

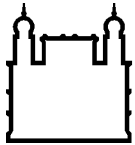
**MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

**MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL**

**ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR AMERICANA NO DEPARTAMENTO DE PANDO,  
REGIÃO FRONTEIRIÇA ENTRE O BRASIL E A BOLÍVIA**

**NADIA RIVAS BELLO**

**RIO DE JANEIRO  
Fevereiro de 2014**



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

**Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical**

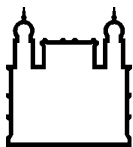
**NADIA RIVAS BELLO**

**ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR AMERICANA NO DEPARTAMENTO DE PANDO,  
REGIÃO FRONTEIRIÇA ENTRE O BRASIL E A BOLÍVIA**

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo  
Cruz como parte dos requisitos para obtenção do  
título de Mestre em Medicina Tropical

**Orientador:** Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa

**RIO DE JANEIRO  
Fevereiro de 2014**



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## **INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

**Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical**

**AUTORA: *NADIA RIVAS BELLO***

### **ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO DEPARTAMENTO DE PANDO, REGIÃO FRONTEIRIÇA ENTRE O BRASIL E A BOLÍVIA**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa**

**Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

#### **EXAMINADORES:**

**Prof. Dr. Reginaldo Peçanha Brazil - Presidente**

**Prof. Dr. Carlos José de Carvalho Moreira**

**Profa. Dra. Daniela de Pita Pereira**

#### **SUPLENTE:**

**Profa. Dra. Marli Maria Lima**

Rio de Janeiro, 27 de fevereiro de 2014

## DEDICATÓRIA

Ao meu Deus vivo pela força, determinação e perseverança que me deu e pelas maravilhosas vivências que me permitiu ter durante estes dois anos de mestrado.

Aos meus amados pais Vito Rivas Vargas e Zulema Bello Monterrey pelo imenso amor, dedicação, apoio e pelo grande exemplo de coragem que sempre refletiram em mim, especialmente por me ensinar que o conhecimento me faz livre, nunca terminarei de agradecer tudo o que fizeram para que estivesse aqui, vocês são e serão sempre minha eterna fonte de inspiração, respeito e admiração, os amo.

## **AGRADECIMENTOS**

Às minhas irmãs Zulema e Eliana, pelo apoio e carinho que demonstraram por mim neste processo de aprendizado, em especial à minha amada irmã Vania, quem sempre me aconselhou e inspirou a continuar lutando para atingir meus sonhos; e aos meus lindos sobrinhos, cada um de vocês é muito especial para mim, sabem quanto os amo.

Ao meu querido Moroni pelo seu imenso apoio e carinho ao longo deste tempo de estudo, por ser tão prestativo e por me demonstrar que as metas podem ser atingidas em pouco tempo, dependendo de nosso esforço e sacrifício.

À Prof. Martha Suárez pelo contato que manteve comigo desde antes da minha chegada ao Brasil, por ser a primeira pessoa em me dar as boas vindas à pós-graduação, pela confiança, carinho e imensa amizade, pela sua simplicidade e ao mesmo tempo pela força que me transmitiu durante este tempo, obrigada.

Um agradecimento especial ao meu querido orientador Prof. Filipe Carvalho pelo grande incentivo em desenvolver este trabalho, pelos seus ensinamentos, pelo tempo e dedicação, pela harmonia com que trabalhamos, pela sua humildade e grande conhecimento e em especial pela amizade que me demonstrou.

Aos meus queridos amigos José Joaquín Carvajal, Vivian Franco, Diego Montenegro e a todos aqueles que colaboraram e me ofereceram seu apoio e amizade sincera quando mais precisava.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela oportunidade que me deu de ascender mais um degrau no conhecimento e capacitação através do auxílio financeiro e por me permitirem ter esta incrível vivência nesta belíssima cidade maravilhosa.

Ao pessoal do SEDES- Pando, Bolívia, pelo acolhimento que me deram na linda cidade de Cobija, pela sua imensa ajuda e amizade durante o tempo que permaneci por lá, por acreditar no meu trabalho, especialmente ao Dr. Javier Noto, pelo seu grande interesse e participação no desenvolvimento deste projeto.

Ao Prof. Reginaldo Brazil pela ajuda e tempo que dedicou na revisão final da tese, por ser além de excelente professor um grande amigo.

## ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	xii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiii
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 Epidemiologia.....	4
1.2 Fatores de Risco.....	11
1.3 Agente Etiológico.....	12
1.4 Vetor.....	13
1.5 Modo de Transmissão.....	15
1.6 Período de incubação.....	16
1.7 Suscetibilidade e imunidade.....	16
1.8 Hospedeiros e reservatórios.....	16
1.9 Imunopatogenia.....	16
1.10 Manifestações clínicas.....	17
1.11 Diagnóstico	
1.11.1 Clínico.....	18
1.11.2 Laboratorial.....	18
1.11.2.1 Exames parasitológicos .....	18
1.11.2.2 Exames imunológicos .....	19
1.11.2.3 Exames moleculares .....	21
1.11.3 Diagnóstico diferencial.....	21
1.12 Tratamento.....	21
1.12.1 Antimoniais pentavalentes.....	21
1.12.2 Anfotericina B.....	23
1.12.3 Anfotericina B lipossomal.....	23
1.12.4 Pentamidinas.....	24
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	25
<b>3. OBJETIVOS</b>	
3.1 Geral.....	26
3.2 Específicos.....	26
<b>4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b> .....	26

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1 Desenhos dos Estudos**

- 5.1.1 Estudo de série de casos para a descrição clínica e epidemiológica de 1.560 casos de LTA.....26
- 5.1.2 Estudo transversal na comunidade Empresiña do município de Filadelfia, no Centro de Cobija e na Villa Busch.....28

## **6. RESULTADOS**

- 6.1 Estudo de série de casos.....35
  - 6.1.1 Características sócio demográficas da amostra.....35
  - 6.1.2 Descrição clínica dos casos estudados.....37
  - 6.1.3 Distribuição espacial e temporal dos casos estudados.....39
  - 6.1.4 Métodos diagnósticos.....42
  - 6.1.5 Tratamento.....42
  - 6.1.6 Evolução.....43
- 6.2 Estudo transversal.....44
  - 6.2.1 Características das vivendas.....45
  - 6.2.2 Hábitos pessoais.....49
  - 6.2.3 Conhecimentos sobre a doença.....50
  - 6.2.4 Conhecimentos sobre o vetor.....52
  - 6.2.5 Conhecimentos sobre os reservatórios.....53

## **7. DISCUSSÃO.....55**

## **8. CONCLUSÕES.....68**

## **9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....69**

## **10. APÊNDICE OU ANEXOS.....78**

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACL	American Cutaneous Leishmaniasis (Leishmaniose Tegumentar Americana)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Adenosine Triphosphate (Trifosfato de Adenosina)
AVAI	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Ensaio Imuno Enzimático)
GTP	Guanosine Triphosphate (Trifosfato de Guanosina)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IFI	Imunofluorescência Indireta
INE	Instituto Nacional de Estatística
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LCL	Leishmaniose Cutânea Localizada
LCM	Leishmaniose Cutâneo Mucosa
LIT	Liver Infusion Triptose (Infusão Triptosa de Fígado)
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LV	Leishmaniose Visceral
NNN	Neal, Novy e Nicolle
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONG's	Organizações Não-Governamentais
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
SEDES	Serviço Departamental de Saúde
SFM	Sistema Fagocítico Mononuclear
SNIS	Sistema Nacional de Informação em Saúde



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa político da tríplice fronteira Brasil- Bolívia- Peru (Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2002).....	3
Figura 2. Distribuição Geográfica da leishmaniose cutânea e cutâneo mucosa no Novo Mundo (Fonte: Data source & Map production: OMS, Outubro 2010).....	5
Figura 3. Estratificação dos casos de leishmaniose tegumentar americana por município (Fonte: Programa Nacional de Leishmaniose, 2007).....	7
Figura 4. Morbilidade por leishmaniose: Taxa por 100.000 habitantes (Fonte: Atlas de Salud del Departamento de Pando 2005).....	10
Figura 5. Curva de incidência de leishmaniose no Departamento de Pando, 1996- 2008 .....	11
Figura 6. Divisão dos municipios do Departamento de Pando por Redes de Saúde.....	27
Figura 7. Departamento de Pando.....	29
Figura 8. Mapa da fronteira Bolívia- Brasil, fazendo ênfase no município de Cobija.....	29
Figuras 9,10. Vista panorâmica do município de Filadelfia e da comunidade Empresiña .....	30
Figura 11. Estrada que chega ao município de Filadelfia.....	30
Figura 12. Centro de Saúde de Filadelfia.....	31
Figuras 13,14. Vivendas características da comunidade Empresiña.....	32
Figura 15,16. Presença de animais e seus refúgios no peridomicílio.....	32
Figura 17. Distribuição de províncias, municípios e principais localidades (Fonte: Atlas de Salud del departamento de Pando 2005).....	33
Figura 18. Casos de leishmaniose tegumentar americana por sexo em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia).....	35
Figura 19. Distribuição de casos de leishmaniose tegumentar americana no sexo masculino por ocupação, em 525 casos de 2008 a 2012 (dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia).....	36

Figura 21. Distribuição de tipo de lesão de leishmaniose tegumentar americana por idade em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia).....	37
Figura 22. Formas clínicas de leishmaniose tegumentar americana em 525 casos de 2008 a 2012 (dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia).....	38
Figura 23. Distribuição dos casos clínicos de leishmaniose cutânea localizada por local anatômico de lesão em 525 casos de 2008 a 2012 (dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia).....	38
Figura 24. Distribuição dos casos clínicos de leishmaniose mucosa por local anatômico de lesão em 525 casos de 2008 a 2012 (dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia).....	39
Figura 25. Número de casos de leishmaniose tegumentar americana por rede de saúde, em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia).....	39
Figura 26. Rede I: Distribuição do número de casos de leishmaniose tegumentar americana por município por ano em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia).....	40
Figura 27. Rede II: Distribuição de casos de LTA por município por ano, em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia).....	41
Figura 28. Rede III: Distribuição de casos de LTA por município por ano, em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia).....	41
Figura 29. Tipo de diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana em 525 casos de 2008 a 2012 (dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia).....	42
Figura 30. Tipo de tratamento da leishmaniose tegumentar americana em 525 casos de 2008 a 2012 (dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia).....	43
Figura 31. Condição de egresso dos 1560 pacientes com leishmaniose tegumentar americana em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia).....	44
Figura 32. Inquérito domiciliar na comunidade Empresiña do município de Filadelfia, no centro de Cobija e na Villa Busch.....	44

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número de casos de leishmaniose cutânea localizada reportados na Bolívia entre 1983- 2006.....	6
Tabela 2. Municípios com alta transmissão: Taxa de 3,0 a 10,5 por 1.000 habitantes calculada com a população total de cada município (Fonte: Programa Nacional de Leishmaniasis).....	8
Tabela 3. Principais espécies de <i>Leishmania</i> dermatrópicas do Novo Mundo.....	13
Tabela 4. Espécies de <i>Lutzomyias</i> envolvidas na transmissão da leishmaniose.....	15
Tabela 5. Esquema terapêutico do antimoniato de N-metilglucamina para as diversas formas clínicas de leishmaniose tegumentar americana (Fonte: OMS, Ministério de Saúde).....	23
Tabela 6. Províncias, municípios e principais localidades (Fonte: Atlas de Salud del departamento de Pando 2005).....	33
Tabela 7. Características das famílias da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch.....	45
Tabela 8. Características das vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch.....	46
Tabela 9. Características do tipo de abastecimento de água nas vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch.....	47
Tabela 10. Características do controle de lixo e uso de energia elétrica nas vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch.....	48
Tabela 11. Hábitos pessoais e tipo de proteção contra os vetores da leishmaniose tegumentar americana nas vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch.....	49
Tabela 12. Conhecimentos sobre a leishmaniose tegumentar americana nas vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch.....	51
Tabela 13. Conhecimentos sobre o vetor da leishmaniose tegumentar americana nas vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch.....	52
Tabela 14. Conhecimentos sobre os reservatórios da leishmaniose tegumentar americana nas vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch.....	54

## RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma dermatozoonose de notificação compulsória considerada endêmica em grande parte da Bolívia. Este estudo teve como objetivos descrever aspectos clínicos e epidemiológicos da doença em uma região da fronteira Bolívia-Brasil e propor hipóteses sobre a existência de determinantes socioeconômicos e ambientais que contribuam para a endemicidade da LTA no Departamento de Pando, Bolívia entre os anos de 2008 a 2012. Para tanto, foram aplicados dois desenhos de estudo: i) um estudo de série de casos para o qual foi feita a coleta de informação dos registros médicos de pacientes com LTA entre os anos 2008 a 2012 (n=525) dos centros de saúde dos municípios de Cobija e Filadelfia; estas informações foram adicionadas à base de dados existentes sobre os casos positivos de LTA em todos os municípios do departamento de Pando (n=1.560) segundo dados do SEDES (Serviço Departamental de Saúde) Pando e ii) um estudo transversal realizado em três locais: na comunidade Empresiña do município de Filadelfia, no centro de Cobija e no bairro Villa Busch, pertencente ao município de Cobija. No estudo de série de casos com os dados do SEDES, observou-se que dos 1.560 casos de LTA registrados entre 2008 e 2012, a maior parte era do sexo masculino (73,8%), 16,2% ocorreram em crianças com idade até 12 anos, 74% em jovens de 13 a 43 anos e 26% em pessoas com mais de 30 anos, sendo a média de idade  $24,2 \pm 13,4$  anos. A lesão única cutânea ulcerada foi a forma clínica mais comum, localizada principalmente em áreas expostas. A proporção de pacientes com a forma mucosa da doença foi 5,6%. A média de idade dos pacientes acometidos da forma mucosa ( $26,9 \pm 14,4$  anos) foi ligeiramente superior àquela observada nos pacientes com a forma cutânea ( $24 \pm 13,4$  anos) ( $p=0,047$ ). As profissões mais frequentemente identificadas entre os pacientes foram agricultor (13%) e estudante (30%). De 100% dos casos (n=1.560), observou-se que 45% (n=706) pacientes atingiram a cura completa da lesão e 3% dos pacientes (n=49) abandonaram o tratamento. No estudo transversal, comparando-se os três locais de estudo, foi possível observar que a comunidade Empresiña possuía habitações mais precárias do que no centro de Cobija e na Villa Busch, estas moradias por serem mais próximas à mata e pelo material utilizado na estrutura da vivenda (madeira em 78%) tinham maior facilidade de ingresso do vetor, 50% das famílias desta comunidade ia para a mata diariamente e, destes moradores, somente o 44% tinham conhecimento básico da doença. Em conclusão, a LTA continua sendo uma doença endêmica e negligenciada na região, relacionada às atividades profissionais, com ênfase para a agricultura, sendo alta a proporção de pacientes que não conclui o tratamento, possivelmente por dificuldade de acesso ao serviço de saúde. A proporção de casos com comprometimento mucoso é alta e relacionada às dificuldades na chegada do fármaco para realizar o tratamento.

## ABSTRACT

American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) is a notifiable dermatozoonosis considered endemic in a great part of Bolivia. This study aimed to describe the clinical and epidemiological aspects of the disease in a Bolivia-Brazil border region and propose hypotheses about socioeconomic and environmental determinants contributing to the endemicity of ACL in the Department of Pando, Bolivia, from 2008 to 2012. To do so, two study designs were performed: i) a case series through information from medical records of patients with ACL from 2008 to 2012 ( $n = 525$ ) obtained in health centers of Cobija and Philadelphia municipalities; this information was added to the existing database of the positive cases of ACL in all municipalities of the Department of Pando ( $n = 1.560$ ) according to the SEDES (Serviço Departamental de Saúde) of Pando and ii) a cross-sectional survey in three localities: Empresiña community of Philadelphia municipality, the center of Cobija and Villa Busch neighborhood of Cobija municipality. In the case series, it was observed that, from the 1.560 ACL cases registered from 2008 to 2012, most of them were male (73,8%), 16,2% occurred in children aged 12 years, 74% in young people of 13 to 43 years old and 26.2% in people over 30 years old, with an average age of  $24,2 \pm 13,4$  years. The unique ulcerated cutaneous lesion was the most common clinical form, located mainly in exposed areas. The proportion of patients with a mucosal form of the disease was 5.6%, the average age of the patients with mucosal lesions ( $26,9 \pm 14,4$  years) was slightly higher than observed in patients with the cutaneous form ( $24 \pm 13, 4$  years) ( $p = 0,047$ ). The most frequently occupations identified among patients were farmers (13%) and students (30%). Among 100% of the cases ( $n=1.560$ ), it was observed that 45% of patients ( $n=706$ ) achieved complete healing of lesions and 3% of the patients ( $n=49$ ) abandoned the treatment. In the cross-sectional study it was observed that Empresiña community was poorer than the center of Cobija and Villa Busch. Empresiña was closer to the forest and the material used in the structure of the houses (wood in 78%) made them more vulnerable to vectors, 50% of families in this community went to the forest every day, and, among them, only 44% had basic knowledge of the disease. In conclusion, ACL remains an endemic, neglected and poverty related disease in the region, associated to professional activities, with emphasis on agriculture, with a high proportion of patients that do not complete treatment, possibly due to poor access to health services. The proportion of cases with mucosal involvement is high and is possibly related to difficulties in access to the treatment.



## 1. INTRODUÇÃO

As leishmanioses têm amplo espectro clínico e epidemiológico. A LTA é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por protozoários do gênero *Leishmania*, de transmissão vetorial, que acomete pele e mucosas. É primariamente uma infecção zoonótica que afeta outros animais que não o homem, o qual pode estar envolvido secundariamente (World Health Organization, 2013).

A leishmaniose é uma doença relacionada à pobreza, à desnutrição, ao analfabetismo, à discriminação de gênero, à fraqueza do sistema imunológico e à falta de recursos (Leishmaniasis Burden of Disease, 2012), sujeita às modificações nos ecossistemas, sobretudo aquelas que envolvem o desflorestamento para assentamentos populacionais, a migração de pessoas para áreas endêmicas, a abertura de estradas, os projetos de irrigação, a construção de usinas hidroelétricas, a urbanização desmedida (mal planejada) e as condições precárias de habitação, entre outros (Guimarães *et al.*, 2006).

As leishmanioses são endêmicas em mais de 60 países no mundo, incluindo o sul de Europa, África do Norte, Meio Este, América central e do sul e a Índia. A leishmaniose não é endêmica no Sudeste de Ásia e Austrália. A carga da doença (90% dos casos) está em Afeganistão, Paquistão, Síria, Arábia Saudita, Algeria, Irão, Brasil e Peru no caso da LCL, e na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil no caso da leishmaniose visceral (LV) (Tonio *et al.*, 2006).

No Brasil, de 2001 até 2010, foram reportados 134.286 casos oficiais de LTA com 21.981 casos no 2010 e 8.911 casos nos estados da Amazônia brasileira (SINAN, SVS, MS 2011).

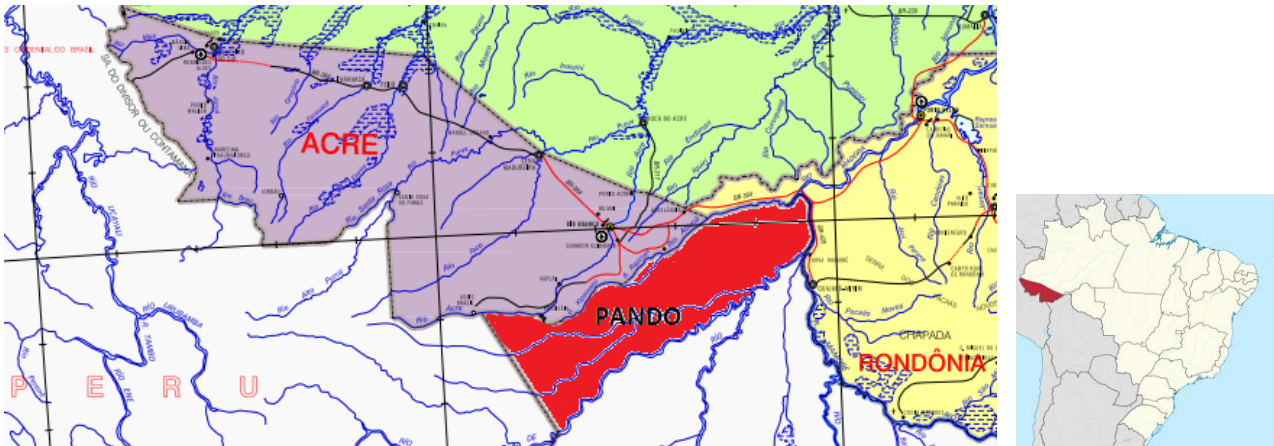
O Vale do Acre, com população estimada em 488.751 habitantes (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2006), é composto pelas microrregiões de Sena

Madureira, Rio Branco e Brasiléia. A primeira é formada pelos municípios de Sena Madureira, Santa Rosa do Purus e Manoel Urbano. A segunda pelos municípios de Rio Branco (capital do estado), Acrelândia, Bujari, Capixaba, Plácido de Castro, Porto Acre e Senador Guiomard. A última pelos municípios de Brasiléia, Assis Brasil, Epitaciolândia e Xapuri (Santos *et al.*, 2009).

Foram notificados 8.516 casos de LTA no estado do Acre no período de 2001 a 2006. Desse total, 7.746 (91%) correspondem aos casos novos, 650 (7,6%) equivalem às recidivas e 120 (1,4%) os ignorados. A microrregião de Brasiléia continua sendo a maior contribuinte do Vale do Acre para a elevada prevalência, sobretudo no segundo período (443,3/10 mil habitantes para o primeiro período e 231,8/10 mil habitantes para o segundo) (Santos *et al.*, 2009).

O conhecimento sobre a distribuição geográfica de cada espécie que causa a LTA é escasso para algumas regiões, como o estado do Acre e o oeste da Amazônia brasileira, onde a doença é endêmica (Tojal *et al.*, 2006; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2006), **Figura 1**. A região amazônica tem uma grande diversidade de vetores e reservatórios, que poderia favorecer a circulação de várias espécies de *Leishmania* (Grimaldi *et al.*, 1989; Lainson *et al.*, 1994).





**Figura 1. Mapa político da tríplice fronteira Brasil- Bolívia- Peru**  
(Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2006)

A LTA é endêmica nas áreas rurais da Bolívia, onde tem sido documentada desde os tempos pré-colombianos e representa um grave problema de saúde (Torres *et al.*, 1989; Altamirano- Enciso *et al.*, 2003). Na Bolívia, a leishmaniose foi descrita pela primeira vez no ano de 1876 (Garrett, 1983). Posteriormente foram descritas as regiões endêmicas por Nazario Pardo Valle em “Situação Epidemiológica das Leishmanioses no Território Boliviano, Revista do Instituto Médico de Sucre, 1906”, onde reporta, como endêmicos para leishmaniose, os territórios habitados nas margens dos rios em cinco departamentos do país (La Paz, Beni, Pando, Santa Cruz y Cochabamba); o mesmo desenho de estudo é realizado 20 anos depois por Juan Manuel Balcazar, Epidemiologia Boliviana (Anuario del Programa Nacional de Leishmaniasis, Bolivia, 2006), identificando resultados semelhantes.

Na América Latina, a Bolívia tem a maior incidência de LTA, chegando a 33 casos por 100.000 habitantes, como foi informado no ano 2006 (Davies *et al.*, 2000; Garcia *et al.*, 2009; Instituto Nacional de Estadística Bolivia, 2012). Os principais agentes etiológicos da LTA na Bolívia são *Leishmania (Viannia) braziliensis* (85% dos

casos) e *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, embora também se tenha confirmado a presença de *Leishmania (V.) lainsoni*. Estas espécies têm sido isoladas a partir de material clínico obtido de pacientes (Le Pont & Desjeux, 1985; Le Pont & Desjeux, 1986; Espejo *et al.*, 1989; Martinez *et al.*, 2001; Bastrenta *et al.*, 2002).

Na Bolívia, onde alta proporção dos casos (até 20%) apresenta lesões mucosas, a LTA está presente na maioria das áreas tropicais baixas, incluindo o vale de Los Yungas na região subandina do departamento de La Paz (Martinez *et al.*, 1998; Tedesqui *et al.*, 2012). Atualmente, sete dos nove departamentos administrativos do país são endêmicos. Além disso, a doença tem se expandido nas áreas rurais da Bolívia (David *et al.*, 1993; Dedet *et al.*, 1995; Rojas *et al.*, 2009).

Embora o perfil de transmissão da LTA na Bolívia tradicionalmente seja associado aos ciclos silvestres ou às regiões adjacentes às florestas (no contexto da expansão agrícola), tem se sugerido que, em algumas regiões, o perfil de transmissão possa estar mudando para o ambiente doméstico (Le Pont *et al.*, 1989; Kawa & Sabroza, 2002). A presença de *Lu. nuneztovari anglesi* no ambiente doméstico e no peridomicílio em Cajuata, aponta a possibilidade da transmissão doméstica de *L. (L.) amazonensis* e *(L.) braziliensis* nestas regiões (Dimier-David *et al.*, 1993; Torrez *et al.*, 1998; Martinez *et al.*, 1999; Amato *et al.*, 2008; Instituto Nacional de Estadística Bolivia, 2002).

### **1.1 Epidemiologia**

As leishmanioses são endêmicas em 98 países (Altamirano-Enciso *et al.*, 2003). **Figura 2.** Aproximadamente 90% dos casos de LCM, em nível mundial se encontram na Bolívia, Brasil e Peru (Leishmaniasis Burden of Disease, 2012), e 90% dos registros de leishmaniose visceral estão concentrados no Brasil, Etiópia, Índia, Nepal e Sudão. Para a leishmaniose cutânea, o Brasil, a Colômbia, o Peru, a Bolívia e a Nicarágua estão entre os 12 países do mundo com 90% dos casos. Nestas regiões existem casos

registrados desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção do Chile e do Uruguai. Anualmente, nas Américas, se registram aproximadamente 64.000 casos, sendo cerca de 60.000 das formas tegumentares e 4.000 de leishmaniose visceral (Altamirano- Enciso *et al.*, 2003).

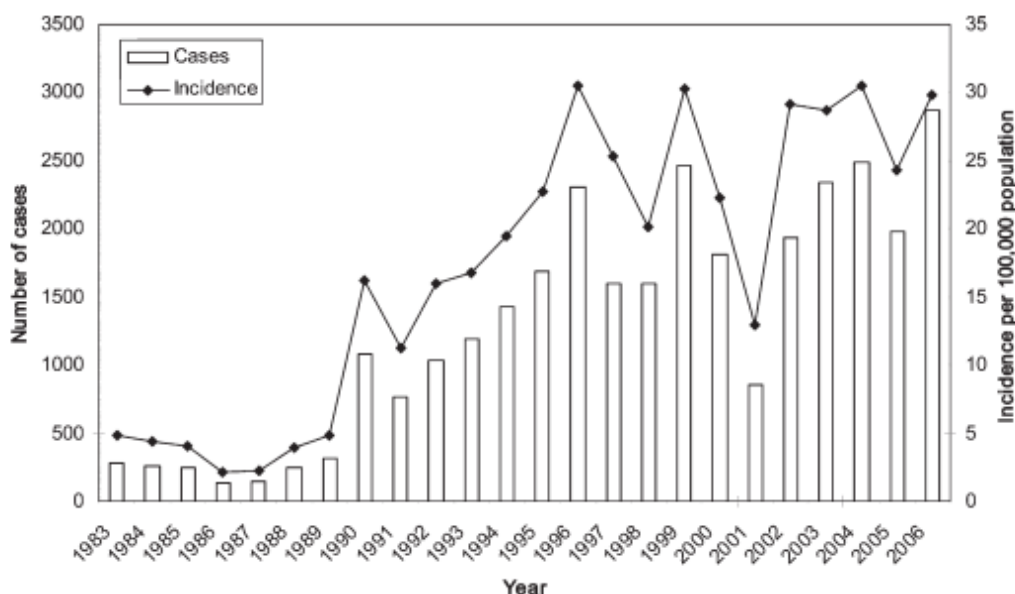


**Figura 2. Distribuição Geográfica da leishmaniose cutânea e cutânea mucosa no Novo Mundo**  
(Fonte: Data source & Map production: OMS, Outubro 2010)

A população boliviana, de aproximadamente 10.822.546 habitantes (Instituto Nacional de Estatística, Bolívia 2012), está distribuída de forma irregular em um território ecológica e geograficamente muito diverso (1.098.581 Km<sup>2</sup>). A área de risco para a transmissão da leishmaniose representa mais de 70% do território.

O incremento do número de casos que se observa a partir do ano 1983 está associado a importantes movimentos populacionais de colonização em novas regiões, onde se desenvolvem projetos de agricultura. A partir de 1990, os casos notificados anualmente superam ao milhar de pessoas e no ano de 1998 se certifica a ocorrência de casos no departamento de Tarija, incrementando-se mais um departamento como área endêmica na Bolívia sendo, portanto, sete (dos nove departamentos da Bolívia, exceção de Oruro e Potosí) os departamentos que registram casos de LTA. No ano de 2004, o número de casos notificados chegou a quase 2.800; contudo, deve se ter em conta os sub-registros e o fato de que a detecção de casos é passiva em muitas regiões (Programa Nacional de Leishmaniasis, Bolivia, 2012) **Tabela 1.**

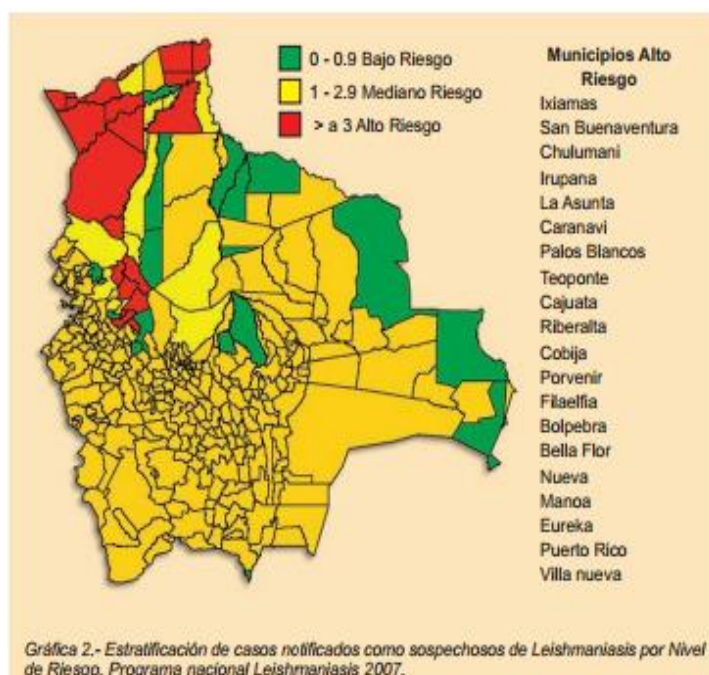
**Tabela 1. Numero de casos e incidência de leishmaniose cutânea localizada reportados na Bolívia entre 1983- 2006**



Nos período de 1983 a 2006, foram registrados 31.095 casos autóctones de LCL e 4.619 casos de LCM. Durante o mesmo período, a incidência de LCL aumentou de 2,1 casos por 100.000 habitantes para 32,7 por 100.000 no ano de 2006. Neste período foram registrados ainda menos de 10 casos de leishmaniose visceral (LV) e quatro casos

de leishmaniose cutânea difusa (LCD) (Garcia *et al.*, 2009). No ano de 2006, o SNIS (Sistema Nacional de Informação em Saúde) reportou 3.152 casos suspeitos de leishmaniose em 80 municípios (um quarto do total dos municípios) dos quais, em pelo menos em 50, tem se evidenciado a presença de casos autóctones (16% do total dos municípios). Tomando-se em conta a incidência da leishmaniose em suas diferentes formas por 1.000 habitantes, por município, se reportaram (**Figura 3**):

- 20 municípios com alta transmissão (taxa de 3,0- 10,5 x 1.000 hab.)
- 12 municípios com média transmissão (taxa de 1,0- 2,0 x 1.000 hab.)
- 18 municípios com baixa transmissão (taxa de 0- 0,9 x 1.000 hab.)



**Figura 3. Estratificação dos casos de leishmaniose tegumentar americana por município**  
(Fonte: Programa Nacional de Leishmaniose, 2007)

Os municípios que reportaram o maior número de casos no ano 2006 foram: Riberalta, com 368 casos, Caranavi, com 274 casos, Palos Blancos, com 243 casos, La Asunta, com 163 casos, Chulumani, com 113 casos e Cobija, com 130 casos (**Tabela 2**).

**Tabela 2. Municípios com alta transmissão: Taxa de 3,0 a 10,5 por 1.000 habitantes calculada com a população total de cada município (Fonte: Programa Nacional de Leishmaniasis, 2007)**

Municípios	Departamentos	Nro de casos	Taxa por 1000 hab.
Filadelfia	Pando	82	20,5
Porvenir	Pando	58	13,3
Palos Blancos	La Paz	243	12,5
Bolpebra	Pando	16	12
Bella Flor	Pando	23	10,1
San Buenaventura	La Paz	72	9,8
Nueva Esperanza	Pando	10	9,8
Santos Mercado	Pando	7	8,38
Ixiamas	La Paz	59	8,2
Puerto Rico	Pando	38	8,2
Chulumani	La Paz	113	7,7
La Asunta	La Paz	163	7,3
Villa Nueva	Pando	8	6,6
Cajuata	La Paz	41	5,5
Caranavi	La Paz	274	4,8
Teoponte	La Paz	34	4,6
Riberalta	Beni	368	4,0
Cobija	Pando	130	3,8
Irupana	La Paz	38	3,4
Sena	Pando	8	3,2

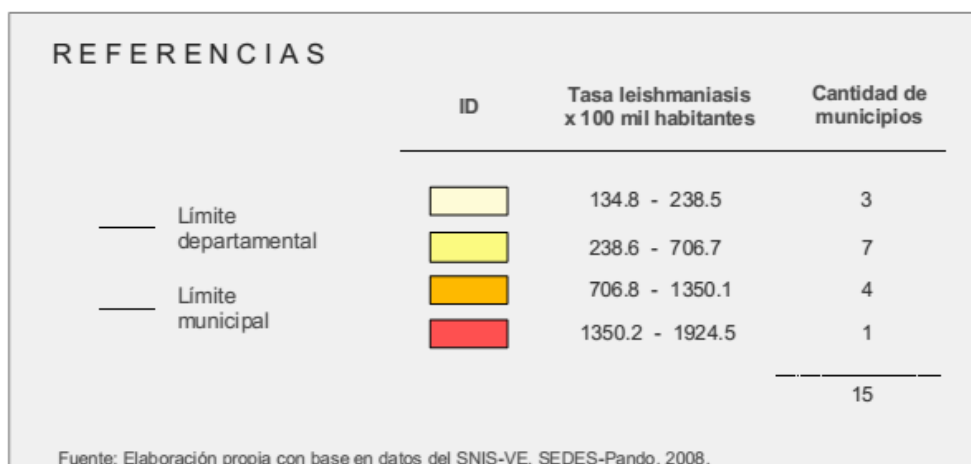
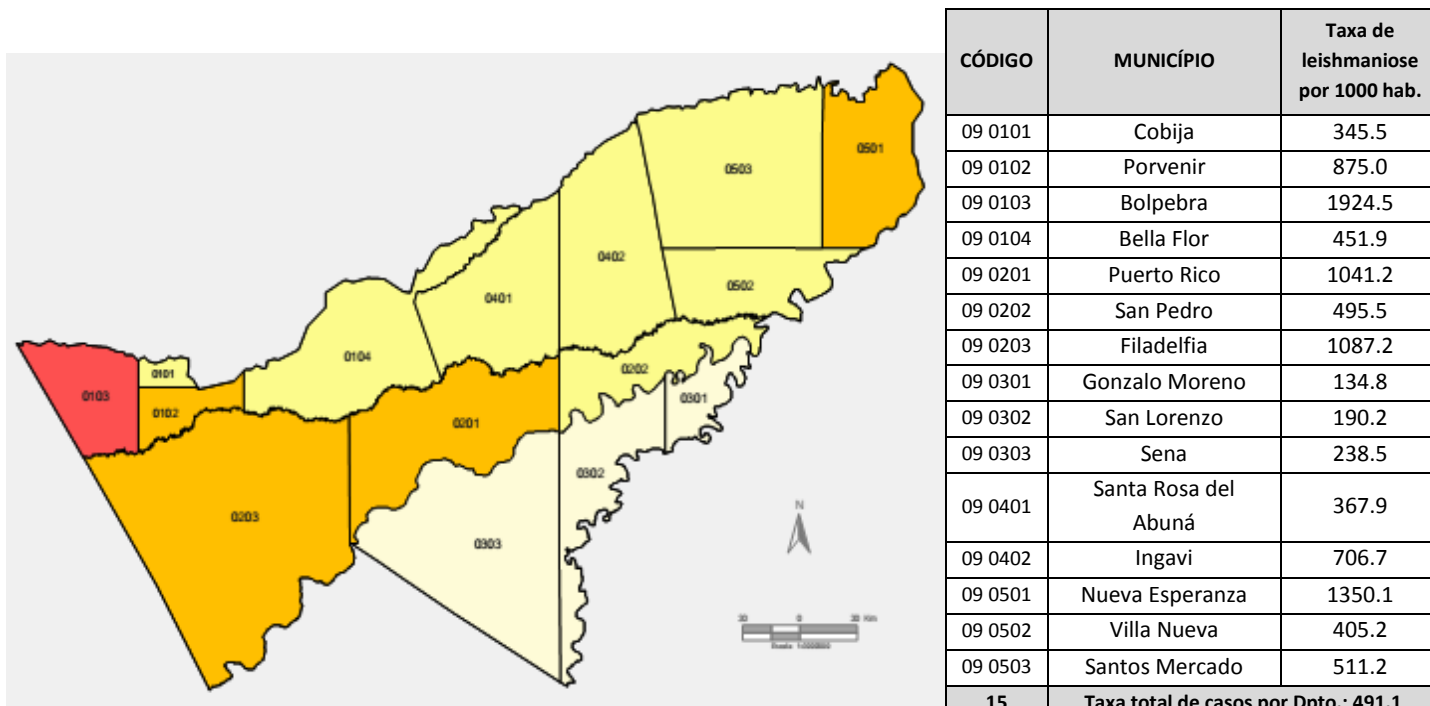
O departamento de La Paz é o que notifica aproximadamente a metade dos casos ao nível nacional. No ano de 2006 houve 1.502 casos (48% do total de casos) em La Paz, que foi seguido pelo departamento de Beni, com 889 casos (28%) e Pando, com 416 casos (13%). Analisando os departamentos aos quais pertencem os municípios com maiores incidências da doença, existe um predomínio em Pando, com 10 municípios, em La Paz com nove municípios, e em Beni com um município.

Em um estudo realizado na província Sud Yungas do departamento de La Paz, observou-se que uma grande proporção da população vive na região a menos de oito anos e que muitos desses novos moradores têm emigrado das regiões Altiplânicas. Além disso, a maioria destas famílias estava envolvida em atividades agrícolas. Estes dados

apoiam a hipótese de que as altas taxas de incidência de LTA nos Yungas poderiam estar relacionados com a expansão das fazendas nas áreas rurais. Esta expansão é muitas vezes acompanhada por desmatamento e / ou a transferência das atividades de trabalho para a floresta vizinha. Ambas as atividades invadem os locais de circulação natural da *Leishmania*. Os municípios envolvidos no estudo realizado nos Yungas são zonas recém-colonizadas que recebem populações das montanhas andinas economicamente empobrecidas (Altiplano), em busca de melhores condições de vida através da agricultura. Isto é ilustrado pelo crescimento significativo da população que foi observado em La Asunta (81,9%), Palos Blancos (34,8%), Chulumani (23,6%), e Caranavi (24,1%) entre 1992 e 2006, de acordo com a estimativa fornecida pelo Instituto Nacional de Estatística da Bolívia (Tedesqui *et al.*, 2012).

Embora na Bolívia existam regiões isoladas e de muito difícil acesso, como é o caso dos Yungas, estas representam áreas de grande importância econômica, devido ao fato de que, no início de século 20 foram definidas como as principais produtoras de frutas cítricas, cana-de-açúcar, café, borracha e, especialmente, da folha de coca (*Erythroxylon coca*). A região atrai assim muitas famílias emigrantes do Altiplano, considerada uma região economicamente pobre por não possuir recursos suficientes e não oferecer fontes de trabalho estáveis que possam manter as famílias com um nível de vida aceitável (Tedesqui *et al.*, 2012).

Considerando o Departamento de Pando, no ano 2008, os municípios com as taxas mais altas de incidência de LTA por 100.000 habitantes foram: Nueva Esperanza, Bolpebra, Filadelfia e Puerto Rico (**Figura 4**).

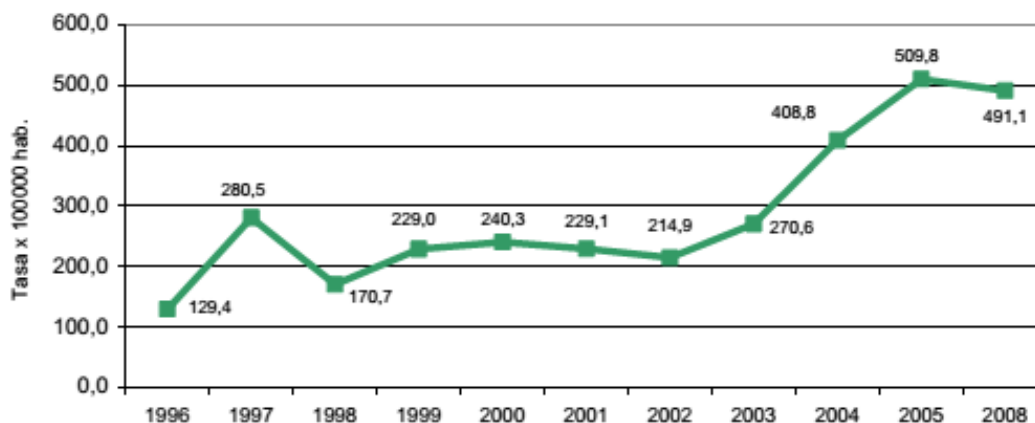


**Figura 4. Morbilidad por leishmaniose: Taxa por 100.000 habitantes (Fonte: Atlas de Salud del Departamento de Pando 2008)**

A LTA é endêmica no departamento de Pando, que registra anualmente mais de 100 pacientes, embora, nos últimos dois anos tenha se registrado mais de 250 casos. Em 2008, a incidência foi de 491,1/100 mil habitantes) (Figura 5).



*Incidencia de Leishmaniasis.*  
*Departamento de Pando, 1996-2005, 2008*



**Figura 5. Curva de incidência de leishmaniose no Departamento de Pando, 1996 a 2008**

A curva de incidência da doença demonstra maior frequência nos municípios de Bolpebra, Nueva Esperanza, Filadelfia, Puerto Rico, Porvenir, e Cobija (Atlas de Salud del Departamento de Pando, Bolívia, 2008). Nos últimos anos o departamento de Pando tem tido um aumento considerável no número de casos de LTA, inclusive em alguns municípios nos quais não se reportavam casos inicialmente. É o caso do município de Filadelfia que, no ano 2009, teve 79 casos com diagnóstico positivo, distribuídos por todos os centros de saúde (Filadelfia, Empresiña, Buyuyo, Soberanía e Chivé). Atualmente, a doença continua em expansão em Pando, com casos não reportados oficialmente devido à subnotificação, apontando para uma alta dispersão do agente etiológico nestas regiões (Servicio Departamental de Salud, Pando, Bolívia, 2009).

### **1.2 Fatores de risco**

A presença da LTA na Bolívia está diretamente relacionada à pobreza, assim como ao incremento no número de lares com ausência de serviços básicos (saneamento ambiental, viviendas precárias, inadecuado destino de excretas e lixo). A maioria das pessoas que têm leishmaniose mora nas áreas rurais, que possuem condições

econômicas deficientes, em locais geograficamente isolados (Ministerio de Salud y Deportes, Bolivia, 2012).

Tradicionalmente, as leishmanioses foram consideradas doenças silvestres, com dados que mostram que tanto a LCL quanto a LCM, na Bolívia, estão associadas ao sexo, à idade, à moradia na ou perto da floresta, ou à busca de trabalho em áreas florestais. (Desjeux *et al.*, 1987; Rojas *et al.*, 2009; Flores *et al.*, 2003; Le Pont *et al.*, 1989; Bermudez *et al.*, 1993; Alcântara *et al.*, 2002). Embora isto ainda se mantenha verdade para a maior parte do território boliviano, nos últimos anos houve um aumento nos casos de LCL em crianças, possivelmente associados à transmissão no ambiente urbano, e não em áreas de floresta. Para uma melhor vigilância epidemiológica das leishmanioses na Bolívia, estudos multidisciplinares terão de investigar essas tendências, estudando o grau de transmissão peridomiciliar e determinando os fatores de risco para a infecção e a doença. (Garcia *et al.*, 2009).

### **1.3 Agente etiológico**

O agente etiológico da LTA é um protozoário pertencente ao filo Sarcomastigophora, subfilo Mastigophora, ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae e gênero *Leishmania* (Lainson & Shaw, 1972; Lainson & Shaw, 1992). No novo mundo, são atualmente reconhecidas 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana (**Tabela 3**) e oito espécies descritas somente em animais. Estão descritas 29 espécies de *Leishmania*, das quais 21 foram isoladas em humanos e são as responsáveis pelas diferentes manifestações clínicas (Fleta *et al.*, 2001; Le Pont *et al.*, 1988).

**Tabela 3. Principais espécies de *Leishmania* dermatrópicas do Novo Mundo  
(Lainson & Shaw, 1972)**

<b>Subgênero Viannia</b>	<b>Apresentação clínica no homem</b>
<i>Leishmania (V.) braziliensis</i>	Lesões cutâneas e mucosas
<i>Leishmania (V.) peruviana</i>	Predominantemente lesões cutâneas
<i>Leishmania (V.) guyanensis</i>	Predominantemente lesões cutâneas
<i>Leishmania (V.) panamensis</i>	Predominantemente lesões cutâneas
<i>Leishmania (V.) lainsoni</i>	Lesões cutâneas, mais raramente no homem.
<i>Leishmania (V.) shawi</i>	Lesões cutâneas, mais raramente no homem.
<i>Leishmania (V.) naiffi</i>	Lesões cutâneas, mais raramente no homem.
<b>Subgênero Leishmania</b>	<b>Apresentação clínica no homem</b>
<i>Leishmania (L.) mexicana</i>	Lesões cutâneas (eventualmente lesões cutâneas difusas).
<i>Leishmania (L.) amazonensis</i>	Lesões cutâneas (eventualmente cutâneas difusas).
<i>Leishmania (L.) venezuelensis</i>	Lesões cutâneas
<i>Leishmania (L.) pifanoi</i>	Lesões cutâneas (eventualmente cutâneas difusas)

Nas investigações feitas na Bolívia, foram identificadas em circulação as seguintes espécies (Lainson & Shaw, 1972): *Leishmania (Leishmania) infantum*, *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) lainsoni*.

#### **1.4 Vetor**

Os vetores da LTA são insetos denominados flebotomíneos, pertencentes à ordem *Diptera*, família *Psychodidae*, sub-família *Phlebotominae*, gênero *Lutzomyia*,

conhecidos popularmente, dependendo da localização geográfica, como “*ch’ampara*” ou “*quechicho*” nos Yungas de La Paz, “*roco roco*” em Alto Beni, “*ya te vi*” em Beni e “*plumilla*” em Tarija.

São insetos pequenos, medindo de 2 a 3 mm de comprimento, com o corpo e as asas cobertas de cerdas e tronco giboso. Pratica voos curtos e baixos com raio de ação não superior aos 200 m.

A distribuição das leishmanioses está relacionada com a distribuição das espécies de flebotomíneos. De acordo com a identificação computadorizada de flebotomíneos do Banco de Dados das Américas, 82 espécies de *Lutzomyia* estão presentes na Bolívia. Outras 35 espécies foram registradas no país (Le Pont *et al.*, 2004) incrementando-se a 117 espécies de flebotomíneos achadas na Bolívia, distribuídas em duas tribos: *Hertigiini*, Abonnenc e Leger, 1976 e *Phlebotomini* Rondani, 1849 (Brazil *et al.*, 2010).

Destas espécies, apenas sete têm sido conclusivamente incriminadas como vetores da *Leishmania* (**Tabela 4**), baseando-se: 1) na presença das espécies no local onde a doença foi descrita em seres humanos; 2) no comportamento antropofílico da espécie; 3) na identificação de promastigotas de *Leishmania* no intestino médio de flebotomíneos, seja por microscopia ou pelo método de reação em cadeia da polimerase (PCR) e 4) no isolamento das mesmas espécies de *Leishmania* e / ou estirpes circulantes em seres humanos e flebotomíneos (Garcia *et al.*, 2009).

**Tabela 4: Espécies de *Lutzomyias* envolvidas na transmissão da leishmaniose na Bolívia**

VETOR	PARASITA
<i>Lu. carrerai</i>	<i>L. (V.) braziliensis</i>
<i>Lu. llanosmartinsi</i>	
<i>Lu. yucumensi</i>	
<i>Lu. nuneztovari anglesi</i>	<i>L. (V.) braziliensis</i>
	<i>L. (L.) amazonensis</i>
	<i>L. (V.) lainsoni</i>
<i>Lu. shawi</i>	<i>L. (V.) braziliensis</i>
	<i>L. (V.) guyanensis</i>
<i>Lu. longipalpis</i>	<i>L. (L.) infantum</i>

Várias outras espécies de flebotomíneos são possíveis vetores com base na sua presença nos focos de doença e no seu marcado comportamento antropofílico, estas incluem *Lu. ayrozai*, *Lu. flaviscutellata* e *Lu. neivai* (Le Pont & Desjeux, 1986; Marcondes *et al.*, 1998; Bermudez *et al.*, 1993).

### 1.5 Modo de transmissão

A doença é transmitida pela picada de fêmeas infectadas. Não existe transmissão de pessoa a pessoa. São reconhecidos três padrões epidemiológicos de transmissão (Fleta *et al.*, 2001):

**1.5.1 Padrão silvestre**, caracterizado pela transmissão na área de vegetação primária, representando classicamente uma zoonose de animais silvestres, que pode afetar ao humano quando ele entra em contato com os focos zoonóticos.

**1.5.2 Padrão ocupacional**, no qual a transmissão está associada à exploração da floresta e à retirada da mata para a construção de estradas, extração de madeira, agricultura e desenvolvimento de ecoturismo.

**1.5.3 Padrão de regiões de colonização antiga**, relacionado ao processo migratório, à ocupação e aglomerados semiurbanizados das periferias dos centros

urbanos, não associado à retirada de matas. Neste padrão, cães, equinos e roedores parecem ter um papel importante como reservatório do parasito.

### **1.6 Período de incubação**

No homem, o período de incubação tem em média dois meses, podendo, entretanto, apresentar-se em períodos mais curtos (duas semanas) ou mais longos (dois anos).

### **1.7 Suscetibilidade e imunidade**

A suscetibilidade é considerada universal. A infecção e a doença não conferem imunidade ao paciente (Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília D.F., 2010).

### **1.8 Hospedeiros e reservatórios**

A interação reservatório-parasito é considerada um sistema complexo, na medida em que é multifatorial, imprevisível e dinâmica, formando uma unidade biológica que pode estar em constante mudança, em função das alterações do meio ambiente. São considerados reservatórios da LTA as espécies de animais que garantam a circulação da *Leishmania* na natureza, dentro de um recorte de tempo e espaço.

Infecções por *Leishmanias* que causam a LTA foram descritas em várias espécies de animais silvestres, domésticos (canídeos, felídeos e equídeos) e sinantrópicos (ratos). A LTA nesses animais pode apresentar-se como uma doença crônica, com manifestações semelhantes às da doença humana, ou seja, o parasitismo ocorre preferencialmente em mucosas das vias aerodigestivas superiores.

### **1.9 Imunopatogenia**

Uma vez inoculada no organismo vertebrado, a *Leishmania* invade as células do sistema fagocítico mononuclear (SFM), iniciando seu estágio de desenvolvimento intracelular. Durante este estágio biológico o parasito se multiplica. Em consequência, o

organismo do hospedeiro desenvolve sua resposta à infecção. O desenvolvimento de diferentes formas da doença depende, portanto, da complexa interação com o parasita e dos mecanismos de defesa geneticamente determinados no hospedeiro (Falqueto *et al.*, 1986).

### **1.10 Manifestações clínicas**

Os pacientes com LCL têm uma ou mais lesões na pele, que podem mudar de tamanho e aparência com o tempo. As lesões podem começar como uma pápula que evolui para nódulo arredondado, indolor, que progressivamente aumenta de tamanho e se transforma em úlcera. Inicialmente as úlceras podem ser arredondadas, de bordos regulares ou irregulares, cobertas por uma crosta que, ao se desprender, revela uma úlcera típica de fundo limpo, cor rosada, com tecido granuloso na superfície, indolor e de base endurecida. Em algumas ocasiões as úlceras podem se infectar secundariamente com agentes bacterianos. Quando a doença compromete o pavilhão auricular pode produzir a sua mutilação. Este tipo de lesão foi descrita como “úlceras dos chicleros”.

Alguns estudos sugerem a existência de fatores de risco para desenvolver a LCM. O mais importante é a infecção pelas espécies *L. braziliensis* ou *L. panamensis*. Outros fatores seriam a aquisição da lesão cutânea nas regiões endêmicas da Bolívia, o número e tamanho das lesões (> 4- 6 cm<sup>2</sup>); a duração da lesão (>4 meses), a localização da lesão (acima da cintura ou na cabeça) e comorbidades, como é o caso da imunossupressão (Blum *et al.*, 2012).

Nas lesões mucosas, o sítio inicial e o mais frequentemente afetado é a mucosa do tabique nasal, que pode progredir até a perfuração. O processo pode se estender até o palato e a faringe; a úvula infiltra-se, hipertrofia-se e depois amputa-se. Quando afeta o nariz pode aparecer obstrução, sangramento, secreção nasal e presença de crostas e úlceras. O compromisso da laringe e da faringe pode ocasionar dor, disфонia e disfagia.

## **1.11 Diagnóstico**

### **1.11.1 Clínico**

Deve-se considerar a possibilidade de LTA em pessoas que vivem ou retornam de áreas endêmicas que possuem sinais e sintomas sugestivos de LCL e LCM, como os que foram descritos acima.

### **1.11.2 Laboratorial**

O diagnóstico de certeza de um processo infeccioso é feito pelo encontro do parasito, ou de seus produtos, nos tecidos ou fluidos biológicos dos hospedeiros. Portanto, recomenda-se a confirmação do diagnóstico por método parasitológico antes do início do tratamento, especialmente naqueles casos com evolução clínica fora do habitual e/ou má resposta a tratamento anterior. Nesses casos, também está indicado investigar co-infecção pelo HIV.

O diagnóstico laboratorial da leishmaniose se constitui fundamentalmente de três grupos de exames:

#### **1.11.2.1 Exames parasitológicos**

A demonstração do parasito é feita por meio de exames direto e indireto.

##### **a) Demonstração direta do parasito**

É o procedimento de primeira escolha por ser mais rápido, de menor custo e de fácil execução. A infecção secundária contribui para diminuir a sensibilidade do método, dessa forma, deve ser tratada previamente.

Para a pesquisa direta são utilizados os seguintes procedimentos: escarificação, biópsia com impressão por aposição e punção aspirativa. A sensibilidade desta técnica poderá ser aumentada pela repetição do exame.



### **b) Isolamento em cultivo in vitro (meios de cultivo)**

É um método de confirmação do agente etiológico que permite a posterior identificação da espécie de *Leishmania* envolvida. Os fragmentos cutâneos obtidos por biópsia da borda da úlcera são inoculados em meios de cultivo NNN – Neal, Novy e Nicolle (agar sangue modificado) e LIT (Liver Infusion Triptose), entre 24°C e 26°C, nos quais o parasito cresce relativamente bem. Após o quinto dia já podem ser encontradas formas promastigotas do parasito, entretanto a cultura deve ser mantida até um mês sob observação antes da liberação do resultado negativo. Opcionalmente, pode-se utilizar material obtido diretamente das úlceras por punção com o vacutainer (tubo selado a vácuo) contendo meio de cultura.

### **c) Isolamento in vivo (inoculações animais)**

O material obtido por biópsia ou raspado de lesão é triturado em solução salina estéril e inoculado via intradérmica, no focinho e/ou patas de hamster (*Mesocricetus auratus*); as lesões no hamster em geral desenvolvem-se tardiamente, a partir de um mês. Esses animais devem ser acompanhados por três a seis meses. Pela complexidade e alto custo, esse método é pouco utilizado, apesar de apresentar elevada sensibilidade entre os demais métodos parasitológicos.

## **1.11.2.2 Exames imunológicos**

### **a) Teste intradérmico (Intradermoreação de Montenegro ou da leishmanina):**

Fundamenta-se na visualização da resposta de hipersensibilidade celular retardada. A Intradermoreação de Montenegro (IDRM) geralmente persiste positiva após o tratamento, ou cicatrização da lesão cutânea tratada ou curada espontaneamente, podendo negatizar nos indivíduos fraco-reatores e nos precocemente tratados. Em áreas endêmicas, a IDRM positiva pode ser interpretada como leishmaniose anterior ou

mesmo aplicação anterior de antígeno de IDRМ, exposição ao parasito sem doença (infecção), alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras). Nas populações de área endêmica, na ausência de lesão ativa ou cicatriz, a positividade varia entre 20 e 30%.

A IDRМ pode ser negativa nas primeiras quatro a seis semanas após o surgimento da lesão cutânea e testes repetidos com poucas semanas de intervalo, com finalidade de diagnóstico ou inquéritos epidemiológicos, podem induzir um “efeito reforço”. Assim, em ambas as situações, os resultados devem ser interpretados com cuidado. Após a cura clínica, a IDRМ pode permanecer positiva durante vários anos sendo, portanto, de limitado valor para o diagnóstico de reativação. Pacientes com LM costumam apresentar IDRМ exacerbada, com vários centímetros de endureção e presença de vesiculação no centro da reação, podendo ocorrer ulceração e necrose local. Na forma cutânea difusa a IDRМ costuma ser negativa.

#### **b) Testes sorológicos**

Esses testes detectam anticorpos anti-*Leishmania* circulantes no soro dos pacientes com títulos geralmente baixos. A técnica de ELISA (Ensaio Imuno Enzimático) ainda não está disponível comercialmente, devendo ter seu uso restrito à pesquisa. Nas lesões ulceradas por *L. (V.) braziliensis* a sensibilidade da Imunofluorescência indireta (IFI) está em torno de 70% no primeiro ano da doença; enquanto que nas lesões por *L. (V.) guyanensis* a sensibilidade é menor. Alguns pacientes são persistentemente negativos. As lesões múltiplas (cutâneas ou mucosas) estão associadas a títulos mais altos. Por outro lado, as lesões mucosas apresentam títulos mais altos e persistentes que as lesões cutâneas. A sorologia não é indicada como

critério isolado de cura ou de previsão de recorrência. Nesses casos, a presença ou ausência de lesões tegumentares em atividade é o critério decisivo (Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília DF, 2010).

### **1.11.2.3 Exames moleculares: reação em cadeia de polimerase (PCR)**

A PCR é um método que vem sendo amplamente utilizado para fins de pesquisa. Na rotina de diagnóstico, é pouco utilizado, porém acrescenta em sensibilidade quando utilizado com os métodos parasitológicos tradicionais (Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília DF, 2010).

### **1.11.3 Diagnóstico Diferencial**

O diagnóstico diferencial é feito com paracoccidiodomicose, carcinoma epidermóide, carcinoma basocelular, linfomas, rinofima, rinosporidiose, entomofotoromicose, hanseníase Virchoviana, sífilis terciária, perfuração septal traumática ou por uso de drogas, rinite alérgica, sinusite, sarcoidose, granulomatose de Wegner e outras doenças mais raras (Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília DF, 2010).

## **1.12 Tratamento**

O tratamento da LTA tem sido objeto de pesquisas e desenvolvimento, devido ao fato de que o sucesso terapêutico varia dependendo da espécie de *Leishmania*, da gravidade da doença, do local onde o indivíduo foi infectado e dos estados nutricional e imunológico do paciente.

### **1.12.1 Antimoniais pentavalentes**

No ano de 1912 o médico brasileiro Gaspar Vianna fez uma contribuição histórica essencial para o tratamento da LTA através do uso de tártaro emético por via

endovenosa (Vianna, 1912). Este medicamento homeopático, que até então era utilizado como um fármaco empírico, foi sendo aperfeiçoado até chegar-se ao atual antimônio pentavalente (Romero *et al.*, 1996), e aos compostos antimoniato de n-metil glucamina e estibogluconato de sódio, comercializados sob as marcas Glucantime® e Pentostam®, respectivamente. Embora alguns fármacos estejam disponíveis para o tratamento de LCL quase todos têm limitações. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o antimônio pentavalente como a primeira linha de tratamento para LCL (Organização Mundial de Saúde, 2012).

Os antimoniais pentavalentes são drogas consideradas leishmanicidas, pois interferem na bioenergética das formas amastigotas de *Leishmania*. Tanto a glicólise, quanto a oxidação dos ácidos graxos, processos localizados em organelas peculiares, são inibidos, sendo que esta inibição é acompanhada de redução na produção de ATP e GTP (Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília DF, 2010).

O antimoniato de N-metilglucamina apresenta-se comercialmente em frascos de 5mL que contém 1,5g do antimoniato bruto, correspondendo a 405mg de Sb+5. Portanto, uma ampola com 5mL corresponde a 405mg de Sb+5 e cada mL contém 81mg de Sb+5. É indicado para o tratamento de todas as formas clínicas da LTA, embora as formas mucosas exijam maior cuidado, podendo apresentar respostas mais lentas e maior possibilidade de recidivas. A dosagem varia segundo a forma clínica, **Tabela 5**, (Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília DF, 2010).

**Tabela 5: Esquema terapêutico do antimoniato de N-metilglucamina para as diversas formas clínicas de leishmaniose tegumentar americana (Fonte: OMS, Ministério de Saúde)**

<b>Forma clínica</b>	<b>Dose</b>	<b>Tempo mínimo de duração</b>
Leishmaniose cutânea	10 e 20mg Sb+5/kg/dia, recomenda-se 15mg Sb+5/kg/dia	20 dias
Leishmaniose difusa	20 mg Sb+5/kg/dia	20 dias
Leishmaniose mucosa	20 mg Sb+5/kg/dia	30 dias

Em casos de ausência de resposta satisfatória do antimonial pentavalente no paciente, as drogas de segunda escolha são a anfotericina B e as pentamidinas (Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília DF, 2010).

### **1.12.2 Anfotericina B**

O desoxicolato de Anfotericina B é um antibiótico poliênico considerada como droga de primeira escolha no tratamento de gestantes e de segunda escolha quando não se obtém resposta ao tratamento com o antimonial pentavalente ou na impossibilidade de seu uso. É uma droga leishmanicida, atuando nas formas promastigotas in vitro e amastigotas in vivo de *Leishmania*. É contraindicada a administração da anfotericina B em cardiopatas, hepatopatas e, especialmente, nefropatas (Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília DF, 2010).

### **1.12.3 Anfotericina B lipossomal**

No Brasil, esta droga está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no tratamento da leishmaniose visceral. Entretanto, não existe registro para uso na leishmaniose tegumentar, sendo então considerada uma droga *off label* para esta indicação. Muito embora tal indicação faça sentido, ela não é

documentada por ensaios clínicos controlados que possam respaldar sua aprovação (Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília DF, 2010).

#### **1.12.4 Pentamidinas**

As pentamidinas são diamidinas aromáticas que vêm sendo utilizadas como drogas de segunda escolha no tratamento da leishmaniose tegumentar em áreas endêmicas dos continentes americano, asiático e africano. São comercializadas para uso em humanos nas seguintes formulações: Isotionato (Di-B-Hidroxietano Sulfonato) e Mesilato (Di-B-Hidroximetil-Sulfonato). Devido ao medicamento ter ação no metabolismo da glicose, pode haver hipoglicemia seguida de hiperglicemia quando do seu uso. É contraindicada em caso de gestação, diabetes mellitus, insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças cardíacas e em crianças com peso inferior a 8 kg (Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília DF, 2010).

Existem outras alternativas terapêuticas, são fármacos os quais embora não sejam utilizados como primeira escolha, tem elevada efetividade, é o caso da Miltefosina (Amato *et al.*, 2007; Almeida & Santos, 2011). Segundo alguns estudos, tanto a anfotericina B lipossomal, quanto a miltefosina, em combinação com a pentoxifilina, melhorariam o prognóstico da LCM quando administrados nas primeiras fases da doença (Blum *et al.*, 2012).

Porém, o reconhecimento, baseado em evidências, de que nenhuma droga elimina o processo infeccioso e a gravidade dos efeitos adversos associados ao tratamento com drogas sistêmicas motivaram a aceitação de tratamentos locais (intralesionais) para a LCL em lesões que medem de até 900 mm<sup>2</sup> (diâmetro de 3 cm), tomando-se em conta a relação risco-benefício (Guia de Vigilância Epidemiológica, Brasília, 2009).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Considerando que: a LTA é endêmica em regiões da fronteira entre o Brasil e a Bolívia, em regiões isoladas e com dificuldades de acesso aos serviços de saúde, uma grande proporção de casos mucosos tem sido observada na Bolívia, a doença tem se expandido na região amazônica, o acesso ao tratamento tem sido precário em muitas localidades e uma grande integração econômica tem sido processada na região da fronteira do Brasil com os países andinos, que inclui a construção da Rodovia do Pacífico, fazem-se necessários estudos que descrevam o quadro epidemiológico local, gerando diagnósticos de situação que possam contribuir para as estratégias de controle da doença.

O presente estudo tem relevância epidemiológica, pois, devido à presença de diversos fatores de ordem social, econômica e ambiental, tornou-se evidente o incremento considerável do número de casos de LTA durante os últimos anos e, conseqüentemente uma maior dispersão da doença na região. Devido à gravidade das manifestações clínicas que apresentam algumas formas de leishmaniose (lesões invasivas, mutilantes e deformantes) e devido à existência de prevalência oculta, tem sido vista a necessidade de melhoria das atividades de controle da mesma. A LTA ainda é uma doença negligenciada, por isso é importante obter dados clínicos e epidemiológicos e assim incentivar futuras investigações nestas regiões da Bolívia, que são as menos estudadas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Descrever aspectos clínicos e epidemiológicos da LTA no departamento de Pando, Bolívia, região de fronteira com o Brasil, entre os anos 2008 a 2012.

#### **3.2 Específicos**

- Estimar a incidência de LTA no departamento de Pando, com base nas informações do Serviço Departamental de Saúde (SEDES) no período de 2008 a 2012.
- Descrever características sócio demográficas e ambientais relacionadas à LTA em algumas localidades do Departamento de Pando.

### **4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

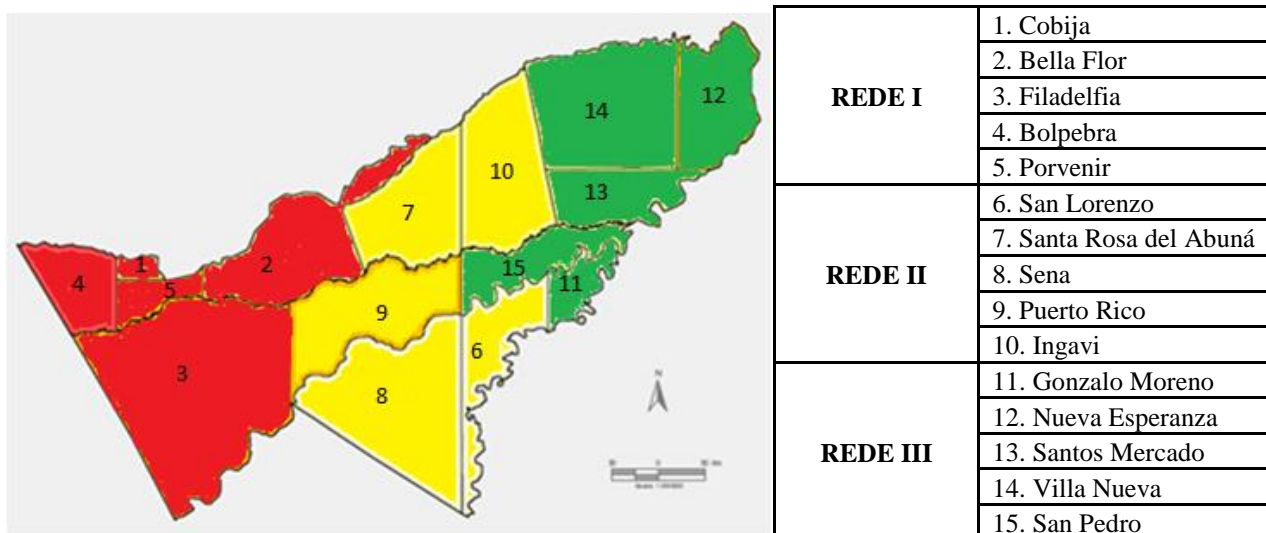
O presente estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Bioética da Bolívia (Comissão de Ética da Pesquisa), sob o número 005-13 (Anexo 1).

### **5. METODOLOGIA**

**5.1 Desenho dos Estudos.** Foram realizados dois desenhos de estudos epidemiológicos:

**5.1.1 Estudo de série de casos para a descrição clínica e epidemiológica de 1.560 casos de LTA.** O departamento de Pando está dividido em três Redes de Saúde, cada uma incluindo 5 municípios, fazendo o total de 15 municípios. A Rede I está composta pelos municípios de Cobija, Bella Flor, Filadelfia, Bolpebra e Porvenir; a Rede II pelos municípios de San Lorenzo, Santa Rosa del Abuná, Sena, Puerto Rico e Ingavi; e a Rede III pelos municípios Gonzalo Moreno, Nueva Esperanza, Santos Mercado, Villa Nueva e San Pedro, **Figura 6**.





**Figura 6. Divisão dos municípios do Departamento de Pando por Redes de Saúde**

Foram analisados 1560 casos de LTA registrados no SEDES. Os casos foram diagnosticados entre 2008 e 2012 no departamento de Pando. As variáveis estudadas neste banco de dados foram: município, nome do estabelecimento de saúde, idade, sexo, profissão, comunidade e forma clínica (cutânea ou mucosa). Informações clínicas mais detalhadas foram obtidas de um grupo de 525 pacientes, através da análise de prontuários médicos nos Centros de Saúde dos municípios de Cobija e Filadelfia, por serem os locais com maior incidência de LTA no Departamento de Pando, a informação foi obtida nos seguintes Centros de Saúde (CS): C.S. 27 de Mayo (n=100), C.S. Buyuyo (n=2), C.S. Cobija (n=126), C.S. Empresiña (n=14), C.S. Filadelfia (n=50), C.S. Mapajo (n=27), C.S. Petrolero (n=9), C.S. San Martin De Porres (n=1), C.S. Santa Clara (n=149), C.S. Soberania (n=5) e C.S. Villa Busch (n=42). Com a análise dos 525 prontuários, foram acrescentadas as seguintes variáveis: local da lesão, tamanho da lesão, realização de tratamento prévio, método utilizado para diagnóstico e evolução do caso (cura, regressão da lesão ou abandono do tratamento).

Estas informações foram armazenadas numa base de dados no programa EPIINFO 7. A partir do conhecimento do número total de casos novos registrados nestes lugares a cada ano, foi possível calcular as taxas de incidência tomando em conta as projeções populacionais determinadas pelo Instituto Nacional de Estadística da Bolívia (INE, 2012).

### **5.1.2 Estudo transversal na comunidade Empresiña do município de Filadelfia, no Centro de Cobija e na Villa Busch.**

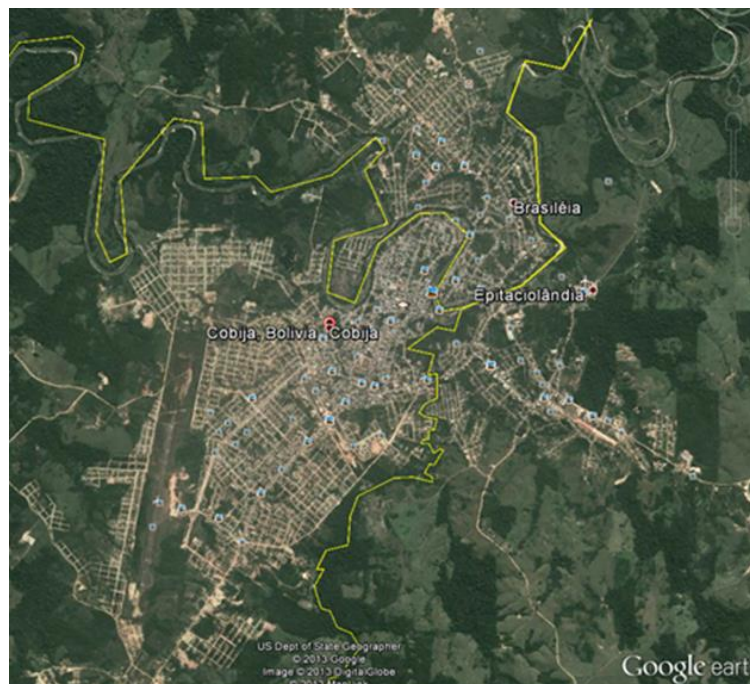
No mês de maio de 2013, foi realizado o trabalho de campo na comunidade Empresiña do município de Filadelfia, no Centro de Cobija e na Villa Busch, **Figuras 7,8,9,10**. Através de visitas domiciliares, foi aplicado um questionário a pessoas maiores de sete anos em residências selecionadas aleatoriamente em cada um destes locais. O questionário constou de cinco blocos de perguntas que faziam referência a: a) características do domicílio, b) hábitos pessoais, c) conhecimentos sobre a doença, d) conhecimentos sobre o vetor e por último e) conhecimentos sobre os reservatórios. Foi feita a reformulação das perguntas que foram de difícil compreensão para o entrevistado a fim de garantir a confiabilidade das respostas.

A comunidade Empresiña, situada entre as coordenadas 11°29'57.63"S, 68°49'13.02"O, está localizada a 18 Km de distância do centro de Filadelfia (Google Maps 2013), conta com uma população de aproximadamente 1.139 habitantes e 140 famílias (Dados SEDES Pando 2010), das quais 17 (12%) foram incluídas no inquérito. Por ser uma região com alta incidência de LTA, foi esta a principal comunidade selecionada para o estudo transversal. Dificuldades operacionais ocasionadas por excesso de chuvas e instabilidade política no momento da pesquisa limitaram a amostragem do estudo transversal nesta comunidade (**Figuras 11,12**). Também pelo elevado número de casos de LTA segundo os registros do SEDES Pando, foram

considerados para o estudo transversal o centro de Cobija (39 famílias) e a Villa Busch (21 famílias) ambos pertencentes ao município de Cobija, fazendo um total de 77 domicílios estudados.



**Figura 7. Departamento de Pando**



**Figura 8. Mapa da fronteira Bolívia- Brasil, no município de Cobija**

9)



10)



**Figuras 9,10. Vista panorâmica do município de Filadelfia e da comunidade Empresiña**



**Figura 11. Estrada que chega ao município de Filadelfia**



**Figura 12. Centro de Saúde de Filadelfia**

O município de Cobija pertence à província Nicolás Suárez e o município de Filadelfia à província Manuripi, ambas pertencentes ao Departamento de Pando, Estado Plurinacional da Bolívia (**Figuras 13,14,15,16**). O Departamento de Pando tem uma superfície de 63.827 Km<sup>2</sup> e é subdividido político-administrativamente em 15 municípios e 5 províncias (**Tabela 6**). Limita-se: 1) Ao norte e leste com a República do Brasil, 2) ao sul com os departamentos de Beni e La Paz e 3) ao oeste com a República do Peru (Atlas de Salud del Departamento de Pando, 2008; Enciclopedia Geográfica de Bolivia, 2005).



13)



14)



**Figuras 13,14. Vivendas características da comunidade Empresiã  
(fotografias da autora)**

15)



16)

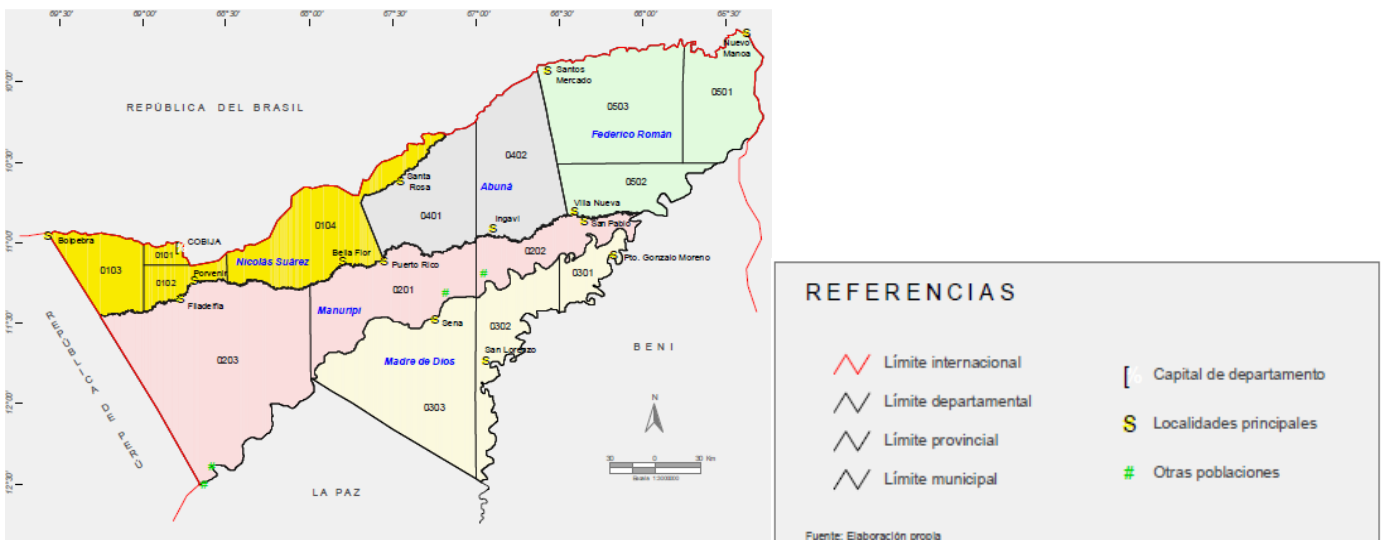


**Figura 15,16. Presença de animais e seus refúgios no peridomicílio  
(fotografias da autora)**

**Tabela 6. Províncias, municípios e principais localidades  
(Fonte: Atlas de Salud del departamento de Pando 2008)**

<b>Nome Província</b>	<b>Código Municipio</b>	<b>Nome Municipio</b>	<b>Localidade Principal</b>
Nicolás Suárez	090101	Cobija	Cobija
Nicolás Suárez	090102	Campo Ana	Porvenir
Nicolás Suárez	090103	Mukden	Bolpebra
Nicolás Suárez	090104	Costa Rica	Bella Flor
Manuripi	090201	Victoria	Puerto Rico
Manuripi	090202	San Pablo	San Pedro
Manuripi	090203	Arroyo Grande	Filadelfia
Madre de Dios	090301	Agua Dulce	Puerto Gonzalo Moreno
Madre de Dios	090302	Exaltación	San Lorenzo
Madre de Dios	090303	Bolívar	Sena
Abuná	090401	Nacebe	Santa Rosa
Abuná	090402	Ingavi	Ingavi
Gral. Federico Román	090501	Nuevo Manoa	Nueva Esperanza
Gral. Federico Román	090502	Villa Nueva	Loma Alta
Gral. Federico Román	090503	Eureka	Santos Mercado
<b>5 províncias</b>	<b>15 municípios</b>		

A área de estudo, encontra-se ao norte do território boliviano, localizada geograficamente entre as coordenadas 9° 40' e 12° 30' de latitude Sul e 69° 33' latitude Oeste (**Figura 17**).



**Figura 17. Distribuição de províncias, municípios e principais localidades  
(Fonte: Atlas de Salud del departamento de Pando 2008)**

A paisagem natural é uma superfície ondulada de picos convexos e pendentes curtas formando vales em forma de “V” invertida e dissecados por uma densa drenagem dendrítica de rios, riachos e córregos ao longo do Noroeste, e de uma ampla planície no resto do departamento.

O clima varia de subtropical a tropical, tem três meses e meio de clima efetivamente seco e uma variação da temperatura de apenas 3°C entre os meses quentes e frios. A temperatura média anual é de 30°C no centro do departamento e vai diminuindo no leste e oeste. A precipitação está entre 1.800 e 2.000 mm por ano (Atlas de Saúde do Departamento de Pando, 2008; Enciclopédia Geográfica da Bolívia, 2005).

A população do departamento de Pando foi de 52.525 habitantes em 2001, chegando aos 86.855 habitantes em 2012 (Instituto Nacional de Estadística, 2012).

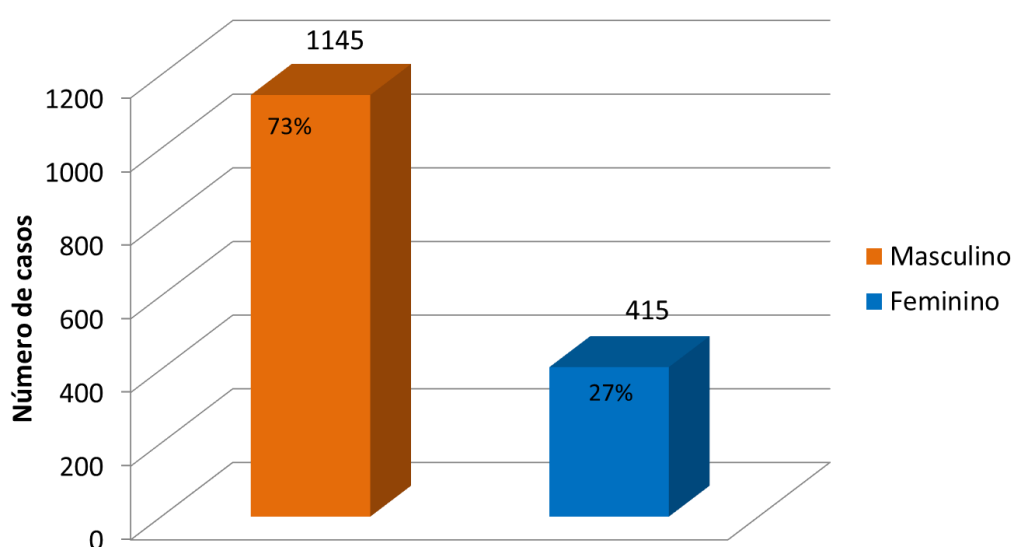


## 6. RESULTADOS

### 6.1 Estudo de série de casos

#### 6.1.1 Características sociodemográficas da amostra

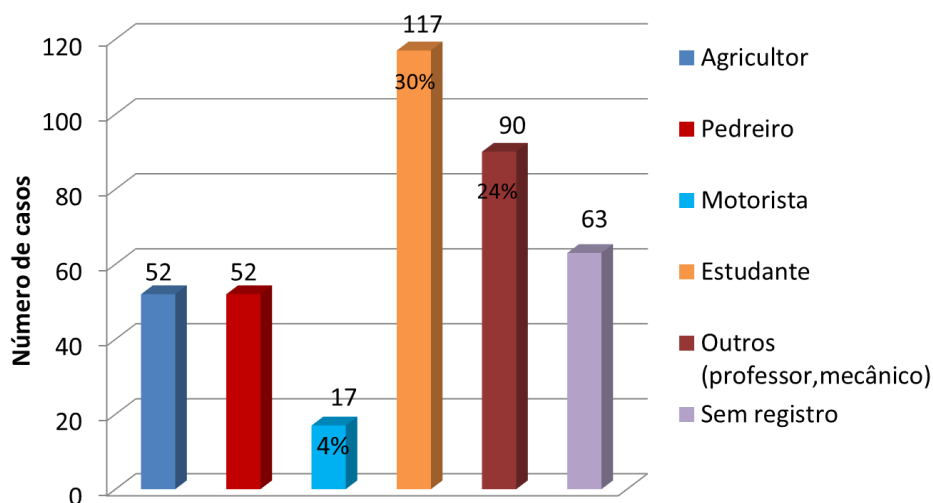
Foram estudados 1.560 casos de leishmaniose registrados no sistema do Serviço Departamental de Saúde (SEDES) Pando. Destes, 1.145 (73%) são pacientes do sexo masculino e 415 (27%) são do sexo feminino, **Figura 18**.



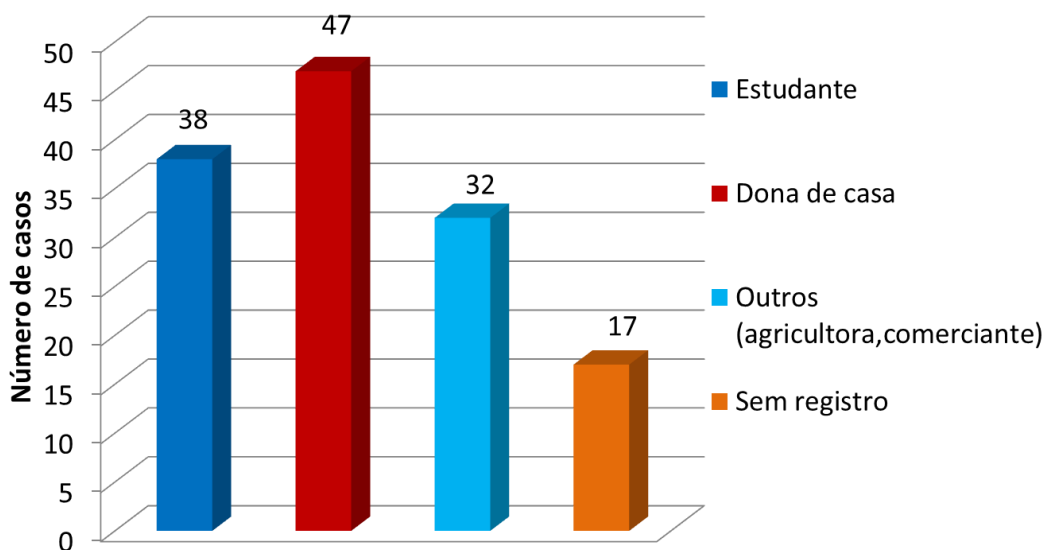
**Figura 18. Casos de leishmaniose tegumentar americana por sexo em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia)**

A idade dos pacientes variou de um a 80 anos, sendo que 16% dos casos ocorreram em menores de 12 anos. Observou-se que 1.150 casos (74%) ocorreram na faixa de idade de 13 a 43 anos. As médias de idade em pacientes dos sexos masculino ( $23,9 \pm 12,7$  anos) e feminino ( $24,7 \pm 15,2$ ) não foram diferentes ( $p = 0,353$ ). Dos 1.560 casos registrados no sistema do SEDES, segundo informações clínico-epidemiológicas obtidas em prontuários médicos de um total de 525 pacientes dos municípios de Cobija e Filadelfia da Rede I entre os anos 2008 a 2012; entre os pacientes do sexo masculino,

as ocupações mais frequentes foram estudante (30%), agricultor (13,5%) e pedreiro (13,1%). Entre as mulheres, 28% eram estudantes e 35% donas de casa, **Figuras 19, 20**.



**Figura 19. Distribuição de casos de leishmaniose tegumentar americana no sexo masculino por ocupação, em 525 casos de 2008 a 2012 (Dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia)**

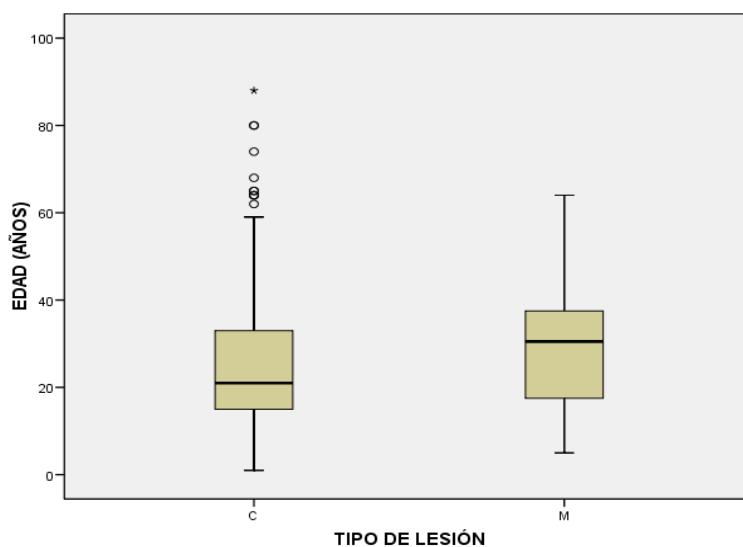


**Figura 20. Distribuição de casos de leishmaniose tegumentar americana no sexo feminino por ocupação, em 525 casos de 2008 a 2012 (Dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia)**

### 6.1.2 Descrição clínica dos casos estudados

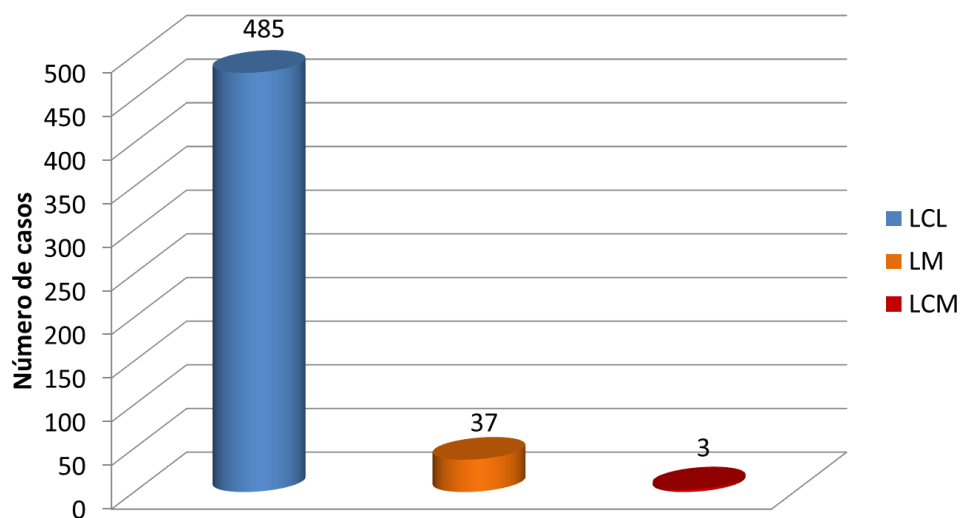
Dos 1.560 casos, a proporção de casos acometendo mucosas foi semelhante entre homens e mulheres (6,4% e 5,6%, respectivamente,  $p= 0,590$ ). A mediana de idade dos pacientes com comprometimento mucoso ( $26,9 \pm 14,4$  anos) foi superior àquela observada nos pacientes com a forma cutânea ( $24 \pm 13,4$  anos),  $p = 0,048$ ,

**Figura 21.**

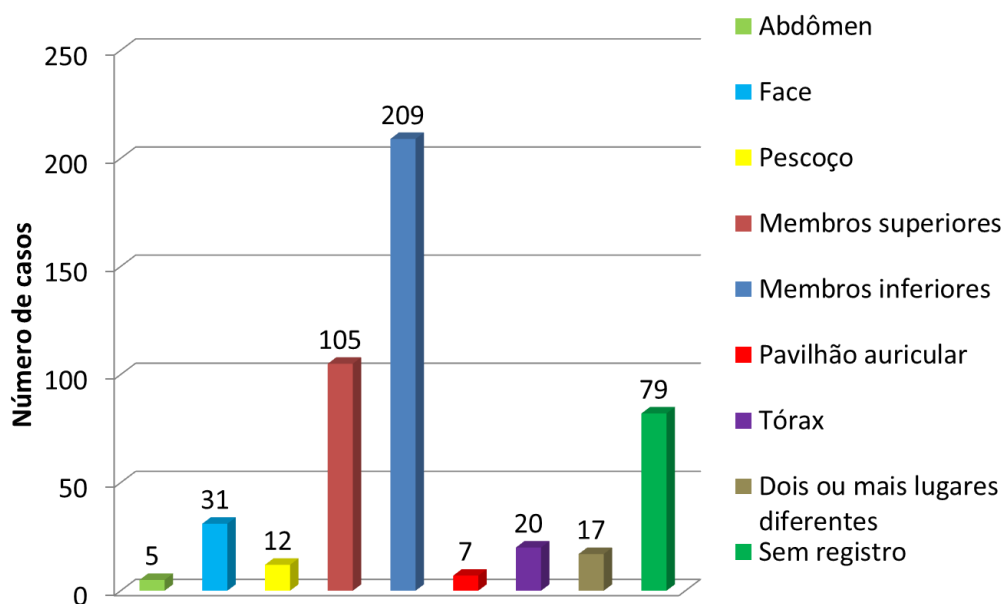


**Figura 21. Distribuição de tipo de lesão de leishmaniose tegumentar americana por idade em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia)**

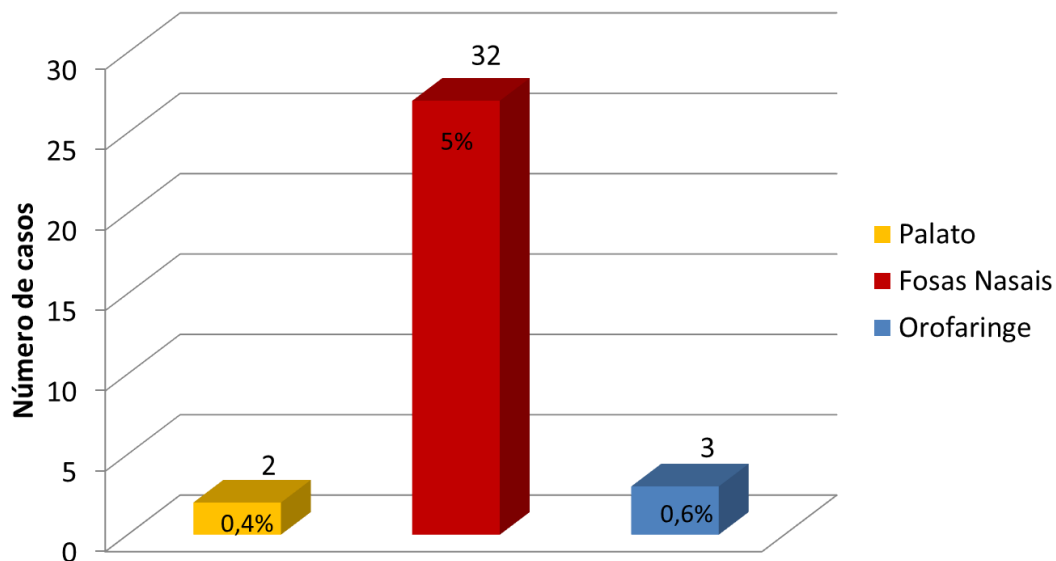
Dos 525 casos dos municípios de Cobija e Filadelfia, existiam 485 casos cutâneos (92%), três cutaneomucosos (1%) e um elevado número de casos com comprometimento mucoso, 37 casos (7%), **Figura 22**. Destes casos, 31 (6,7%) localizavam-se na face, 209 (40%) nos membros inferiores e 105 (20%) nos membros superiores, **Figura 23**. Entre os casos mucosos, dois apresentavam lesões no palato, três na orofaringe e 32 nas fossas nasais, **Figura 24**.



**Figura 22. Formas clínicas de leishmaniose tegumentar americana em 525 casos de 2008 a 2012 (dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia)**



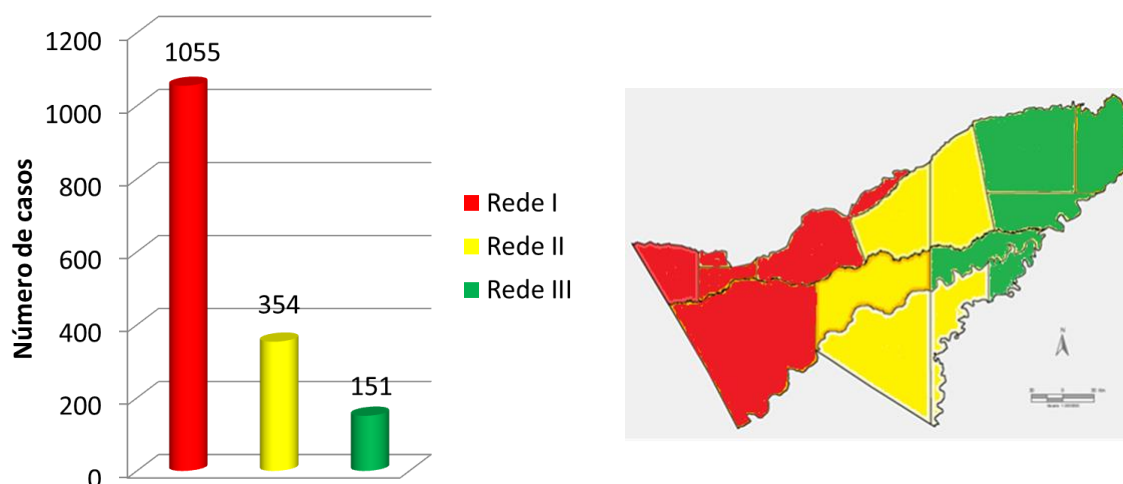
**Figura 23. Distribuição dos casos clínicos de leishmaniose cutânea localizada por local anatômico de lesão em 525 casos de 2008 a 2012 (Dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia)**



**Figura 24. Distribuição dos casos clínicos de leishmaniose mucosa por local anatômico de lesão em 525 casos de 2008 a 2012 (Dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia)**

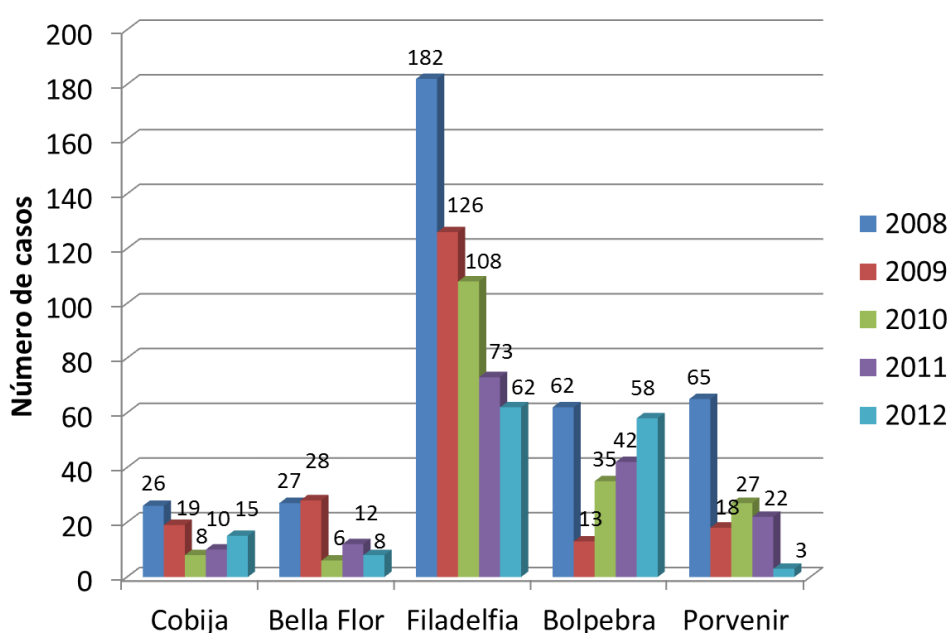
### 6.1.3 Distribuição espacial e temporal dos casos estudados

A **Figura 25** apresenta a distribuição de casos por município de infecção nos anos 2008 a 2012. Observa-se que a maior parte deles (n=1.055) foram registrados na Rede I.



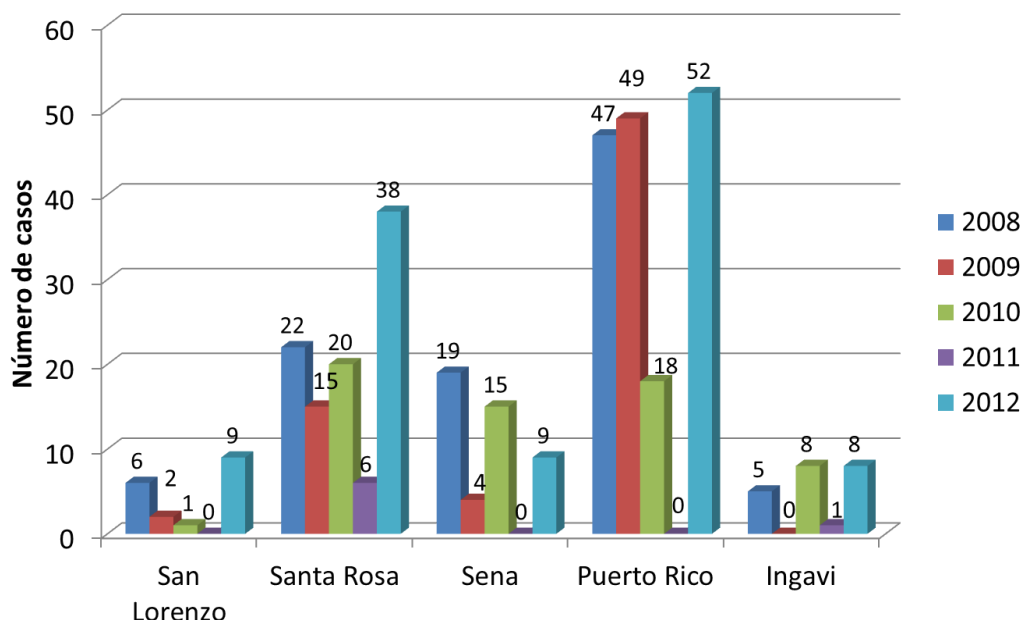
**Figura 25. Número de casos de leishmaniose tegumentar americana por rede de saúde, em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia)**

Na Rede I, o município de Filadelfia é o que apresenta o maior número de casos com 551 casos (52%), seguido do município de Bolpebra com 210 casos (20%), e Porvenir com 135 casos (13%). O número de casos vem diminuindo neste município a partir de 2008. Com relação às incidências registradas nos diferentes municípios, observa-se que no município de Filadelfia a incidência anual também vem diminuindo. Entretanto, no município de Bolpebra a incidência (assim como o número de casos) vem aumentando, **Figura 26**.



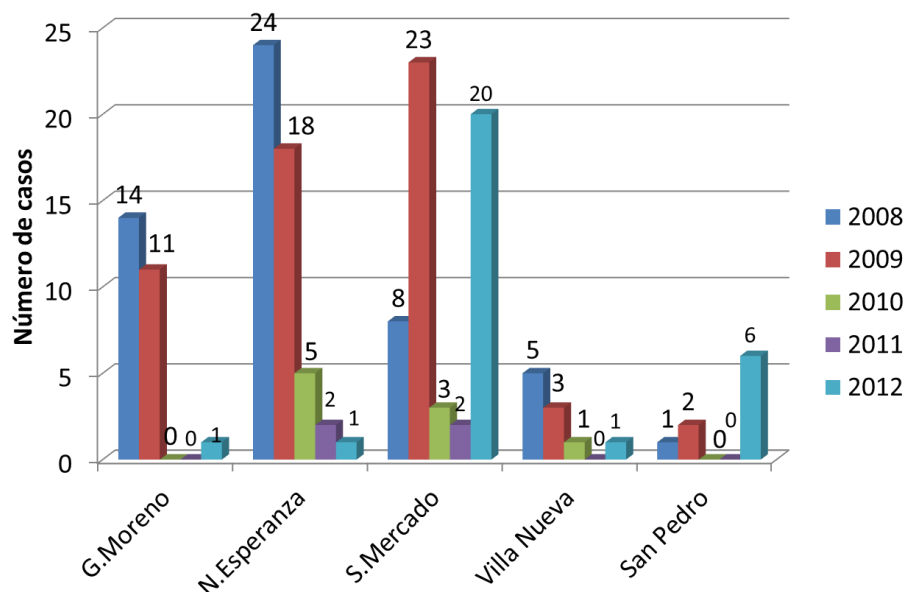
**Figura 26. Rede I: Distribuição do número de casos de leishmaniose tegumentar americana por município por ano em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia)**

Na Rede II, observamos que o maior número de casos de LTA foi registrado em Puerto Rico, chegando a um total de 166 casos (entre 2008 a 2012) e só no ano 2012 apresentou 52 casos, seguido do município Santa Rosa del Abuná, com 38 casos no mesmo ano e um total de 101 casos de 2008 a 2012, **Figura 27**. Os pacientes frequentaram esses locais principalmente para o desenvolvimento de suas atividades de cultivo de castanha.



**Figura 27. Rede II: Distribuição de casos de leishmaniose tegumentar americana por município por ano, em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia)**

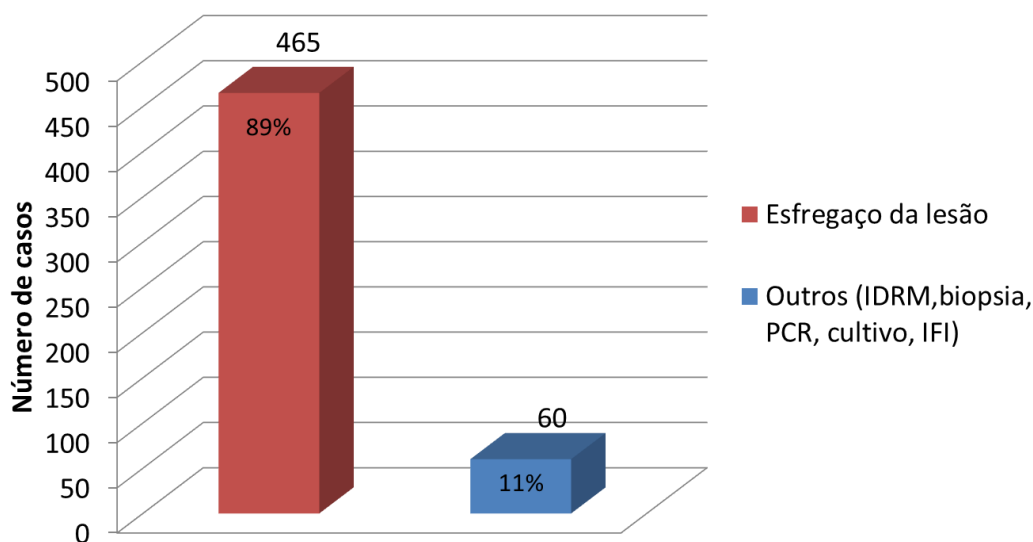
Na Rede III o maior número de casos de LTA está em Nueva Esperanza e Santos Mercado (**Figura 28**), isto poderia se dever à dificuldade na chegada de tratamento nestas regiões que são mais afastadas e próximas à fronteira com o Estado de Rondônia, Brasil.



**Figura 28. Rede III: Distribuição de casos de leishmaniose tegumentar americana por município por ano, em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia)**

#### 6.1.4 Métodos diagnósticos

A partir dos 525 casos obtidos das fichas clínicas dos municípios de Cobija e Filadelfia de 2008 a 2012, se reportou que o diagnóstico foi realizado por visualização direta de esfregaços de lesão em 465 (88,5%) dos casos, **Figura 29**.

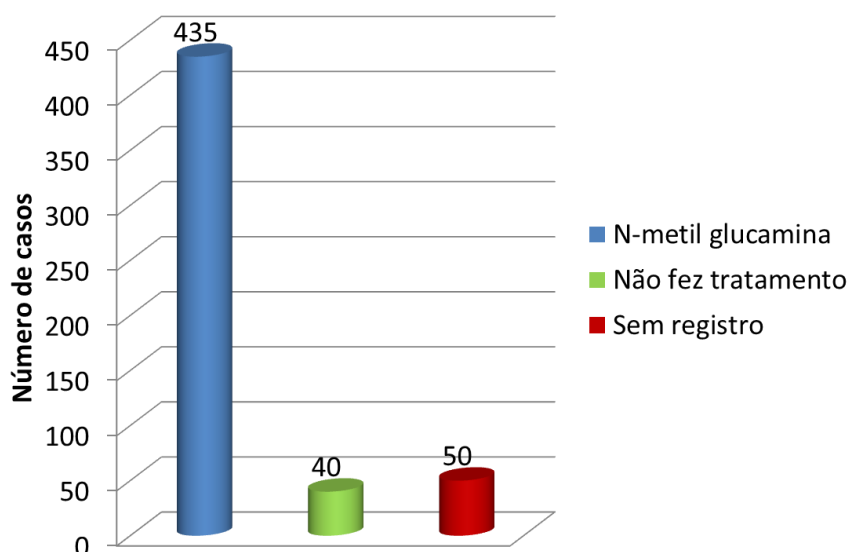


**Figura 29. Tipo de diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana em 525 casos de 2008 a 2012 (dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia)**

#### 6.1.5 Tratamento

Destes 525 casos, 84% dos pacientes (n=435) realizou tratamento com N-metil glucamina (Glucantime), 8% (n=40) não realizou tratamento pela provável demora na chegada do fármaco e pelas longas distancias de viagem que o paciente devia percorrer desde sua comunidade ao centro de saúde, e 9,5% (n=50) não possui registro, **Figura 30**.

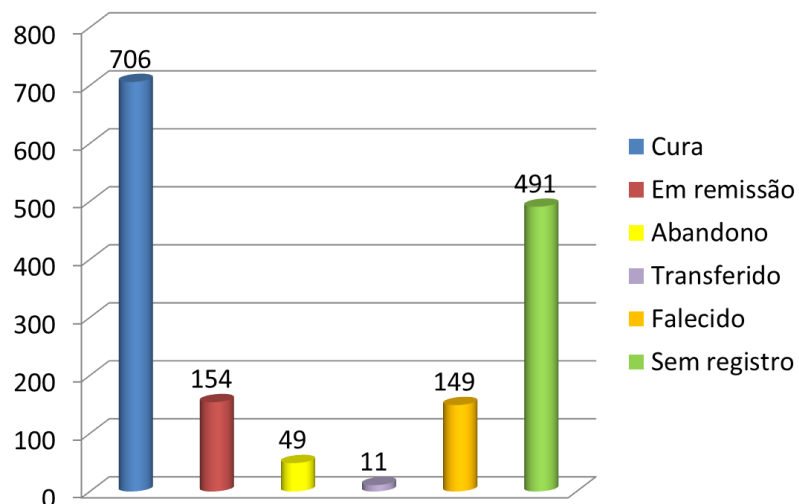




**Figura 30. Tipo de tratamento da leishmaniose tegumentar americana em 525 casos de 2008 a 2012 (dados centros de saúde dos Municípios de Cobija e Filadelfia)**

#### 6.1.6 Evolução

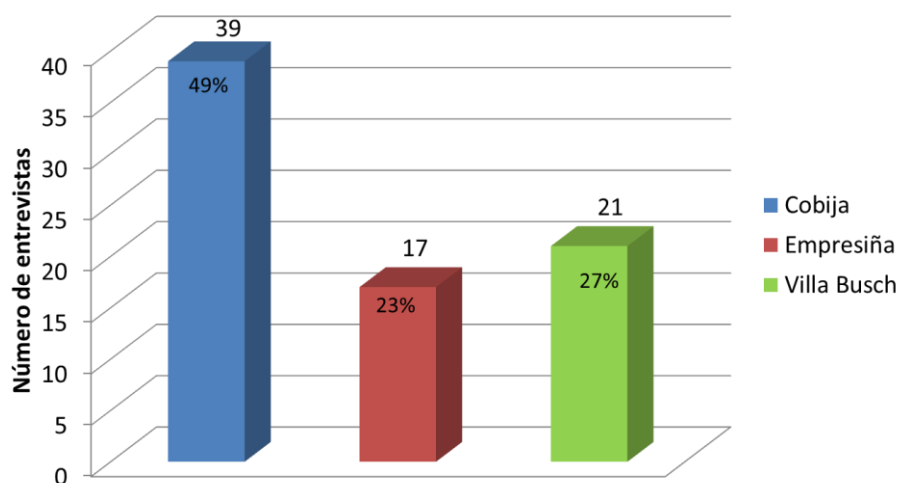
Dos 1.560 pacientes com LTA nos anos 2008 a 2012, 706 atingiram a cura completa da lesão, 154 pacientes com remissão da lesão, 49 deles abandonaram o tratamento pelos mesmos motivos pelos explicados no item anterior (aqueles que não realizavam tratamento). Tem-se um registro importante de 149 pacientes falecidos durante ou depois do tratamento, alguns desses pacientes faziam retratamento por falha terapêutica ou abandono e um paciente tinha antecedente de cardiopatia chagásica, do resto deles não existia registro da causa de morte, **Figura 31.**



**Figura 31. Condição de egresso dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana em 1.560 casos de 2008 a 2012 (dados SEDES Pando, Bolívia)**

## 6.2 Estudo transversal

Foi feito o inquérito domiciliar em 77 vivendas, das quais 17 pertencem à comunidade Empresiña, 39 ao centro de Cobija e 21 ao bairro Villa Busch, estas duas últimas são áreas pertencentes ao município de Cobija, **Figura 32.**



**Figura 32. Inquérito domiciliar na comunidade Empresiña do município de Filadelfia, no centro de Cobija e na Villa Busch**

### 6.2.1 Características das vivendas

As famílias entrevistadas tinham aproximadamente entre quarto a seis integrantes. A maioria destas famílias morou entre um e 10 anos no local de estudo, sendo que quase a totalidade delas (n=72) morava anteriormente no trópico. Sessenta e seis famílias tinham plantações no peridomicílio e 55 delas eram plantações de frutas, o resto eram hortaliças e frutas, **Tabela 7**.

**Tabela 7. Características das famílias da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch**

	<b>Centro de Cobija n = 38 famílias</b>	<b>Villa Busch n = 21 famílias</b>	<b>Empresiña n = 18 famílias</b>	<b>Total</b>
<b>Característica</b>				
<b>Número de integrantes por família</b>	4 ( $\pm$ 2.4)	5 ( $\pm$ 2.2)	5 ( $\pm$ 2)	
<b>Tempo de moradia nessa vivenda</b>				
< 1 ano	5 (13%)	0	1 (2%)	6 (8%)
1- 10 anos	23 (60%)	14 (67%)	7 (39%)	44 (57%)
11- 20 anos	5 (13%)	6 (29%)	9 (50%)	20 (26%)
>20 anos	4 (11%)	1 (5%)	1 (6%)	6 (8%)
Não sabe	1 (2%)	0	0	1 (1%)
<b>Vivenda anterior</b>				
Altiplano	1 (3%)	3 (14%)	0	4 (5%)
Trópico	35 (97%)	18 (86%)	18 (100%)	72 (95%)
<b>Plantações no peri domicílio</b>				
Sim	28 (74%)	20 (95%)	18 (100%)	66 (86%)
Não	10 (26%)	1 (5%)	0	11 (14%)
<b>Tipo de plantações</b>				
Hortaliças	1 (4%)	0	1 (6%)	2 (3%)
Frutas	24 (86%)	18 (90%)	13 (72%)	55 (83%)
Hortaliças e frutas	3 (11%)	2 (10%)	4 (22%)	9 (14%)

A maioria das vivendas é feita de madeira (69%), sendo que um pequeno grupo de vivendas era de tijolo (30%). O número de vivendas com ausência de revestimento das paredes foi quase igual, tanto no município de Empesiña (73%), quanto no centro de Cobija (74%). Por serem casas feitas de madeira, com frestas e sem revestimento, constituem se em vivendas apropriadas para o ingresso do vetor. Com respeito ao material utilizado para a construção do piso e do teto, é possível observar que a maioria das famílias entrevistadas utilizou madeira e zinco num 60%, **Tabela 8.**

**Tabela 8. Características das vivendas da comunidade Empesiña, Centro de Cobija e Villa Busch**

	<b>Centro de Cobija N = 38 famílias</b>	<b>Villa Busch N = 21 famílias</b>	<b>Empesiña N = 18 famílias</b>	<b>Total</b>
<b><i>CARACTERÍSTICA</i></b>				
<b>Material das paredes</b>				
Tijolo	14 (37%)	5 (24%)	4 (22%)	23 (30%)
Tijolo e Madeira	0	1 (5%)	0	1 (1%)
Madeira	24 (63%)	15 (71%)	14 (78%)	53 (69%)
<b>Ausência de revestimento nas paredes</b>	28 (74%)	18 (86%)	13 (73%)	59 (77%)
<b>Material usado no piso e no teto</b>				
Azulejo e zinco	5 (13%)	0	0	5 (6%)
Azulejo e telha	1 (3%)	0	0	1 (1%)
Cimento e zinco	7 (18%)	3 (14%)	2 (11%)	12 (16%)
Madeira e zinco	18 (47%)	14 (67%)	14 (78%)	46 (60%)
Terra e zinco	7 (18%)	4 (19%)	2 (11%)	16 (17%)

O abastecimento de água na comunidade Empresiña faz-se através do caminhão-pipa em 11 casas (61%), 6 vivendas utilizam fonte-mina (33%). Em Cobija, 20 domicílios (52%) recebem água potável e a totalidade dos entrevistados na Villa Busch (n=21), recebe água do caminhão. Mais da metade das famílias da Villa Busch (n=11) e Empresiña (n=12) não possui água encanada. Sessenta e cinco famílias armazenam água na caixa d'água, **Tabela 9**.

**Tabela 9. Características do tipo de abastecimento de água nas vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch**

<b>Tipo de abastecimento de água</b>	<b>Centro de Cobija N = 38 famílias</b>	<b>Villa Busch N = 21 famílias</b>	<b>Empresiña N = 18 famílias</b>	<b>Total</b>
Água mineral	4 (11%)	0	0	4 (5%)
Água potável	20 (52%)	0	0	20 (26%)
Caixa de água	0	0	1 (6%)	1 (%)
Caminhão pipa	13 (34%)	21 (100%)	11 (61%)	45 (59%)
Fonte- mina	0	0	6 (33%)	6 (8%)
Nascente de água	1 (3%)	0	0	1 (1%)
<b>Ausência tubulação interna</b>	9 (28%)	11 (34%)	12 (38%)	32 (41%)
<b>Armazenamento de água</b>				
Baldes	2 (5%)	0	3 (17%)	5 (7%)
Latas com tampa	0	3 (14%)	4 (22%)	7 (9%)
Caixa de água	36 (95%)	18 (86%)	11 (61%)	65 (84%)

A eliminação de lixo é feita pela empresa pública na maioria das vivendas (n=68), com uma frequência de recollecção de lixo a cada três dias em 16 vivendas em Cobija (42%), em 17 vivendas em Villa Busch (81%), e em 12 vivendas em Empresiña (67%). Treze famílias não contam com energia elétrica, das quais seis delas pertencem à Villa Busch, **Tabela 10.**

**Tabela 10. Características do controle de lixo e uso de energia eléctrica nas vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch**

<b>Eliminación de lixo</b>	<b>Centro de Cobija N = 38 famílias</b>	<b>Villa Busch N = 21 famílias</b>	<b>Empresiña N = 18 famílias</b>	<b>Total</b>
Empresa pública	38 (100%)	18 (86%)	12 (67%)	68 (88%)
Enterro de lixo	0	0	2 (11%)	2 (3%)
Queima de lixo	0	3 (14%)	4 (22%)	7 (9%)
<b>Frequência de recollecção de lixo</b>				
1 vez por semana	0	2 (10%)	4 (22%)	6 (8%)
2 veces por semana	0	1 (5%)	1 (6%)	2 (3%)
A cada 2 dias	13 (34%)	0	0	13 (17%)
A cada 3 dias	16 (42%)	17 (81%)	12 (67%)	45 (58%)
A cada 4 dias	0	1 (5%)	1 (5%)	2 (3%)
A cada día	9 (24%)	0	0	9 (12%)
<b>Ausência de energia eléctrica</b>	3 (8%)	6 (29%)	4 (22%)	13 (17%)

## 6.2.2 Hábitos pessoais

Quase a metade das famílias possui integrantes que vão para a mata (n=32), especialmente para realizar suas atividades de extrativismo de castanha-do-pará, com uma frequência de uma ou duas vezes por mês. Metade das famílias da comunidade Empesiña (n=9) vai para a mata diariamente. Considerando todas as comunidades estudadas, vinte e seis famílias saem de casa no horário diurno, enquanto 25 famílias reportaram ficar na beira da porta de casa durante a noite, sendo o horário da presença do vetor. Observou-se que 65% referem utilizar barreira física (malha milimétrica) e 28% utilizam barreiras físicas e químicas (repelente corporal, ambiental) contra insetos,

### Tabela 11.

**Tabela 11. Hábitos pessoais e tipo de proteção contra os vetores da leishmaniose tegumentar americana nas vivendas da comunidade Empesiña, Centro de Cobija e Villa Busch**

	<b>Centro de Cobija n = 38 famílias</b>	<b>Villa Busch n = 21 famílias</b>	<b>Empesiña n = 18 famílias</b>	<b>Total</b>
<b>Vai para a mata</b>	16 (42%)	8 (44%)	8 (44%)	32 (41%)
<b>Frequência de ida para a mata</b>				
1- 2 vezes por mês	22 (62%)	4 (25%)	7 (37%)	37 (47%)
Diariamente	5 (6%)	0	9 (50%)	14 (16%)
Semanalmente	12 (31%)	17 (75%)	2 (13%)	31 (37%)
<b>Horário de saída para o mato</b>				
Dia	13 (50%)	6 (23%)	7 (27%)	26 (34%)
Sem horário definido	3 (50%)	2 (33%)	1 (17%)	6 (8%)
Não sai de casa	22 (49%)	13 (29%)	10 (22%)	45 (58%)

<b>Fica fora de casa à noite</b>				
Sim	11 (29%)	5 (24%)	9 (50%)	25 (32%)
Não	25 (66%)	16 (76%)	9 (50%)	50 (65%)
Às vezes	2 (5%)	0	0	2 (3%)
<b>Proteção contra os mosquitos</b>				
Barreira física	23 (61%)	18 (86%)	9 (50%)	50 (65%)
Barreira química	2 (5%)	1 (5%)	9 (50%)	3 (4%)
Barreira física e química	11 (29%)	2 (9%)	0	22 (28%)
Nenhuma	2 (5%)	0	0	2 (3%)

### 6.2.3 Conhecimentos sobre a doença

Entre os entrevistados, 82% já viu alguma vez alguém com leishmaniose. Quase a metade deles (47%) conhece o nome da doença, 44% a conhece com o nome popular da região (ferida brava), 85% ouviu falar da LTA nos centros de saúde, ou nas conversas com parentes e amigos, 35% diz que já teve um parente com leishmaniose e 47% destes parentes moram nos municípios de Cobija e Filadelfia, o que confirma que a maior incidência de LTA é nestes locais, **Tabela 12**.



**Tabela 12. Conhecimentos sobre a leishmaniose tegumentar americana nas vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch**

	<b>Centro de Cobija n = 38 famílias</b>	<b>Villa Busch n = 21 famílias</b>	<b>Empresiña n = 18 famílias</b>	<b>Total</b>
<b>Já viu alguém com essa doença</b>	28 (74%)	17 (81%)	18 (100%)	63 (82%)
<b>Nome com que conhece a doença</b>				
Leishmaniose	18 (47%)	11 (52%)	7 (39%)	36 (47%)
Nome popular (espundia, ferida brava, lepra branca)	14 (37%)	9 (43%)	11 (61%)	34 (44%)
Não a conhece	6 (16%)	1 (5%)	0	7 (9%)
<b>Aonde ouviu falar desta doença</b>				
Escola, centro de saúde	15 (39%)	9 (43%)	8 (44%)	32 (42%)
Parentes, amigos	15 (39%)	10 (48%)	8 (44%)	33 (43%)
Televisão, rádio	2 (3%)	1 (5%)	2 (11%)	4 (5%)
Não conhece	7 (18%)	1 (5%)	0	8 (10%)
<b>Alguém da sua família já teve essa doença</b>				
Sim	11 (29%)	10 (48%)	6 (33%)	27 (35%)
Não	27 (71%)	11 (52%)	12 (66%)	50 (65%)
<b>Quem já teve a doença</b>				
Ele (ela) mesmo(a)	1 (3%)	1 (5%)	1 (6%)	3 (4%)
Parente	11 (29%)	9 (43%)	5 (28%)	25 (32%)
Vizinho, amigo	14 (37%)	5 (23%)	11 (62%)	30 (39%)
Não conhece	12 (32%)	6 (29%)	1 (6%)	19 (25%)
<b>Local de moradia da pessoa que já teve a doença</b>				
Brasil	1 (3%)	1 (5%)	0	2 (3%)
Departamento de	1 (3%)	1 (5%)	0	2 (3%)

Cochabamba				
Departamento de La Paz	1 (3%)	0	0	1 (1%)
Departamento de Beni	2 (5%)	1 (5%)	0	3 (4%)
Município de Bolpebra	5 (13%)	0	1 (6%)	6 (8%)
Município de Cobija	8 (21%)	6 (29%)	2 (11%)	16 (21%)
Município de Filadelfia	4 (10%)	5 (24%)	11 (61%)	20 (26%)
Não conhece	16 (42%)	7 (33%)	4 (22%)	27 (35%)

#### 6.2.4 Conhecimentos sobre o vetor

Observou-se que 62% dos entrevistados conhecem que a transmissão da LTA é por picada de “mosquito”, ao passo que 36,3% desconhecem o modo de transmissão. Além disso, 17% dizem ter visto o vetor dentro das suas casas e/ou no ambiente peridomiciliar. O nome com o qual denominam o vetor é “mosquito” em 49%, enquanto 42% dizem não conhecer o vetor, **Tabela 13**.

**Tabela 13. Conhecimentos sobre o vetor da leishmaniose tegumentar americana nas vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch**

Como se transmite a doença	Centro de Cobija n = 38 famílias	Villa Busch n = 21 famílias	Empresiña n = 18 famílias	Total
Picada de mosquito	25 (66%)	15 (71%)	8 (44%)	48 (62%)
Mordedura de peixe	1 (3%)	0	0	1 (1%)
Não sabe	12 (32%)	6 (29%)	10 (55,5%)	28 (36,3%)
<b>Conhece ao “mosquito” transmissor</b>	9 (24%)	5 (24%)	6 (33%)	20 (26%)
<b>Nome com o qual o conhece</b>				
Mosquito	15 (39%)	9 (43%)	14 (78%)	38 (49%)
Zancudo	4 (10%)	2 (10%)	0	6 (8%)
Mariwi	0	0	1 (6%)	1 (1%)
Não conhece	19 (50%)	10 (48%)	3 (17%)	32 (42%)
<b>Viu ao mosquito nesta região</b>	7 (18%)	3 (14%)	3 (17%)	13 (17%)

### 6.2.5 Conhecimentos sobre os reservatórios

Entre as famílias estudadas, 52% referiu ter o cão como animal doméstico, 14% possuía galinhas e 18% não tinha nenhum animal doméstico. Observamos que 9% das famílias referiu ter o cão com lesão ulcerativa sugestiva de leishmaniose; a maioria deles possuía galinheiros no peridomicílio (70%) e 93% dizem ter visto ratos de mato próximos das vivendas, **Tabela 14**.

**Tabela 14. Conhecimentos sobre os reservatórios da leishmaniose tegumentar americana nas vivendas da comunidade Empresiña, Centro de Cobija e Villa Busch**

<b>Animais domésticos</b>	<b>Centro de Cobija n = 38 famílias</b>	<b>Villa Busch n = 21 famílias</b>	<b>Empresiña n = 18 famílias</b>	<b>Total</b>
Cão	17 (45%)	10 (48%)	13 (72%)	40 (52%)
Porco	0	0	1 (6%)	1 (1%)
Galinha	5 (13%)	4 (19%)	2 (11%)	11 (14%)
Gato	5 (13%)	1 (5%)	0	6 (8%)
Hamster	0	0	1 (6%)	1 (1%)
Loro, codorna	1 (3%)	0	0	1 (1%)
Pato	0	2 (10%)	0	2 (3%)
Tartaruga	1 (3%)	0	0	1 (1%)
Não possui	9 (24%)	4 (19%)	1 (6%)	14 (18%)
<b>Animais com lesão</b>				
Sim	2 (5%)	3 (14%)	2 (11%)	7 (9%)
Não	36 (95%)	18 (86%)	16 (89%)	70 (91%)
<b>Presença de animais no peri domicílio</b>				
Canil	7 (18%)	0	2 (11%)	9 (12%)
Chiqueiro	3 (8%)	4 (19%)	0	7 (9%)
Galinheiro	23 (60%)	15 (71%)	16 (89%)	54 (70%)
Não possui	5 (13%)	2 (9%)	0	7 (9%)
<b>Animais selvagens próximos à vivenda</b>				
Rato de mato	34 (89%)	21 (100%)	17 (94%)	72 (93%)
Morcego	1 (3%)	0	0	1 (1%)
Não	3 (8%)	0	1 (6%)	4 (5%)

## 7. DISCUSSÃO

Este estudo descreveu aspectos clínicos e epidemiológicos da LTA em um grupo de 1.560 pacientes no departamento de Pando, Bolívia, com maior detalhamento clínico em um subgrupo de 525 pacientes obtidos dos centros de saúde dos municípios de Cobija e Filadelfia pertencentes à rede I de saúde. Através das notificações do sistema do SEDES, foi possível calcular as taxas de incidência anuais dos diferentes municípios. Em um estudo transversal de base comunitária, alguns dados sociodemográficos foram obtidos.

Observou-se, inicialmente, que a LTA ocorre com alta frequência nesta região de fronteira entre o Brasil e a Bolívia. Trata-se de uma região bastante isolada, cuja população pratica basicamente a agricultura de subsistência e o extrativismo vegetal, residindo em domicílios simples, vulneráveis e localizados próximos a floresta. No lado brasileiro da fronteira, o estado do Acre localiza-se no extremo oeste do território nacional. O estado do Acre já pertenceu à Bolívia, tendo sido anexado ao Brasil no ano de 1904 após negociações diplomáticas. A área estudada está na Amazônia e é historicamente ligada ao extrativismo da borracha (*Hevea brasiliensis*) e, mais recentemente, da castanha-do-pará. A população local está submetida a grandes dificuldades de acesso ao sistema de saúde. Em um ponto da fronteira entre o Brasil e a Bolívia está a cidade de Cobija, capital do Departamento de Pando e a cidade de Brasiléia, no estado do Acre. Grande trânsito de pessoas neste local da fronteira decorre do fato de Cobija ser um polo comercial de produtos importados.

A Bolívia tem um nível de biodiversidade extremamente alto que está entre os maiores do mundo. As características geográficas da Bolívia variam em altitude (entre 200 e 6000 m.a.n.m), precipitação (entre 200 e 5000 mm/ano), temperaturas (glacial até tropical) e topografia, o que se reflete nos tipos de vegetação. A diversidade de animais

e plantas da Bolívia está entre as maiores do mundo. A posição do país no trópico, combinado com as dramáticas variações na topografia e clima, resulta numa grande variedade de ecossistemas, desde as espetaculares paisagens da Cordilheira dos Andes até a densa floresta tropical da Amazônia e as florestas secas do Chaco. O departamento de Pando possui um clima tropical e úmido durante todo o ano.

Neste estudo, quer se demonstrar que a presença de fatores como a deflorestação para a abertura e construção de estradas, a migração de grandes grupos populacionais para áreas tropicais e subtropicais na procura de novas oportunidades de trabalho com foco na melhora de suas condições socioeconômicas; tudo isso somado ao desenvolvimento de atividades agrícolas, além da construção de casas precárias no meio da floresta, pela proximidade do local de trabalho, pode ter relação direta com o incremento considerável nos casos de LTA nos últimos anos.

Segundo análises realizadas por vários autores que estudam o comportamento da LTA, é possível que na Bolívia aconteça uma situação semelhante a muitas outras áreas endêmicas de leishmaniose na América Latina, é provável que os dados do Ministério de Saúde, recolhidos grosseiramente, subestimem a verdadeira carga da doença na Bolívia. Um claro exemplo disso é a área de estudo do presente projeto, o município de Filadelfia, que tem sido uma região muito pouco conhecida ao falarmos da leishmaniose. Na comunidade Empresiña, onde se reportaram o maior número de casos dentre as comunidades deste município, é provável que muitos casos nunca tenham sido vistos devido ao acesso limitado, como foi o caso do presente estudo transversal, que teve limitações devido à dificuldade na deslocação do pessoal de saúde. Da mesma forma, existem muitas outras áreas rurais onde as leishmanioses são endêmicas e existe limitação na utilização de serviços públicos de saúde, com falta de materiais para realização do diagnóstico e demora na chegada de fármacos para tratamento da doença,

um exemplo disto é o município de Bolpebra que apresenta um incremento dos casos de LTA entre os diferentes anos de estudo, isto devido à dificuldade na aquisição de tratamento.

No estudo de série de casos foi possível observar que a maioria dos pacientes pratica a agricultura. Muitas pessoas, embora estejam classificadas como estudantes, também praticam a agricultura, em áreas recentemente desflorestadas. Pode-se observar que, na área de estudo, a LTA parece estar relacionada às atividades de lavoura, ocorrendo com maior frequência em pessoas do sexo masculino, em uma proporção de quase 3:1 em relação ao sexo feminino. Esta distribuição aponta para a relação da LTA com o trabalho na agricultura, na região. Observou-se que muitos casos foram registrados em crianças. Este é um dado que aponta para a possibilidade de transmissão peridomiciliar da LTA. De 2008 a 2012, a maior parte dos pacientes estava entre as idades de 18 a 20 anos, o que mostra que a LTA é frequente em pessoas em idade produtiva. Estas antes de chegar à maioridade, começam a desenvolver atividades agrícolas, entrando assim em contato direto com os habitats naturais do vetor.

A Bolívia é um dos países que registra a maior proporção de casos de LTA com comprometimento mucoso. Diversos fatores têm sido postulados para explicar a maior proporção de casos mucosos neste país, como a estirpe do parasita e fatores relacionados à susceptibilidade genética dos pacientes ou mesmo à saliva dos flebotomíneos. Dados publicados em países endêmicos sugerem que o risco de se desenvolver lesões mucosas no Brasil é menor do que 3%, podendo variar de mais de 30% em certas áreas da Bolívia a menos de 1% na Venezuela, sendo ainda mais baixos na América Central. A proporção de casos mucosos em viajantes é geralmente menor do que 7%, mas também depende do país onde a infecção foi adquirida, sendo a Bolívia novamente associada a um maior risco de evolução para LCM (Blum *et al.*, 2012).

Neste estudo, cerca de 6% dos pacientes apresentou comprometimento de mucosas. O comprometimento mucoso na LTA é uma condição grave e inflige grande sofrimento ao paciente. Tem o potencial de ser mutilante e deformante, alijando a pessoa do convívio social e do trabalho. Argumentamos que um dos fatores determinantes da alta proporção de casos mucosos na área de estudo é o acesso precário ao sistema de saúde e a demora em instituir o tratamento. Neste sentido, observou-se que 10% dos pacientes abandona o tratamento. As razões para a elevada taxa de abandono certamente estão relacionadas às dificuldades de locomoção para comparecimento aos Centros de Saúde, já que o tratamento requer injeções diárias de Glucantime durante 20 a 30 dias, dependendo do tipo de leishmaniose.

Durante o trabalho de campo, grandes dificuldades para fornecimento do tratamento para os pacientes foram também observadas, uma vez que o antimonial precisa ser requisitado, caso a caso, para as instâncias centrais do sistema de saúde, fato que ocasiona grandes atrasos para o início do tratamento. Foi evidenciado que, uma vez diagnosticada a LTA, para o início do tratamento, deve se realizar um processo administrativo prévio através de uma solicitação por escrito às autoridades do Programa Nacional de Leishmaniose no Departamento de La Paz. Durante esse processo, até a espera de resposta e finalmente o envio do fármaco espera-se de duas semanas até um mês. Isso faz com que muitos pacientes, principalmente os que moram em comunidades afastadas do centro de Cobija (que é o local onde se encontra o SEDES Pando, onde é feita a entrega do medicamento), devido à falta de recursos econômicos para seu transporte, entre outros motivos, desistam de receber o tratamento no centro de saúde. Muitos destes pacientes irão tratar as lesões com remédios caseiros ou simplesmente esperam a cicatrização espontânea das mesmas. Como tem sido reportado, certa proporção destes pacientes pode atingir a cronicidade na evolução de lesões mucosas



(Blum *et al.*, 2012). Nota-se, portanto, a situação de negligência a que está submetida a doença na região. O fato de haver 5% de pacientes com lesões cutâneas na face aponta também para a potencial gravidade da doença na localidade estudada; 60% das lesões na LCL foram observadas nos membros superiores e inferiores, que são as áreas anatômicas mais expostas durante o trabalho de lavoura dos pacientes.

Estudos recentes que avaliam os benefícios do tratamento sistêmico em pacientes com LC e as desvantagens causadas pelos efeitos adversos pós-tratamento (antimoniais pentavalentes e anfotericina B, na maioria dos casos), afirmam que dosagem e duração insuficiente, incluindo a falta de tratamento, foram associadas ao alto risco de desenvolver o quadro mucoso (LM). Isto é de essencial importância devido a que, em países endêmicos como é o caso da Bolívia, a LM desenvolve um quadro clínico potencialmente severo e agressivo com lesões invasivas difíceis de tratar (Blum *et al.*, 2012). Por outro lado, é válido ressaltar que o apropriado esquema de tratamento com antimoniais pentavalentes, anfotericina B liposomal, miltefosina ou pentamidina implica em custo elevado por paciente, além disso está sujeito a manifestações clínicas adversas. Os pacientes que recebem tratamento sistêmico para a LM precisam de internação, pelo qual se vem na impossibilidade de trabalhar durante esse tempo, o qual influi de forma negativa na produtividade das comunidades e municípios.

A maior incidência da LTA foi nos diferentes municípios da Rede I do Departamento de Pando, em comparação com as Redes II e III. O fato de que no município de Filadelfia (população = 4.597 habitantes), tenham sido registrados 551 casos de LTA (e mais, certamente, diversos casos não notificados) sendo que em 2008 chegou-se a 182 casos positivos, demonstra a necessidade de estudos nessa região, principalmente devido à falta de recursos orientados à prevenção e controle da doença evidenciada durante as observações de campo.

Depois do município de Filadelfia, Bolpebra e Porvenir, que são regiões próximas à fronteira com o Brasil, foram os municípios mais atingidos pela LTA. Enquanto a incidência anual de LTA em Filadelfia diminuía a partir do ano 2009 (de 182 casos no 2008, diminuiu a 62 casos no ano 2012), no município de Bolpebra tanto a incidência como o número absoluto de casos aumentava, o que sugere crescimento populacional nas áreas rurais desta região amazônica. O Censo de População e Vivenda de 2012 estabelece que Pando possui 110.436 habitantes, frente aos 52.525 do Censo 2001 (Instituto Nacional de Estatística, 2012), tendo portanto dobrado sua população.

Outro fato envolvido no incremento de casos de LTA neste município é a grande dificuldade que existe no acesso aos sistemas públicos de saúde, pois, mesmo se tratando de uma doença endêmica não existem os meios necessários e a equipe de saúde capacitada para o diagnóstico e tratamento oportuno. Finalmente essa variação de número de casos ao longo dos últimos anos se deve à detecção passiva de casos, é o caso do município de Filadelfia. Portanto, como relatado acima, há subnotificação de casos pela falta de mobilização de pessoal de saúde nas comunidades mais vulneráveis.

O estilo de vida dos moradores destes três municípios (Filadelfia, Bolpebra e Porvenir) é parecido com a de outros municípios do Departamento de Pando, por serem lugares frequentados por famílias que vivem na sua grande maioria da agricultura. O cultivo de castanha é uma atividade comum que envolve não somente os homens, senão também as mulheres, todos eles na idade produtiva (18-30 anos) e com muita frequência a população mais jovem, na idade escolar e na adolescência (12-17 anos). Muitas famílias se dedicam a esta atividade nos finais de semana, e muitas outras vão para a mata como uma atividade recreativa familiar.

No município de Cobija, a atividade de trabalho muda um pouco, pois embora exista um grande grupo de pessoas dedicado à agricultura, a maioria dos moradores vive

do comércio, motivo pelo qual se deslocam constantemente nos diferentes municípios próximos à fronteira brasileira sendo muito comum a chegada de bolivianos no lado brasileiro (Brasiléia e Epitaciolândia) para a compra e venda de produtos, entre roupas, eletrodomésticos, dispositivos eletrônicos e outros.

Ao ser o município de Cobija a capital do Departamento de Pando, uma região com grande mobilização de pessoas, tanto brasileiras, quanto bolivianas, com um crescimento progressivo populacional, tem sido o local inicial de estabelecimento de diversos poderes políticos. Com o tempo fortaleceram-se os programas de saúde nessa região, com o fim de conseguir dar maior atenção às necessidades básicas da população. Para isso foi estabelecido também o SEDES (Serviço Departamental de Saúde) Pando como uma instituição pública de promoção e prevenção de doenças endêmicas. Inicialmente foi o Centro de Saúde Cobija que abriu as portas para o atendimento da população, este possui a maior antiguidade no atendimento de pacientes da região. Posteriormente, devido às necessidades de uma população em crescimento, foram abertos outros cinco centros de saúde além do Hospital Roberto Galindo Terán, todos eles dentro do município de Cobija. O Centro de Saúde Cobija continua sendo o centro piloto em atendimento de pacientes com LTA, os moradores e suas famílias têm o costume de realizar consultas neste centro e é por isso que muitos pacientes são diagnosticados e inicialmente tratados nesse local. Mesmo assim, este e outros centros de saúde deste município, incluindo o Hospital Roberto Galindo Terán, ainda não possuem a infraestrutura e recursos humanos necessários para tratar o elevado número de pacientes que chega para o atendimento diário. Tem se evidenciado, também, uma grande deficiência no armazenamento da informação e perda de documentos clínicos que dificultam o controle e seguimento dos pacientes com diagnóstico de LTA.

Se faz um maior detalhamento em 525 pacientes com LTA (dados obtidos das fichas clínicas de Cobija e Filadelfia), devido a que existiam registros incompletos na maior parte dos 1.560 casos obtidos na base de dados do SEDES Pando. Observou-se que, na grande maioria dos casos, o diagnóstico foi realizado por visualização direta de esfregaço de lesão, o que mostra que este deve ser o método diagnóstico de escolha, por ser o mais simples, rápido e barato. Entretanto, mesmo esta técnica, requer profissionais treinados para evitar os falsos negativos. Outros métodos diagnósticos como a IDRM (Intradermorreação de Montenegro), PCR, biopsia, cultivo ou IFI (Imunofluorescência Indireta), têm sido pouco utilizados.

Com relação ao tratamento, na maioria dos casos foi utilizado como fármaco de primeira escolha a N-metil glucamina, por ser o único fármaco de livre distribuição pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle da Leishmaniose na Bolívia. Embora seja o Glucantime o fármaco com a melhor resposta e evolução satisfatória entre os pacientes que concluíram o tratamento, existem muitas limitações para sua chegada ao Departamento de Pando, principalmente pela demora entre o envio da carta de solicitação pelo SEDES Pando ao Programa Nacional de Leishmaniose em La Paz até o envio da resposta positiva junto com o fármaco.

Observou-se na localidade que, ao tempo da chegada do medicamento para um limitado número de pacientes, já existe, frequentemente, um novo grupo de pessoas com diagnóstico positivo, na espera de tratamento, se tornando assim complexo o controle da doença. Como já foi explicada anteriormente, a elevada incidência de casos com comprometimento mucoso pode ser, em grande parte, devida à demora na chegada oportuna do medicamento, sendo que a maioria destes pacientes mora em comunidades afastadas do centro de Cobija, (onde é realizado o diagnóstico e solicitação do fármaco). Estas pessoas não têm a possibilidade de percorrer longas distâncias diariamente, pela

demora e pela dificuldade, principalmente econômica, que isso acarreta. Este fato pode explicar, em grande parte, porque muitos pacientes não realizaram tratamento.

Existe o registro de 149 pacientes falecidos durante ou depois do tratamento, mas não existia informação das causas de morte destes pacientes, embora alguns deles estivessem realizando retratamento por recidiva e outros por falha terapêutica. Houve um caso reportado de paciente com cardiopatia chagásica que cursou com um quadro agressivo de LCM de vários anos de duração, internado em várias oportunidades sem resposta favorável ao tratamento e que devido à insuficiência cardíaca veio a falecer.

Com relação ao segundo estudo efetuado (estudo transversal) na comunidade Empresiña do município de Filadelfia, no centro de Cobija e na Villa Busch, pertencentes ao município de Cobija, a respeito das características das habitações, é possível observar que eram casas na sua grande maioria feitas de madeira, tanto o piso, quanto as paredes (frequentemente sem revestimento na comunidade Empresiña). Entre as tábuas havia frestas com espaço de um a três centímetros que permitia a passagem de artrópodes, observando também a possibilidade de ingresso do vetor devido à proximidade de algumas vivendas à mata primária.

As famílias têm o costume de ficar na beira da porta de casa para aproveitar o ar fresco à noite. Esses fatores, somados à susceptibilidade genética, são causas importantes para o desenvolvimento da LTA. A Villa Busch e a comunidade Empresiña tinham algumas casas edificadas acima de pilares também de madeira de aproximadamente um metro de comprimento da superfície e 2 metros abaixo da terra, a fim de evitar o alagamento em caso de chuva, que é frequente nestas regiões e se intensifica em algumas épocas do ano, especialmente de maio até agosto e de novembro até fevereiro.

Cada família esteve composta por quatro a seis pessoas morando numa vivenda de infraestrutura precária, que possuía como máximo entre um a três cômodos, o que indica que são casas superlotadas, que possuem um sistema sanitário deficiente que coadjuva a afluência de vetores transmissores de doenças típicas do trópico, como é o caso da leishmaniose. Na ausência de abastecimento de água potável em quase a totalidade das vivendas da comunidade Empesiña e Villa Busch, os moradores consomem água proveniente dos poços. A eliminação de lixo é complexa, pois nas vivendas mais afastadas, especialmente na comunidade Empesiña e na Villa Busch, o caminhão realizava a colheita de lixo a cada três dias, por tanto, nos dias que não era coletado o lixo, este era acumulado perto da vivenda, atraindo assim animais selvagens, especialmente ratos. Em alguns outros casos o lixo era queimado.

Outra situação presente tanto em Pando quanto em outros departamentos da Bolívia, é que os pacientes com leishmaniose poderiam estar participando dos serviços de saúde de nível privado, isto com ajuda de Organizações Não-Governamentais (ONG's); então os casos diagnosticados e tratados fora do setor público não são registrados e adicionados aos dados do Ministério da Saúde (Garcia *et al.*, 2009).

Atualmente, estão sendo desenvolvidas novas alternativas terapêuticas que ajudariam em grande forma o controle da LTA nestas regiões onde existe grande dificuldade para aceder ao tratamento farmacológico devido ao seu elevado custo. É o caso das vacinas para LCL, as quais agora estão em diferentes estágios de desenvolvimento clínico. Para a LCL, esta alternativa parece viável, isto devido a que a maioria dos casos recuperados de LTA são resistentes ou não apresentam manifestações clínicas da LCL a infecções posteriores (Orkwor *et al.*, 2009). Os resultados desses estudos indicam que mesmo uma vacina com uma duração de proteção relativamente curta e eficácia modesta poderia ser recomendada para a sua utilização na prevenção de

aparição de novos casos e até mesmo resultar em redução de custos. Embora o risco LCL global estimado na Bolívia é de mais ou menos 0,03%, em algumas regiões têm se relatado riscos tão elevados quanto 1% (Tedesqui *et al.*, 2012); portanto, a vacinação nessas regiões pode até resultar em redução de custos (Bacon *et al.*, 2013).

Um dos fatores para o aumento no número de casos e a persistência da leishmaniose durante os últimos anos no departamento de Pando, pode estar ligado a que se trata de uma região fronteira, aonde tanto na região do Acre- Brasil quanto no Pando- Bolívia, os programas de vigilância e controle ainda são muito deficientes em questão de mobilização de pessoal capacitado para a identificação e captação de pacientes nas áreas mais comprometidas. Isso se deve a que é difícil controlar uma doença altamente transmissível numa região de fronteira.

Outro ponto importante para ser avaliado é que existem bolivianos que trabalham do lado do Brasil e brasileiros que trabalham do lado da Bolívia. Durante este estudo foi evidenciado que há um elevado número de pacientes de nacionalidade brasileira que trabalhavam eventualmente no município de Cobija e regiões próximas, ou que chegavam do município de Brasília ou Eptaciolândia para ser atendidos nos centros de saúde do município de Cobija, que foram diagnosticados com LTA. Isto ocorre devido à demora no atendimento nos centros de saúde brasileiros e à burocracia que existe para a administração do tratamento. Para os pacientes bolivianos já existe dificuldade na aquisição do medicamento devido ao processo demorado entre o envio da solicitação e a chegada do fármaco, o qual chega a quantidades muito baixas que não consegue abranger o total de pacientes com diagnóstico positivo, se tornando ainda mais difícil pela chegada de pacientes brasileiros que também solicitam atendimento, criando assim, um processo interminável de espera.

A fim de atingir medidas de controle definitivas para diminuir a transmissão da LTA na região fronteira Brasil- Bolívia, uma das estratégias nesta região tem que se basear na unificação dos programas de vigilância em ambos os países; o trabalho conjunto pode ser um grande incentivo para estabelecer ou melhorar os programas de capacitação do pessoal da área de saúde da região. Com este incentivo poderiam se mobilizar brigadas destinadas à orientação da população a respeito de medidas de prevenção e identificação da doença, principalmente orientadas aos municípios mais afastados onde normalmente não tem acesso o pessoal de saúde, para que a população atinja o conhecimento básico da leishmaniose, a população deve saber que a leishmaniose é uma doença de transmissão vetorial, que pode ser tratada e curada, que existe um risco de desenvolver um quadro mucoso o qual precisa de tratamento nas etapas iniciais a fim de prevenir as complicações que em casos avançados poderia levar ao isolamento social, improdutividade no trabalho e inclusive a morte do paciente. Este trabalho conjunto entre a população e o pessoal de saúde tanto no departamento de Pando, quanto no estado do Acre, ajudaria a uma melhor notificação de casos, à identificação dos lugares mais afetados pela doença e ao melhor atendimento destes pacientes.

O conhecimento do número de casos de LCL e LCM nessas regiões ajuda também o entendimento da importância da implementação de atividades de promoção e prevenção da LTA, além do monitoramento dos pacientes com diagnóstico positivo, pronta solicitação do tratamento e acompanhamento durante e depois deste.

Finalmente, existe outro fator de grande impacto, responsável pela manutenção da LTA nestas regiões. Este está relacionado com a presença do vetor na fronteira, o qual facilmente poderia estar migrando de um país para o outro, carregando o parasita, transmitindo-o e mantendo assim o ciclo de transmissão.



As medidas de controle da LTA com base no comportamento do vetor serão extremamente importantes, considerando complexas as peculiaridades de cada espécie. A prevenção da exposição do ser humano poderia ser difícil em um região onde as políticas públicas estimulassem a permanência de pessoas em áreas de floresta, mesmo se tratando de atividades com baixo impacto no ambiente natural (Tojal et al, 2006).

## **8. CONCLUSÕES**

- 1.- A LTA incide em grupos etários jovens e em idade produtiva, os quais principalmente desenvolvem atividades de lavoura e são moradores de áreas próximas à mata, ou com plantações no peridomicílio.
- 2.- Um número importante de pacientes com LTA teve comprometimento mucoso, o que nos mostra a gravidade da doença que atinge aqueles que moram nos lugares mais afastados da capital do Departamento de Pando e que tem mais dificuldade ao acesso aos centros de saúde para seu diagnóstico e tratamento.
- 3.- O importante incremento de casos de LTA em alguns municípios e a distância entre as comunidades e os centros de saúde reflete a grande dificuldade que existe no acesso aos sistemas públicos de saúde, pois, mesmo se tratando de uma doença endêmica, não existem os meios necessários e equipe de saúde capacitada para o diagnóstico e tratamento oportuno.
- 4.- A variação no número de casos de LTA nos últimos anos se deve à detecção passiva de casos, como é o caso do município de Filadelfia. Soma-se a isso a subnotificação de casos pela falta de mobilização de pessoal de saúde nas comunidades mais vulneráveis.
- 5.- O tratamento de primeira escolha utilizado foi a N- metil glucamina, tendo efeitos favoráveis na maioria dos casos.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alcântara de Castro E, Thomaz SV, Membrive N, Luz E. Estudo das características epidemiológicas e clínicas de 332 casos de leishmaniose tegumentar notificados na região do Estado do Paraná de 1993 a 1998. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2002; 35(5): 445-452.

Almeida OL, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2011; 86 (June (3)): 497–506 [10,11].

Altamirano-Enciso AJ, Marzochi MCA, Moreira JS, Schubach AO, Marzochi KBF. On the origin and spread of cutaneous and mucosal Leishmaniasis, based on pre- and post-Colombian historical sources. *História, Ciência, Saúde* 2003;10:853-882.

Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, A Neto V, Nicodemo AC. Mucosal Leishmaniasis. Current scenario and prospects for treatment. *Acta Tropica* 2008; 105:1-9.

Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 77(2): 266–74).

Anuario del Programa Nacional de Leishmaniasis, Bolivia, 2006.

Atlas de Salud del Departamento de Pando 2008, Pando- Bolivia, Marzo 2010, p.6- 8, 78-79.

Bacon K, Hotez P, Kruchten S, Kamhawi S, Botazzi M, Valenzuela J, et al. The potential economic value of a cutaneous leishmaniasis vaccine in seven endemic countries in the Americas. *Vaccine* 2013; 31: 480- 486.

Bastrenta B, Buitrago R, Vargas F, Le Pont F, Torrez M, Flores M, et al. First evidence of transmission of *Leishmania (Viannia) lainsoni* in a Sub Andean region of Bolivia. *Acta Tropica* 2002; 83:249-253.

Bermudez H, Garcia AL, Troncoso F, 1993. Leishmaniasis in the lowlands of Bolivia. Entomological studies on sandflies of the “Valle del Sacta”. Tropical Carrasco of the Department of Cochabamba. *Archives de L’ Institut Pasteur de Tunis* 70: 455–463.

Bermudez H, Torrico F, Rojas E, Balderrama F, Le Ray D, Guerra H, Arevalo J, 1993. Leishmaniasis in the lowlands of Bolivia, prevalence of the disease in two groups of localities with different settlement ages in Carrasco Tropical, Cochabamba. *Les Archives de L’Institut Pasteur Tunis* 70: 443–453.

Blum J, Lockwood DNJ, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis. Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2012; 4: 153- 163.

Brazil R, Lança W, Gomes B, Temeljkovitch M, Andrade J. 2010. Diptera, Psychodidae, Phlebotominae Rondani, 1840: Range extension and new records from lowland Bolivia. *Journal of species lists and distribution* 6 (4): 587-588.

Data source & Map production: WHO/NTD/IDM HIV/AIDS, October 2010, Tuberculosis and Malaria (HTM) *World Health Organization*.

David C, Dimier-David L, Vargas F, Torrez M, Dedet JP. Fifteen years of cutaneous and mucocutaneous Leishmaniasis in Bolivia: a retrospective study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1993; 87:7-9.

Davies CR, Reithinger R, Campbell-Lendrum D, Feliciangeli D, Borges R, Rodriguez N. The epidemiology and control of Leishmaniasis in Andean countries. *Caderno de Saúde Pública* 2000; 16:925-950.

Dedet JP, Melogno R, Cardenas F, Valda L, David C, Fernandez V, et al. Rural campaign to diagnose and treat mucocutaneous Leishmaniasis in Bolivia. *Bulletin of World Health Organization* 1995; 73: 339-345.

Desjeux P, Mollinedo S, Le Pont F, Paredes A, Ugarte G, 1987. Cutaneous leishmaniasis in Bolivia. A study of 185 human cases from Alto Beni (La Paz Department). Isolation and isoenzyme characterization of 26 strains of *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 81: 742–746.

Dimier-David L, David C, Munoz M, Vargas F, Bustillos R, Valda L, et al. Epidemiological, clinical and biological features of mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia after a 221 patient sample. *Bulletin de la Societé de Pathologie Exotiqué* 1993; 86:106-111.

Enciclopedia Geográfica de Bolívia. Montes de Oca, Ismael. La Paz. ed. Atenea SRL, 2005.

Espejo JM, Pratlong F, Le Pont F, Mouchet J, Desjeux P, Rioux JA. Leishmaniasis in Bolivia. V. Human strains of *Leishmania (V.) braziliensis* from the Department of Pando. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 1989; 84:583.

Falqueto A, Coura JR, Barros GC, Grimaldi G, Sessa PA, Carias VRD. Participação do cão no ciclo de transmissão da Leishmaniose Tegumentar no município de Viana,

Estado de Espírito Santo, Brasil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 1986; 81(2): 155-63.

Fleta ZJ, Rodriguez MG, Clavel PA. Leishmaniasis visceral y cutaneomucosa: aspectos epidemiológicos y clínicos. *Medicina Integral* 2001; 38 (6): 264-269.

Flores MD, Bastrenta B, Postigo JR, Mendoza NM, Cruz I, Alvar J, 2003. Leishmaniasis visceral subclínica en 123 individuos de un cantón de la provincia Caranavi-La Paz. *Revista Chilena de Pediatría* 75: 285–293.

García AL, Tellez T, Parrado R, Rojas E, Bermúdez H, Dujardin JC, 2009. Epidemiological monitoring of American tegumentary leishmaniasis: molecular characterization of a peridomestic transmission cycle in the Amazonian lowlands of Bolivia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 101: 1208–1213.

Garrett AJ, 1983. La espiundia en Bolivia, observaciones del Dr. Manuel Antonio Vaca Díez. Comentario Histórico. *Boletín Informativo de CENETROP* IX: 1- 5.

Grimaldi G Jr, Tesh RB& McMahon-Pratt D, 1989. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 41: 687- 725.

Guía de Vigilância Epidemiológica, Brasília, 2009, 7ma ed., caderno 11, p.1.

Guía operativa para el control de la leishmaniasis en Bolivia, 2007. Serie: Documentos Técnico- Normativos, La Paz, Bolívia: Ministerio de Salud y Deportes, 1ra ed., p.14-15, 19.

Guimarães NA, Vieira de Paula E, Teodoro R, Prata A, Leon SVM. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana em Verzelândia, Minas Gerais, Brasil. *Caderno de Saúde Pública* 2006; 22 (6): 1343-20.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Divisão de Pesquisa do Estado do Acre, 2006. <http://www.ibge.gov.br>, acessado em 03/Fev/2014.

Instituto Nacional de Estadística, Bolivia 2002, Estimaciones y proyecciones de población, periodo 1950-2050; La Paz (Bolivia); Serie OI No. 202; p. 1-58.

Kawa H, Sabroza PC. Spatial distribution of tegumentary Leishmaniasis in the city of Rio de Janeiro. *Caderno de Saúde Pública* 2002; 18:853-865.

Lainson R, Shaw JJ, Silveira FT, Sousa AAA, Braga RR & Ishi-kawa EAY, 1994. The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to the eco-epidemiology of the disease in Amazonia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 89: 435–443.

Lainson R, Shaw JJ. A brief history of genus *leishmania* (Protozoa: Kinetoplastida) in the Americas with particular reference to Amazonian Brazil. ECO 92: protozoology in The Amazon. *Ciência e Cultura. Journal of the Brasil Association for the advancement of Science*, 1992; 4 (2/3): 435-43, mar/jun.

Lainson R, Shaw JJ. Leishmaniasis of the New World: Taxonomic problems. *British Medical Bulletin* 1972; 28(1): 44-48.

Le Pont F, Breniere FS, Mouchet J, Desjeux P, 1988. Leishmaniasis in Bolivia. 3. *Psychodopygus carrerai carrerai* (Barretto, 1946), New Sylvatic Vector of *Leishmania braziliensis braziliensis* in lowland Subandean region. *Comptes Rendus de L'Academie des Science Series III-Sciences de la Vie-Life Sciences* 307: 279– 282.

Le Pont F, Desjeux P. Leishmaniasis in Bolivia. I. *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) as the vector of visceral Leishmaniasis in Los Yungas. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1985; 79:227-231.

Le Pont F, Desjeux P. Leishmaniasis in Bolivia. II. The involvement of *Psychodopygus yucumensis* and *Psychodopygus llanosmartinsi* in the selvatic transmission cycle of *Leishmania (braziliensis) braziliensis* in a lowland subandean region. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 1986; 81:311-318.

Le Pont F, Mouchet J, Desjeux P, 1989. Leishmaniasis in Bolivia—VI. Observations on *Lutzomyia nuneztovari anglesi*. Le Pont & Desjeux, 1984 the presumed vector of tegumentary leishmaniasis in the Yungas focus. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 84: 277–278.

Le Pont F, Mouchet J, Desjeux P, Torres Espejo JM, Richard A. Epidemiology of cutaneous Leishmaniasis in Bolivia. 2. Transmission patterns. *Annales de la Societe Belge de Medecine Tropicale* 1989; 69:307- 312.

Le Pont, F.A., E. Matias, E. Martinez and J.P. and J.D. Dujardin. 2004. Phlébotomes de Bolivie: description de quatre nouvelles especes de *Lutzomyia* (Diptera, Psychodidae). *Bulletin de la Société Entomologique de France* 109 (2): 145- 154.

Leishmaniasis Burden of Disease 2012, disponível em:  
<http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>

Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2da edição atualizada, 1ra reimpressão, Série A normas e manuais técnicos, Brasília DF, 2010, p. 35-36, 71-74,77- 86.



Marcondes CB, Le Pont F, Lozovei AL, 1998. *Lutzomyia neivai* (Pinto, 1926) in Bolivia (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae). *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 93: 203–204.

Martinez E, Le Pont F, Mollinedo S, Cupolillo E. A first case of cutaneous Leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) lainsoni* in Bolivia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2001; 95: 375- 377.

Martinez E, Le Pont F, Torrez M, Telleria J, Vargas F, Dujardin JC, et al. *Lutzomyia nuneztovari anglesi* (Le Pont & Desjeux, 1984) as a vector of *Leishmania amazonensis* in a sub-Andean Leishmaniasis focus of Bolivia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1999; 61:846-849.

Martinez E, Le Pont F, Torrez M, Tellería J, Vargas F, Muñoz M, et al. A new focus of cutaneous Leishmaniasis due to *Leishmania amazonensis* in a Sub Andean region of Bolivia. *Acta Tropica* 1998; 71: 97- 106.

Ministerio de Salud y Deportes- Bolivia, actualización abril de 2012.

Okwor I, Uzonna J. Vaccines and vaccination strategies against human cutaneous leishmaniasis. *Human Vaccine* 2009; 5(May (5)):291–301.

OMS- OPAS (Organização Mundial da Saúde- Organização Panamericana da Saúde), Leishmaniose Tegumentar Americana, atualização 12 março de 2012. Disponível em: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6417&Itemid=39345](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6417&Itemid=39345)

Rojas E, Parra R, Delgado R, Reithinger R, Garcia AL. Leishmaniasis in Chaparé, Bolivia. *Emerging Infectious Diseases* 2009; 15:678-680.

Romero GA, Fernandes MR, Correia D, Davis F. Características físico- químicas do antimoniato de meglumina em diferentes condições de armazenamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 29(5): 461-465, set-out, 1996.

Santos N, Dantas V, jun 2009. Epidemiology of American tegumentary leishmaniasis in the State of Acre, Brazilian Amazon. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25(6):1325-1336.

SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), SVS (Secretaria de Vigilância em Saúde), MS (Ministério de Saúde- Brasil), 2011.

SNIS- VE (Sistema Nacional de Información en Salud- Vigilancia Epidemiológica), 2009.

Tedesqui VL, Calleja GN, Parra R, Pabon JP, Boia MN, Carvalho-Costa FA. Active surveillance of American tegumentary leishmaniasis in endemic areas in rural Bolivia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2012; 45 (February (1)):30-4.

Tojal AC, Cupolillo E, Volpini AC, Almeida R, Romero GAS. Species diversity causing cutaneous leishmaniasis in Rio Branco, state of Acre, Brazil. *Tropical Medicine and International Health* 2006; 11: 1388- 98.

Tonio V P, Charles M A, Leishmaniasis. *Postgraduação Medicina J.*, 2006; 82: 649-657.

Torres Espejo JM, Le Pont F, Mouchet J, Desjeux P, Richard A. Epidemiology of cutaneous Leishmaniasis in Bolivia. 1. Description of study zone and prevalence of the disease. *Annales de la Societe Belge de Medecine Tropicale* 1989; 69: 297-306.

Torrez M, Lopez M, Le Pont F, Martinez E, Munoz M, Hervas D, et al. *Lutzomyia nuneztovari anglesi* (Diptera: Psychodidae) as a probable vector of *Leishmania braziliensis* in the Yungas, Bolivia. *Acta Tropica* 1998; 71:311-316.

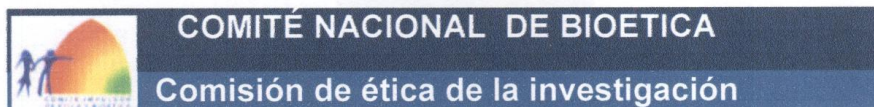
Vianna G, Tratamento da Leishmaniose Tegumentar por Injeções Intravenosas de Tártaro Emético. IN: 7º Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia, 4., 1912, [S.l.], *Anais do 7o Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia* [S.l.]: 426-428.

WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Control of the leishmaniasis. Geneva: *World Health Organization*; 2010.

WHO Health Topics: Leishmaniasis, World Health Organization; 2013, Disponível em: <http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en/>.

## 10. APÉNDICES E OU ANEXOS

### Anexo 1: DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO COMITÉ DE ÉTICA DA PESQUISA NA BOLÍVIA



#### CERTIFICADO DE AVAL ÉTICO

A quien corresponda:

La Comisión de Ética de la Investigación del Comité Nacional de Bioética (CEI-CNB), tiene a bien informar que fue presentado a la CEI-CNB, para su revisión y aval ético el proyecto **“Estudio Clínico, Epidemiológico y Entomológico de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana en el Departamento de Pando, Región Fronteriza entre Brasil y Bolivia”**, por la Fundación “Oswaldo Cruz” (FIOCRUZ) de Rio de Janeiro-Brasil

*Dicho proyecto fue evaluado bajo la normativa internacional, que indica los criterios éticos que se toman en cuenta para todo proyecto de investigación que involucra seres humanos:*

1. Validez científica (diseño metodológico bien formulado)
2. Selección equitativa de la muestra (tomando en cuenta principalmente a grupos vulnerables)
3. Validez social (pertinencia, atinencia y relevancia del proyecto)
4. Relación Riesgo/Beneficio (viendo que el riesgo sea mínimo y mayor el beneficio para los sujetos de estudio)
5. El Consentimiento Informado (documento redactado de una manera clara, comprensible y lo suficientemente informativo para el sujeto de investigación)

Una vez verificadas las correcciones hechas por la Investigadora Principal, en base a las observaciones de la CEI, es que se tiene a bien certificar que el mencionado proyecto cumple con todos los requisitos éticos arriba mencionados, por lo que los miembros de la CEI-CNB dan el respectivo AVAL ÉTICO al proyecto **“Estudio Clínico, Epidemiológico y Entomológico de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana en el Departamento de Pando, Región Fronteriza entre Brasil y Bolivia”**, el mismo que puede proseguir con su ejecución.

  
Dr. Javier Luna Orosco Eduardo  
COORDINADOR  
Comité Nacional de Bioética

La Paz, 4 de septiembre de 2013

**Anexo 2:**

**CUESTIONARIO PARA LA INFORMACIÓN DE LAS FICHAS CLÍNICAS**

**DATOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS**

**FICHA NRO:** \_\_\_\_\_

**I) VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS**

**IDENTIFICACIÓN:**

1. Nro DE CASA:
2. COMUNIDAD:
3. BARRIO:
4. MUNICIPIO:
5. EDAD:
6. SEXO: M ( ) F ( )
7. ESCOLARIDAD: ( ) curso superior: 1 2 3 4 5 6  
( ) Secundaria: 1 2 3 4  
( ) Primaria: 6 7 8  
( ) no estudió
8. OCUPACIÓN: ( ) labores de casa  
( ) albañil  
( ) trabajador rural (plantaciones, en el monte)  
( ) servicios de nivel medio o especialización (comercio, funcionario de la prefectura, agente de salud, técnico, profesor)  
( ) estudiante  
( ) jubilado  
( ) desocupado  
( ) otro: \_\_\_\_\_

**II) VARIABLES CLÍNICAS**

- 1) Tipo de lesión:
  - 1.1) Mucosa ( )
  - 1.2) Cutáneo-mucosa ( )
- 2) Lugar de la lesión:
  - 2.1) Cabeza:
    - Cavidad oral( )
    - Labios ( )
    - Faringe ( )
    - Laringe ( )
    - Párpados ( )
    - Nasal ( )
  - 2.2) Tronco ( )
  - 2.3) Miembros superiores ( )
  - 2.4) Miembros inferiores ( )
- 3) Tamaño de la lesión (en mm) :
  - 3.1) Lesión 1: \_\_\_\_\_ mm por \_\_\_\_\_ mm

- 3.2) Lesión 2: \_\_\_\_\_ mm por \_\_\_\_\_ mm
- 3.3) Lesión 3: \_\_\_\_\_ mm por \_\_\_\_\_ mm
- 4) Aspecto de la lesión:
- plana
  - sollevantada de bordes regulares
  - sollevantada de bordes irregulares
  - verrucosa
  - cicatrizada
  - otros: \_\_\_\_\_
- 5) Cómo se detectó la enfermedad:
- búsqueda activa
  - búsqueda pasiva
- 6) Cómo fue realizado el diagnóstico:
- frotis
  - biopsia
  - cultivo
  - ELISA, IFI
  - sospecha clínica
  - otros: \_\_\_\_\_
- 7) Fue realizado algún tratamiento, cuál:
- N- metil glucamina
  - Estibogluconato sódico
  - Anfotericina B
  - Isotionato de pentamidina
  - Pentamidina
  - Miltefosina
  - remedios caseros, medicina natural
- Cual \_\_\_\_\_
- no se realizó tratamiento
- 8) Se realizaron visitas de control y seguimiento  si  no
- Cada cuanto tiempo:  1 o más veces en 1 semana
- 1 o más veces en 1 mes
  - a los 3 meses o más
  - no se realizó control
  - otros: \_\_\_\_\_
- 
- 9) Cómo finalizó el tratamiento:
- curó
  - recidivó
  - abandonó el tratamiento, por qué: \_\_\_\_\_
-

( ) retratamiento, cuál medicamento:

---

( ) cambio de medicamento, por cuál:

---

( ) fallecimiento, causa:

---

**Anexo 3:**

**CUESTIONARIO PARA LA COMUNIDAD**

**DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

**FICHA NRO:** \_\_\_\_\_

Fecha:

Nombre del entrevistador:

Nombre del propietario (entrevistado):

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_ \_\_\_\_ \_\_\_\_

**A. DATOS SOBRE EL DOMICILIO**

1. Número de casa:
2. Nombre de la comunidad:
3. Número de personas que viven en el domicilio:
4. Cuantos son de sexo:  
Masculino ( )  
Femenino ( )  
Niños hasta los 12 años ( )  
Jóvenes ( )  
Adultos ( )
5. Número de cuartos utilizados para dormir:      1      2      3      4 o  
más
6. Tipo de construcción:  
( ) teja  
( ) madera  
( ) adobe  
( ) otros- especificar: \_\_\_\_\_
7. Revestimiento de la construcción: ( ) con revestimiento ( ) sin  
revestimiento
8. Tipo de piso- techo: \_\_\_\_\_ -  
\_\_\_\_\_
9. Abastecimiento público de agua: ( ) si ( ) no
10. Si no es abastecimiento público de agua, qué es :  
( ) pozo- cisterna  
( ) fuente- mina  
( ) agua mineral  
( ) rio  
( ) otros- especificar:
11. Canalización interna: ( ) si ( ) no
12. Almacenamiento de agua:  
( ) caja de agua



- latas con tapa  
 otros:
13. Eliminación de basura:
- empresa pública  
 fosa  
 medio ambiente, cielo abierto  
 enterrado  
 en el río  
 otros:
14. Frecuencia de la recolección de basura:
15. Energía eléctrica:  si  no
16. Vivienda cercana al monte  
 si  no      Distancia media:
17. Vivienda cercana a plantaciones:  
 si  no      Distancia media:
18. Presencia de plantaciones en peridomicilio:  
 si  no  
 Cuál: \_\_\_\_\_
19. Hace cuánto tiempo vive en esta casa:
20. Donde vivía anteriormente:  
 \_\_\_\_\_

## **B. HÁBITOS PERSONALES**

21. Normalmente salen de su vivienda, con qué frecuencia:
- Diariamente  
 Constantemente (todas las semanas, 2- 3 veces por día)  
 1 vez por mes  
 raramente ( menos de 1 vez por mes)  
 no sale de casa
22. Acostumbra ir al monte  si  no
23. Con que frecuencia:
- diariamente  
 semanalmente (1 o más veces por semana)  
 a veces ( menos de 1 vez por semana, sin rutina)
24. A que hora va al monte:
- después del anochecer  
 durante el día (7 hrs- 18 hrs)  
 no tiene hora definida
25. Tiene costumbre de estar fuera de casa durante la noche  si  no
26. Utiliza alguna cosa para protegerse de los mosquitos  
 mosquitero

- repelente corporal
- repelente ambiental (aparato eléctrico, espiral, etc)
- cierra las ventanas al atardecer
- otros- mencionar:

### C. CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

27. Ya vió a alguien con este tipo de herida  si  no
28. Qué enfermedad usted cree que sea:  
\_\_\_\_\_
29. Ya escuchó hablar de la leishmaniasis antes de este estudio  si  
 no
30. Dónde escuchó hablar de esta enfermedad:  
\_\_\_\_\_
31. Alguien en su casa ya tuvo leishmaniasis  si  no
32. Conoce a alguien que ya la tuvo  si  no  
Quien: \_\_\_\_\_
33. Si es así, donde vive esa persona:  
\_\_\_\_\_

### D. DATOS SOBRE EL VECTOR

34. Sabe cómo se transmite la enfermedad  si  no  
Cómo:  picada de mosquito  
 se contagia del perro  
 se contagia de persona a persona  
 otro. Explicar:  
\_\_\_\_\_
35. Conoce al “mosquito” que transmite la enfermedad  si  
 no
36. Ustedes lo conocen por qué nombre:  
\_\_\_\_\_
37. Cuál es su fuente de información:  
 escuela  
 televisión- radio- medios de comunicación en masa  
 panfletos, pancartas, trípticos  
 campañas de la prefectura, instituciones de salud  
 parientes, vecinos, amigos  
 otra, Cual: \_\_\_\_\_
38. Ya vió ese insecto (flebótomo) aquí  si  no  
Dónde:  dentro de casa  
 en el gallinero  
 en la casa del perro

- en el monte
- en las plantaciones
- otro: \_\_\_\_\_

39. Uso de protección individual contra mosquitos:

- mosquitero
- repelente
- otro- Cual: \_\_\_\_\_

### **E. SOBRE LOS RESERVORIOS**

40. Tiene animales domésticos  si  no

Cuál: \_\_\_\_\_  
—

41. Algún perro de su casa ya tuvo algún tipo de herida  si  
 no

42. Tiene animales cerca de su casa  si  no  
 gallinero, corral  
 chiquero  
 canil

43. Ya vió a otros animales (silvestres) cerca de su vivienda  si  
 no

44. Qué tipo de animales se acostumbra ver aquí, en el monte o cerca de la casa:  
 ratas de monte, ratones  
 perros de monte  
 oso hormiguero  
 zorro  
 armadillo  
 otros: \_\_\_\_\_

#### Anexo 4:

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, ..... estoy siendo invitado(a) a participar de la investigación titulada : **“Estudio Clínico, Epidemiológico y Entomológico de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana en el departamento de Pando, Región Fronteriza entre Brasil y Bolivia”**.

Este estudio tiene como objetivo conocer las características de las personas y de los lugares donde viven y que están relacionados con la Leishmaniasis (**“herida brava o espundia”**) en Filadelfia, Pando. La Leishmaniasis es la enfermedad popularmente conocida en nuestro país como **“espundia”**. Mi participación en este estudio consiste en dar información sobre las características de mi vivienda, si tengo animales domésticos, si han habido personas con Leishmaniasis en mi familia, cuál es mi trabajo, si conozco a los insectos transmisores de la enfermedad, dónde los veo, si conozco como protegerme, qué debo hacer en caso de tener la enfermedad, etc. No me sacarán sangre, ni a mí, ni a mi familia. No me pagarán ni con dinero, ni con regalos por mi participación en este estudio. Los investigadores me informaron que éste estudio ayudará a conocer más la espundia para disminuir el peligro de tener la enfermedad, a saber que tiene tratamiento y de esta forma se ayudará con las actividades de control del Programa de Leishmaniasis. Mi participación es voluntaria y tengo el derecho de rechazar mi participación en el estudio. Se entregó a mi persona el número de teléfono de la Dra. Nadia Rivas Bello, médico boliviana, responsable del estudio, para contactarla en caso de que tenga alguna duda relacionada al estudio. Finalmente recibí una copia del consentimiento informado.

Nombre completo del participante (o apoderado):

Nro de Carnet de Identidad:

Firma y fecha:

Nombre completo del investigador: Dra. Nadia Rivas Bello

Dirección:

Teléfonos: 77104317

Correo electrónico: nadia.rivas.bello@hotmail.es