a metaciclogênese desnecessária uma vez que já ocorre transmissão das formas amastigotas e, por outro lado, trata-se de um ciclo antroponótico, pois os UDE atuam como reservatório dos parasitas (figura 2). Existem ainda outras vias de transmissão que ocorrem mais raramente, nomeadamente através de transfusão sanguínea, prática de sexo anal, transmissão congênita e exposição ocupacional (NUNO MARQUES et.al. 2007).

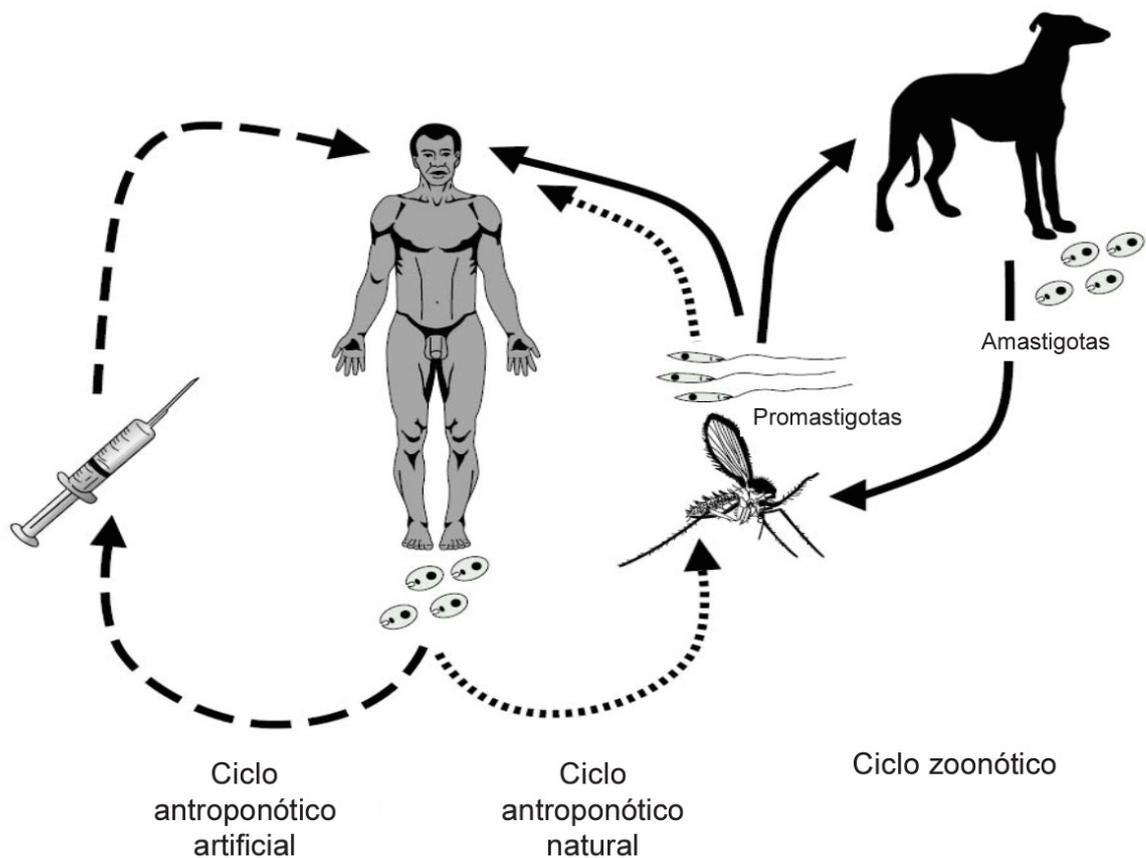


Figura 04: Ciclos epidemiológicos da *Leishmania* (adaptado de NUNO MARQUES et.al. 2007).

As manifestações clínicas mais frequentes nos indivíduos coinfetados *Leishmania* – HIV são febre, esplenomegalia e hepatomegalia, semelhante às dos casos de LV em imunocompetentes. No entanto, em pacientes coinfetados, a esplenomegalia apresentou menor incidência quando comparada à dos indivíduos HIV negativos. O perfil dos pacientes coinfetados LV – HIV não difere do perfil dos pacientes com LV na forma clássica, à exceção da letalidade (SOUSA- GOMES et.al. 2011).

Segundo Borges et.al. (1999), casos de reativação podem ocorrer mais comumente quando a contagem de células T CD4+ cai abaixo de 200 células/mm³, à semelhança do que ocorrer com outras infecções oportunistas na AIDS.

Sabe-se que a presença de LV no indivíduo infectado pelo vírus HIV acelera a progressão desta infecção ao promover a replicação viral, agravando ainda mais o estado de imunossupressão. Por outro lado, é observado in vitro que o HIV induz replicação de *Leishmania* pela diminuição de células T capazes de reconhecer os antígenos da mesma (OLIVEIRA et.al. 2010). Cruz e cols relatam ainda que, além

da *Leishmania*, o HIV pode invadir e se replicar em macrófagos, mesmo sendo as células TCD4+ as preferenciais. Deste modo, espera-se uma atuação sinérgica destes patógenos na potencialização dessas infecções em pacientes coinfectados (OLIVEIRA et.al. 2010).

No Brasil, o primeiro caso de coinfeção *Leishmania* – HIV foi descrito em 1987, com aumento progressivo de casos nos anos seguintes (RABELLO et.al. 2003).

As recentes alterações nos perfis epidemiológicos da aids e da LV no Brasil, como a interiorização da infecção pelo HIV simultânea à urbanização da LV, bem como o aumento do número de casos na faixa etária de 20 a 49 anos e a letalidade de aproximadamente 23% nos maiores de 50 anos, apontam para maior exposição da população às duas infecções. As regiões do país com maior percentual de casos de coinfeção foram Nordeste e o Sudeste, justamente onde predomina, respectivamente, os casos de LV clássica e aids (SOUSA – GOMES et.al. 2011).

O perfil epidemiológico de HIV no Brasil vem apresentando modificações importantes. Observa-se dispersão da epidemia para macrorregiões com as mais baixas taxas de urbanização e para cidades de pequeno e médio porte, além do aumento do número de casos de aids entre mulheres. Nos últimos anos, observou-se uma diminuição da mortalidade específica por aids em ambos os sexos, embora essa desaceleração tenha sido menor entre as mulheres. Contribuíram para essa redução o diagnóstico precoce, o uso da Terapia Antirretroviral Altamente Efetiva – HAART e o acesso à prevenção de infecções oportunistas (BRASIL, 2011a).

A sobreposição de áreas geográficas de ocorrência de leishmanioses e HIV/Aids tem sido recentemente acentuada pelo processo de urbanização vivenciado pela primeira e de ruralização da segunda. O significado epidemiológico desta expansão simultânea, demonstrado por vários estudos, reside no fato de que os pacientes com HIV/ Aids, que vivem em áreas endêmicas de leishmanioses, apresentam maior risco de manifestá-las e que a coinfeção entre HIV – *Leishmania* acelera o curso clínico da infecção por HIV. Dessa forma, as leishmanioses têm ganhado importância como infecção oportunista entre pacientes com infecção por HIV, que vivem ou viveram em áreas consideradas endêmicas para essas parasitoses (ALVES, 2004).

2.8. TRATAMENTO

A escolha de qual droga a ser escolhida para o tratamento deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez, comorbidades e o perfil de toxicidade das drogas (PELISSARI et.al. 2011) (Tabela 01).

Desde que os antimoniais pentavalentes (antimoniato de N-metilglucamina) foram descobertos, há cerca de 60 anos, como agentes terapêuticos para LV, eles permanecem como tratamento de primeira linha em todo o mundo (SUNDAR, 2001), mesmo nos pacientes coinfectados com HIV. Reações tóxicas tem sido relatadas por vários autores incluindo pancreatite aguda (BORGES et.al. 1999).

A resposta terapêutica à Anfotericina B tem sido eficaz em até 100% dos casos, em algumas séries, embora recidivas possam ocorrer após suspensão da mesma (BORGES et.al. 1999). Reações durante a infusão e tromboflebitides são, praticamente, universais com a anfotericina e, ocasionalmente pode ocorrer hipocalcemia, trombocitopenia, miocardite, óbito etc (SUNDAR, 2001). A anfotericina B lipossomal parece ser uma alternativa no tratamento das leishmanioses, por sua excelente tolerância e eficácia (BORGES et.al. 1999). Entretanto, seu alto custo a torna inviável em países endêmicos para LV (SUNDAR, 2001). Outras drogas tais como a pentamidina, o alopurinol, a aminosidina e os derivados azólicos já foram utilizados, isoladamente ou em combinação, em casos esporádicos de coinfeção Leishmania e HIV, com resultados variáveis (BORGES et.al. 1999).

A excreção quase totalmente renal do antimônio pentavalente e ausência de tabela para uso em pacientes com insuficiência renal, a conhecida eliminação extra-renal da anfotericina B e o fato de seus níveis séricos não serem afetados na insuficiência renal (e apesar de sua nefrotoxicidade) levaram a indicação do uso, ainda que cauteloso, de anfotericina B como droga de escolha para pacientes com LV e insuficiência renal. A segurança do uso da anfotericina B na gestação e a falta de estudos conclusivos sobre a teratogenicidade de antimônio, levaram a recomendação de indicação de anfotericina B na gestação (COSTA et.al. 2001).

Tabela 2: drogas para tratamento da Leishamniose Visceral segundo apresentação, dose e via de administração (Adaptado de PELISSARI et.al. 2011).

Antimoniato de N – metil glucamina	
Apresentação	Ampolas de 5ml contendo 1.500mg (300mg/ml) de antimoniato de N-metil glucamina, equivalentes a 405mg (81mg/ml) de antimônio pentavalente (Sb^{+5})
Dose e Via de Administração	20mg/ Sb^{+5} / Kg/ dia por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, durante 30 dias. A dose prescrita refere-se ao antimônio pentavalente (Sb^{+5}). Dose máxima de 3 ampolas ao dia.
Desoxicolato de Anfotericina B	
Apresentação	Frasco com 50mg de desoxicolato sódico de anfotericina B liofilizada.
Dose e Via de Administração	1mg/Kg/dia por infusão venosa durante 14 a 21 dias. A decisão quanto a duração do tratamento deve ser baseada na evolução clínica, considerando a velocidade da resposta e a presença de co-morbidades.
	Dose máxima diária de 50mg
Anfotericina B lipossomal	
Apresentação	Frasco/ampola com 50mg de anfotericina B lipossomal liofilizada
Dose e Via de Administração	3mg/Kg/dia, durante 7 dias ou 4mg/Kg/dia, durante 5 dias em infusão venosa, em uma dose diária.

Miltefosina, um fosfolípido álcali também conhecido como hexadecilfosfocolina, pode ser usado oralmente e seria o mais adequado para regiões mais remotas (SUNDAR, 2001). Recentemente, a formulação oral da miltefosina foi aprovada, pelo FDA (*Food and Drug Administration*), para o tratamento de leishmanoses em pacientes com 12 anos ou mais de idade (STARK & CUNHA, 2014).

No Brasil, os medicamentos utilizados para o tratamento da LV são o antimoniato pentavalente e a anfotericina B. A escolha de cada um deles devesse considerar a faixa etária, presença de gravidez e comorbidades. As recomendações

para escolha do medicamento para tratamento da leishmaniose visceral devem levar em consideração o perfil de toxicidade das drogas (BRASIL, 2011b).

A anfotericina B lipossomal é recomendada em pacientes com insuficiência renal. Embora não existam evidências para escolha do tratamento em pacientes com mais de 50 anos de idade, transplantados renais, cardíacos e hepáticos, o comitê assessor sugere que tais pacientes sejam tratados com anfotericina B lipossomal (BRASIL, 2011b).

Independente da cura microbiológica, existe uma tendência para a recidiva em cerca de 25% a 61% dos doentes co-infectados, que geralmente ocorre no primeiro ano após o diagnóstico do primeiro episódio. Majoritariamente, resulta de uma reativação da leishmaníase latente. No entanto, o desenvolvimento de mecanismos de resistência farmacológica não deve ser menosprezado. As recidivas ocorreram, sobretudo, em indivíduos com baixa aderência à HAART e sem recuperação imunológica (NUNO MARQUES et.al 2007).

O exame físico e a melhora nos resultados laboratoriais são importantes critérios de cura. Os sinais indiretos consistem na ausência de febre, atividade física, recuperação do apetite e ganho de peso. Uma redução de 50% da esplenomegalia e (em menor grau) da hepatomegalia, e um aumento significativo na contagem de células do sangue são de extrema importância (REY et.al. 2005)

Na coinfeção LV/HIV, apesar do tratamento com drogas anti-leishmania poderem resultar em uma boa resposta e numa cura inicial, recaídas podem ocorrer como regra na maioria dos pacientes, independente do esquema terapêutico utilizado (SUNDAR, 2001).

2.8.1. CRITÉRIOS DE CURA

Os critérios de cura são essencialmente clínicos e os primeiros sinais de reposta costumam ser inespecíficos como a melhora do apetite e do estado geral. O desaparecimento da febre acontece entre o segundo e o quinto dia de tratamento. O ganho ponderal e a redução do volume do baço e do fígado podem ser verificados nas primeiras semanas, embora a regressão total possa levar alguns meses. Os parâmetros hematológicos melhoram a partir da segunda semana. O processo de normalização das proteínas séricas ocorre de forma lenta, podendo durar meses.

Com evolução clínica favorável, o controle parasitológico é dispensável (BRASIL, 2011b).

O paciente tratado deve ser acompanhado durante seis meses. Ao final desse período, se o estado do paciente permanecer estável, ele será considerado clinicamente curado. Será considerada recidiva quando houver recrudescimento da sintomatologia, em até 12 meses após término do tratamento (BRASIL, 2011a).

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2006), todo óbito por LV deve ser investigado para saber as causas determinantes; busca e monitoramento devem ser realizados por intermédio de notificações no SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação) e no Sistema de Mortalidade (SIM). Depois da coleta de dados, os profissionais envolvidos devem examinar os casos, procurando medidas que corrijam as eventuais falhas, com o objetivo de diminuir a letalidade dessa infecção.

3.0 JUSTIFICATIVA

A leishmaniose visceral é um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Tal fato se deve ao processo de desenvolvimento e urbanização descontrolada, além da reemergência de focos antigos, e ainda, pelo número crescente de casos de LV associados a infecção pelo HIV.

O estado do Piauí, onde a doença é conhecida desde 1934, é um dos principais focos da doença no Brasil (Costa et.al. 1990). A doença era eminente rural até a década de 70, iniciando a partir do início dos anos 80 um importante e crescente processo de urbanização, mais notadamente no município de Teresina. Diante desta prerrogativa, o estudo em questão se faz necessário para o conhecimento da epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Teresina, a fim de sugerir e estimular medidas de controle da doença, bem como o diagnóstico precoce, favorecendo, ainda, a redução da letalidade da doença nesta localidade.

4.0 OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL:

- Descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos da Leishmaniose Visceral no município de Teresina, no estado do Piauí, no período de Janeiro de 2007 a Agosto 2015;

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Caracterizar os aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Visceral no município de Teresina, identificando idade, sexo, raça/cor, escolaridade e ocupação dos pacientes, autoctonia e bairros de ocorrência dos casos;
- Estimar a incidência de LV e a tendência temporal de ocorrência dos casos no município de Teresina;
- Identificar a sazonalidade da distribuição dos casos de LV em Teresina;
- Identificar as principais manifestações clínicas, os métodos laboratoriais empregados para o diagnóstico etiológico e as drogas utilizadas para tratamento específico dos casos ;
- Caracterizar a evolução dos casos, identificando taxas de letalidade, cura e recidiva;
- Verificar a frequência da coinfeção com HIV nos casos de LV registrados em Teresina;
- Comparar a frequência das manifestações clínicas, positividade dos métodos diagnósticos e as taxas de recidiva e letalidade entre os casos de LV com e sem infecção pelo HIV;

5.0 METODOLOGIA

5.1 Tipo de Estudo:

O estudo realizado é descritivo, transversal, do tipo série de casos retrospectivo, com base de dados secundários que englobará o município de Teresina no Piauí.

5.2. Local do Estudo

Localizada na região norte do Piauí - numa área conhecida por meio - norte , que constitui uma faixa de transição entre o semi- árido Nordestino e a região amazônica, Teresina é a única capital do nordeste a situar-se no interior, a 350 km do litoral. Situado em zona de latitude baixa e nos limites da área semi-árida do nordeste brasileiro, o município apresenta clima tropical, dos mais quentes do Brasil e sub-úmido. A umidade relativa média do ar é de 69%, tendo fevereiro e março como os meses de maior umidade do ar. De agosto a outubro, ocorrem as menores quantidades, variando de 54% a 59%; podendo nesta época do ano atingir até 20%. De setembro a dezembro, ocorrem as mais altas temperaturas, fato este agravado por diversos fatores, como o desmatamento e queimadas em larga escala. A estação das chuvas em Teresina acontece praticamente em seis meses do ano – de dezembro a maio – nos quais a média anual de precipitação pluviométrica é de 1365 mm; sendo que o mês com maior intensidade de chuvas é março, com uma precipitação de 335,5mm (Prefeitura de Teresina, 2010).

5.3 População

A população do estudo envolveu todos os casos notificados de Leishmaniose Visceral no município de Teresina, registrados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) no período de janeiro de 2007 a agosto de 2015.

5.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo todos os casos notificados no período do estudo

com confirmação do diagnóstico e residentes em Teresina; serão excluídos aqueles não residentes em Teresina e/ou cuja classificação final seja caso descartado.

5.5 Análise Estatística

Os dados coletados foram organizados em planilha única do Microsoft® Excel® para Mac 2011 versão 14.5.7, para análise dos dados e elaboração de gráficos e tabelas, bem como análise estatística. Foi utilizado teste T de student, para avaliação de variáveis categóricas. Estabeleceu-se significância estatística quando $p < 0,05$.

Para os cálculos de incidência, foram utilizadas projeções anuais do DATASUS e IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística).

5.6 Considerações Éticas

Os dados utilizados foram coletados junto a Fundação Municipal de Saúde (FMS). Estes dados foram disponibilizados para esta pesquisa e não são de livre acesso, sendo os participantes comprometidos com o sigilo de dados que possam identificar os pacientes, conforme termo de compromisso de utilização de dados (Anexo A).

A ficha de notificação (Anexo B), a qual alimenta o bando de dados utilizado (SINAN), abrange diversos tipos de variáveis, tais como: sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, informações sobre os métodos diagnósticos, ocorrência de coinfeção, tratamento, evolução do caso, autoctonia.

As variáveis utilizadas foram: data da notificação, data dos primeiros sintomas, data de nascimento, idade, sexo, gestação, escolaridade, raça/cor, município e bairro de residência, manifestações clínicas, coinfeção com o HIV, diagnóstico parasitológico e imunológico, tipo de entrada, droga inicial no tratamento, local provável da fonte de infecção e evolução do caso. As variáveis categóricas serão: gênero, ocupação, bairro de residência, escolaridade, estado gestacional, sintomas, presença de coinfeção com HIV, método diagnóstico, tipo de tratamento utilizado e evolução clínica. Já as variáveis numéricas serão: idade, mês e ano de ocorrência.

Esta pesquisa foi realizada em obediência a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de Dezembro de 2012 que regulamenta e dá diretrizes para pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual do Piauí (UESPI) e foi aprovado sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética nº 49619315.7.0000.5209.

A presente pesquisa dispensa Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), uma vez que não houve contato direto com seres humanos, havendo apenas o contato secundário através de banco de dados do SINAN, que foram disponibilizados sem identificação dos pacientes.

6.0 RESULTADOS

No período de Janeiro de 2007 a Agosto de 2015, foram notificados 3.072 casos de leishmaniose visceral pela GEVISA, pelo serviço de Teresina. Deste total, 57,9% (1.778 casos) eram do Piauí, os demais casos foram procedentes dos estados do Maranhão 41% (1302), Pará 0,75% (23 casos), Tocantins 0,20% (6 casos), Ceará 0,13% (4 casos) e Bahia 0,032% (1 caso) (Gráfico 01).

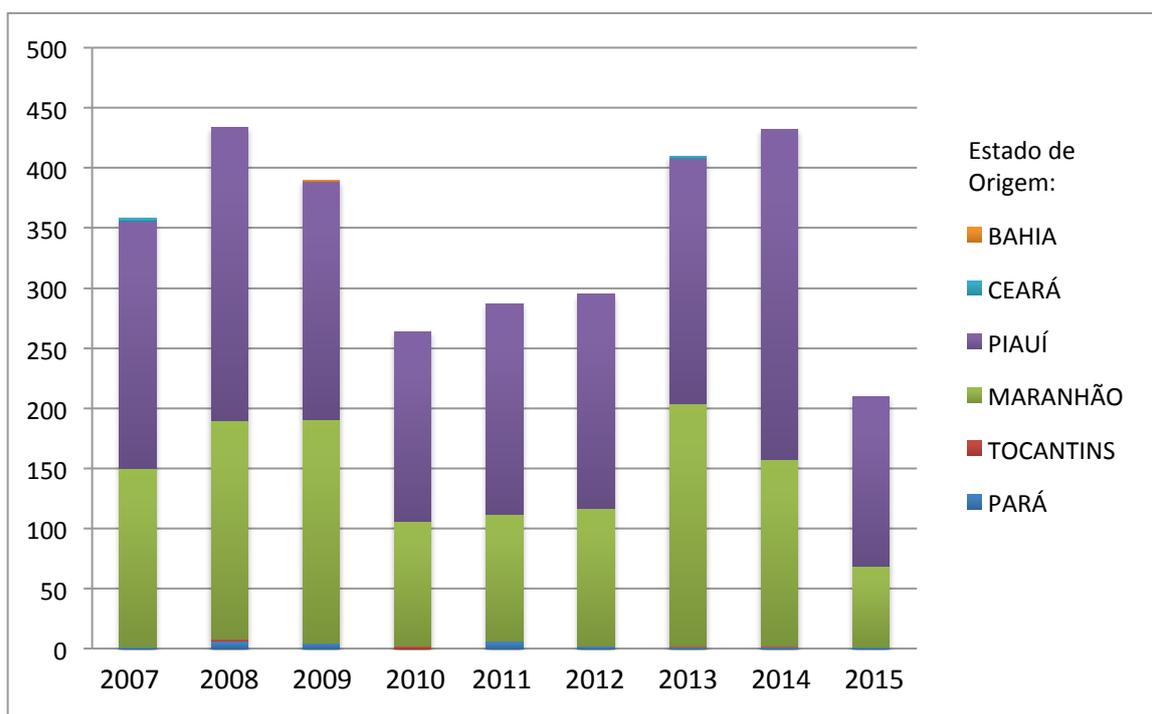


Figura 05: Distribuição dos casos de LV, registrados em Teresina, de acordo com região de residência

Analisando-se a distribuição dos casos por ano, observa-se uma média de 375 casos por ano no Piauí. Houve aumento no número de casos em 2013 e 2014. Calculando as taxas de incidência, tem-se uma incidência média anual de 12,4 casos por 100.000 habitantes entre 2007 e 2014. A incidência aumentou quase 50% de 2012 para 2013. De todas as notificações, 2.771 foram classificadas como casos novos.

Foi realizado levantamento dos casos de calazar nos outros estados no DataSUS. O Piauí é o 6º estado em número absoluto de casos, tendo realizado 2.314 notificações entre 2007 e 2013 (o ano de 2014 ainda não está disponível no DataSUS). Isto corresponde a 9% do total de casos notificados no Brasil entre 2007

e 2013. Em número absoluto de casos, o Piauí é superado por Ceará, Minas Gerais, Tocantins e Maranhão, que notificaram 3.817, 3.321, 2.914 e 2.536 casos, respectivamente, entre 2007 e 2013.

Foram calculadas as taxas de incidência anuais por 100.000 habitantes de todos os estados da federação. O Piauí apresenta a segunda maior taxa média de incidência anual no período 2007 a 2013, atingindo a média de 10,5 casos / 100.000 habitantes por ano entre 2007 e 2013, sendo superado apenas por Tocantins, que tem uma média de 29,4 casos / 100.000 habitantes por ano entre 2007 e 2013.

Entretanto, quando se analisa o estado de residência dos pacientes da presente casuística (2007 a 2014), observa-se que 40,3% dos casos (n=1.302) têm como estado de residência o Maranhão. Desta forma, uma proporção considerável dos casos de calazar notificados e tratados em Teresina é importada do Maranhão.

Os casos de calazar notificados em Teresina são provenientes de 169 municípios do Piauí, 95 municípios do Maranhão, 14 do Pará, cinco de Tocantins, três cidades do Ceará e uma da Bahia. Observou-se que mais da metade dos pacientes com calazar notificados no Piauí residem em 10 municípios. Destes 10 municípios, quatro situam-se no Piauí e seis no Maranhão. São estes Teresina, n=721 (22.3%); Timon, n=214 (6.6%); Codó, n=206(6.4%); Caxias, n=135 (4.2%); Coelho Neto, n=119 (3.7%); Matões, n=86 (2.7%); Miguel Alves, n=83 (2.6%); Barras, n=59 (1.8%); Floriano, n=53 (1.6%) e Parnarama, n=50 (1.5%).

De todos os casos notificados em Teresina, 2.214 (74%) eram procedentes da zonas urbana e periurbana, enquanto 780 (26%) eram originários da zona rural.

Avaliando os casos do município de Teresina, foram identificados 668 notificações durante o período do estudo. Destes, 605 (90,5%) foram classificados como casos novos de LV; 39 (5,8%) como recidiva; em 24 fichas não havia informação ou foi classificada como ignorada. Com relação a autoctonia, 601 casos foram identificados como procedentes do município de Teresina.

Segundo informações populacionais do DATASUS foi possível avaliar a taxa de incidência de leishmaniose em Teresina. Considerando essas informações, a taxa de incidência de leishmaniose visceral na capital do estado do Piauí variou de 9,8 casos por 100.000 habitantes, em 2007, com pico de incidência em 2008, com 12,4/ 100.000; a 9,4 casos por 100.000 habitantes em 2014 (Gráfico 02).

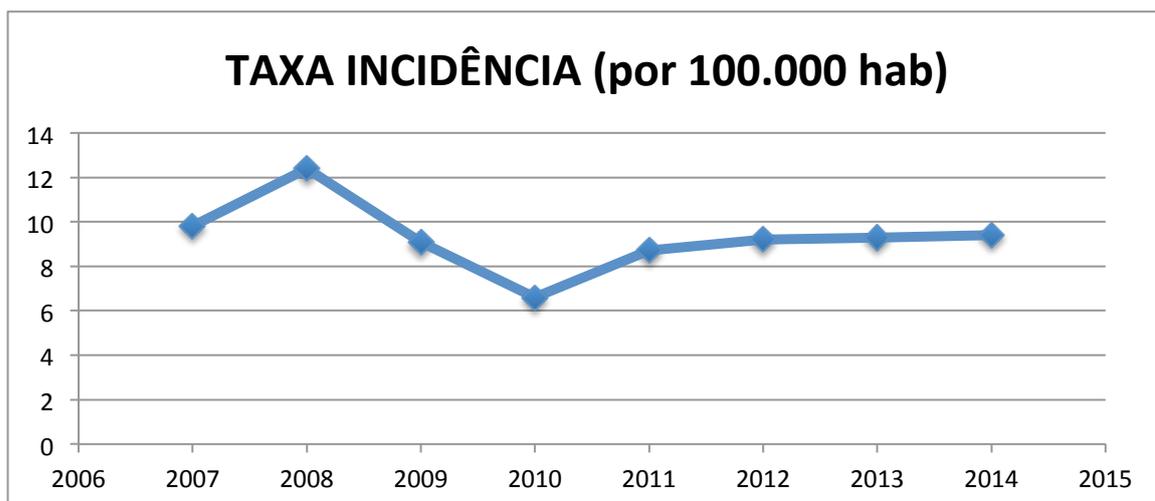


Figura 06: Taxas de incidência de casos novos de leishmaniose visceral no município de Teresina entre os anos de 2007 a 2014.

Considerando apenas os casos residentes no município de Teresina, pode-se constatar que, no período do estudo, houve uma certa regularidade nos casos de leishmaniose ao longo dos anos, apresentando aproximadamente quase 70 casos de Leishmaniose visceral notificados por ano analisado. Destaca – se apenas o ano de 2008, quando ocorreram 98 notificações de LV (Tabela 02 e Gráficos 03 e 04).

Tabela 03: Quantidade de casos notificados por mês e ano no município de Teresina

Meses	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total Geral
janeiro	6	8	3	2	2	3	3	4	8	38
fevereiro	3	6	5	4	6	6	3	2	10	45
março	7	7	7	3	2	3	4	11	13	57
abril	2	5	3	6	1	7	5	7	5	41
maio	2	6	9	6	9	8	9	9	5	63
junho	10	13	8	5	10	10	13	8	8	85
julho	11	17	8	9	6	12	12	8	6	89
agosto	8	7	7	6	7	8	4	4	4	55
setembro	13	11	4	6	6	9	7	10	ND*	66
outubro	10	8	4	4	8	1	8	10	ND*	53
novembro	5	4	5	2	9	4	6	1	ND*	36
dezembro	2	6	9	1	6	6	4	5	ND*	40
Total Geral	79	98	72	54	72	77	78	79	59	668

*ND = não disponível

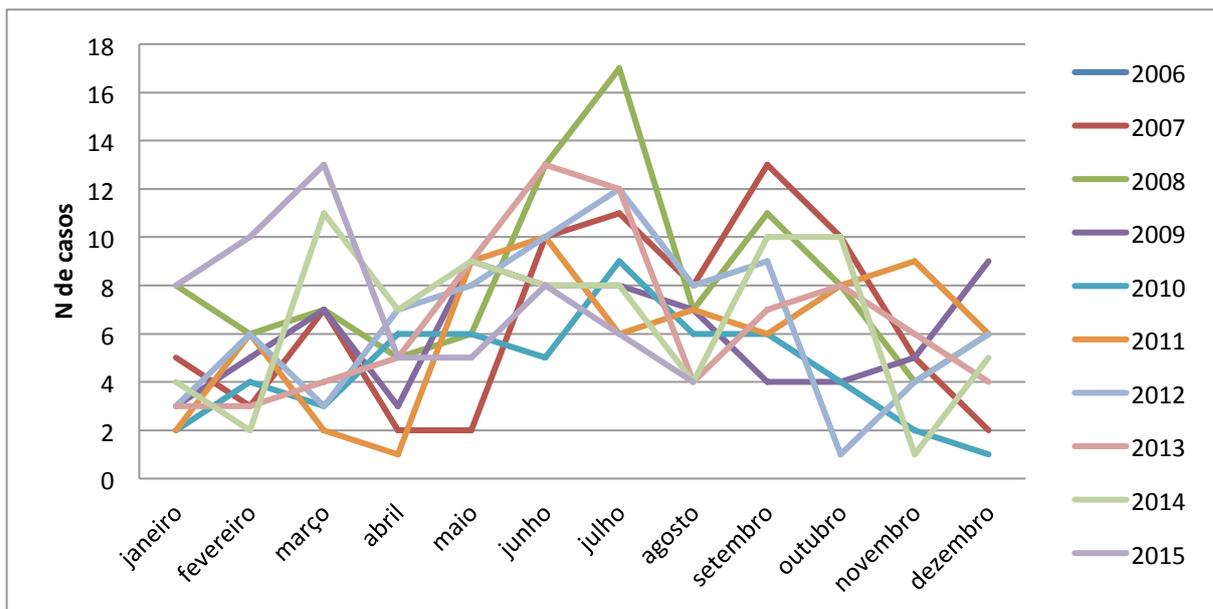


Figura 07: Casos de Leishmaniose Visceral por mês e ano de notificação no município de Teresina

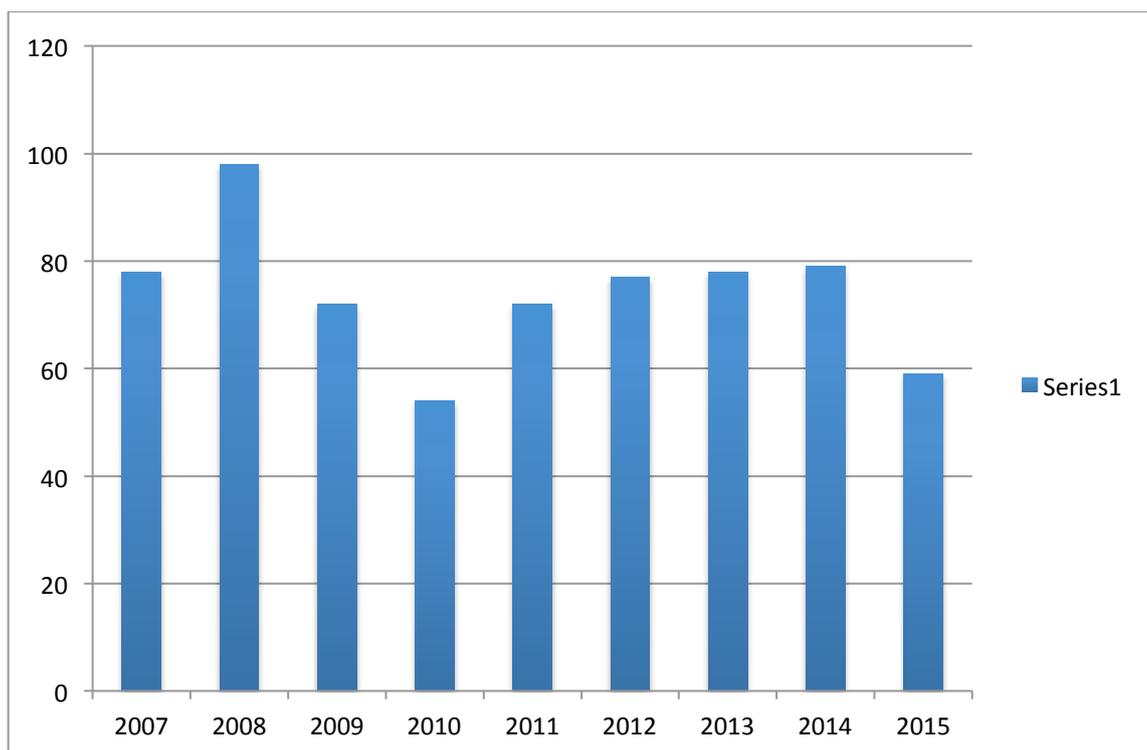


Figura 08: Número dos casos de Leishmaniose visceral distribuídos por ano de notificação no município de Teresina, Piauí, no período de 2007 a 2015.

No presente estudo, observa-se maior frequência de ocorrência de casos de leishmaniose visceral, no município de Teresina, nos meses de Junho e Julho (Gráfico 05).

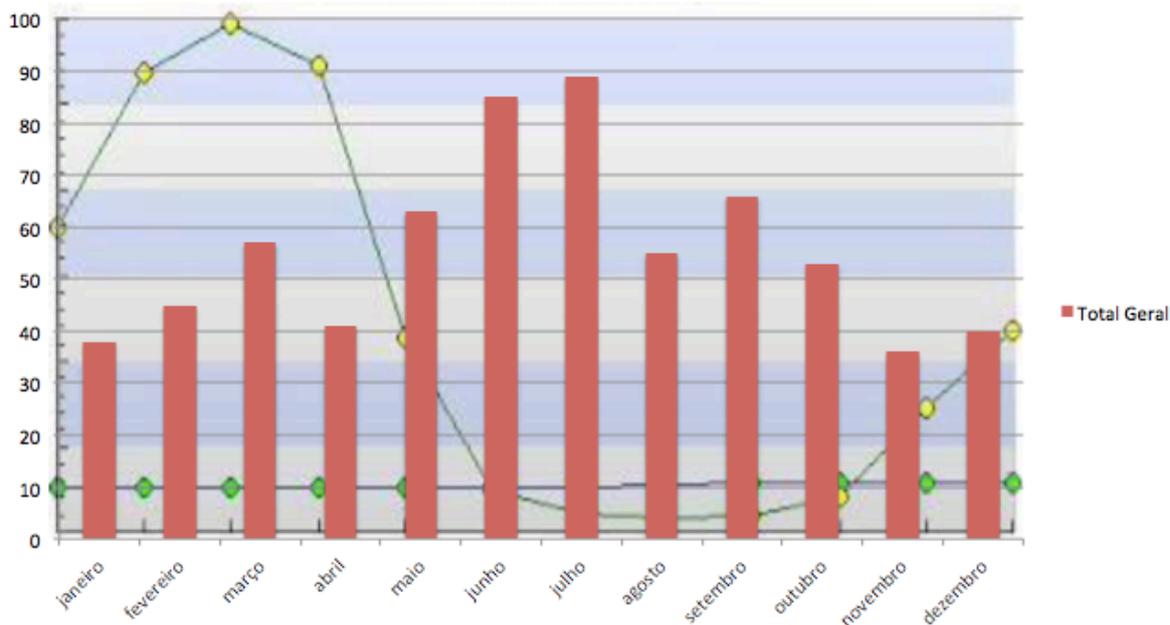


Figura 09: Casos de Leishmaniose Visceral por mês de notificação no município de Teresina, Piauí, no período de 2007 a 2015.

Entre os pacientes que residiam em Teresina, a análise da distribuição geográfica demonstrou que quase um terço morava nos seguintes bairros: Santa Maria da Codipi, n=43 (6.6%); Angelim, n=33 (5%); Promorar, n=21 (3.2%); Zona Rural, n=21 (3.2%); Satélite, n=19 (2.9%); Centro, n=18 (2.7%); Santo Antônio, n=18 (2.7%); Lourival Parente, n=16 (2.4%); Itararé, n=13 (2%); Pedra Mole, n=13 (2%); Vale Quem Tem, n=13 (2%).

De acordo com a distribuição dos bairro de Teresina (PREFEITURA MUNICIPAL DE TERESINA, 2015), vê-se que a maior quantidade de casos encontra-se na zona sul do município, que corresponde aos bairros Lourival Parente, Promorar, Angelim e Santo Antônio, totalizando 88 casos de Leishmaniose visceral no período analisado.

Observou-se que 87,3% dos casos de calazar reportados pelo estado do Piauí entre 2007 e 2014 foram notificados pelo Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (IDTNP) e 210 casos (6,5%) foram notificados pelo Hospital Infantil Lucídio Portela (HILP).

Observou-se, ainda, predominância do sexo masculino (67%) em relação ao feminino (33%) na infecção por leishmaniose visceral, bem como da raça parda (94,6%) (Tabela 03).

Tabela 04: Distribuição dos casos de Leishmaniose visceral, no município de Teresina, com relação à raça/cor, no período de 2007 a 2015.

RAÇA/ COR	QUANTIDADE	
	N	%
Branca	19	2,8
Preta	9	1,4
Amarela	1	0,15
Parda	632	94,6
Ignorado	5	0,7
Em branco	2	0,3
TOTAL	668	100

Foi evidenciado que a maioria dos casos notificados apresentaram baixa escolaridade, alcançando apenas o ensino fundamental.

As idades dos pacientes variaram entre um mês e 89 anos. Observou-se que os menores de 1 ano somaram 445 pacientes (14,8%); sendo as demais faixas etárias assim representadas: 1 a 2 anos incompletos n=416 (13,8%); 2 a 5 anos, n=524 (17,4%); 6 a 12 anos, n=212 (7,1%); 13 a 21 anos, n=233 (7,8%); 22 a 45 anos, n=786 (26,2%); 45 a 60 anos, n=254 (8,5%); > 60 anos, n=134 (4,5%).

No que concerne à cidade de Teresina, foi possível observar que a faixa etária mais frequentemente acometida na infecção por Leishmania é aquela entre um ano e nove anos (Gráfico 06). É possível identificar, ainda, que existe uma frequência aumentada de casos de leishmaniose em adultos com idade entre 35 a 49 anos.

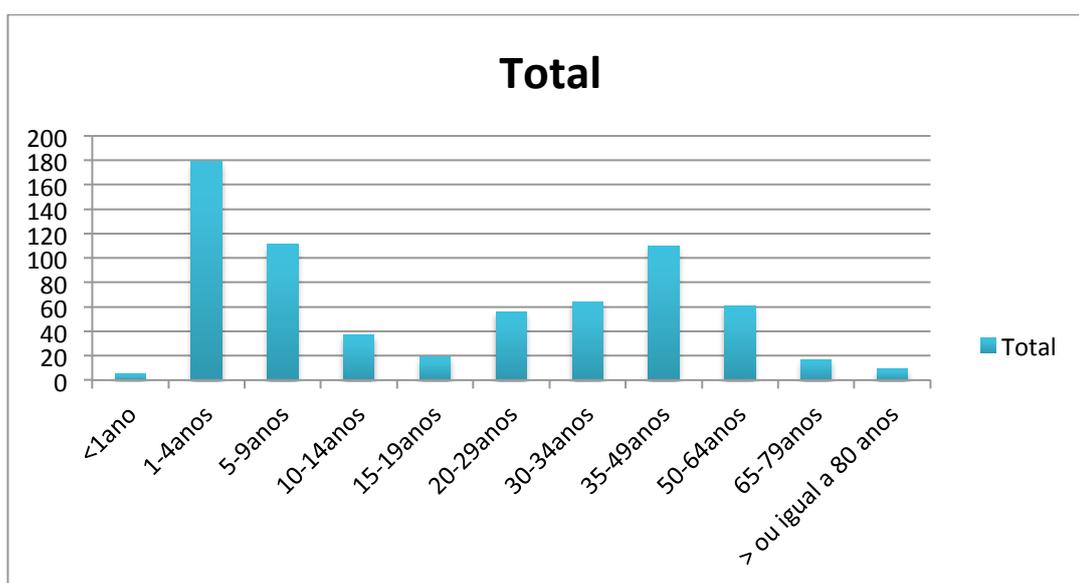


Figura 10: Casos de Leishmaniose visceral, notificados no município de Teresina, Piauí, de acordo com a faixa etária, no período de 2007 a 2015.

Além disso, de acordo com o Gráfico 07, é identificado que o padrão de comprometimento etário da leishmaniose se preserva ao longo desta série histórica.

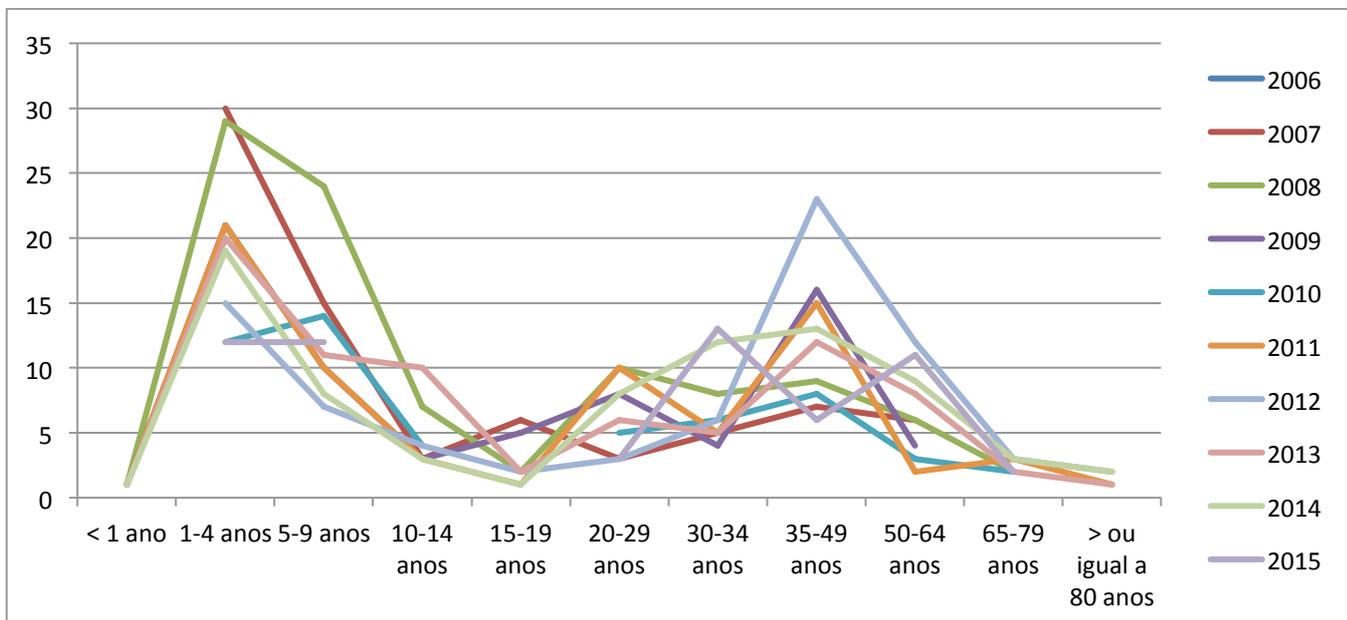


Figura 11: Casos de Leishmaniose Visceral de acordo com idade e por ano de notificação no município de Teresina

Com relação ao tempo entre o início dos sintomas ao diagnóstico, observou-se que variou de menos de 10 dias a 365 dias, com uma média de 38,6 dias, notando-se que cerca de 70% deles foi diagnosticado em menos de 40 dias (Tabela 04).

Tabela 05: Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de Leishmaniose Visceral, nos casos registrados em Teresina – PI, no período de 2007 a 2015.

CASOS		
TOTAL DIAS	n	%
< OU = 10	115	17,2
11 a 20	130	19,4
21 a 30	97	14,5
31 a 40	131	19,6
41 a 60	53	7,9
61 a 90	76	11,3
91 a 120	42	6,2
121 a 180	13	1,9
>180	11	1,6
Total	668	100

Dos pouco mais de três mil pacientes notificados em Teresina, conhecia-se o status sorológico em relação ao HIV de 2547 (84,7%). Destes, 300 eram HIV-positivos (11,8%).

Dentre o total de casos notificados na cidade de Teresina, foi identificado que 582/668 tinham conhecimento do status sorológico. Deste total, 131/582 (22,5%) deles foram identificados como portadores do vírus HIV. No entanto, número de pacientes coinfectados poderia ser maior, visto que em 86 fichas ou o caso não apresentava qualquer informação a respeito da sorologia ou foi classificado como ignorado.

Tabela 06: Frequência das manifestações clínicas dos casos de Leishmaniose Visceral, notificados em Teresina - PI, no período de 2007 a 2015

SINTOMAS	n	%
Febre	2869	93,3
Fraqueza	2595	84,4
Esplenomegalia	2589	84,2
Palidez	2438	79,3
Hepatomegalia	1866	60
Emagrecimento	1235	40,1
Tosse	734	23,8
Infecção	675	21,9
Edema	365	11,8
Icterícia	346	11,2
Fenômenos Hemorrágicos	246	8
outros	95	3

No que concerne às manifestações clínicas na população em geral, foi possível observar que os sintomas mais frequentemente relatados foram febre (93,3%), fraqueza (84,4%), palidez (79,3%), hepatomegalia (60,7%) e esplenomegalia (84,2%) (Tabela: 05). No quesito que avalia a ocorrência de outros sintomas que não sejam aqueles característicos da Leishmaniose, foram descritos ascite, vômitos, dor abdominal, desidratação, desnutrição, dispneia, convulsão, úlcera em palato e lábios, cefaleia, arritmia, dentre outros.

Com relação ao diagnóstico, observou-se que 1781 casos (59,3%) tiveram exame parasitológico positivo, 610 pacientes (20,3%) tiveram exame parasitológico negativo e 517 (17,2%) não realizaram este exame.

Analisando apenas o município de Teresina, a maioria dos casos teve sua confirmação de infecção por *Leishmania* através do método parasitológico, com 379 casos (56,7%) confirmados por esse meio, sendo que em 139 casos, o exame parasitológico foi negativo. Já a imunofluorescência (RIFI) foi realizada em 251 pacientes, com 48,6% (122 casos) de positividade.

A análise das drogas utilizadas para tratamento do calazar no Piauí, entre 2007 e 2014 demonstra que 1626 pacientes (54,1%) foram tratados com antimonial pentavalente, 624 (20,8%) foram tratados com anfotericina B, 393 (13,1%) foram tratados com anfotericina B lipossomal e 8 (0,3%) foram tratados com pentamidina.

Ao verificarmos o tratamento no município de Teresina, em 340 casos (50,8%), a droga de escolha para o tratamento inicial da LV foi o antimônio pentavalente, seguido pela Anfotericina B (145 casos) e anfotericina B lipossomal (92 casos). A pentamidina chegou a ser usada em apenas 3 casos do município de Teresina.

Ao dividirmos os casos notificados em pacientes coinfectados com HIV e aqueles sem coinfeção, identificamos que, a faixa etária acometida difere daqueles pacientes sem coinfeção. Nos pacientes portadores da imunodeficiência em questão, a população mais comprometida foi aquela com idade entre 31 e 40 anos. Nos dois grupos foi identificado que o sexo masculino é predominante (Tabela 06 e Gráficos 08 e 09). A comparação de faixa etária dos dois grupos não mostrou significância estatística ($p=0,28$).

Tabela 07: Distribuição por faixa etária e sexo dos casos de Leishmaniose Visceral entre indivíduos HIV positivo e HIV negativo, no município de Teresina - PI, no período de Janeiro de 2007 a agosto de 2015.

FAIXA ETÁRIA	HIV POSITIVO		HIV NEGATIVO	
	n	%	n	%
0 - 10 anos	5	3,8	266	58,9
11 - 20 anos	1	0,7	33	7,3
21 - 30 anos	30	22,9	38	8,4
31 - 40 anos	63	48	35	7,7
41-50 anos	24	18,3	29	6,4
51 - 60 anos	13	9,9	27	5,9
61 - 70 anos	4	3	14	3,1
71 - 80 anos	1	0,7	4	0,8
> 80 anos	-	-	5	1,1
SEXO				
Masculino	109	83,2	282	62,5
Feminino	22	16,7	169	37,4

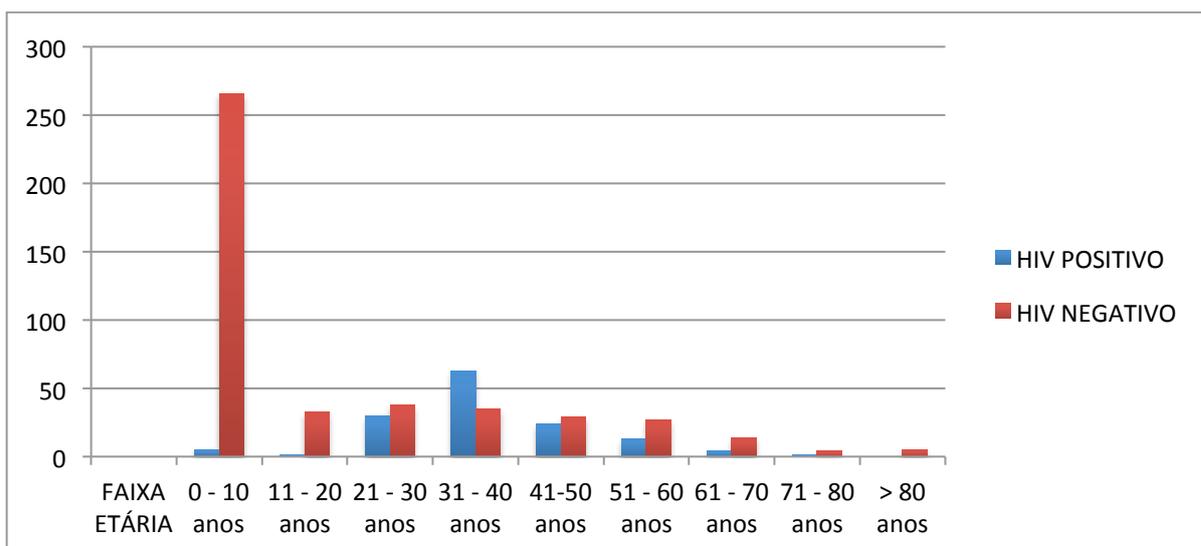


Figura 12: Distribuição dos pacientes, de acordo com faixa etária, com diagnóstico de Leishmaniose, dentre os portadores e não portadores de HIV.

Foi possível identificar que no casos dos pacientes com coinfeção Leishmania – HIV/Aids, a faixa etária mais frequente engloba aqueles entre 21 anos

e 40 anos. Ao compararmos este grupo etário com outras faixas, foi constatado que, proporcionalmente, a frequência de pacientes de 24 a 40 anos foi maior no grupo de coinfectados, apresentando significância estatística ($p < 0,05$) (Tabela 07).

Tabela 08: Distribuição dos casos de Leishmaniose segundo faixa etária e presença de coinfeção

IDADE	HIV POSITIVO		HIV NEGATIVO	
	n	%	n	%
21 – 40 anos	83	63,36	73	16,19
Outras faixas	48	36,64	378	83,81
TOTAL	131	100	451	100

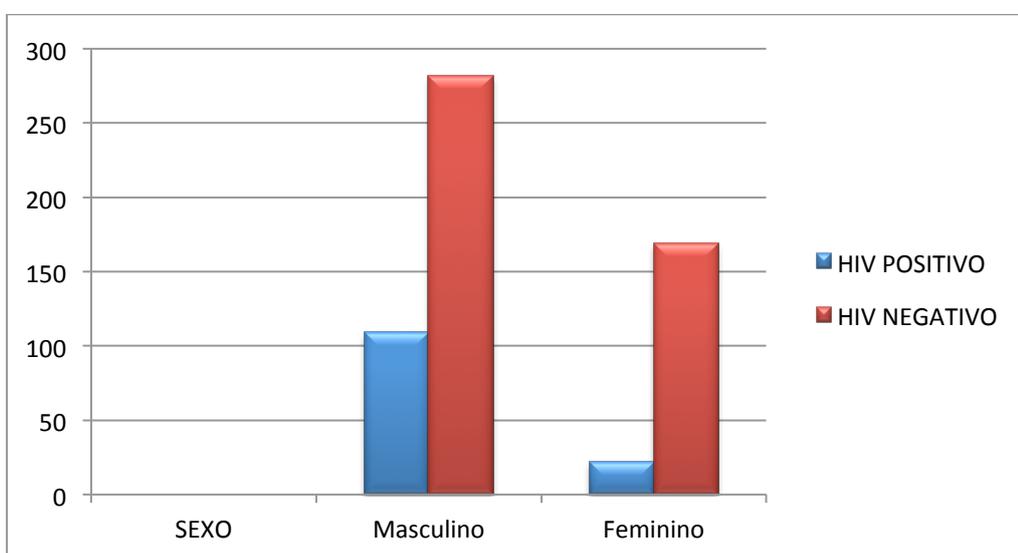


Figura 13: Distribuição dos casos de Leishmaniose de acordo com o gênero, entre os grupos de Pacientes HIV positivo e negativo.

Os sintomas mais frequentes foram febre, palidez, fraqueza, hepatomegalia e esplenomegalia, sendo estes dois últimos sinais tiveram frequência menor no grupo dos pacientes portadores de HIV ($p = 0,009$). Emagrecimento foi mais proeminente no grupo HIV positivo (Tabela 08).

Com relação ao diagnóstico, o método parasitológico foi o mais utilizado em ambos os grupos, com resultado positivo em 80,9% dos pacientes portadores de HIV e 54,7% dos pacientes sem coinfeção ($p = 0,38$) (Tabela 08).

A maioria dos dois grupos foi considerada como caso novo com 82,6% e 93,4%, no grupo HIV positivo e HIV negativo, respectivamente ($p = 0,46$).

As drogas mais utilizadas no tratamento inicial de LV foram o antimônio pentavalente (Glucantime) e o Desoxicolato de Anfotericina B ($p = 0,25$) em pacientes coinfectados.

Com relação a evolução, a maioria dos pacientes nos dois grupos apresentaram cura após tratamento ($p=0,46$). No entanto, a avaliação adequada deste quesito ficou prejudicada, visto que em 8 fichas dos grupo de HIV positivo e em 25 fichas do grupo de HIV negativo não tinham qualquer informação em quanto a seu desfecho.

Tabela 09: Características clínicas da Leishmaniose Visceral entre indivíduos HIV positivo e HIV negativo, no município de Teresina - PI, Janeiro de 2007 a agosto de 2015.

SINTOMAS	HIV POSITIVO		HIV NEGATIVO	
	n	%	n	%
SINTOMAS				
Febre	120	91,6	436	96,6
Fraqueza	119	90,8	367	81,3
Edema	17	12,9	42	9,3
Emagrecimento	84	64,1	148	32,8
Tosse	42	32	134	29,7
Palidez	102	77,8	353	78,2
Esplenomegalia	94	71,7	373	82,7
Infecção	41	31,2	97	21,5
Fenômenos Hemorrágicos	15	11,4	27	5,9
Hepatomegalia	63	48	260	57,6
Icterícia	7	5,3	48	10,6
Outros	7	5,3	18	3,9
DIAGNÓSTICO				
Parasitológico	106	80,9	247	54,7
IFI	18	13,7	82	18,1
TIPO DE ENTRADA				
Caso novo	113	86,2	421	93,3
Recidiva	17	12,9	20	4,4
Transferência	1	0,7	2	0,4
Ignorado	-	-	8	1,7
DROGA INICIAL				
Antimonial Pentavalente	39	29,7	274	60,7
Anfotericina B	40	30,5	84	18,6
Pentamidina	-	-	1	0,2
Anfotericina B lipossomal	39	29,7	49	10,8
Outras	7	5,3	4	0,8
Não utilizada	5	3,8	32	7
EVOLUÇÃO				
Cura	107	81,6	389	86,2
Abandono	-	-	-	-
Óbito por LV	15	11,4	27	5,9
Óbito por outras causas	1	0,7	5	1,1
Transferência	-	-	5	1,1
Branco	8	6,1	25	5,5
AUTOCTONE				
Sim	129	98,4	411	91,1
Não	-	-	5	1,1
Indeterminado	1	0,7	5	1,1
Branco	1	0,7	30	6,6

No que diz respeito a autoctonia, a grande maioria dos dois grupos tinham registro de ocorrência de infecção na cidade de origem.

Com relação ao desfecho do caso, observou-se que 201 pacientes vieram a falecer, o que significa que a letalidade da leishmaniose visceral entre os casos notificados pelo Piauí, entre 2007 e 2014 foi de 6,7%.

As taxas de letalidade nas diferentes faixas etárias foram: 43/445 (9,6%) em menores de um ano; 15/416 (3,6%) em crianças de 1 a 2 anos incompletos; 10/524 (1,9%) em crianças de 2 a 5 anos; 4/212 (1,9%) em crianças de 6 a 12 anos; 9/233 (3,9%) em jovens de 13 a 21 anos; 59/786 (7,5%) em adultos de 22 a 45 anos; 29/254 (11,4%) em adultos de 45 a 60 anos e 32/134 (23,9%) em maiores de 60 anos.

Do total de casos de Teresina, segundo as fichas de notificação, 559/631 evoluíram com cura (88,5%), 52/631 (8,2%) ocorrências de óbito relacionadas à leishmaniose, 8/631 de óbitos por outras causas e 12/631 transferências. Não houve registro de abandono de tratamento no período do estudo. No entanto, não havia qualquer informação quanto a evolução dos casos de LV em 37 fichas. A taxa de letalidade da população geral do município de Teresina foi de 6,28%.

Com relação a coinfeção pelo HIV no estado do Piauí, observou-se que uma letalidade de 35/300 (11,7%) entre os HIV-positivos e 120/2247 (5,3%) entre os HIV-negativos. Considerando-se apenas os adultos entre 22 e 45 anos, as taxas de letalidade foram 25/209 (12%) entre os HIV-positivos e 24/468 (5,1%) entre os HIV-negativos.

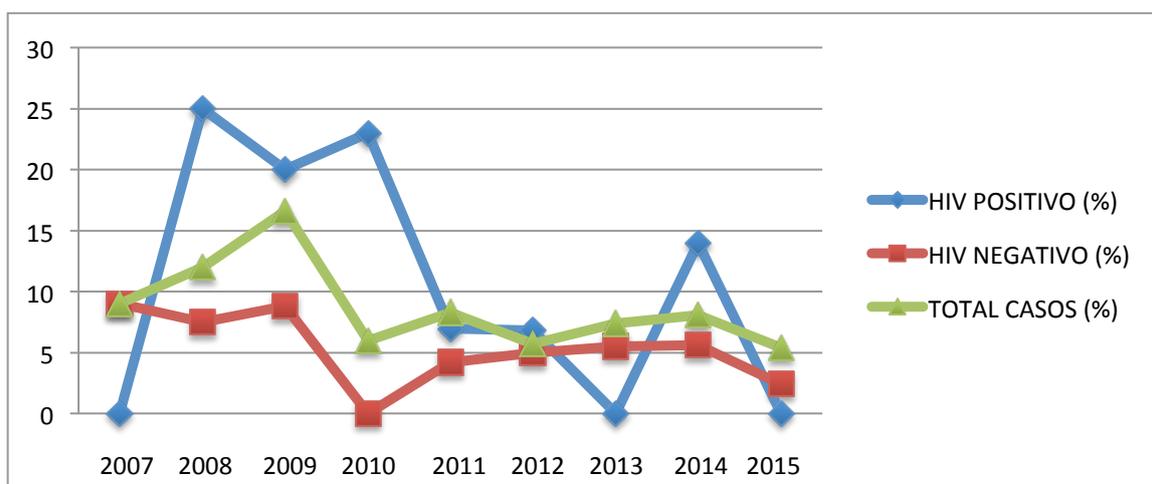


Figura 14: Taxa de letalidade por Leishmaniose Visceral, em pacientes residentes em Teresina, no período de 2007 a agosto de 2015.

Em Teresina, a taxa de letalidade na população geral foi de 6,28%. Nos casos em que a sorologia para HIV/ Aids era conhecida, a taxa de letalidade foi de 7,22% (42/582); já em indivíduos coinfectados foi de 11,45% (15/131), e nos pacientes sem infecção pelo HIV (sorologia negativa), a taxa de letalidade do calazar atingiu apenas 5,99% (27/451) (Gráfico 10 e Tabela 09).

A chance de morrer por calazar foi maior quando havia coinfeção pelo HIV ($p < 0,0001$).

Tabela 10: Letalidade por Leishmaniose visceral de acordo com a presença de coinfeção.

	Nº DE CASOS	Nº DE ÓBITOS	TX. LETALIDADE (%)
HIV POSITIVO	131	15	11,45
HIV NEGATIVO	451	27	5,99
TOTAL	582	42	7,22

7.0 DISCUSSÃO

No estado do Piauí, bem como em sua capital Teresina, a taxa de incidência de Leishmaniose visceral ainda é bastante elevada, equiparando-se a taxas evidenciadas em outros estados e municípios onde existe uma grande concentração de casos de calazar.

Segundo dados do DataSUS, o Piauí é o 6º estado em número absoluto de casos, tendo realizado 2.314 notificações entre 2007 e 2013 (o ano de 2014 ainda não está disponível no DataSUS). Isto corresponde a 9% do total de casos notificados no Brasil entre 2007 e 2013. Em número absoluto de casos, o Piauí é superado por Ceará, Minas Gerais, Tocantins e Maranhão, que notificaram 3.817, 3.321, 2.914 e 2.536 casos, respectivamente, entre 2007 e 2013.

De todos os estados da federação, o Piauí apresenta a segunda maior taxa média de incidência anual no período 2007 a 2013, atingindo a média de 10,5 casos / 100.000 habitantes por ano entre 2007 e 2013, sendo superado apenas por Tocantins, que tem uma média de 29,4 casos / 100.000 habitantes por ano entre 2007 e 2013.

No nosso estudo, de 2007 a 2014, a incidência anual do calazar em Teresina variou de 6,6 a 12,4 casos por 100.000 habitantes; incidências de calazar acima de 5 casos por 100.000 habitantes são consideradas elevadas (BRASIL, 2006). A taxa de incidência de LV em Teresina se aproxima daquela do estado do Piauí citada acima e é bastante superior a incidência nacional de 1,7 casos por 100.000 habitantes, observada em 2012 (BRASIL, 2013).

Em estudo conduzido no Mato Grosso do Sul, a estimativa de incidência de LV para toda a população variou de 3,1 casos/100.000 habitantes no primeiro ano de observação (2002) até o máximo de 21,3 casos/ 100.000 habitantes em 2006 (FURLAN, 2010). Estudo feito por Gusmão et.al. (2014), no período de 2007 a 2011, mostrou que o coeficiente de incidência de LV no município de Montes Claros, estado de Minas Gerais foi de 7,6 por 100 mil habitantes.

O comportamento epidemiológico da Leishmaniose Visceral é cíclico, com elevação dos casos em períodos médios de cada cinco anos, além de uma tendência de crescimento, se considerado o período de 1980 até agora (BRASIL, 2003). O período compreendido no presente estudo foi relativamente curto, de apenas 8 anos com dados completos (2007 a 2014), mas percebe-se pela curva de

incidência e pelo gráfico de distribuição dos casos, elevação na frequência da doença de 2007 para 2008, decréscimo de 2008 até 2010 e nova elevação até 2012, com tendência de estabilização até 2014. Os anos de 2008 e 2014 foram os que apresentaram maior ocorrência de casos, e o de 2010, intercalado entre os dois, foi o que teve menor número de registros. Drumond & Costa (2011) também comentam a periodicidade na ocorrência da doença e relatam que as epidemias de LV ocorrem a cada 10 anos. Os mesmos autores afirmam, ainda, que o último aumento de casos de leishmaniose ocorreu nos anos 2003/2004. Se levarmos esse dado em consideração, podemos crer que uma nova epidemia poderia ter acontecido no país, há um ano ou dois ou estar acontecendo em breve. No Piauí, houve aumento no número de casos de 2012 para 2014. Teresina, porém, manteve estabilidade no número de notificações e na incidência da doença nesse período e, ainda que os dados de 2015 sejam parciais, os números não mostram tendência de ocorrência de epidemia.

Constatou-se com esta pesquisa que a distribuição dos casos de leishmaniose visceral em Teresina seguem tendência sazonal, com concentração dos casos nos meses de junho e julho, principalmente. Essa sazonalidade pode ser explicada pelo aumento da pluviosidade em meses anteriores, seguida do aumento da proliferação vetorial e incremento na transmissão do parasita; a conta se fecha considerando-se o período médio de incubação da doença.

No município de Teresina, em geral, as chuvas começam por volta da segunda quinzena de Dezembro, aumenta de volume nos primeiros dias de Janeiro e se prolonga até Maio, sendo o trimestre mais chuvoso de Fevereiro a Abril (SILVA, et.al. 2015).

De acordo com informações do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), os maiores picos pluviométricos no Piauí acontecem no período de fevereiro a abril, não se correlacionando, diretamente, com o período de maior número de infecção nos dados notificados no estudo, que observou uma frequência média maior de casos registrados nos meses de junho a setembro, que aconteceu no intervalo de menor precipitação pluviométrica (BATISTA et.al. 2014). No entanto, estudo de Silva et.al. (2007), realizado no estado do Piauí, mostra que a quantidade de vetores da LV aumentou depois do período mais chuvoso, aumentando, portanto, as chances de infecção.

Na ilha de São Luís, no período de 2002 a 2010, foi observado que um grande número de casos ocorreu no final da estação chuvosa (Junho, Julho, Agosto). Esse achado reforça a ideia de que maior incidência da doença se relaciona com a estação chuvosa e não está associada com o aumento das temperaturas (VIANA et.al. 2011).

Em estudo realizado no Pará por Silva & Gaioso (2013), os meses de maior registro da doença foram janeiro, junho e julho os quais correspondem, na região norte do Brasil, ao início do período chuvoso (janeiro) e ao seu término (junho e julho). O aumento da incidência de doenças de transmissão vetorial nos períodos chuvosos está associado a maior densidade vetorial da época, resultado da multiplicação do mosquito aumentada, uma vez que o mesmo necessita de água para sua reprodução.

Macedo et.al. (2008) demonstraram que os flebotomíneos apresentam distribuição sazonal associada com os índices de precipitação e umidade, com aumento da densidade na estação chuvosa.

No presente estudo foi evidenciado que grande parte dos casos se encontrava na região sul de Teresina, esse achado corresponde ao relatado por Werneck et.al (2002) que encontraram que a distribuição das taxas de incidência de LV em Teresina estava espacialmente agregada, com altas taxas na periferia das regiões nordeste e sul, e baixas taxas nas regiões sudeste e oeste. O lado oeste da cidade consiste em uma área densamente povoada por residências e pontos comerciais, e é separada de uma região similar (a cidade de Timon) pelo rio Parnaíba. Em contraste, muitas das regiões com altas taxas ficam próximas a áreas florestais ou de pastagens, o que sugere que a transmissão da infecção para a população humana pode originar-se, pelo menos em parte, de um ciclo silvestre e não depende exclusivamente da presença de cães infectados.

Em Teresina, em estudo publicado no início da década de 2000, os casos predominaram em áreas da periferia urbana, que se limitam com regiões de florestas ou pastagens; a última aparece como um fator de risco independente em relação ao tipo de habitação, aglomeração e status socioeconômico (WERNECK et.al. 2002). Casas com mais residentes localizadas em áreas com alta incidência da doença também são de risco elevado (COSTA et.al. 2005). Cerbino Neto et.al. (2009), em estudo realizado em Teresina, relataram que as localidades com as maiores taxas de incidência eram situadas nas regiões nordeste e sudeste da cidade, enquanto

que as menores taxas foram encontradas nas regiões central e noroeste. As regiões nordeste e sudeste correspondem às áreas de expansão da cidade, com uma transição rural/urbana ocupada por população de baixa renda e com falta de infraestrutura adequada (WERNECK et.al. 2007). Estas são as mesmas áreas que tiveram a mais alta incidência durante a primeira epidemia na cidade, de 1980 a 1986 (COSTA et.al. 1990).

De forma análoga ao relatado na literatura, ficou constatado que a maior parte dos casos de leishmaniose foram procedentes da zona urbana.

Gusmão et.al (2014), na região de Montes Claros-MG encontrou resultado semelhante em seu estudo, com cerca de 71% dos casos notificados procedentes da zona urbana, e somente 18% da área rural. Da Silva et.al. (2014) relataram que 80,9% dos pacientes internados com LV residem em área urbana, sendo que somente 19% das crianças foram advindas da zona rural. Segundo Batista et.al. (2014), o maior percentual de casos de LV, por zona de residência, foi encontrado na área urbana, com um total de 67,5% de notificações.

Segundo Basano & Camargo (2004), os principais fatores responsáveis pelo crescente número de casos na zona urbana são: I) o processo migratório; II) precariedade em saneamento básico; III) baixa condição socioeconômica; IV) desmatamento desenfreado para construção de assentamentos, estradas e fábricas; V) crescimento da agropecuária, entre outros, destruindo e invadindo o habitat do flebotomíneo, vetor da Leishmaniose.

Neste estudo, foi identificado que a faixa etária mais acometida foi a de maiores de um ano e menores de 10 anos, com maior número de ocorrências no grupo de um a quatro anos quando comparado ao grupo de cinco a nove anos. Além disso, observou-se um segundo grupo com alta frequência que foi entre 20 e 49 anos. Essa distribuição etária coincide com a maioria dos estudos publicados.

No trabalho de Cavalcante & Vale (2014), conduzido no Ceará, entre 2007 e 2011, em relação à faixa etária, a LV também apresenta uma distribuição bimodal, onde é possível separar a população em dois grupos: crianças (0- 14 anos) e adultos (a partir de 15 anos). O principal grupo afetado entre as crianças é o de um a quatro anos e, dentre os adultos, de 20 a 39 anos. Quanto ao sexo, os autores igualmente relatam que a doença afeta especialmente indivíduos do sexo masculino.

Segundo trabalho de Furlan (2010), a idade dos casos de leishmaniose, na cidade de Campo Grande-MS, variou de três meses até 93 anos. Vinte e oito por cento dos casos eram menores de cinco anos e 64% era do sexo masculino. Badaró et.al. (1986) e Brasil (2003) relatam que a faixa etária, em nosso país, mais predisposta a desenvolver a LV são os menores de 10 anos, sendo 41% dos casos registrados em menores de 5 anos. O sexo masculino, é proporcionalmente o mais afetado.

Gusmão et.al. (2014), no nordeste de Minas Gerais, também observaram maior predominância do sexo masculino na infecção por *Leishmania*, relatando, em seu estudo, a identificação de 62,6% dos casos em homens.

No estudo de da Silva et.al. (2014), realizado no Pará, verificou-se que a idade variou de 4 meses a 11 anos, com média de 2 anos. A idade mais representada neste estudo foi de 12 meses. A LV acometeu mais o sexo masculino (57,4%).

O estudo de Brazuna et.al. (2012) também mostrou, em estudo conduzido em Campo Grande, de 2002 a 2009, que os homens são mais acometidos por LV que mulheres. Alvarenga et.al (2010), em seu estudo epidemiológico, também relataram predominância do sexo masculino (74,7%) nos casos de infecção por leishmaniose, com média de idade de 37,2, sendo que a maior parte dos casos ocorreu entre 30 e 39 anos de idade. Da mesma forma Oliveira et.al. (2010) também relataram predominância da infecção por *Leishmania* no sexo masculino, com uma média de idade de 46,7 anos, com variação de seis meses a 93 anos.

A alta incidência de LV em homens, também observada em outros estudos, pode ser um indicativo da alta exposição a ambientes associados a riscos (enquanto não se exclui a possibilidade de diferenças entre gêneros nos mecanismos de defesa contra LV). Este fato dá apoio a hipótese de que a infecção não é limitada ao ambiente peridoméstico, uma vez que homens e mulheres são igualmente distribuídos ao longo das regiões urbanas (BRAZUNA, et.al. 2012).

A suscetibilidade é universal atingindo pessoas de todas as idades e sexos. Entretanto, no país, é mais comum em menores de 10 anos, ocorrendo principalmente em menores de 5 anos (da SILVA, et. al. 2014).

A razão da maior suscetibilidade das crianças é explicada pelo estado de relativa imaturidade imunológica celular, às vezes agravada pela desnutrição, tão

comum nas áreas endêmicas, além de uma maior exposição ao vetor no peridomicílio. Por outro lado, o envolvimento do adulto tem repercussão significativa na epidemiologia da LV, pelo desenvolvimento de todas as manifestações clínicas (infecção, forma oligossintomática, período inicial e período de estado) (BADARÓ et.al. 1986; RODRIGUES DA SILVA, 1957).

Em nosso estudo, constatou-se além da predominância de pacientes do sexo masculino em relação ao feminino, uma maior quantidade de pacientes da raça/cor parda. O trabalho de Batista et.al. (2014) mostrou resultados similares, com a distribuição dos casos de LV por raça mostrando maior frequência de notificações na cor parda (89,5%).

As recentes modificações nos perfis epidemiológico da Aids e da LV no Brasil, resultantes da interiorização da infecção pelo HIV simultânea à urbanização da LV, bem como o aumento do número de casos em mulheres, apontam para maior exposição da população às duas infecções. Em trabalho publicado por CARVALHO et.al. 2013, a média de idade dos pacientes foi 36,5 anos, predominando a faixa etária entre 18 a 40 anos, demonstrando serem adultos jovens, faixa semelhante a observada em nosso estudo.

No estudo de Santos et.al. (2002), apenas a idade e a ocorrência de coinfeção durante a primeira admissão hospitalar foram claramente considerados como fatores preditores de uma resposta insatisfatória. Essa relação se manteve verdadeira para todos os grupos etários menores de 10 anos e foi mais forte em crianças com menos de 1 ano.

Com relação ao intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, os resultados de nossa casuística se aproxima com os dados encontrados por Furlan (2010), cujo estudo demonstrou uma variação de zero a 385 dias, com média de 43,4 dias. Segundo Brasil (2011), o período de incubação é em média de três meses. Oliveira et.al (2010) também mostraram dados semelhantes, com duração da doença de 1 a 365 dias, desde o início dos sintomas até hospitalização, com média de 78,2 dias e em 60% dos casos, os sintomas evoluíram em período inferior a 60 dias.

Pedrosa & Rocha (2004) e Campos Jr (1995) relataram casos de leishmaniose, a maioria nordestinos, com evolução menor que 30 dias: 22,4% e aproximadamente 35%, respectivamente. Na descrição de 530 pacientes de Alagoas, os primeiros

autores relataram a existência de casos de evolução lenta e prolongada, com 76 (14,4%) pacientes com doença de duração acima de 6 meses.

Dos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de leishmaniose visceral, Alvarenga et.al (2010) observaram que 54% relataram início dos sintomas em até 56 dias, em 46% esse início ocorreu após esse tempo. Na casuística de Queiroz et.al. (2004) a duração da doença desde o início dos sintomas até a hospitalização variou de 2 a 365 dias, com média de 42,7 dias, sendo que 88,7% dos casos arrastaram-se com os sintomas por período menor que 60 dias. Nossos resultados foram semelhantes: período entre início de sintomas e diagnóstico variou de menos de 10 até 365 dias, média de 38,6 dias e 78,6% com diagnóstico em até 60 dias após início dos sintomas.

O percentual de coinfectados encontrados nesta análise (22,5%) mostrou-se bastante superior à frequência de 8,5 % identificada no Brasil (BRASIL, 2013) e ao encontrado na maioria das publicações; a frequência da coinfecção aumentou com o passar dos anos. No estudo de Brazuna et.al.(2012), a coinfecção *Leishmania* – HIV/ Aids ocorreu em 7,1% dos casos, valor abaixo do encontrado no presente estudo. Já Cavalcante & Vale (2014), em seu estudo no Ceará, relataram ocorrência de coinfecção LV- HIV em aproximadamente 5,4% dos casos, bem como Barbosa et.al (2013a) que encontraram um percentual de coinfectados de 5,08%. Já Alvarenga et.al (2010) relataram que a presença de comorbidades foi observada em 28,9% dos pacientes, sendo que a coinfecção LV – HIV/AIDS encontrada foi de 20% , similar ao nosso estudo.

Quando comparamos os grupos de pacientes coinfectados daqueles sem HIV, em Teresina, observou-se uma predominância ainda maior do sexo masculino, que correspondeu a 83,2% do total nos coinfectados, enquanto nos com sorologia negativa representou 62,5%. A maior frequência de homens no grupo com coinfecção foi estatisticamente significativa. Também foi evidenciado que a distribuição por faixa etária foi diferente entre os dois grupos. Nos casos de coinfecção, a faixa etária mais acometida foi a de jovens entre 21 anos e 40 anos, com mais de 70% dos registros; a maior frequência de casos nessa faixa etária entre os coinfectados teve significância estatística.

Carvalho et.al. (2013) relataram que nos casos de coinfecção, observou-se que 46,3% eram mulheres e 53,7% eram homens, com predominância da faixa etária entre 18 a 40 anos em ambos os sexos. Em 42% dos indivíduos HIV positivos

e com sintomatologia sugestiva de LV, foram identificadas formas amastigotas para *Leishmania* sp no aspirado de medula óssea. Destes 9 eram do sexo masculino e 3 feminino, na faixa etária de 18 a 40 anos.

Com relação aos sintomas, o presente estudo identificou que as manifestações clínicas da Leishmaniose visceral não diferiram daquelas relatadas na literatura.

De acordo com Furlan (2010), febre, esplenomegalia e hepatomegalia estavam presentes em 95%, 85% e 78% dos casos de calazar, respectivamente. Febre e hepatoesplenomegalia estavam presentes em 69% dos casos. Segundo da Silva et.al. (2014), os achados clínicos como a febre, esplenomegalia, hepatomegalia e palidez forma os principais sinais e sintomas da LV identificados. Brazuna et.al. (2012) também relataram como sinais e sintomas mais frequentes febre (95,3%), esplenomegalia (83,6%), hepatomegalia (75,8%), fraqueza (74,1%), perda ponderal (72,2%), tosse e/ou diarreia (50,68%). O mesmo foi relatado por Alvarenga et.al (2010), que tiveram como queixas iniciais febre, hepatomegalia, palidez e esplenomegalia. Conforme Oliveira et.al (2010), as principais manifestações clínicas foram febre em 89,1% dos casos, seguida por emagrecimento (74,5%), esplenomegalia (71%), hepatomegalia (71%) e palidez (69%).

A avaliação do conjunto de manifestações clínicas das leishmanioses em pacientes infectados pelo HIV indica que não existe um perfil definido de manifestações que possa ser indiscutivelmente associado à coinfeção. Em pacientes com LV e HIV, observa-se maior frequência de envolvimento de órgãos não pertencentes ao sistema fagocítico – mononuclear e maior frequência de recidivas. A tríade clássica da LV é também a manifestação mais comum desta doença na coinfeção: hepato – esplenomegalia, febre e pancitopenia são observadas em 75% dos casos (BRASIL, 2011). Pacientes com coinfeção costumam apresentar os sintomas e sinais clássicos da doença, mas apresentações atípicas, com manifestações pouco usuais, como lesões de mucosa oral e esofágica e ausência de sinais característicos, como a esplenomegalia podem ocorrer em cerca de 20 % dos casos. No nosso estudo, teve significância estatística a menor frequência observada de hepatomegalia esplenomegalia entre os pacientes com HIV.

De uma perspectiva puramente científica, a coinfeção LV – HIV tem um número de características fascinantes. Sua imunopatogênese permanece fracamente conhecida. A comumente observada carência de recuperação imunológica apesar do tratamento da LV e a supressão do HIV com a terapia antirretroviral (ART) é inexplicada (ALVAR et.al. 2008).

No que diz respeito ao diagnóstico, o método mais utilizado foi o parasitológico, apresentando uma alta frequência de positividade. O método sorológico (IFI) também foi utilizado, mas em uma frequência menor. O mesmo foi observado em pacientes portadores de HIV/ Aids.

Barbosa et.al (2013) relataram que o diagnóstico parasitológico foi realizado em 69,9%, taxa superior ao observado para o diagnóstico imunológico, que foi utilizado em 30,7% dos casos. Segundo Gontijo et.al. (2004), a demonstração do parasita é a técnica mais indicada em pacientes coinfectados com HIV.

A pesquisa de anticorpos realizada por meio de testes sorológicos que utilizam antígenos brutos recombinantes de *Leishmania* pode apresentar resultado negativo na vigência de coinfeção LV – HIV, portanto não deve ser utilizada como critério isolado para afastar o diagnóstico. Por outro lado, uma reação positiva pode representar apenas uma cicatriz sorológica e deve ser valorizada como evidência de exposição ao agente que no contexto da infecção pelo HIV adquire uma relevância maior. A sensibilidade da RIFI em LV varia de 80% a 95%, porém em pacientes coinfectados varia de 50% a 60% (BRASIL, 2011).

Furlan (2010) afirmou que o diagnóstico parasitológico foi obtido em 66% dos casos, 27% foram confirmados por meio de testes imunológicos. No trabalho de Brazuna et.al. (2012), a maioria dos casos foi diagnosticada através de exame parasitológico, com 79,5% de positividade. Alvarenga et.al. (2010) também relataram que seus casos tiveram os diagnósticos obtidos por exames laboratoriais em 89,5% dos pacientes, sendo o exame parasitológico de aspirado de medula óssea (AMO) positivo em 73,5% dos casos, seguido do exame parasitológico por cultura, 36,8% e exame sorológico (RIFI) 35,3%. Em relação ao diagnóstico, Oliveira et.al. (2010) relataram que a pesquisa direta do parasito em AMO foi positiva em 91,8% dos pacientes e em apenas nove casos o diagnóstico só foi possível por sorologia (RIFI). De forma similar, Pastorino et.al. (2002) relataram em sua casuística que o diagnóstico parasitológico foi possível em 85,7% dos casos e a sorologia pelo método de IFI revelou-se positiva em 40/41 pacientes.

Não há consenso sobre a melhor ferramenta de diagnóstico para estimar a prevalência da infecção por *Leishmania*. Em pacientes infectados pelo HIV, por causa da resposta celular e humoral comprometida, métodos sorológicos como a detecção de anticorpos, poderiam mostrar menor sensibilidade devido a uma má resposta humoral. Na verdade, não existe um padrão – ouro de diagnóstico para estimar a prevalência da infecção LV na população assintomática. Portanto, a combinação de métodos para detectar a infecção, baseia-se na estratégia de uso paralelo de testes clássicos para melhorar a sensibilidade (CARRANZA – TAMAYO, et.al 2009).

No Brasil, o diagnóstico parasitológico é, tipicamente, feito pela visualização dos parasitas no aspirado de medula óssea (não em aspirado esplênico) (BERMAN, 2006). Segundo Arias (1996), a leishmaniose visceral é geralmente diagnosticada pela identificação do parasita no aspirado esplênico. O exame microscópico do aspirado de medula óssea oferece uma alternativa satisfatória.

A identificação de amastigotas em esfregaço de medula óssea varia de 60 a 85% (SUNDAR, 2003). Entretanto, alguns fatores interferem com as taxas de positividade do método. O aspirado de medula óssea deve ser realizado por profissional treinado e com a técnica adequada, o que é vital para sua sensibilidade (BAIN, 2001), uma vez que a aspiração inadequada pode fornecer material inadequado ou insuficiente. Habilidade do microscopista, número de campos analisados, e o tempo gasto para examinar o esfregaço são outros aspectos significantes (DA SILVA et.al. 2005). A sensibilidade é reduzida quando os AMO's (aspirados de medula óssea) são rapidamente examinados, mas, quando são examinados por tempo adequado, o aspirado pode alcançar um nível de sensibilidade próximo ao do aspirado esplênico (DA SILVA et.al. 2005).

O antimônio foi a droga utilizada, na maioria dos casos, como tratamento inicial da infecção por *leishmania*, mesmo nos pacientes com HIV/ Aids. No entanto, proporcionalmente, o desoxicolato de anfotericina foi utilizado mais em pacientes coinfectados, que naqueles sem HIV.

As drogas para o tratamento do calazar em pacientes com a coinfeção são as mesmas utilizadas em pacientes imunocompetentes. Em pacientes coinfectados, a droga de primeira escolha era o desoxicolato de anfotericina B (BRASIL, 2011), mas estudo multicêntrico conduzido recentemente em várias cidades brasileiras mostrou toxicidade muito superior dessa formulação em relação à anfotericina

lipossomal. Dessa forma, formulação lipossomal passou a ser a droga preferencial para pacientes com HIV, gestantes, casos graves de calazar e em situações de intolerância ou alergia ao glucantime. Nos casos incluídos no nosso estudo o glucantime foi a droga mais utilizada em Teresina, nos pacientes em geral (50,8%) e nos sabidamente soronegativos para o HIV. Nos pacientes sabidamente portadores de HIV, a anfotericina foi a mais utilizada, representando 60,2 % do total (30,5 % utilizaram anfotericina desoxicolato e 29,7%, anfotericina lipossomal).

Alvarenga et.al (2010) relataram em sua pesquisa que o Glucantime® foi a droga de primeira escolha no tratamento de 63,6% dos casos. O uso da anfotericina B representou 36,4% dos pacientes. Neste grupo (com comorbidades), a letalidade alcançou 50%.

O tratamento clássico de leishmaniose, no Brasil, é feito com o antimônio pentavalente (glucantime). A taxa de cura é alta, de pelo menos 95%. Apenas 1,7% dos pacientes em estudo realizado Teresina falharam com o tratamento com o antimônio. A anfotericina B foi utilizada como terapia secundária (SANTOS et.al. 2002).

Em nossa casuística, no município de Teresina, foi obtido cura em mais de 80% dos casos de leishmaniose, associados ou não ao HIV. A taxa de letalidade no período do estudo, foi de 6,28%, próxima ao verificado em 2012, no Brasil, igual a 7,1% (BRASIL,2013). No entanto, a taxa de letalidade foi maior no grupo de coinfectados (11,5%). No grupo sem infecção pelo HIV/Aids, a taxa de letalidade aproximou-se da letalidade na população em geral. A frequência maior de óbitos no grupo coinfectado teve significância estatística.

Na análise da evolução dos casos, Barbosa et.al. (2013), observaram que 62% foram curados para LV, embora a taxa de letalidade no período do estudo (2007 – 2011) tenha sido de 10,6%. Mesmo alcançando a cura parasitológica inicial e começando a terapia antirretroviral (ART), mais de 60% dos pacientes terão recidivas dentro de um ano (TER HORST et.al. 2008).

Da Silva et.al. (2014) relataram que no período estudado, 96,8% evoluíram para cura e os demais tiveram óbito. A taxa de óbito observada neste estudo foi de 3,2%. A taxa de letalidade encontrada por Batista et.al. (2014) foi de 7,2%. Na casuística de Silva & Gaioso (2013), a cura foi obtida em cerca de dois terços dos casos.

A força da transmissão é inversamente proporcional a idade. Portanto, quando a população não é imune, os pacientes em média são idosos, e desde que a doença é mais severa em pacientes idosos, a taxa caso-fatalidade em cidades recentemente afetadas é alta (COSTA, 2008).

Costa et.al (2010) relataram que apesar do pequeno número de pacientes com infecção pelo HIV, este se torna um a importante ameaça a sobrevivência dos pacientes com leishmaniose visceral. Entretanto, não está claro porquê a coinfeção aumenta a letalidade: se é pela piora dos riscos associados com a doença ou se leva ao óbito devido a infecções oportunistas. No mesmo estudo foi constatado que trinta e um pacientes morreram de infecção bacteriana severa, 29 morreram por hemorragia e três morreram com evidências de hemorragia e infecção. Os risco de morte era maior entre crianças menores de um ano e em pacientes com mais de 40 anos. As seguintes variáveis foram associadas ao aumento do risco de morte: vômitos, diarreia, insuficiência respiratória, edema, anemia severa, envolvimento hepático (icterícia e elevação de transaminases), síndromes renais (insuficiência renal e proteinúria), anormalidades na contagem de neutrófilos) trombocitopenia severa, baixa albumina sérica, alta carga parasitária na medula óssea, história de qualquer sinal de hemorragia, infecções bacterianas e HIV/ Aids. Como anteriormente comentado, a chance de morrer em nosso estudo foi maior em pacientes com HIV.

Cavalcante & Vale (2014) dizem que a cura tem uma tendência de estar diminuída, bem como a letalidade tende a estar aumentada, quando a LV acomete crianças menores de um ano e idosos acima de 60 anos.

Relatam ainda que, uma vez que a aids é a principal causa de imunodeficiência no mundo, a infecção por HIV aumenta seriamente os riscos decorrentes da coinfeção por LV, sendo observada no ano de 2011 uma letalidade de aproximadamente 21% dos indivíduos, bem como o agravamento dessa coinfeção é constatado através do aumento da letalidade nos indivíduos adusto, pois nesse grupo etário a letalidade apresenta-se baixa na ausência do HIV.

O aumento observado na letalidade da LV é um indicador preocupante, devendo ser avaliadas com mais apreço as suas possíveis causas (diagnóstico tardio, falha terapêutica, abandono de tratamento, comorbidades etc) (CAVALCANTE & VALE, 2014)

8.0 CONCLUSÃO

- A maioria dos casos de LV notificados em Teresina é de pacientes residentes no Piauí, sendo Teresina o município com maior número de casos registrados. O Maranhão representa o segundo estado de procedência dos casos, com número significativo dos casos notificados em Teresina.
- A maioria dos pacientes notificados e residentes em Teresina é do sexo masculino, tem idade compreendida entre um e dez anos, é de cor parda e reside na zona urbana de Teresina, sendo a região sul a mais acometida no município.
- A incidência de LV em Teresina, no período de estudo, é considerada elevada, sendo semelhante a do Piauí e superior a do Brasil.
- A LV ocorre preferencialmente nos meses de junho e julho, que corresponde ao período subsequente a de maior incidência de chuvas na capital piauiense.
- Dentre as manifestações clínicas, as mais frequentes foram febre, fraqueza, palidez, hepatomegalia e esplenomegalia;
- A frequência de coinfeção LV e HIV é considerada elevada. No grupo com coinfeção, houve maior predomínio do sexo masculino e da faixa etária de 21 a 40 anos; a frequência de hepatomegalia e esplenomegalia foi menor nesses pacientes.
- O método diagnóstico mais utilizado foi o parasitológico, tanto nos pacientes sem infecção pelo HIV, como naqueles coinfectados.
- O tratamento de escolha, na maioria dos casos, foi o antimônio pentavalente, seguido do desoxicolato de anfotericina B. Nos pacientes coinfectados, houve predomínio do tratamento com anfotericina B, tanto o desoxicolato como a forma lipossomal.
- A maioria dos casos evoluiu para a cura. A taxa de letalidade foi semelhante a média nacional e maior no grupo coinfectado pelo HIV.
- A frequência de recidiva foi maior no grupo de coinfectados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALENCAR, J.E. Expansão do calazar no Brasil. **Ceará Médico** 1983; 5:86-102.
- ALVAR, J.; APARICIO,P.; ASEFFA, A.; DEN BOER, M. CAÑAVATE,C.; DEDET, J.P.; et.al. The relationship between Leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clin Microbiol Rev.** 2008; (21): 334-59.
- ALVARENGA, D.G.; ESCALDA, P.M.F.; COSTA, A.S.V.;MONREAL, M.T.F.D. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2010; 43(2): 194-197, mar –abr.
- ALVES, W.A. Leishmaniose visceral americana: situação atual no Brasil. **Bepa** 2009;6(71): 25-29.
- ALVES, W.A.; BEVILACQUA, P.D. Reflexões sobre a qualidade do diagnóstico da leishmaniose visceral canina em inquéritos epidemiológicos: o caso da epidemia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1993 – 1997. **Cad. Saúde Pública.** 2004; Rio de Janeiro, 20(1): 259-265, jan-fev.
- ARAÚJO, V.E.M.; PINHEIRO, L.C.; ALMEIDA, M.C.M.; DE MENEZES, F.C.; MORAIS, M.H.F.; REIS, I.A.; ASSUNÇÃO, R.M.; CARNEIRO, M. (2013) Relative Risk of Visceral Leishmania in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. **PLoS Negl Trop Dis** 7(11): e2540. Doi: 10.1371/journal.pntd.0002540
- ASSIS, T.S.M. et.al. A. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT LEISH® para diagnóstico de leishmaniose visceral humana. **Epidemiol. Serv.Saúde,** Brasília. 2008; 17(2): 107-116, abr – jun.
- BACELLAR, O.; D'OLIVEIRA JR, A.; JERONIMO, S.; CARVALHO, E.M. IL -10 and IL-12 are the mais regulatory cytokines in visceral leishmaniasis. **Cytokine.** 2000; v.12, n.8, p. 1228-1231.
- BADARÓ, R.; JONES, T.C.; LOURENÇO, R; CERF, B.J.; SAMPAIO, D.; CARVALHO, E.M.; ROCHA, H.; TEIXEIRA, R.; JOHNSON Jr, W.D. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic área of Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 1986; 35: 72-78.
- BADARÓ, R.; CARVALHO, E.M.; ORGE, M.G.O.; TEIXEIRA, R.S.; ROCHA, H. Imunidade humoral e celular em indivíduos curados de leishmaniose visceral. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 1985; v.18,n.2, p. 77-83.
- BAIN, B.J. Bone marrow aspiration. **J Clin Pathol.** 2001 54: 657-663.
- BARBOSA, I.R.; SILVA NETO, R.D.; SOUZA, P.P.; SILVA, R.A.; CRUZ, I.D.S.; COSTA, I.C.C. Aspectos da coinfeção Leishmaniose visceral e HIV no nordeste do Brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública.** 2013a; v. 37, n.2, p. 672-687. jul-set.

BARBOSA, I.R.; COSTA, I.C.C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. **Sci Med**. 2013b; 23(1): 5-11.

BASANO, S.A.; CAMARGO, L.M.A. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo. 2004; v.7, n.3, pp. 328-337.

BATISTA, F.M.A.; MACHADO, F.F.O.A.; SILVA, J.M.O.; MITTMANN, J.; BARJA, P.R.; SIMIONI, A.R. Leishmaniose: perfil epidemiológico dos casos notificados no estado do Piauí entre 2007 e 2011. **Revista Univap**. São José dos Campos – SP. 2014; v.20, n.35, jul.

BERMAN, J. Visceral Leishmaniasis in the New World & Africa. **Indian J Med Res**, n. 123, p. 289-294. March, 2006.

BORGES, A.S.; MACHADO, A.A.; FERREIRA, M.S.; FIGUEIREDO, J.F.C.; SILVA, G.F.; CIMERMAN, S.; BACHA, H.A.; TEIXEIRA, M.C.L. Concomitância de leishmaniose e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): estudo de quatro casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 32: 713-719, nov- dez 1999

BRAGA, A.S.C. Fatores associados à evolução clínica da leishmaniose visceral em crianças hospitalizadas em centro de referência de Belo Horizonte, 2001 a 2005. 2007. 97f. **Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)- Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**, Belo Horizonte, 2007

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e controle da Leishmaniose Visceral. **Normais e Manuais Técnicos. Secretaria de Vigilância em Saúde**. 120 pags, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília – DF. 6 ed. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção Leishmania - HIV. 1. Ed. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral: Recomendações clínicas para redução da letalidade. 1. Ed. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2011b.

BRAZUNA, J.C.M. et.al. Profile and geographic distribution of reported cases of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil, from

2002 to 2009. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 45(5): 601-606, set-oct, 2012.

BRITO, C.; PIRMEZ, C.; FERNANDES, O. Técnicas básicas de diagnóstico molecular em doenças infecciosas e parasitárias. IN: Coura JR editor. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara – Koogan; 2005. P. 195-23.

CABRERA, M. A. A. Ciclo enzoótico de transmissão da *Leishmania (Leishmania) chagasi* Cunha & Chagas, 1937 no ecótopo peridoméstico em Barra de Guaratiba, Rio de Janeiro - RJ : estudo de possíveis variáveis preditoras. 1999. 90f. **Dissertação** (Mestrado em Saúde Pública) – **Programa de Pós-Graduação Stricto sensu em Biologia Parasitária do Instituto Oswaldo Cruz**, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

CAMPOS Jr, D. Características clínico – epidemiológicas do Calazar na criança. Estudo de 75 casos. **J Pediatr** (Rio J) 1995; 71: 261-5

CARRANZA – TAMAYO, C.O.; DE ASSIS, T.S.; NETI, A.T.; CUPOLILLO, E.; RABELLO, A.; ROMERO, G.A. Prevalence of Leishmania infections in adult HIV/AIDS patients treated in a tertiary- level care center in Brasília, Federal District, Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 2009; 103 (7): 743 – 48

CARRANZA – TAMAYO, C.O. et.al. Autochthonous visceral leishmaniasis in Brasília, Federal District, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop** 43(4): 396 – 399, jul-ago, 2010.

CAVALCANTE, I.L.M.; VALE, M.R. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. **Rev Bras Epidemiol**. Out-dez 2014; 17(4): 911-924

CARVALHO, F.L. et.al. Perfil epidemiológico dos indivíduos HIV positivo e conifecção HIV – *Leishmania* em um serviço de referência em São Luís, MA, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 18(5): 1305-1312, 2013.

ÇELIK, U. et.al. Immune Hemolytic Anemia in Association with Visceral Leishmaniasis. **J. Pediatr. Inf.**, 1: 36-8, 2007

CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Parasites – Leishmaniasis: Epidemiology and risk factors. Janeiro, 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/epi.html>. Acesso em: 21.03.15.

CERBINO NETO, J.; WERNECK, G.L.; COSTA, C.H.N. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí state, Brazil. **Cad. Saúde pública**, Rio de Janeiro, 25 (7): 1543 – 1551, jul, 2009.

CHAPPUIS, F. et.al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control?. **Nature Review. Microbiology**. v. 5. Nov. 2007.

COSTA, C.H.N. et.al. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980- 1986. **Rev. Saúde públ.**, São Paulo, 24(5): 361-72, 1990.

COSTA, J.M.L. et.al. Leishmaniose Visceral no Estado do Maranhão, Brasil. A evolução de Uma Epidemia. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, 11 (2): 321-324, abr/jun, 1995.

COSTA, C.H.N. et.al. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil – Informe Técnico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 34(2): 223-228, mar-abr, 2001.

COSTA C.H.N.; WERNECK, G.L.; RODRIGUES Jr, L.; SANTOS, M.V.; ARAÚJO, J.B.; MOURA, L.S. et.al. Household structure and urban services: neglected targets in the control of visceral leishmaniasis. **Ann Trop Med Parasitol**. 99: 229-36, 2005.

COSTA, C.H.N et.al. Controle da leishmaniose visceral em meio urbano: estudo de intervenção randomizado fatorial. **Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 40(4): 415-419, jul-ago, 2007.

COSTA, C.H.N. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 24(12): 2959-2963, dez, 2008.

COSTA, C.H.N. et.al. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? – A case control study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 43(4): 386-392, jul-ago, 2010.

CRUZ , I.; NIETO, J.; MORENO,J. CAÑAVATE,C.; DESJEUX,P. ALVAR, J. Leishmania/HIV co-infections in the second decade. **Indian J Med Res**. 123: 357-388, 2006.

CUPOLILLO, E. Avanços dos estudos moleculares de Leishmania (Leishmania) chagasi aplicados ao diagnóstico de LV no Brasil. **Consulta de especialistas OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral em las Américas. Informe final**. Brasília, Brasil, 2005.

Da SILVA, M.R.; STEWART,J.M. COSTA, C.H. Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis. **Am J Trop Med**, 72: 811-4, 2005.

Da SILVA, P.L.N.; De SOUZA, E.J.; GONÇALVES, R.P.F.; SOUTO, S.G.T.; MOTA, E.C. Infecção hospitalar em crianças com leishmaniose visceral admitidas em um hospital de referência na região de Montes Claros/ MG. **Rev Epidemiol Control Infect**. 4(2): 139-145, 2014.

DANTAS – TORRES, F. Canine leishmaniasis in South America. **Parasites & Vectors** 2009, 2(Suppl 1): S1

DEANE, L.M.; DEANE, M.P. Observações sobre a transmissão da leishmaniose visceral no Ceará. **O hospital** 1955; 48: 347-64.

DIAS, F.O.P. et.al. Fonte alimentar sanguínea e a peridomiciliação de *Lutzomia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912)(Psychodidae, Phlebotominae). **Cad. Saúde Pública**, rio de Janeiro, 19(5): 1373-1380, set-out, 2003.

DILBER, E.; ERDURAN, E., ISIK,Y. Visceral leishmaniasis and Coomb's positive hemolytic anemia: a rare association in an infant treated with liposomal amphotericin B. **The Turkish Journal of Pediatrics**, 44: 354-356, 2002.

DONOVAN, C. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. **Brit Med J** 11: 79. 1903

DRUMOND, K.O.; COSTA, F.A.L. Forty years of leishmaniasis in the state of Piauí: a review. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, 53 (1): 3-11, 2011.

FURLAN, M.B.G. Epidemia de leishmaniose visceral no Município de Campo Grande – MS, 2002 a 2006. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 19(1): 15-24, jan-mar 2010.

GONTIJO, C.M.F.; MELO, M.N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev. Bras. Epidemiol.** Vol. 7, n.3, 2004

GUERIN, P.J.; OLLIARO, P.; CROFT, S.L.; SUNDAR, S. Leishmaniasis: new approaches to disease control. **BMJ**. 326 (7385): 377-82, 2003.

GUERRA, J.A.O. et.al. Leishmaniose visceral entre índios no Estado de Roraima, Brasil. Aspectos clínicoepidemiológicos de casos observados no período de 1989 a 1993. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 37 (4): 305-311, jul-ago, 2004.

GUSMÃO, J.D.; de BRITO, P.A.; LEITE, M.T.S. Perfil epidemiológico da leishmaniose Visceral no Norte de Minas Gerais, Brasil, no período de 2007 a 2011. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.38, n.3, p. 615-624, jul-set. 2014.

KAFETZIS, D.A. An overview of paediatrics leishmaniasis. **J Postgrad Med**. 49(1): 31-8, 2003.

LACHAUD, L.; DEREURE, J.; CHABBERT, E.; REYNES, J.; MAUBOUSSIN, J.M.; OZIOL, E. et.al. Optimized PCR using patient blood samples for diagnosis and follow-up of visceral Leishmaniasis, with special reference to AIDS patients. **J Clin Microbiol**. 38(1): 236-40. 2002.

LEISHMAN, M.B. On possibility of the occurrence of trypanosomiasis in Indian. **Brit Med J** 1: 1252 – 1254. 1903

LEITE, A.I.; ARAÚJO, L.B. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró – RN. **Ver Patol Trop** Vol. 42 (3): 301-308. Jul – set. 2013.

MACEDO, I.T.F., BEVILAQUA, C.M.L.; MORAIS, N.B.; SOUSA, L.C.; LINHARES, F.E.; AMÓRA, S.S.A.; et.al. Sazonalidade de flebotomíneos em área endêmica de Leishmaniose visceral no município de Sobral, Ceará, Brasil. **Ciência Animal** 2008; 18: 67-74

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

MARCONDES, M.; ROSSI, C.N. Leishmaniose visceral no Brasil. **Braz. J. Vet. Anim. Sci.**, São Paulo, v.50, n.5, p.341-352, 2013.

MARTINS, J.M.; ALENCAR, J.E., MAGALHÃES, V.B. The anemia of Kala-azar. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo. 7(1):1, <7-64, jan-fev, 1965.

MARZOCHI, M.C.A.; MARZOCHI, K.B.F. Leishmanioses em áreas urbanas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 30 (supl 1): 162-165, 1997.

MARZOCHI, M.C.A. et.al. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil: eco-epidemiological aspects and control. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 42 (5): 570-580, set –out, 2009.

MATSUMOTO, P.S.S.; LIMA, J.; CASAGRANDE, B. Leishmaniose visceral no estado de São Paulo: aplicações cartográficas e estatística. **Hygeia** 9 (17): 195 – 203, Dez/2013.

MELO, M.N. Leishmaniose visceral no Brasil: desafios e perspectivas. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, v.23, suplemento 1, 2004.

MICHALICK, M.S.M.; GENARO, O. Leishmaniose visceral (Calazar). In: Neves, D.P. **Parasitologia humana**. 11.ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

MIGONE, L.E. Un caso de kala-azar a Asunción (Paraguay), **Bull Soc Path Exot** 1913; 6:118-20.

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

MONTEIRO, E.M. et.al. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 38(2): 147-152, mar-abr,2005.

MORRISON, A.C.; FERRO, C.; MORALES, A.; TESH, R.B.; WILSON, M.L. Dispersal of the sandfly *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) at an endemic focus of visceral leishmaniasis in Colombia. **Jornal of Medicine and Entomology**, 30: 427-435. 1993.

NASCIMENTO, M.D.S.B. Epidemiologia da leishmaniose visceral na ilha de São Luís – Maranhão, Brasil: Análise da dinâmica da transmissão e dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da doença [Tese de Doutorado]. São Paulo: **Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo**; 1996.

NASCIMENTO, M.D.S.B. et.al. Prevalência de infecção por *Leishmania chagasi* utilizando os métodos de ELISA (rk39 e CRUDE) e intradermorreação de Montenegro em área endêmica do Maranhão, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 21(6): 1801-1807, nov-dez, 2005.

NASCIMENTO, M.D.S.B. et.al. Leishmaniose Visceral no Passado: Significado da Soropositividade para IgG Antileishmania em Área Endêmica da Doença. **NewsLab**. Edição 79. 2006.

NASCIMENTO, E.L.T.; MEDEIROS, I.M. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: TAVARES, W.; MARINHO, L.A.C.M. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 2ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

NUNO MARQUES; CABRAL, S.; SÁ,R.; COELHO, F.; OLIVEIRA; J.J.G.; SARAIVA da CUNHA, J.G.; MELIÇO – SILVESTRE, A. Leishmaniose visceral e infecção por vírus da imunodeficiência humana – Na era da terapêutica Anti-Retrovírica de Alta Eficácia. **Acta Med Port** 2007; 20: 291- 298.

OLVEIRA, J.M. et.al Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 43(2): 188-193, mar-abr, 2010.

PASTORINO, A.C. et.al. Leshmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**. v.78, n.2, 2002.

PASTORINO, A.C. Leishmaniose visceral. In: Marcondes E. et.al. **Pediatria Básica: pediatria clínica geral**. 9.ed. Sarvier, 2003.

PELISSARI, D.M. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar americana no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 20(1): 107-110, jan-mar, 2011.

PEDROSA, C.M.; da ROCHA, E.M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop** 2004; 37(4): 300-4.

PENNA, H.A. Leishmaniose visceral no Brasil. **Bras Med** 1934; 18: 940-50

PINTADO, V.; LOPEZ-VELEZ, R. Visceral leishmaniasis associated with human immunodeficiency vírus infection. **Enferm Infecç Microbiol Clon** 2001; 19(7): 353-357.

PIZZUTO, M.; PIAZZA,M. SENESE,D.; SCALAMOGNA,C.; CALATTINI, S.; CORSION, L.; et.al. Role of PCR in diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients coinfectd with human immunodeficiency vírus type 1. **J Clin Microbiol**. 39(1): 357-61. 2001.

PRASAD, R. et.al. Unusual Presentantions of Visceral Leishmaniasis. **Indian Journal of Pediatrics**, v.76 – Agosto, 2009.

PRATA, A.; SILVA, L.A. Calazar. In: Coura, J.R.(Org). **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara – Koogan, 2005. p. 713-32

PREFEITURA DE TERESINA. Perfil de Teresina: Econômico, social, físico e demográfico. Secretaria Municipal de Desenvolvimento Econômico e Turismo. 2010.

QUEIROZ, M.J.A.; ALVES, J.G.B.; CORREIA, J.B. Leishmaniose visceral: características clínico – epidemiológicas em crianças de área endêmica. **Jornal de Pediatria**. vol. 80, n.2, 2004

QUINNELL, R.J.; DYE, C.; SHAW, J.J. Host preferences of the phlebotomine sandfly *Lutzomyia longipalpis* in Amazonia Brazil. **Medical and Veterinary Entomology**, 6: 195-200. 1992.

RABELLO, A.; ORSINI, M.; DISCH, J. Leishmania/ HIV co- infection in Brazil: an appraisal. **Ann Trop Med Parasitol**. 2003; 97(Supl. 1): 17-28.

RODRIGUES DA SILVA, L. Leishmaniose Visceral (calazar). Rio de Janeiro. Thesis. Faculdade Nacional de Medicina. Rio de Janeiro. **Serviço Nacional de Educação Sanitária**, 498 pags, 1957.

ROSS, R. Further Notes on Leishman's bodies. **Brit Med Jour** 2: 1401. 1903

SALGADO FILHO,N.; FERREIRA, T.M.A.F.; COSTA, J.M.L. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). **Revista da Sociedade Brasileira de medicina Tropical** 36: 217-221, mar-abr, 2003.

SANTINI, M.S. et.al. *Lutzomyia longipalpis* behavior and control at an urban visceral leishmaniasis focus in Argentina. **Rev. Inst. Med. Trop**. São Paulo, 52 (4): 187-91, 2010.

SANTOS, M.A. et.al. Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of American visceral leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 35(6):629-633, nov-dez, 2002.

SANTOS, A.C.; SANTOS, J.P. Estudo geoespacial da prevalência da Leishmaniose visceral americana no bairro Promorar, Teresina – Piauí, 2000/2004. **Hygeia** 7(13): 83-93, dez/ 2011.

SARAIVA, L. et.al. The molecular detection of diferente Leishmania species within sand flies from a cutaneous and visceral leishmaniasis sympatric área in Southeastern Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, vol. 105 (8): 1033-1039, dez, 2010.

SILVA, A.V.M. et.al. Leishmaniose em cães domésticos: aspectos epidemiológicos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 21 (1): 324-328, jan-fev, 2005.

SILVA, J.G.D. et.al. Infecção natural de *Lutzomyia longipalpis* por *Leishmania* sp. Em Teresina, Piauí, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.23, n.7, p.1715-1720, jul. 2007.

SILVA, E.S.; GAIOSO, A.C.I. Leishmaniose visceral no estado do Pará. **Rev. Para. Med**; 27(2), abr- jun.2013.

SILVA, V.M.A.; De MEDEIROS, R.M.; RIBEIRO, V.H.A.; SANTOS, E.D.; De FARIAS, M.E.A.C. Climatologia da precipitação no município de Teresina, PI, Brasil. **Congresso Técnico Científico de Engenharia e Agronomia – CONTECC**, set, 2015.

SOUSA-GOMES, M.L. et.al. Coinfecção Leishmania – HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 20(4): 519-526, out-dez 2001

SOUZA, G.D. et.al. The first report of the main vector of visceral leishmaniasis in America, *Lutzomia longipalpis* (Lutz & Neiva)(Diptera: Phlebotominae), in the state of the Rio Grande do Sul, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, Rio de Janeiro, v: 104(8): 1181-1182, December 2009

STARK, C.G.; CUNHA, B.A. Leishmaniasis. **Medscape. Diseases/Conditions**, May 05, 2014. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/220298-overview>. Acesso em: 14/10/15.

SUNDAR, S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. **Tropical Medicine and International Health**, v.6 n. 2. Pp: 849-854, 2001.

SUNDAR, S. Indian kala- azar: better tools needed for diagnosis and treatment. **J Postgrad Med** 2003; 49: 29-30.

TER HORST R.; COLLIN, S.M.; RITMEIJER, K.; BOGALE, A.; DAVIDSON, R.N.; Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia: the influence of antiretroviral treatment and other factors on outcome. **Clin Infect Dis** 46: 1702-1709. 2008

UpToDate. Leishmaniasis. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em: 03/02/16

URIAS, E.V.R. et.al. Prevalência de adultos infectados por *Leishmania leishmania* chagasi entre doadores de sangue do Hemocentro Regional de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.12, p. 348-354, 2009.

VIANA, G.M.C. et.al. Relationship between rainfall and temperature: observations on the cases of visceral leishmaniasis in São Luís Island, State of Maranhão, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 44(6): 722-724, nov-dez, 2011.

WERNECK, G.L.; COSTA C.H.N.; WALKER, A.M.; DAVID, J.R.; WAND, M.; MAGUIRE, J.H. The urban spread of visceral leishmaniasis: clues from spatial analysis. **Epidemiology**, 13: 364-7, 2002

WERNECK, G.L.; COSTA, C.H.; WALKER, A.M.; DAVID, J.R.; WAND, M.; MAGUIRE, J.H. Multilevel modelling of the incidence of visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Epidemiol Infect.** 135: 195-201. 2007

WERNECK, G.L. et.al. Avaliação da efetividade das estratégias de controle da leishmaniose visceral na cidade de Teresina, estado do Piauí, Brasil: resultados do inquérito inicial – 2004. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v.17, n.2, pp. 87-96, abr – jun. 2008a.

WERNECK, G.L. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 24 (12): 2937-2940, dez, 2008b.

ANEXO A

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		Nº	
CASO SUSPEITO: Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia. Todo indivíduo proveniente de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		3 Data da Notificação		
	2 Agravado/enferma LEISHMANIOSE VISCERAL		Código (CID10) B 5 5.0		
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade 1 - Menor 2 - Ida 3 - Idm 4 - Idm	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Estado 1 - 1ª Triagem 2 - 2ª Triagem 3 - 3ª Triagem 4 - Estado gestacional (gravidez) 5 - Não se aplica 6 - Ignorado	13 Raza/Cor 1 - Branco 2 - Preto 3 - Amarelo 4 - Indio 5 - Indígena 6 - Ignorado	
	14 Escolaridade 1 - Analfabeto 2 - 1ª e 2ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 3 - 3ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 4 - 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 5 - Ensino fundamental completo (antigo primário ou 1º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo colégio ou 2º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica				
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da Mãe		
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida...)		
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		
	27 CEP		28 CEP		
	29 (DDD) Telefone		30 País (se residente fora do Brasil)		
	31 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado				
Dados Complementares do Caso					
Anexo e Dados Clínicos	32 Data da Investigação		33 Ocupação		
	34 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Emagrecimento <input type="checkbox"/> Aumento do Baço <input type="checkbox"/> Aumento do Fígado <input type="checkbox"/> Frequência <input type="checkbox"/> Tosse e/ou diarreia <input type="checkbox"/> Quadro infeccioso <input type="checkbox"/> Icterícia <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Palidez <input type="checkbox"/> Fenômenos hemorrágicos <input type="checkbox"/> Outros _____				
Dados Laboratoriais e Class. do caso	35 Diagnóstico Parasitológico 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		36 Diagnóstico Imunológico 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		37 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Transferência 9 - Ignorado
	38 Data do Início do Tratamento		39 Droga Inicial Administrada 1 - Antimonial Pentavalente 2 - Antiferidina b 3 - Pentamidina 4 - Antiferidina b lipossomal 5 - Outras 6 - Não Utilizada		
	40 Peso Kg	41 Dose Prescrita em mg/kg/dia 5 ^o 1 - Maior ou igual a 10 e menor que 15 2 - Maior ou igual a 15 e menor que 20 3 - Maior ou igual a 20		42 Nº Total de Ampolas Prescritas Ampolas	
Tratamento	43 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial 1 - Antiferidina b 2 - Antiferidina b lipossomal 3 - Outras 4 - Não se Aplica				

ANEXO B

Termo de Compromisso de Utilização de Dados

Eu, Ângela Valéria Guimarães de Miranda Correia, abaixo assinado, pesquisadora envolvida no projeto de título: PERFIL CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO MUNICÍPIO DE TERESINA, me comprometo a manter a confidencialidade sobre os dados coletados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) da Fundação Municipal de Saúde (FMS) de Teresina, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Res. 466/12 do Ministério da Saúde.

Informo que os dados a serem coletados dizem respeito a descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos da Leishmaniose Visceral no município de Teresina, no estado do Piauí, ocorridos no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2014.

Teresina, 26 de Agosto de 2015

Ângela Valéria Guimarães de Miranda Correia
Ângela Valéria G. De M. Correia
Pesquisadora Responsável
RG: 2.297.129 SSP/PI