



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA**

DEBORAH DANIELA MADUREIRA TRABUCO CARNEIRO

Estudo epidemiológico sobre a Leishmaniose Visceral em centro urbano de médio porte com transmissão antiga e persistente de *Leishmania Leishmania infantum*

SALVADOR

2013

DEBORAH DANIELA MADUREIRA TRABUCO CARNEIRO

Estudo epidemiológico sobre a Leishmaniose Visceral em centro urbano de médio porte com transmissão antiga e persistente de *Leishmania Leishmania infantum*

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria da Glória Teixeira

Co-Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Emília Bavia

SALVADOR

2013

Ficha Catalográfica
Elaboração - Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

D257e Carneiro, Deborah Daniela Madureira Trabuco.

Estudo epidemiológico sobre Leishmaniose Visceral em centro urbano de médio porte com transmissão antiga persistente de *Leishmania infantum* / Deborah Daniela Madureira Trabuco Carneiro. -- Salvador: D.D.M.T.Carneiro, 2013.

123 f. + projeto de qualificação.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria da Glória Teixeira.

Tese (doutorado) – Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Leishmaniose Visceral. 2. Soroprevalência. 3. Urbanização. 4. Geotecnologias. 5. Análises Espaciais. I. Título.

CDU 616

DEBORAH DANIELA MADUREIRA TRABUCO CARNEIRO**Estudo epidemiológico sobre a Leishmaniose Visceral em centro urbano de médio porte com transmissão antiga e persistente de *Leishmania Leishmania infantum***

Banca examinadora:

Prof^a Maria da Glória Teixeira - Orientadora
Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA)

Prof^a Maria da Conceição Costa
Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA)

Prof^a Susan Martins
Instituto de Saúde Coletiva/ Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA)

Prof^a Alcina Marta Andrade
Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

Prof^o Dr. Eduardo Carmo Hage
Ministério da Saúde (MS-Brasília)

SALVADOR

2013

*“Para realizar grandes conquistas, devemos não apenas agir, mas também sonhar;
não apenas planejar, mas também acreditar”*

Anatole France

DEDICATÓRIA

*A minha mãe Lucy, pelo exemplo de amor, superação,
determinação e dignidade - todo meu amor e reconhecimento
pela dedicação de uma vida inteira.*

*Ao meu pai José e aos meus irmãos Jefferson e Ronald (in
memorium) - minha eterna saudade - sei que vocês três estão
felizes por mais esta vitória!*

*Ao meu marido Valter Mota, grande amor da minha vida,
pelo apoio incondicional, compreensão, alegria e amor.*

AGRADECIMENTOS

A **Deus e a Nossa Senhora** pela proteção e fortalecimento, especialmente nos momentos difíceis desta caminhada, que não foram poucos.

Aos meus tios queridos, em especial, a Vanvana (*in memorium*), Vera, Rita, Lucília, Ana e Cristovam, parâmetros de amor, caráter e dignidade da minha vida, por compartilharem e apoiarem todos os momentos da minha vida: meu respeito e gratidão.

Aos meus primos pelo amor, amizade, e por preencherem a ausência saudosa dos meus irmãos.

As minhas irmãs do coração, Juliana e Tatiana, pela amizade e carinho.

A minha querida orientadora Prof^a Dr^a Maria da Glória Teixeira, pelo acolhimento, atenção, carinho, paciência diante das minhas limitações, e pelas oportunidades de aprendizado em cada momento de orientação.

A minha segunda mãe Prof^a Maria Emília Bavia, que me acompanha desde a graduação, contribuindo para minha formação profissional e pessoal, pelo apoio, carinho e incentivo.

A prof^a Maria da Conceição Costa pelas contribuições, acompanhamento e disponibilidade de sempre.

A prof^a Susan Martins pela atenção, carinho e orientações iniciais, quando então eu almejava fazer o Doutorado nesta instituição

A Dr^a Alcina Marta Andrade, Superintendente da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), pelo apoio irrestrito e disponibilidade.

A Dr^a Maria Aparecida Figueiredo, Diretora da Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVEP/SESAB), pela atenção e colaborações nas atividades de campo em Jequié.

Aos amigos da DIVEP que contribuíram no decorrer desta Tese, especialmente, Dr Juarez Dias e Euda Lola.

A Dr^a Rosane Will, Diretora do Laboratório Central de Saúde Pública Professor Gonçalo Moniz (LACEN/Ba), pelo total apoio e acessibilidade.

Aos técnicos do LACEN/Ba envolvidos no **Projeto Leishmania**, em especial a Dr. Moacir Paranhos pela disponibilidade, paciência e importantes contribuições para esta Tese; Cardoso pelo processamento das amostras, presteza e generosidade; Genolina, Josefa e Andréa Salvador pela dedicação e carinho durante este trabalho.

À Diretora do Centro Estadual de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva (CERDEPS/PIEJ), Sra Eliane Góes Nascimento, pela disponibilização dos arquivos referentes ao Programa de Controle da LV no município e relevantes contribuições no decorrer deste trabalho; e ao médico Dr. Carlos César B. Machado pelo acompanhamento médico dos indivíduos soropositivos durante o inquérito.

À equipe da 13ª Diretoria Regional de Saúde de Jequié, em especial, ao Sr Aílton Galvão, Coordenador Regional do Programa de Controle da Leishmaniose Visceral, pelo apoio, disponibilidade e importantes colaborações neste trabalho; e ao servidor da Fundação Nacional de Saúde, Sr Eliseo, pela presteza e humildade.

À Secretaria Municipal de Saúde pelo auxílio.

A amiga Luciana Cardim pela amizade, disponibilidade de sempre e importante auxílio.

A amiga e geógrafa Valdirene Dias pela amizade, compromisso, e processamento das imagens de satélite e elaboração dos mapas de Uso e Ocupação da Terra.

Ao casal de queridos amigos, Poliana Rios e Gustavo Jaccoud, pela sincera amizade e por me acolherem com tanto carinho em sua casa durante o período de desenvolvimento do trabalho em Jequié. *Com o apoio de vocês tudo se tornou mais leve.* Tia Anira, Marcela e Felipe, obrigada pelo carinho.

Ao casal de colegas Marcio Natividade e Daniela Morato, igualmente queridos, pela amizade construída ao longo da convivência, disponibilidade e apoio na organização operacional do trabalho de campo e análise espacial.

A minha querida e destemida equipe de campo, Joab, Leiliadne, Elioenai, Gabriela, Ozenar, Daiana, Eliedna e Fábria, pelo comprometimento e responsabilidade.

Ao geógrafo Prof Valter Marcelo pela disponibilização de sua Dissertação “A reestruturação urbano-regional de Jequié-Bahia” e enriquecimento do trabalho.

Às amigas construídas ao longo deste Curso de Doutorado, especialmente, Letícia Marques, Poliana Rios, Matilde Peguero, Joilda Nery, Davide Rasella, Gustavo Costa, Gisel Fattore, Ana Moncayo.... pelos momentos compartilhados de angústia, conquistas e alegrias. E a Enny Paixão pela gentileza e importante colaboração nos momentos finais desta TESE.

Aos professores dos ISC/UFBA por compartilharem seus conhecimentos e pelo enriquecimento da minha vida profissional.

Ao estatístico Carlos Teles pelo suporte, paciência e disponibilidade.

Às Secretarias Luciana Paranhos, pelo carinho e total apoio, principalmente durante o trabalho em Jequié; Lane e Lene pela harmônica convivência e amizade.

Aos funcionários do ISC/UFBA, pela atenção e presteza.

À CAPES pelo auxílio financeiro mediante à Bolsa de Doutorado.

Aos habitantes de Jequié que gentilmente aceitaram participar do inquérito de soroprevalência.

Por fim, aos professores da Banca Examinadora por aceitarem ao convite e pelas importantes contribuições para versão final desta Tese.

SUMÁRIO

Apresentação	12
ARTIGO 1: Leishmaniose Visceral - revisitando a epidemiologia no mundo e no Brasil	
Resumo	18
Abstract.....	19
1. Introdução.....	20
2. Leishmaniose Visceral Antroponótica	21
3. Leishmaniose Visceral Zoonótica	24
4. Leishmaniose Visceral no Brasil	28
5. Leishmaniose Visceral e Co-Infecção com HIV	32
6. Controle da Leishmaniose Visceral.....	34
7. Considerações Finais	36
Referências	38
Tabelas.....	52
Tabela: Características principais da leishmaniose visceral quanto ao ciclo de transmissão e distribuição geográfica.....	53
Figuras	55
Figura 1: Expansão da leishmaniose visceral no Brasil	56
Figura 2: Gráfico de incidência de leishmaniose visceral (100.000 habitantes) no Brasil e Regiões (1980 a 2011)	57
ARTIGO 2: Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral em área urbana de transmissão antiga	
Resumo	59
Abstract.....	60
1. Introdução.....	61
2. Métodos	62
3. Resultados.....	66

4. Discussão	69
5. Referências	74
Figuras	80
Figura 1: Área de estudo – Jequié, Bahia, Brasil	81
Figura 2: Casos de leishmaniose visceral humana, incidência (100.000 habitantes) e letalidade em Jequié, Bahia, Brasil (1991 a 2011)	82
Figura 3: Casos de leishmaniose visceral humana, incidência (100.000 habitantes), infecção canina e prevalência canina em Jequié, Bahia, Brasil (1990 a 2011)	83
Figura 4 (A, B, C): Mapa de uso e ocupação da terra, Jequié, Bahia, Brasil (1978 a 1990).....	84
Figura 4 (D e E): Mapa de uso e ocupação da terra, Jequié, Bahia, Brasil (1999 a 2009)	85
Figura 5A: Distribuição geográfica dos casos de leishmaniose visceral humana em Jequié, Bahia, Brasil (1991 a 2011).....	86
Figura 5B: Distribuição geográfica dos cães infectados por <i>Leishmania Leishmania infantum</i> em Jequié, Bahia, Brasil (1990 a 2011).....	86
Figura 6: Distribuição espacial das taxas anuais suavizadas de incidência de leishmaniose visceral humana (100.000 habitantes), em Jequié, Bahia, Brasil. 1991 a 1999 (Período-1) e 2000 a 2011 (Período-2).....	87
Figura 7: Padrões de autocorrelação espacial das taxas anuais suavizadas de incidência de leishmaniose visceral humana (áreas de risco), em Jequié, Bahia, Brasil. 1991 a 1999 (Período-1) e 2000 a 2011 (Período-2).....	88
Figura 8: Distribuição espacial do Índice de Condição de Vida (ICV) por Setor Censitário de Jequié, Bahia, Brasil. 2000 a 2011 (Período-2).....	89
<u>ARTIGO 3: Fatores associados à ocorrência de infecção humana por <i>Leishmania Leishmania infantum</i> em área urbana de transmissão antiga no Estado da Bahia</u>	
Resumo	91
Abstract.....	92
1. Introdução.....	93
2. Métodos	94
3. Resultados.....	97
4. Discussão	100

5. Referências	106
Tabelas.....	113
Tabela 1: Características dos indivíduos infectados por <i>Leishmania Leishmania infantum</i> de acordo com as variáveis socioeconômicas, ambientais e epidemiológicas em Jequié/Bahia, Brasil em 2012	114
Tabela 2: Análise Hierarquizada dos fatores individuais e contextuais, incluindo as variáveis socioeconômicas, ambientais e epidemiológicas, para infecção por <i>Leishmania Leishmania infantum</i> em Jequié/Bahia, Brasil	116
Figuras	117
Figura 1: Modelo Conceitual Hierárquico.....	118
Figura 2: Prevalência de infecção por <i>Leishmania Leishmania infantum</i> por faixa-etária em Jequié/Bahia, Brasil (2012)	119
Figura 3: Área de Estudo	120
Figura 4: Distribuição espacial dos indivíduos infectados por <i>Leishmania Leishmania infantum</i> e análise de densidade de Kernel, em Jequié/Bahia, Brasil.....	121
Conclusões Da Tese	122
ANEXO	124
Projeto de Pesquisa	125

APRESENTAÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) despertou meu interesse de investigação desde minhas primeiras experiências em pesquisa, durante o curso de graduação quando tive oportunidade de estagiar no Laboratório de Monitoramento de Doenças da Escola de Medicina Veterinária da UFBA, por se tratar de uma doença zoonótica, cuja fonte de infecção são especialmente os cães domésticos, sendo portanto de grande importância para os estudos de quem se dedica à Medicina Veterinária. Ademais, é um importante problema de saúde para as populações humanas, por ter expressão clínica grave, sistêmica, que pode evoluir para o óbito em 90% dos casos quando não tratada de forma adequada e oportuna ¹.

Extremamente negligenciada, esta doença encontra-se intrinsecamente associada aos bolsões de pobreza, à precariedade das condições de vida e às iniquidades em saúde, características presentes em países pobres e em desenvolvimento ². Apresenta-se de forma emergente e re-emergente em algumas regiões, desafiando as autoridades de saúde e a comunidade científica no cenário mundial. Atualmente, a LV foi eleita pela Organização Mundial de Saúde como uma das prioridades de investigação, estimando-se que anualmente ocorram cerca de 500.000 novos casos e 59.000 óbitos em vários países da Europa, Ásia, Oriente Médio, África e Américas ^{3 4}. Apesar das notificações de casos de LV acredita-se que estes dados sejam ainda subestimados, pois nem todos os países endêmicos notificam compulsoriamente esta doença ^{5 6}.

Na região das Américas, as maiores incidências ocorrem no Brasil ⁷, onde mais de 70% de seu território apresenta transmissão autóctone da *Leishmania Leishmania infantum*. Neste país, os estados do nordeste contribuem de forma expressiva para as estatísticas nacionais, dentre eles a Bahia, que por muitos anos vem apresentando grande número de casos confirmados ^{8 9}.

Primariamente, esta doença estava circunscrita ao ambiente silvestre e algumas localidades rurais do semi-árido nordestino. Até a década de 1950, mais da metade da população do país residia em áreas rurais, onde as parasitoses intestinais e as enfermidades metaxênicas eram muito prevalentes inclusive a LV. Desde os primeiros registros isolados de casos até os surtos identificados em Sobral, no Ceará, e em outras

localidades do nordeste, a LV foi descrita por muito tempo como endemia focal que atingia o homem em ambientes rurais, cujos ecótopos naturais da *Leishmania Leishmania infantum* próximos a pequenos e longínquos centros urbanos, propiciavam a ocorrência de casos ^{10 11 12}.

Na segunda metade do século XX, a estrutura socioeconômica do país sofreu profundas e rápidas modificações, devido à industrialização e a busca de melhores condições de vida nas cidades ¹³. Tal fenômeno propiciou o denominado êxodo rural, que trouxe como uma de suas consequências a “polarização epidemiológica” tão bem descrita por Barreto ¹⁴, onde as doenças infecciosas e parasitárias, ditas da pobreza, passaram a coexistir com as doenças crônico-degenerativas, além da emergência e re-emergência de novas e velhas doenças.

Nesta conjuntura, constata-se que o processo de intensa migração campo-cidade favoreceu a dispersão da LV para áreas periurbanas próximas aos focos originais e também para regiões indenes, marcadas por intensas modificações antropogênicas sobre ambiente, pauperização e falta de infra-estrutura de saneamento, acesso a serviços de saúde e educação fundamental ¹⁵.

Foi no curso deste fenômeno que ao longo das décadas, o ciclo de transmissão da *Leishmania Leishmania infantum* se estabeleceu em muitos centros urbanos do país, resultando na mudança radical do perfil epidemiológico da LV e quebra do paradigma de doença tipicamente rural ^{12 16 17}.

Apesar dos esforços continuamente empreendidos pelos Órgãos de Saúde no controle desta endemia desde 1950, a incidência da doença tem aumentando no país, o que evidencia a complexidade do seu controle e a baixa vulnerabilidade às tecnologias disponíveis, especialmente no meio urbano ^{18 19}.

Na Bahia, um dos principais produtores de casos de LV do país, esta enfermidade se restringia à região central, que exibiam características fisiográficas e socioeconômicas muito propícias para sua ocorrência, expandindo-se posteriormente para áreas circunvizinhas e não endêmicas ¹². Nos dias atuais, cerca de 52% dos municípios baianos registram casos autóctones de LV ²⁰. Dentre estes municípios, selecionou-se para ser objeto de estudo da nossa Tese a cidade de Jequié, por se tratar

de área de transmissão antiga e intensa do agente da LV, onde o padrão é endemo-epidêmico e de ocorrência estritamente urbana.

A análise desta situação epidemiológica nos levou a supor que em Jequié, possivelmente, a transmissão da *Leishmania Leishmania infantum* não se processava sob a forma de focos, como originalmente a LV era descrita. Visando verificar se esta pressuposição era verdadeira foram conduzidos dois estudos sobre a distribuição espacial da LV neste município.

Para compor esta Tese inicialmente apresentamos um artigo denominado “**Leishmaniose Visceral: Revisitando sua Epidemiologia no Mundo e no Brasil**” que apresenta o cenário epidemiológico da Leishmaniose Visceral em várias regiões do mundo e no Brasil. O segundo “**Análise Espaço-Temporal da Leishmaniose Visceral em Área Urbana de Transmissão Antiga**”, que analisa os dados secundários de ocorrência da LV na população humana e da infecção canina. O terceiro “**Fatores associados à ocorrência de infecção humana por *Leishmania Leishmania infantum* em área urbana de transmissão antiga no Estado da Bahia**” foi elaborado a partir de um inquérito sorológico para verificar a prevalência de infecção entre indivíduos residentes na área urbana de Jequié.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica (Série A. Normas e Manuais Técnicos). 7. ed., Brasília, 2009. 816 p.
2. WHO/TDR. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. 2008. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/>> Acessado em 29 de setembro de 2010.
3. WHO/TDR. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Press release: Elimination of kala-azar from endemic countries in the south-east Asia region. Health Ministers' sign memorandum of understanding. 2005.
4. WHO/SEARO. Regional Office for South-East Asia. Status of kala-azar in Bangladesh, Bhutan, India and Nepal: A regional review update, 2009. Disponível: http://www.searo.who.int/LinkFiles/Kala_azar_kala-status2008Webpagefeb2009.pdf. Acessado em 26 de novembro de 2012.
5. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2004; 27(5):305–18.
6. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *Plos One.* 2012;7(5):e35671.
7. OPS. Organization Panamericana de Saúde. Informe Final de la Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas. Rio de Janeiro; 2006 p. 152p.
8. BRASIL. Distribuição de casos confirmados, por Unidade Federada. Brasil, 1980 - 2005. [Internet]. Ministério Saúde Secr. Vigilância À Saúde Leishmaniose Visc. Calazar. 2006 [citado 14 de maio de 2013]. Recuperado de: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=22141
9. BRASIL. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2010. [Internet]. 2011 [citado 10 de maio de 2013]. Recuperado de: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/lv_casos_05_09_11.pdf>
10. Penna HA. Leishmaniose visceral no Brasil. *Bras Med.* 1934;48:949–50.
11. Deane LM, Deane MP. Leishmaniose visceral urbana (no cão e no homem) em Sobral, Ceará. *Hospital (Rio J.).* 1955;47:75–87.
12. Sherlock IA. Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil. *Memórias Inst. Oswaldo Cruz.* 1996;91(6):671–83.

13. Barreto ML, Carmo E, Noronha CV, Neves BRT & Alves PC 1993. Mudança nos padrões de morbi-mortalidade: uma revisão crítica das abordagens epidemiológicas. *Physis* 3:126-146.14.
15. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*; 9: 897–908, 2004.
16. Alencar JE. Expansão do calazar no Brasil.; Expansion of kala-azar in Brazil. *Ceará Méd.* 1983;5(1/2):86–102.
17. Costa CHN, Pereira HF, Araújo MV. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. *Rev Saúde Pública.* 1990;24(5):361–72.
18. Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Sousa-Gomes ML de, Sena JM de, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad. Saúde Pública.* 2008;24(12):2941–7.
19. Werneck GL. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. *Cad. Saúde Pública.* 2008;24(12):2937–40.
20. BAHIA. Classificação da Leishmaniose Visceral de acordo com o coeficiente de detecção - Município de Infecção no estado da Bahia - Período: Ano 2009 à 2011. Secretaria de Saúde do estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Gerência Técnica das Leishmanioses. 2011.

ARTIGO 1

Leishmaniose Visceral: Revisitando a Epidemiologia no Mundo e no Brasil

Resumo:

A Leishmaniose Visceral é uma enfermidade infecto-parasitária, de elevada morbimortalidade, ampla distribuição geográfica, prevalente em condições de pobreza o que contribui para manutenção de exclusão social e o quadro de desigualdade social em saúde. Estas são algumas das razões, que tornam esta doença a mais negligenciada dentre as negligenciadas, especialmente no âmbito da pesquisa científica e terapêutica. Os objetivos deste artigo é apresentar uma atualização sobre a epidemiologia da LV caracterizando os cenários epidemiológicos no mundo e no Brasil, destacando as principais diferenças e similaridades dos ciclos de transmissão dos agentes etiológicos desta protozoose, identificar algumas lacunas no conhecimento científico e contribuir para definição da agenda brasileira de prioridades de pesquisa. Realizou-se uma ampla revisão de literatura incluindo publicações desde as primeiras décadas do século XX até 2012. Observou-se no decorrer das décadas que a dinâmica e circunstâncias de transmissão dos protozoários *Leishmania* vêm sendo sucessivamente modificadas, em consequência da sua expansão geográfica para além dos focos naturais. Por sua vez, fatores como plasticidade do vetor, abundância de fontes/reservatórios, intensa mobilização populacional entre áreas endêmicas/indenes (impulsionadas por conflitos armados ou correntes migratórias), imunossupressão, co-infecção *Leishmania*/HIV, e limitações inerentes aos programas de controle, vêm contribuindo para o aumento expressivo da incidência da doença em várias partes do mundo. Apesar das iniciativas de Governos e Organismos (nacionais e internacionais) para fortalecimento dos programas de controle voltados para esta leishmaniose, não se tem obtido o êxito esperado na redução da sua incidência e dispersão geográfica, evidenciando a baixa efetividade das medidas de controle disponíveis. Entende-se que no estado da arte atual as metas propostas de eliminação desta doença não parecem exequíveis a curto prazo.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, antroponótica, zoonótica, epidemiologia, programas de controle

Visceral Leishmaniasis: Revisiting Epidemiology in Worldwide and Brazil

Abstract:

Visceral Leishmaniasis is an infectious parasitic disease of high morbidity and mortality, widespread geographical distribution, and prevailing in conditions of poverty, which contributes to the maintenance of health inequality and social exclusion. These are some of the reasons that make this disease the most neglected amongst other neglected diseases, especially in the context of scientific research and therapy. The aims of these article are to provide an update about VL epidemiology characterizing the epidemiologic cases in the world and in Brazil, highlighting the main differences and similarities of the transmission cycles of the etiological agents of these protozoa, to identify some blanks in the scientific knowledge, and to contribute to the establishment of a Brazilian task list of research priorities. An extensive literature review was done, including publications from the first decades of the 20th century until 2012. It was noted that throughout the decades, the dynamics and circumstances of transmission of the Leishmania protozoa have been continuously modified, as a result of their geographical expansion besides their natural foci. At the same time, factors such as vector plasticity, abundance of reserves, intense population movement between endemic and unaffected areas (pushed by armed conflicts or migratory currents), immunosuppression, co-infection of Leishmania/HIV, and inherent limitations in the control programs, have been contributing to the exponential increase in disease incidence in various parts of the world. Despite the efforts of government and organizations (national and international) to strengthen the control programs against leishmaniasis, they have not had the expected success in a reduction of its incidence and geographical dispersion, demonstrating the poor effectivity of the available control measures. It is inferred that in the current state, the proposed goals for eliminating the disease do not appear to be possible in the short term.

Keywords: visceral leishmaniasis, antroponotic, zoonotic, epidemiology, control programs

1. Introdução

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma protozoose que se apresenta sob vários cenários epidemiológicos. Atualmente, dependendo da região geográfica pode se caracterizar como doença emergente, re-emergente e ou "permanente" (mantém-se endemo-epidêmica). Esta diversidade de padrão deve-se em parte ao fato de que, assim como outras doenças metaxênicas, a LV quase foi extinta nos anos 1950 e 1960, em virtude do intenso uso do DDT que a princípio reduziu a população de flebotômíneos, à desestabilização dos ecótonos naturais e a intensa mobilização de fontes/reservatórios inter e intra países, o que favoreceu, a re-emergência da enfermidade em focos antigos e a emergência em novos espaços sob a forma epidêmica, intensa e persistente ^{1 2 3 4 5}.

Os agentes etiológicos desta doença, *Leishmania Leishmania donovani* e *Leishmania Leishmania infantum*, parasitam o baço, fígado, medula óssea e gânglios linfáticos de mamíferos infectados, produzindo uma doença sistêmica, de início insidioso e curso crônico, com formas subclínicas, moderadas e graves. Estas últimas podem alcançar letalidade de até 90% quando não se institui terapêutica adequada e oportuna ^{6 7 8}. Na vigência de tratamento este indicador varia entre 5 a 10%. A co-infecção *Leishmania/HIV*, aumenta o risco de morte ^{9 10}.

Em regiões endêmicas a maioria dos indivíduos apresenta infecção assintomática e uma pequena parcela, pode apresentar quadro clínico discreto e evoluir para cura espontânea (oligossintomática) ^{11 12 13}. A doença grave se caracteriza por febre contínua e prolongada, perda de peso, hepatoesplenomegalia, palidez cutâneo-mucosa devido a pancitopenia e hipergamaglobulinemia. Evolui com comprometimento do estado geral, desnutrição, edema de membros inferiores, hemorragias, icterícia e ascite. O óbito, geralmente, decorre por infecções bacterianas e/ou sangramentos ^{14 15 16}.

A LV é uma doença que, em geral, ocorre em nichos ecológicos limitados o que a caracteriza com uma endemia focal, com epidemias que eclodem periodicamente. Entretanto, transformações antrópicas sobre o meio ambiente, alterações climáticas, intensas migrações campo-cidade, intensa urbanização, mobilizações de tropas militares, refugiados e trabalhadores sazonais, são alguns dos fatores que têm favorecido a expansão dos focos antigos e a emergência de novos focos, determinando a disseminação espacial e aumento de incidência da LV ^{4 12 17}. Apesar da subnotificação,

estima-se que anualmente ocorrem 500.000 novos casos e 59.000 óbitos por LV em vários países da Europa, Ásia, Oriente Médio, África e Américas^{4 18 19}.

A ampla distribuição geográfica e a elevada morbi-mortalidade, especialmente, nos mais pobres entre os pobres, evidencia que a LV é um importante problema de saúde pública que continua extremamente negligenciado, contribuindo para manutenção de desigualdade e exclusão social^{20 21 22 23}. Este cenário vem despertando a atenção das organizações do setor saúde, nacionais e internacionais (TDR, OPS, OMS, MS/Brasil), as quais vêm buscando colocar esta doença como prioridade nas agendas de investimento visando sensibilizar governos dos países afetados para que adotem medidas de tratamento, prevenção e controle disponíveis, bem como, o financiamento de pesquisas de modo a favorecer o avanço do conhecimento na perspectiva de aprimorar os instrumentos de vigilância, controle e terapêutica desta protozoose.

Embora a expressão clínica da LV seja semelhante nas várias regiões do mundo, os agentes etiológicos apresentam dois tipos de ciclos epidemiológicos (antroponótico e zoonótico) que são únicos ou superpostos nas diferentes regiões geográficas. Este artigo apresenta o cenário epidemiológico da LV no mundo e no Brasil, destaca diferenças e similaridades dos dois ciclos dos agentes, visando identificar as principais lacunas no conhecimento científico na expectativa de vir a contribuir na definição da agenda de prioridades de pesquisa neste país.

2. Leishmaniose Visceral Antroponótica

O ciclo, homem-vetor-homem, ocorre principalmente em países do Subcontinente Indiano e Leste Africano, onde a doença é endêmica, com epidemias que se sucedem em intervalos de 10 a 20 anos^{20 24}. De modo mais limitado este ciclo também é encontrado em alguns países da África e Sudoeste da Península Arábica, e focos esporádicos podem ocorrer também na China, Chipre e Grécia^{6 25}.

A doença antroponótica é também denominada de Kala-azar, que significa “febre negra” em hindu, devido ao escurecimento da pele da face, dos pés e do abdômen, observado particularmente em doentes da Índia²⁶. Os principais vetores do seu agente causal, *Leishmania (Leishmania) donovani*, são os *Phlebotomus argentipes* (Subcontinente Indiano) e *Phlebotomus orientalis* (Leste Africano)^{27 28 29}. Tem-se

constatado aumento da incidência e expansão geográfica do kala-azar nas últimas décadas, imputados a muitos fatores, dentre os quais destaca-se o papel desempenhado pelas migrações de indivíduos susceptíveis e infectados entre áreas endêmicas e endêmicas, induzidas por razões militares e ocupacionais (Figura 1) ^{4 12 30}.

Uma particularidade das áreas de transmissão antroponótica é que além do quadro visceral do Kala-azar, ocorre com frequência a Leishmaniose Dérmica Pós-Calazar (LDPC), manifestação clínica de fisiopatologia ainda pouco esclarecida. Caracteriza-se pela formação de máculas hipocrômicas ou eritematosas em qualquer parte do corpo, que pode se tornar papular ou nodular e infiltrativa (especialmente no rosto), sendo frequentemente confundida com vitiligo ou hanseníase ^{31 32}. É relativamente comum no Subcontinente Indiano, menos frequente no Leste da África e, excepcional nos continentes Americano e Europeu ^{32 33}.

Esta dermatose tem especial importância na manutenção da transmissão do agente. De fato, estas lesões, principalmente as nodulares, são extremamente ricas em parasitos se constituindo em fontes de infecção para os flebótomos, sendo responsáveis pela manutenção da transmissão nos períodos interepidêmicos ^{34 35}. Ademais, o tratamento a base de leishmanicidas é longo, caro e doloroso, com registro de cura espontânea apenas na África ^{4 12 36}.

A LPDC é uma manifestação clínica socialmente estigmatizada, com repercussões nefastas para as mulheres, pois em algumas culturas o parceiro é quem decide se vai dispendir recursos no tratamento ou se as abandonam devido à aparência das lesões e/ou para não conviver com a fonte de infecção. As solteiras perdem a chance de casamento e tendem a se isolar para diminuir o sofrimento do estigma social. A desigualdade de gênero no acesso ao tratamento da doença é uma realidade em Bangladesh, pois a probabilidade de mulheres morrerem devido a LV é quase 3 vezes maior do que homens e crianças ³⁷.

O Kala-Azar acomete áreas rurais relativamente pequenas, porém populosas, onde se apresenta sob a forma epidêmica, atingindo sobretudo os jovens (média de 13 a 23 anos), do sexo masculino, pertencentes a grupos populacionais mais pobres, exibindo altas taxas de mortalidade ⁴.

No subcontinente Indiano, três países (Índia, Bangladesh e Nepal) são responsáveis por 60% dos casos de Kala-azar do mundo³⁸, onde a incidência varia de 2,98 a 4,18/100.000 habitantes (Figura 1). Embora o total de casos notificados nesta região seja apenas 42.000/ano, estima-se que entre 162.100 a 316.000 pessoas contraem a enfermidade, 200 milhões vivem sob o risco de serem infectadas e a carga desta doença gira em torno de 400.000 DALYs (disability-adjusted life years)^{39 40 41}. Cerca de 10-20% dos casos de Kala-azar que ocorrem neste Subcontinente desenvolvem LDPC^{32 42}, o que agrava a situação por tornar muito abundante a fonte de infecção para o mosquito vetor propiciando a ocorrência das epidemias, principalmente nas áreas que recebem migrantes não imunes. A mobilidade destas populações inter e intra países favorecem a atual expansão geográfica do Kala-azar, a exemplo da situação da Índia onde 40% dos casos detectados nas áreas fronteiriças são procedentes do Nepal e 20% de Bangladesh⁴³.

No território indiano, o Estado de Bihar concentra 90% das notificações. Não por acaso, neste epicentro 90% da população vive abaixo da linha de pobreza^{44 45 46}, onde os fatores de risco (má nutrição, habitação precária, etc) para infecção estão quase que universalmente presentes e, viver em um agregado familiar com caso ativo ou residir a 50 metros de distância de alguém acometido, aumenta cerca de 26 vezes o risco de infecção^{30 47 48}. Em Bangladesh, a doença encontra-se disseminada, várias epidemias se sucedem ao longo das últimas décadas com grande número de óbitos e, em alguns surtos da primeira metade do século XX a letalidade foi superior a 95%²⁶. De um modo geral, as populações residentes no Subcontinente Indiano enfrentam, em maior ou menor grau, muitas adversidades e limitações para acesso aos serviços de saúde.

O Leste Africano é o segundo mais importante foco de transmissão antroponótica da LV, muito embora se detectem casos esporádicos causados pela *L. L. infantum* (ciclo zoonótico), com duas distintas configurações ecológicas, relacionadas à distribuição das espécies vetoras da *L. L. donovani* e seus possíveis criadouros são descritas. Uma ao norte, de clima semi-árido, onde o *Phlebotomus orientalis* é o maior transmissor. A outra, ao Sul, em região de savanas e florestas, a transmissão é mantida pelas espécies *Phlebotomus martini* e *Phlebotomus celiae*, que são encontradas próximos a cupinzeiros (*Macrotermis* spp) os quais servem de abrigo e proteção para estes dípteros^{49 50}. Nesta região, Somália, Quênia, Uganda, Sudão e Etiópia registram casos, contudo, as maiores incidências são encontradas nos dois últimos países. Tem-se

constatado aumento da incidência de casos nas últimas décadas, epidemias explosivas e difusão espacial da doença, em consequência de guerras civis, mudanças climáticas, inundações, escassez de alimentos e, sobretudo, das massivas migrações^{12 30 51}. Novos focos têm surgido em espaços considerados indenes com rapidez preocupante⁴⁵. Em alguns países endêmicos desta região há tendência de epidemias com intervalos em torno de 10 anos⁵². Os indicadores de morbimortalidade são escassos e subestimados, em consequência dos conflitos armados que comprometem o funcionamento de todo o sistema de saúde^{53 54 55}, razão pela qual considera-se que os casos notificados (6.714/ano) e a incidência que varia de 0,35 a 8,59/100.000 habitantes entre os países, seja pelo menos 6 vezes menor que a real⁴⁰ e carga da doença de, aproximadamente, 385.000 DALYs^{45 56}.

Ademais, a letalidade por vezes alcança mais de 60% nas epidemias que ocorreram em áreas de conflitos armados, a exemplo da Guerra Civil no Sudão (1980-1990), quando cerca de 100.000 mortes por Kala-azar ocorreram, representando quase um terço da população do país. Já na Etiópia o aumento no número de casos e a elevada letalidade têm sido relacionados aos deslocamentos de refugiados e trabalhadores sazonais (agricultores). A epidemia que ocorreu em 2006 na Somália, registou cerca de 1.000 casos de LV na Região de Bakool, fronteira com a Etiópia⁵⁷. O kala-zar em Uganda se caracteriza por atingir, principalmente, indivíduos de tribos nômades de Amutad (Karamoja), sendo extensão de um foco maior de West Pokot/Quênia⁵⁸.

3. Leishmaniose Visceral Zoonótica

Circulando nos hemisférios oriental e ocidental a *Leishmania Leishmania infantum* é o agente da LV zoonótica, sendo menos agressiva que a *L. L. donovani*. Várias espécies de *Phlebotomus* (Larroussious) estão envolvidas na transmissão deste parasito entre canídeos domésticos (*Canis familiaris*) e silvestres (*Vulpes vulpes*, *Canis aureus*, e *Canis lupus*) e, destes animais para o homem^{12 59 60 61 62}. O *Phlebotomus perniciosus* e o *P. ariasi* são as espécies de maior relevância epidemiológica, possuem hábitos antropofílicos e zoofílicos^{63 64}. O primeiro é mais abundante em altitudes baixas ao longo da região do Mediterrâneo, noroeste da África, com bioclimas sub-úmido e semi-árido. O segundo habita áreas com altitudes de 200-1400m tem predileção por áreas florestais^{28 63 65}. Já no norte da África os transmissores são o *Phlebotomus*

perniciosus e *Phlebotomus longicuspis* e, na China, predominam as espécies *Phlebotomus chinensis*, *Phlebotomus wui* e *Phlebotomus longiductus* (transmissor da *L. donovani*)^{4 66 67}.

O ciclo zoonótico é encontrado na África (áreas leste, oeste e central), nas antigas repúblicas soviéticas da Ásia Central, Costa do Mediterrâneo da Europa, da África, nas Américas, além do Afeganistão, Arábia Saudita, China (norte e noroeste), Egito, Irã, Iraque, Israel e Iêmen⁶⁸. Nestas áreas endêmicas, crianças de 1-4 anos eram mais acometidas, porém, desde 1980 com a circulação do HIV e aumento do uso de imunossupressores, mais da metade dos casos registrados na Europa, atualmente, são diagnosticados em adultos⁴.

Apesar da infecção por *Leishmania L. infantum* causar, predominantemente, a forma visceral, pode produzir também Leishmaniose Cutânea Atípica (LCA), que são nódulos ou placas localizadas que se assemelham ao espectro clínico de lesões cutâneas causadas por espécies dermatrópicas. A LCA pode acometer crianças maiores de 5 anos e adultos de países endêmicos para LV, principalmente na Bacia do Mediterrâneo, sendo a causa mais freqüente da leishmaniose cutânea no Sul da Europa e, na América Central^{69 70 71 72}.

Todos os países do Mediterraneo são afetados pela *Leishmania L. infantum*, cuja doença incide em crianças e adultos em proporções variáveis⁵⁹. São detectados em média 875 casos/ano, com incidências que oscilam de 1.200 a 2.000 casos novos entre 2002 e 2008, com estimativas de subnotificação até 4 vezes maior em alguns países⁵⁷. Originalmente a LV ocorre em áreas rurais e vilarejos de regiões montanhosas, entretanto, tem se propagado em algumas áreas periurbanas e urbanas e também para regiões geograficamente indenes⁵¹. No sul do mediterraneo, a maioria dos registros humanos ocorrem na Itália, Espanha, França e Portugal^{4 73}, sendo reportados 284 casos anuais e incidências de 0,02 a 0,25 casos/100.000 habitantes (Figura 1). A LV canina é endêmica desde Portugal à Turquia, além de Chipre e Creta^{62 75 76}, estimando-se que cerca de 2,5 milhões de animais estejam infectados em países sul do Mediterraneo⁷⁷.

Apesar de não se detectar epidemias recentes nos países situados ao sul do mediterrâneo, verifica-se que o número de casos humanos tem aumentado, especialmente em adultos, devido às infecções pelo HIV⁷⁸. Nos anos de 1980, uma nova modalidade de transmissão da *Leishmania* nesta região passou a ocorrer, e foi

denominada de **ciclo antroponótico artificial epidêmico**, no qual o compartilhamento de seringas e agulhas entre usuários de drogas tem sido responsável pela infecção parasitária. Tal fato altera o clássico perfil epidemiológico da doença, uma vez que a transmissão ocorre sem a presença do vetor e do reservatório animal^{24 79}.

No Oriente Médio, a LV é causada principalmente pela *Leishmania L. infantum*, e embora a endemicidade não seja muito elevada, casos da doença ocorrem em áreas do Chipre, Iraque, Irã, Israel, Líbano, Jordânia, sul da Turquia, Arábia Saudita e em países árabes vizinhos como Bahrein, Catar, Emirados Árabes, Iêmen e Oman²⁵.

A endemicidade da LV não é muito alta na Ásia Central, pois a ocorrência da doença (zoonótica e antroponótica) é esporádica com focos ativos de leishmaniose cutânea (LC) e em alguns países como China (principal país endêmico da região), Afeganistão, Paquistão, Armênia, Azerbaijão, Geórgia, Cazaquistão, Quirguistão, Turcomenistão e Uzbequistão^{4 40 80 81}. Nestas duas últimas áreas geográficas são detectados média de 2.496 casos de LV por ano e incidência de 5.000 a 10.000 casos novos⁵⁷

Os inúmeros conflitos armados que se sucedem no Oriente Médio, a exemplo da Guerra do Golfo no Iraque, contribuíram para a expansão das áreas endêmicas da LV, provocada pelo intenso fluxo populacional e estabelecimento de fontes de infecção (humana e/ou animal), em áreas suburbanas pobres e com péssimas condições sanitárias, as quais propiciaram o aumento da densidade vetorial e ocorrência de epidemias^{25 82 83}. No Iraque, registrou-se de 1989 a 2008, em torno de 44.011 casos (média de 2.316 casos/ano) e incidência de 2,5 e 3,5casos/100.000 habitantes em 2007 e 2008, respectivamente^{84 85}.

Nas Américas, a doença encontra-se amplamente distribuída em áreas tropicais e subtropicais e é denominada de Leishmaniose Visceral Americana ou Calazar Neotropical, apresentando diferentes níveis de endemicidade e de padrões epidemiológicos, bem como, complexos cenários de transmissão^{4 82 86 87}.

Muitas discussões permeiam a origem e a nomenclatura do agente etiológico da LV neste continente. A hipótese mais plausível considera que o protozoário foi introduzido no continente americano no período da colonização portuguesa e espanhola, através de cães infectados oriundos da Bacia do Mediterrâneo. A existência de

flebotomíneo do gênero *Lutzomyia* na região possibilitou o estabelecimento da cadeia epidemiológica que, posteriormente, se estendeu a outros animais silvestres, acometendo acidentalmente o ser humano. Uma característica que confere maior veracidade a esta hipótese é o fato da epidemiologia e manifestações clínicas dos doentes serem similares à LV do Mediterrâneo^{88 89 90}.

O agente etiológico da LV foi descrito pela primeira vez no Brasil por Cunha & Chagas (1937)⁹¹, com o nome de *Leishmania Leishmania chagasi*, contudo não foi possível cultivar o parasito. No ano seguinte, constatou-se que este era idêntico ao do Velho Mundo⁹². Pesquisas baseadas em comparações bioquímicas e moleculares indicam que a *Leishmania (L.) infantum* e a *Leishmania (L.) chagasi*, são de fato indistinguíveis, e por isso o nome *chagasi* seria sinônimo de *infantum*, não havendo dúvidas quanto à alta similaridade genética entre as mesmas^{88 89 93 94 95}. Apesar dos constantes debates, divergências e especulações sobre esta temática^{88 89} ambas espécies de protozoários foram consideradas como sinônimas, passando a se utilizar o termo *Leishmania L. infantum* também para o parasito das Américas.

No que pese a participação de outros animais como fonte de infecção, nas Américas os cães domésticos (*Canis familiaris*) são os principais reservatórios da *Leishmania* para os seres humanos em áreas urbanas, enquanto raposas (*Cerdocyon thous* e *Dusicyon vetulus*) e marsupiais (*Didelphis marsupialis* e *Didelphis albiventris*) são encontrados infectados no âmbito silvestre^{87 97 98 99 100}. O flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* é espécie vetora de maior importância e abrangência geográfica, altamente antropofílica, tem hábitos alimentares ecléticos, e apresenta elevada competência vetorial^{24 28 98 101}. Em alguns países o *Lutzomyia evansi* tem sido imputado como transmissor^{102 103 104}. Recentemente no Brasil, o *Lutzomyia cruzi* foi identificado como vetor no Estado do Mato Grosso do Sul^{105 106}.

Na América do Norte até bem pouco tempo acreditava-se que os casos de LV canina eram aloctónes no Canadá e nos Estados Unidos (EUA), e que os casos caninos detectados eram, geralmente, importados de áreas endêmicas do sul da Europa ou da América do Sul¹⁰⁷. Entretanto, verificou-se a ocorrência de casos em cães neste subcontinente, principalmente os de caça da variedade foxhound, sem histórico de viagens para áreas endêmicas, constatando-se então que a doença ocorre de forma enzoótica em algumas regiões dos EUA e do Canadá^{108 109 119 111 112}. A origem de tais

infecções permanece desconhecida, bem como seu possível transmissor e, até o presente, não foram diagnosticados casos humanos autóctones ^{4 110 113 114}.

No México, verifica-se o aumento do número de casos de LV ao longo de décadas e a expansão progressiva da doença. Cerca de 90% dos casos ocorrem no Estado de Chiapas, cujos municípios exibem elevadas prevalências ^{117 118}.

Nas Américas Central e do Sul alguns países são considerados endêmicos ou detentores de fatores de risco para a doença ⁸⁷, como Argentina ¹¹⁸, Brasil ¹¹⁹, Bolívia ¹²⁰, Colômbia ¹²¹, El Salvador ¹²², Guatemala ¹⁰⁷, Honduras ¹²³, Nicarágua ¹²⁴, Paraguai ¹²⁵ e, Venezuela ¹⁰⁴. Casos esporádicos e/ou importados (caninos e humanos) são relatados no Chile ¹²⁶, Costa Rica ¹²⁷, Equador ¹²⁸, Guiana Francesa, Ilhas de Guadalupe e Martinica e Suriname ¹²⁹.

O foco de transmissão mais importante da Colômbia situa-se ao longo da costa norte do Caribe, onde o *Lutzomyia evansi* é a espécie transmissora e registra-se 88% dos casos do país. A incidência em 2007 foi de 5,4 casos/100.000 habitantes ^{103 130 131}. Observa-se na Venezuela a ocorrência esporádica da LV e a baixa endemicidade em quase todos os estados. No entanto, existem quatro importantes focos de transmissão situados nas áreas central, oeste, sul e leste do país, cuja incidência humana estimada é de 6,0 casos/100.000 habitantes e a taxa de infecção canina de 21,7% ^{131 132}. No Paraguai 90% dos casos são oriundos do Estado de Central e da sua capital, Assunção, onde fatores como urbanização desordenada, crescimento demográfico, elevada proporção de cães infectados e alta densidade do flebotomíneo, estão intrinsecamente relacionados ao aumento no número de casos ¹²⁴. Nos países supracitados, as estimativas são de que ocorram de 220 a 380 casos anuais ⁴⁰ correspondendo a incidências de 0,12 a 0,74 casos/100.000 habitantes.

4. Leishmaniose Visceral no Brasil

Existem algumas evidências de ocorrência da LV no Brasil desde a primeira década do século XX ¹³³, muito embora, só em 1934, tenha se comprovado laboratorialmente a doença em 41 indivíduos que morreram com suspeita de febre amarela, procedentes de várias localidades do interior do país ¹³⁴, descoberta que ratificou a autoctonia da doença neste país e nas Américas. Considerava-se, inicialmente

tratar-se de enfermidade sem maior importância para a saúde pública, em virtude de só esporadicamente ser diagnosticada, limitada ao meio silvestre e localidades rurais nas proximidades de matas ou capoeiras do norte-nordeste^{91 135}.

Entretanto, diante da grave epidemia registrada em Sobral (Ceará) em 1953 que vitimou mais de 100 indivíduos, a LV despertou o interesse das autoridades de saúde e de pesquisadores. Estudos foram conduzidos, quando constatou-se presença de *Lutzomyia longipalpis* infectados pela *Leishmania L. infantum*¹³⁶; infecção natural em raposas da espécie *Cerdocyon thous*^{97 137}; além da autoctonia de casos na área urbana do município de Sobral¹³⁸. Nos dois anos seguintes, foram registrados quase 1.000 novos casos de LV humana no Ceará e estados vizinhos, oriundos de áreas de boqueirões úmidos^{139 140}. Desde então, a moléstia passou a ser considerada endêmica no nordeste do país, com ocorrência de surtos epidêmicos esporádicos sempre localizados em bolsões de pobreza.

Como visto, desde os primeiros anos da década de 1950 que a LV já havia sido detectada em cidade de pequeno porte¹³⁸, não obstante, seu processo de urbanização no país se intensifica no final dos anos de 1980¹⁴¹, sobretudo, nas periferias de centros de médio e grande porte da região nordeste. Estas áreas referidas abrigavam importantes contingentes de população migrante e seus cães infectados, exibiam características de transição entre o ambiente rural e urbano, como a presença de mosaicos de vegetação nos espaços em processo de ocupação, péssimas condições de moradia e de serviços públicos, criação de animais domésticos no peridomicílio, condições estas que beneficiaram, sobremaneira, a adaptação e permanência do *Lutzomyia longipalpis*. Tais condições favoreceram a ocorrência de epidemias^{141 142} que atingiram particularmente as populações mais carentes e vulneráveis, como outras endemias rurais que se urbanizam e que aprofundam a desigualdade em saúde intraurbanas¹⁴³.

Acontecimentos novos e incomuns na eco-epidemiologia clássica da LV são registrados desde então, tais como transmissão autóctone do agente em áreas totalmente urbanas de grandes cidades; rápida difusão da doença tanto na região nordestina, como em cidades situadas nas regiões norte, centro-oeste e sudeste; maior proporção de casos procedentes do meio urbano. Ademais, surgem epidemias de grande magnitude, cíclicas em centros de médio e grande porte¹⁴⁴, a exemplo das ocorridas na década de 1990 em Santarém (PA), Corumbá (MS), Roraima (RR), Camaçari, Feira de Santana e Jequié

(BA), Belo Horizonte (MG), Várzea Grande (MT), Araçatuba (SP)^{119 145 146 147 148}. Tal situação tem continuidade no século XXI, quando novas epidemias ocorrem em cidades sem registro anterior de LV como Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS), Palmas (TO) e Bauru (SP) e também naquelas onde a doença já ocorria, como é o caso de Fortaleza (CE)^{119 149 150}.

Evolução espaço-temporal

A análise da expansão territorial da LV no tempo é em parte prejudicada, pela inexistência de dados desagregados por município até 1997. Entretanto, os mapas divulgados pelo Ministério da Saúde que inclui informações a partir do início dos anos 1980 (Figura 2), evidenciam que a doença está se propagando e se estabelecendo em novos espaços. Até 1950, constatava-se que sua ocorrência estava restrita a alguns municípios situados em 13 Unidades Federadas (UFs), com predomínio de transmissão rural e selvática no norte-nordeste do país. Casos em áreas urbanas só eram identificados esporadicamente^{135 141}. Contudo, no período de 1983 a 1990, a LV passou a ser identificada em municípios de 17 UFs distribuídos em 4 regiões geográficas. Entre 1990 e 2003, o número de UFs aumentou para 19 e, em 2011, a transmissão autóctone encontra-se estabelecida no território de 21 UFs, abrangendo todas as cinco regiões do país^{151 152 153 154}.

Assim, no início da segunda década do século XXI, desafortunadamente, quase 30% (1.650/5.561) dos municípios brasileiros já registraram casos de LV, dos quais quase 18% mantêm transmissão intensa ou moderada^{119 149 153 154}, demonstrando a franca expansão endemo-epidêmica desta leishmaniose. Muitas localidades onde o registro é esporádico, tem-se comprovado autoctonia, o que torna concreto o risco da transmissão se intensificar com conseqüente agravamento do problema, tanto no que se refere ao aumento de incidência como da possibilidade de contínua expansão geográfica.

Por sua vez, também é evidente a tendência de crescimento da incidência (Figura 3) da LV no Brasil ($p=0,00$), mesmo considerando a irregularidade na curva de incidência, inter e intra-regiões, reflexo dos ciclos epidêmicos desta protozoose. De 1980 a 2011, 81.841 casos foram confirmados no país^{152 153}, tendo o risco anual variado de 0,14 a 2,9 casos/100.000 habitantes¹⁵⁵. Neste período, no Nordeste, região responsável por 72,9% (59.721) dos casos do país, a incidência variou de 0,44 (1980) a

8,44 (2000) por 100.000 habitantes. O risco de ser acometido no nordeste brasileiro por LV foi quase três vezes a média nacional, influenciando o delineamento da curva de incidência para o país como um todo, até 2005. Cerca de 58,1% (47.566) dos casos desta região são provenientes de 4 estados: Bahia, com incidência mínima de 0,04 (1980) e máxima de 12,6 (1996) por 100.000 habitantes; Maranhão com valores deste indicador de 0,8 (1987) e 14,9 por 100.000 habitantes (2000); Ceará com variação de 1,4 (1980) e 8,2 por 100.000 habitantes (1985) e, Piauí com 0,5 (1980) e 28,9 por 100.000 habitantes (1994) (Figura 3).

Em 2005, a Região Norte passou a ter, consistentemente, a maior incidência de LV do país, atingindo 5,5 casos/100.000 habitantes e, em 2007, este risco foi 3,4 vezes mais elevado que a média para o Brasil (1,6 casos/100.000 habitantes). Nesta Região, que passou a influenciar a tendência nacional de crescimento da doença, é onde melhor se observa o processo de expansão desta doença. De fato, até 1988 apenas o Pará registrava casos de LV, no ano seguinte foram diagnosticados os primeiros casos em Roraima, e a seguir expressivo surto atinge sua capital, com incidência alcançando níveis próximos a 28/100 mil habitantes em 1992 ¹⁵¹. Ainda em 1989 detectou-se também casos de LV no então recém-criado Estado do Tocantins, cujo território pertencia inicialmente ao Estado de Goiás, que logo passou a exibir as maiores incidências da região, especialmente em 2011 (34,8 casos/100.000 habitantes) ^{152 153}.

No Centro-Oeste, a incidência encontrava-se sempre inferior a 1 caso/100.000 habitantes, porém, a partir do ano 2000 este indicador apresentou incremento, atingindo patamares de 2,4 casos/100.000 habitantes, em 2007 e 2008 (Figura 3). O Estado do Mato Grosso do Sul registra 72,9% (2.652/3.639) dos casos desta região, bem como epidemias e elevadas taxas de incidência, principalmente em 2007 (10,7 casos/100.000 habitantes), ano no qual foi 4,3 vezes maior que a do Centro-Oeste como um todo. No estado de Goiás a incidência permanece abaixo de 0,9 casos/100.000 habitantes. O Mato Grosso e o Distrito Federal registraram transmissão autóctone apenas a partir de 1999 e 2004, respectivamente ^{151 152 153 155}.

A incidência no Sudeste se mantinha baixa (0,02 a 0,39/100.000 habitantes) e restrita a poucos municípios, começando a elevar-se em 2000 (0,4 casos/100.000 habitantes) atingindo ápice em 2004 (1 caso/100.000 habitantes), mantendo-se relativamente estável (entre 0,8 e 0,9 casos/100.000) nos anos seguintes. Nesta região,

as maiores incidências eram oriundas do Estado do Rio de Janeiro até 1984, quando então foi ultrapassado pelo de Minas Gerais, que atualmente é responsável por 73,1% (6.283/8.599) das notificações do Sudeste, sendo o estado que mais influencia a tendência da curva de incidência desta região. No Espírito Santo o risco de ser acometido por LV encontra-se em decréscimo, sendo inferior a 1 caso/100.000 habitantes. A partir de 2000, o Estado de São Paulo passou a detectar casos autóctones da doença, alcançando maior taxa em 2006, com 0,6 casos/100.000 habitantes^{152 153 155}.

Os Estados do Sul eram todos indenes até 2009, ano no qual foi diagnosticado o primeiro caso humano autóctone, em São Borja no Rio Grande do Sul, município situado na fronteira com a Argentina, país endêmico para LV¹⁶⁹. Por esta razão, e pela inexistência de circulação da *Leishmania L. infantum* nos outros estados da Região Sul, depreende-se que, possivelmente, os casos de São Borja são decorrentes da extensão de algum foco situado neste país vizinho. Desde 2009, cerca de 10 casos autóctones foram detectados naquele município, além de 20 casos importados diagnosticados em outros municípios da Região Sul^{152 153 154}.

No período de 2000 a 2010, ocorreram 2.422 óbitos por LV no Brasil, com média de 242 casos anuais¹⁵⁶. A taxa de letalidade do país é muito variável, sendo a menor registrada em 2000 (3,2%) e a maior em 2003 (8,5%)¹⁵⁷. Cerca de 52% dos óbitos por LV foram registrados na Região Nordeste¹⁵⁶.

5. Leishmaniose Visceral e Co-infecção com HIV

A emergência da co-infecção com HIV em áreas endêmicas para a Leishmaniose, vem se tornando um problema crescente em países em desenvolvimento e no sul da Europa¹⁵⁸. A infecção pelo HIV aumenta de 100-2.320 vezes o risco de desenvolver a LV em áreas endêmicas, diminui a probabilidade da resposta terapêutica e aumenta o risco de recaída. Na ausência de Terapia Anti-Retroviral Altamente Ativa (TARV) o índice de recaída após o tratamento se aproxima de 100%^{4 10 45 159}. A co-infecção entre estes dois agentes (*Leishmania*/HIV) complica ainda mais o quadro do indivíduo doente, por acelerar a progressão de ambas as doenças, uma vez que as manifestações clínicas da LV tornam-se mais severas podendo, inclusive, afetar locais incomuns como o trato gastrointestinal, peritônio, pulmão, espaço pleural e pele⁴.

Atualmente, 35 países reportam casos de co-infecção *Leishmania*/HIV, concentrando-se especialmente na França, Espanha, Itália e Portugal ^{4 6 158} onde se identificou mais de 2000 casos, entre 1990 a 2006 ^{45 158}. Dentre os países de alta endemicidade do sul da Europa, a Espanha possui o maior número de casos de co-infecção (*Leishmania*/HIV). Tal situação epidemiológica pode estar relacionada à reativação de infecções assintomáticas, devido a maior sobreposição geográfica entre a leishmaniose e as infecções de HIV ^{10 160}. As infecções recém-adquiridas tem ocorrido notadamente entre os usuários de drogas intravenosas ^{161 162}, sendo 5 a 7 vezes maior em comparação com a média europeia ¹⁰. O compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas por usuários de drogas injetáveis é responsável por 85% das infecções adquiridas por essa via no país, o que corrobora que a LV é uma séria infecção oportunista em pacientes com AIDS ^{184 182}. A maioria dos casos de co-infecção *Leishmania*/HIV ocorrem em indivíduos adultos e pertencentes ao sexo masculino. Do total de casos, 74% são usuários de drogas injetáveis ^{4 160}.

Apesar de 90% dos registros de co-infecção (*Leishmania*/HIV) serem procedentes do sul da Europa, acredita-se que uma grande proporção de casos que ocorrem em países da África e da Ásia não são diagnosticados nem captados pelos Sistemas de Vigilância nacionais ⁵⁷, o que leva a subestimação destas taxas, pois estes países registram elevado número de casos de HIV. No Subcontinente Indiano, a proporção de co-infecção entre os portadores de LV é de 1,5 a 6,3%. Na Índia estima-se que a taxa de co-infecção seja inferior a 1%, embora existam percentuais maiores em algumas áreas como em Bihar, que alcançou 2,1% em 2006. As constantes migrações de trabalhadores sazonais têm contribuído para o aumento das taxas de co-infecção no país ^{10 57}. No Nepal a taxa de co-infecção é de 1-2%, enquanto que, em Bangladesh não foram reportados casos ^{163 164}. No Leste Africano, o número de casos tem aumentando drasticamente, em consequência da sucessão de conflitos armados ⁴⁵. Porém, poucos casos são oficialmente identificados pelos serviços de saúde de seus países, e não condizem com a realidade epidemiológica destes. No Sudão e Somália por exemplo, não há registros de casos de co-infecção, enquanto que no Quênia e em Uganda apenas 2 casos foram detectados recentemente. Em focos de kala-azar na fronteira da Etiópia com o Sudão, 20 a 30% dos indivíduos leishmanióticos estão infectados também pelo HIV, sendo a maior taxa em trabalhadores sazonais ¹⁶⁵. Infere-se também que exista a

mesma situação de subnotificação e ocorrência de áreas silenciosas em países da Ásia e Oriente Médio. No caso da China e do Iraque não constam registros de co-infecção ¹⁶⁶.

Nos EUA, casos de co-infecção (*Leishmania*/HIV) são raros e importados ¹⁶⁷. Há relatos de co-infecção na Venezuela ¹⁶⁸ e registros esporádicos no México ¹⁶⁹, enquanto que na Colômbia não têm sido detectados casos ¹⁷⁰. Ainda nas Américas, o Brasil é o epicentro das infecções tanto pela *Leishmania L. infantum* (90% dos casos) quanto pelo HIV/AIDS (um terço dos portadores do vírus), e conseqüentemente da co-infecção ^{4 10 87}. A expansão simultânea da leishmaniose visceral para o meio urbano e do HIV/AIDS para o meio rural, promoveu a justaposição das áreas de transmissão e a ocorrência da co-infecção *Leishmania*/HIV, especialmente em adultos jovens ¹¹⁹. Levantamento recente do SINAN detectou 176 casos de co-infecção (1,1% dos casos de LV), sendo que a maioria deles pertence ao sexo masculino, de cor negra, e com idade média de 37 anos ¹⁷¹.

6. Controle da Leishmaniose Visceral

O controle da LV, de modo geral, encontra-se centrado no combate químico ao vetor e na redução das fontes de infecção por meio da eliminação dos cães nas áreas onde a doença é zoonótica. Nas regiões de ocorrência de LDPC o tratamento dos doentes também é medida adotada para se reduzir fonte de infecção, tendo em vista a riqueza de parasitos encontrada nas lesões cutâneas ⁴. Alguns programas também utilizam mosquiteiros e coleiras impregnados com inseticida para cães com intuito de impedir as picadas das fêmeas dos flebótomos ^{35 41}. Todas as ações são implementadas na perspectiva de interrupção do ciclo epidemiológico ou redução da força de transmissão do agente, em função da inexistência de vacina segura e eficaz para uso em populações.

Em 2005, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs aos países membros do Subcontinente Indiano a eliminação da LV até 2015, tendo como meta a redução da incidência anual a 1 caso/10.000 habitantes ^{39 41}. Esta meta corresponde a um valor deste indicador 22 vezes menor, que o evidenciado em estudos recentes ^{42 172 173}. Este plano inclui o diagnóstico precoce e tratamento gratuitos, visando a diminuição da letalidade e da resistência aos fármacos; redução da fonte de infecção por meio do tratamento das LDPC; incremento do controle vetorial; vigilância ativa da doença;

mobilização social, parcerias intersetoriais e de cooperação técnica; capacitação de profissionais, padronização das diretrizes de vigilância entre os países membros, principalmente, no que se refere ao diagnóstico, tratamento, inseticida, obrigatoriedade das notificações e desenvolvimento de pesquisas^{174 175}. Entretanto, é notório a complexidade, limitações e dificuldades envolvidas para alcance desta ambiciosa meta, devido às fragilidades dos sistemas de saúde; falta de recursos financeiros para diagnóstico e aquisição de medicamentos; baixa efetividade do controle vetorial; dificuldades de acesso aos serviços de saúde; lacunas no conhecimento a respeito da incidência (dificulta o planejamento das ações); fatores humanos comportamentais; necessidade de melhorias das condições de vida da população, dentre outras^{42 172 175}.

Não obstante, deve-se avaliar a factibilidade de alcance desta proposição da OMS¹⁷⁵. É fato que os estudos de impacto epidemiológico sobre a ocorrência de LV são muito escassos, pela gama de dificuldades inerentes à complexidade, custo e duração das estratégias metodológicas que se impõem quando se trata de avaliação de efetividade de medidas de controle de uma doença de curso crônico e de transmissão vetorial. Por sua vez, sem desconsiderar as dificuldades e insuficiências de recursos financeiros e operacionais de cada país em particular, que se refletem na eficiência dos programas em cada área, o agravamento da situação epidemiológica da LV mesmo quando se emprega de modo adequado as medidas preconizadas, pode-se inferir que, de modo geral, tais medidas são de baixa efetividade. A única experiência considerada exitosa, foi a conduzida na China, que teve início na década de 1950 e durou oito anos¹⁷⁶, baseada na eliminação em massa de cães, pulverização de inseticidas com ação residual nas residências e tratamento dos casos humanos^{4 166}, que possibilitou a eliminação de focos zoonóticos no nordeste deste país desde 1958¹⁷⁷. Porém, a transmissão não foi interrompida na região oeste onde a LV ainda é endêmica^{81 178}. Entretanto, tem que se considerar que a eliminação em massa de cães, em países democráticos, é cultural e socialmente indefensável e inexecutável.

Um dos exemplos de baixa efetividade das atuais tecnologias de controle da LV é o Brasil, que desde 1953 passou a desenvolver Campanhas de Controle às Leishmanioses (CCL), com objetivo interromper os elos da cadeia de transmissão da LV e LT^{149 179}. Evidentemente, que ao longo do tempo ocorreram problemas operacionais, descontinuidade de ações, mudanças político-administrativas, dentre outros. Contudo tem-se que ressaltar os esforços que vêm sendo continuamente empreendidos pela rede

de serviços do Sistema Único de Saúde (SUS), gradativamente desde sua criação em 1988, voltados ao controle entomológico e reservatório animal em todas as áreas afetadas do país. Ademais, o SUS disponibiliza tratamento gratuito para todos os casos diagnosticados, embora, a letalidade se mantém relativamente alta. Contudo, nos dias atuais, o Brasil concentra cerca de 90% dos casos de LV registrados nas Américas^{4 87 93}¹¹⁹, muito embora se tenha que relativizar a acuidade desta comparação, tendo em vista que muitos países não incluem a LV na lista de doenças de notificação compulsória. A expansão para outras áreas tem sido contínua, entendendo-se que no que pese as insuficiências operacionais que possam ocorrer no nível local, as dificuldades e insuficiências do conhecimento técnico científico para seu controle são evidentes. Este cenário, fez com que recente análise sobre a situação e impacto epidemiológico das ações de controle das doenças infecciosas neste país, considerasse que a LV, ao lado do dengue, são problemas persistentes e graves, constituindo-se em uma das principais falências do SUS no campo da proteção à saúde coletiva¹⁸⁰.

7. Considerações finais

A dinâmica e circunstâncias de transmissão dos agentes da LV vêm sendo continuamente modificadas devido a sua expansão para ambientes estranhos ao habitat natural dos vetores, cuja plasticidade permite adaptação destes mosquitos às novas condições, o que possibilita a circulação das leishmanias na medida em que as fontes/reservatórios de infecção tornam-se abundantes nestes novos espaços, em tudo propiciadas pela mobilização e comportamento das populações humanas⁴. Por sua vez, as adversidades a que são submetidas os grupos populacionais que se mobilizam em razão de conflitos armados ou de processo migratórios, além de outras condições de saúde que resultam em imunossupressão são alguns dos fatores determinantes desta atual situação epidemiológica da Leishmaniose Visceral, que considera-se bastante inquietante.

Evidentemente que as iniciativas da OMS e OPS voltadas ao fortalecimento dos programas de controle da LV são adequadas e importantes^{4 18 43 87}, contudo, percebe-se que no atual estado da arte as metas propostas não parecem ser factíveis a curto prazo, devido às insuficiências das tecnologias atualmente disponíveis. Para imprimir maior efetividade a tais programas entende-se ser fundamental que estes organismos, em cooperação com outras agências financiadoras de pesquisas e em articulação com os

Governos dos países mais afetados, estabeleçam uma agenda para desenvolvimento de linhas de investigação, capazes de preencher lacunas do conhecimento, na perspectiva de superação dos limites dos atuais instrumentos de prevenção e tratamento desta doença.

Dentre as linhas de estudo passíveis de serem apoiadas há que se considerar o desenvolvimento e/ou aprimoramento das técnicas de diagnóstico de infecção humana e canina de modo a torná-las mais acurados; avaliação de impacto sobre a incidência da doença e prevalência da infecção canina visando melhor avaliar o custo-efetividade das ações dirigidas à eliminação de cães soropositivos; identificação e avaliação da importância de outros reservatórios animais, além dos cães domésticos, que podem se constituir em fontes de infecção da *Leishmania L. infantum*, a exemplo dos canídeos silvestres e marsupiais; caracterizar o comportamento dos vetores deste agente no ambiente urbano e o impacto das ações de controle dirigidas no seu combate. Além disso, o incentivo às empresas que compõem o complexo industrial da saúde no que tange ao desenvolvimento de vacinas e de novos fármacos de modo a se proceder de forma menos cruento ao tratamento da doença humana, das mais negligenciadas entre as negligenciadas, são iniciativas capazes de trazer novas esperanças para os indivíduos e comunidades afetadas por esta grave protozoose.

Referências (*Cadernos de Saúde Pública*)

1. WHO. World Health Organization . The Leishmaniasis. Report of a WHO Expert Committee. WHO, technical report series; n° 701, Geneva. 1984.
2. Barreto ML, Carmo EH, Santos C de S, Ferreira L. Emergentes, re-emergentes e permanentes: tendências recentes das doenças infecciosas e parasitárias no Brasil. *Inf. Epidemiológico Sus.* 1996; 3:7–17.
3. Carmo EH, Barreto ML, Silva Jr JB da. Mudanças nos padrões de morbimortalidade da população brasileira: os desafios para um novo século. *Epidemiol. E Serv. Saúde.* 2003;12(2):63–75.
4. WHO. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010. *Who Tech. Rep. Ser.* 2010; (949).
5. WHO. World Health Organization. Malaria elimination: a field manual for low and moderate endemic countries. Geneva World Heal. Organ. 2007.
6. Desjeux P. Leishmaniasis. Public health aspects and control. *Clin. Dermatol.* 1996;14(5):417-423.
7. Boelaert M, Criel B, Leeuwenburg J, Van Damme W, Le Ray D, Van Der Stuyft P. Visceral leishmaniasis control: a public health perspective. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2000;94(5):465–71.
8. Bern C, Chowdhury R. The epidemiology of visceral leishmaniasis in Bangladesh: prospects for improved control. *Indian J. Med. Res.* 2006;123(3):275.
9. Rey LC, Martins CV, Ribeiro HB, Lima AA. American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2005;81(1):73–8.
10. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Canavate C, Dedet J-P, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008;21(2):334–59.
11. Badaró R, Jones TC, Lorenco R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM, et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J. Infect. Dis.* 1986;154(4):639–49.
12. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2004;27(5):305–318.
13. Badaró R, Schooley RT. Environmental and human Leishmaniasis risk factors. Update of American Trypanosomiasis and Leishmaniasis Control and Research: final

report, Pan American Health Organization/World Health Organization (PAHO/WHO)/ Sociedade de Pediatria do estado do Rio de Janeiro (SOPERJ), p. 111-169, 2008.

14. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect. Dis.* 2002;2(8):494–501.

15. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *The Lancet.* 2005; 366(9496): 1561–1577.

16. Jeronimo SMB, de Queiroz Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice.* Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone Elsevier. 2006: 1095–1113.

17. Werneck GL. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. *Cad. Saúde Pública.* 2008; 24(12):2937–40.

18. WHO/TDR. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Press release: Elimination of kala-azar from endemic countries in the south-east Asia region. Health Ministers' sign memorandum of understanding. 2005.

19. Reithinger R. Leishmaniasis' burden of disease: ways forward for getting from speculation to reality. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2008;2(10):e285.

20. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol.* 2006;22(12):552–7.

21. Hotez P. A new voice for the poor. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2007;1(1):e77.

22. WHO/TDR. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. The Use of Visceral Leishmaniasis Rapid Diagnostic Tests. 2011.

23. Brasil. Ministério da Saúde. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Revista Saude Pública,* 44 (1): 200-2; 2010a.

24. Ashford RW. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int. J. Parasitol.* 2000; 30(12): 1269–81.

25. AFPMB. The Armed Forces Pest Management Board. Regional Disease Vector Ecology Profile – The Middle East, 212p. 1999. Disponível http://scholar.google.com.br/scholar?q=The+Armed+Forces+Pest+Management+Board.+1999&btnG=&hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5

26. Sengupta PC. History of kala-azar in India. *Indian Med Gaz.* 1947;82:281–6.

27. Swaminath CS, Shortt HE, Anderson LA. Transmission of Indian kala-azar to man by the bites of *Phlebotomus argentipes*, *Indian J Med Res.* 2006; 123(3): 473-7.

28. Killick-Kendrick R. The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clin. Dermatol.* 1999;17(3):279.
29. Elnaiem DE. Ecology and control of the sand fly vectors of *Leishmania donovani* in East Africa, with special emphasis on *Phlebotomus orientalis*. *J. Vector Ecol.* 2011;36(s1):S23–31.
30. Bern C, Hightower AW, Chowdhury R, Ali M, Amann J, Wagatsuma Y, et al. Risk factors for kala-azar in Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.* 2005;11(5):655.
31. Zijlstra EE, El-Hassan AM. Leishmaniasis in Sudan. 4. Post kala-azar dermal leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2001;95(Supplement 1):S59–S76.
32. Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EAG, El Hassan IM, El-Hassan AM. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect. Dis.* 2003;3(2):87–98.
33. Rahman KM, Islam S, Rahman MW, Kenah E, Galive CM, Zahid MM, et al. Increasing incidence of post-kala-azar dermal leishmaniasis in a population-based study in Bangladesh. *Clin. Infect. Dis.* 2010;50(1):73–6.
34. Bora D. Epidemiology of visceral leishmaniasis in India. *Natl. Med. J. India.* 1999;12:62–8.
35. ICDDRDB. Post kala-azar dermal leishmaniasis: New observations challenge previous assumptions. *Health and Science Bulletin.* 2007; 5(4).
36. Thakur CP, Kumar K, Sinha PK, Mishra BN, Pandey AK. Treatment of post-kala-azar dermal leishmaniasis with sodium stibogluconate. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 1987;295(6603):886.
37. Ahluwalia IB, Bern C, Costa C, Akter T, Chowdhury R, Ali M, et al. Visceral leishmaniasis: consequences of a neglected disease in a Bangladeshi community. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003;69(6):624–8.
38. WHO. World Health Organization. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions; Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions (Global Burden of Disease and Injury Series; vol 2). 1996. 906p.
39. WHO/SEARO. World Health Organization. Regional strategic framework for elimination of kala-azar from the South-East Asia region (2005–2015). *Who Reg. Off. South-East Asia New Delhi.* 2005; 26.
40. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *Plos One.* 2012;7(5):e35671.
41. WHO/TDR. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Business plan: Business line 10: Visceral leishmaniasis elimination. 2007.

42. Mondal D, Nasrin KN, Huda MM, Kabir M, Hossain MS, Kroeger A, et al. Enhanced case detection and improved diagnosis of PKDL in a Kala-azar-endemic area of Bangladesh. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2010;4(10):e832.
43. WHO/SEARO. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Status of kala-azar in Bangladesh, Bhutan, India and Nepal: A regional review update, 2009.
44. Thakur CP. Socio-economics of visceral leishmaniasis in Bihar (India). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2000;94(2):156–7.
45. WHO. World Health Organization. Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV Coinfection. Addis Ababa Ethiop. 2007;
46. Boelaert M, Meheus F, Sanchez A, Singh SP, Vanlerberghe V, Picado A, et al. The poorest of the poor: a poverty appraisal of households affected by visceral leishmaniasis in Bihar, India. *Trop. Med. Int. Health.* 2009;14(6):639–44.
47. Bern C, Courtenay O, Alvar J. Of cattle, sand flies and men: a systematic review of risk factor analyses for South Asian visceral leishmaniasis and implications for elimination. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2010;4(2):e599.
48. Kesari S, Bhunia GS, Kumar V, Jeyaram A, Ranjan A, Das P. Study of house-level risk factors associated in the transmission of Indian Kala-azar. *Parasit. Vectors.* 2010;3:94–94.
49. Basimike M, Mutinga MJ. Effects of permethrin-treated screens on phlebotomine sand flies, with reference to *Phlebotomus martini* (Diptera: Psychodidae). *J. Med. Entomol.* 1995;32(4):428–32.
50. Gebre-Michael T, Lane RP. The roles of *Phlebotomus martini* and *P. celiæ* (Diptera: Phlebotominae) as vectors of visceral leishmaniasis in the Aba Roba focus, southern Ethiopia. *Med. Vet. Entomol.* 1996;10(1):53–62.
51. Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2001;95(3):239–43.
52. Postigo JAR. Leishmaniasis in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010;36(1):6.
53. Ritmeijer K, Davidson RN. Médecins Sans Frontières interventions against kala-azar in the Sudan, 1989–2003. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2003;97(6):609–13.
54. Alvar J, Bashaye S, Argaw D, Cruz I, Aparicio P, Kassa A, et al. Kala-azar outbreak in Libo Kemkem, Ethiopia: epidemiologic and parasitologic assessment. 2007 [citado 9 de maio de 2013]; Recuperado de: <http://msf.openrepository.com/msf/handle/10144/31334>

55. Hotez PJ, Kamath A. Neglected tropical diseases in sub-Saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2009;3(8):e412.
56. Reithinger R, Brooker S, Kolaczinski JH. Visceral leishmaniasis in eastern Africa—current status. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2007;101(12):1169–70.
57. Alvar J, Vélez, Bern, Herrero, Desjeux, Cano, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *Leishmaniasis Country Profiles, Somalia. Plos One.* 2012; 7 (5): e35671
58. Mutero CM, Mutinga MJ, Ngindu AM, Kenya PR, Amimo FA. Visceral leishmaniasis and malaria prevalence in West Pokot District, Kenya. *East Afr. Med. J.* 1992;69(1):3.
59. Ashford RW. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clin. Dermatol.* 1996;14(5):523–32.
60. Criado-Fornelio A, Gutierrez-Garcia L, Rodriguez-Caabeiro F, Reus-Garcia E, Roldan-Soriano MA, Diaz-Sanchez MA. A parasitological survey of wild red foxes (*Vulpes vulpes*) from the province of Guadalajara, Spain. *Vet. Parasitol.* 2000;92(4):245–51.
61. Gavvani ASM, Mohite H, Edrissian GH, Mohebbali M, Davies CR. Domestic dog ownership in Iran is a risk factor for human infection with *Leishmania infantum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2002;67(5):511–5.
62. Baneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferrer L. Canine leishmaniosis—new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends Parasitol.* 2008;24(7):324–30.
63. Rioux J-A, Rispaill P, Lanotte G, Lepart J. Relations phlébotomes-bioclimats en écologie des leishmanioses corollaires épidémiologiques. L'exemple du Maroc. *Actual. Bot.* 1984;131(2-3-4):549–57.
64. Cortes S, Afonso MO, Alves-Pires C, Campino L. Stray dogs and leishmaniasis in urban areas, Portugal. *Emerg. Infect. Dis.* 2007;13(9):1431.
65. Gramiccia M, Gradoni L. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. *Int. J. Parasitol.* 2005;35(11):1169–80.
66. WHO. World Health Organization. The health conditions of the population in Iraq since the gulf crisis. Geneva Who. 1996;
67. Kimutai A, Ngunjiri P, Tonui W, Gicheru M, Nyamwamu L. Leishmaniasis in Northern and Western Africa: a review. *Afr. J. Infect. Dis.* 2009; 3 (1): 14-25.

68. Acha PN, Szyfres B. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals: Chlamydioses, rickettsioses, and viroses [Internet]. Pan Amer Health Org; 2003.
69. Maroli M, Gramiccia M, Gradoni L. Natural infection of *Phlebotomus perfiliewi* with *Leishmania infantum* in a cutaneous leishmaniasis focus of the Abruzzi region, Italy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1987;81(4):596–8.
70. Del Giudice P, Marty P, Lacour JP, Perrin C, Pratlong F, Haas H, et al. Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum*: case reports and literature review. *Arch. Dermatol.* 1998;134(2):193.
71. BenSaid M, Guerbouj S, Saghrouni F, Fathallah-Mili A, Guizani I. Occurrence of *Leishmania infantum* cutaneous leishmaniasis in central Tunisia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2006;100(6):521–6.
72. Svobodová M, Alten B, Zídková L, Dvůrák V, Hlaváčková J, Mysková J, Seblová V, Kasap OE, Belen A, Votýpka J, Volf P. Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* transmitted by *Phlebotomus tobbi* *Int. J. Parasitol.* 2009;39(2):251–6.
73. Maroli M, Rossi L, Baldelli R, Capelli G, Ferroglio E, Genchi C, et al. The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors. *Trop. Med. Int. Health.* 2008;13(2):256–64.
74. Capelli G, Baldelli R, Ferroglio E, Genchi C, Gradoni L, Gramiccia M, et al. Monitoring of canine leishmaniasis in northern Italy: an update from a scientific network. *Parassitologia.* 2004;46(1-2):193.
75. Bettini S, Gradoni L. Canine leishmaniasis in the Mediterranean area and its implications for human leishmaniasis. *Insect Sci Appl.* 1986;7:241–5.
76. Dujardin J-C, Campino L, Cañavate C, Dedet J-P, Gradoni L, Soteriadou K, et al. Spread of vector-borne diseases and neglect of leishmaniasis, Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2008;14(7):1013.
77. Moreno J, Alvar J. Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. *Trends Parasitol.* 2002;18(9):399–405.
78. Campino L, Maia C. Epidemiologia das leishmanioses em Portugal. *Acta Médica Port.* 2010;23(5):859–64.
79. Anker M, Schaaf D. WHO report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases. *World Heal. Organ.* 2000;11–23.
80. Singh M, Arya LS, Aram GN, Fazal MI, Qureshi MA, Goel RG. Kala-azar in Afghanistan. *J. Trop. Med. Hyg.* 1982;85(5):201.

81. LiRen G, JingQi Q, JunJie C. Leishmaniasis in China-present status of prevalence and some suggestions on its control. *Endem. Dis. Bull.* 2000;15(3):49–52.
82. WHO. World Health Organization. Urbanization: an increasing risk factor for leishmaniasis. *Wkly Epidemiol Rec.* 2002;77(44):365–70.
83. Ready PD. Leishmaniasis emergence and climate change. *Rev Sci Tech.* 2008;27(2):399–412.
84. CDC. Center Diseases Control. Leshmaniasis: Report on leshmania in Iraq, 1st quarter. 2005.
85. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *Leishmaniasis Country Profiles, Iraq. Plos One.* 2012;7(5):e35671.
86. Grimaldi G, Tesh RB. Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. *Clin. Microbiol. Rev.* 1993;6(3):230–50.
87. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Informe Final de la Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas, Río de Janeiro, PANAFTOSA, 2006, 152p.
88. Dantas-Torres F, Brandão-Filho SP. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* 2006;48(3):151–6.
89. Kuhls K, Alam MZ, Cupolillo E, Ferreira GEM, Mauricio IL, Oddone R, et al. Comparative microsatellite typing of New World *Leishmania infantum* reveals low heterogeneity among populations and its recent Old World origin. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011;5(6):e1155.
90. Forattini OP. *Entomologia médica.* [Univ. de São Paulo] Faculdade de Higiene e Saúde Pública, Departamento de Parasitologia; 1973.
91. Cunha AM, Chagas E. Nova espécie de protozoário do gênero *Leishmania* patogênico para o homem. *Leishmania Chagasi.* 1937;3–9.
92. Chagas E, Cunha AM, Castro GO, Ferreira LC, Deane L, Deane G, Guimarães FN, Paumgartten MJ, Sá B. Leishmaniose visceral americana (Relatório dos trabalhos realizados pela Comissão Encarregada do Estudo da Leishmaniose Visceral Americana em 1937) – *Mem. Inst. Oswaldo Cruz,* 33-89-229, 1938.
93. Mutinga MJ, Kihara SM, Lohding A, Mutero CM, Ngatia TA, Karanu F. Leishmaniasis in Kenya: description of leishmaniasis of a domestic goat from Transmara, Narak District, Kenya. *Trop. Med. Parasitol.* 1989;40(2):91–6.
94. Mauricio IL, Stothard JR, Miles MA. The strange case of *Leishmania chagasi*. *Parasitol. Today.* 2000;16(5):188–9.

95. Kuhls K, Chicharro C, Cañavate C, Cortes S, Campino L, Haralambous C, et al. Differentiation and gene flow among European populations of *Leishmania infantum* MON-1. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2008;2(7):e261.
96. Kuhls K, Mauricio IL, Pratlong F, Presber W, Schönian G. Analysis of ribosomal DNA internal transcribed spacer sequences of the *Leishmania donovani* complex. *Microbes Infect.* 2005;7(11):1224–34.
97. Deane LM, Deane MP. Encontro de leishmanias nas vísceras e na pele de uma raposa em zona endêmica de calazar, nos arredores de Sobral, Ceará. *O Hosp.* 1954;45(4):419–21.
98. Deane L. Leishmaniose visceral no Brasil: estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará. Serviço Nacional de Educação Sanitária. 1956. 162p.
99. Sherlock IA, Miranda JC, Sadigursky M, Grimaldi Jr G. Natural infection of the opossum *Didelphis albiventris* (Marsupialia, didelphidae) with *Leishmania donovani* in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1984; 79, p. 511.
100. Travi BL, Jaramillo C, Montoya J, Segura I, Zea A, Goncalves A, et al. *Didelphis marsupialis*, an important reservoir of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* and *Leishmania (Leishmania) chagasi* in Colombia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994;50(5):557.
101. Lainson R, Rangel EF. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. *Memórias Inst. Oswaldo Cruz.* 2005;100(8):811–27.
102. Young DG, Duran MA. Guide to the identification and geographic distribution of *Lutzomyia* sand flies in Mexico, the West Indies, Central and South America (Diptera: Psychodidae). 1994. 887p
103. Bejarano EE, Uribe S, Rojas W, Vélez ID. Presence of *Lutzomyia evansi*, a vector of American visceral leishmaniasis, in an urban area of the Colombian Caribbean coast. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2001;95(1):27–8.
104. Feliciangeli D. Sobre los Flebótomos (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae), con especial referencia a las especies conocidas en Venezuela. *Acta Biol. Venezuelica.* 2012;26(2):61–80.
105. Martins AV, Falcão AL, Silva JE da, Dias ES. Nota sobre *Lutzomyia (Lutzomyia) cruzi* (Mangabeira, 1938), com a descrição da fêmea (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae). *Memórias Inst. Oswaldo Cruz.* 1984;79(4):439–42.
106. Santos SO, Arias J, Ribeiro AA, Hoffmann MP, Freitas RA, Malacco MA. Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American visceral leishmaniasis. *Med. Vet. Entomol.* 1998;12(3):315–7.

107. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Epidemiología y control de la leishmaniasis en las Americas, por pais o territorio. Caderno Técnico nº 44. 1996 . 63p.
108. Anderson DC, Buckner RG, Glenn BL, MacVean DW. Endemic canine leishmaniasis. *Vet. Pathol.* 1980;17(1):94–6.
109. Swenson CL, Silverman J, Stromberg PC, Johnson SE, Wilkie DA, Eaton KA, et al. Visceral leishmaniasis in an English foxhound from an Ohio research colony. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988;193(9):1089.
110. Gaskin AA, Schantz P, Jackson J, Birkenheuer A, Tomlinson L, Gramiccia M, et al. Visceral leishmaniasis in a New York foxhound kennel. *J. Vet. Intern. Med.* 2002;16(1):34–44.
111. Duprey ZH, Steurer FJ, Rooney JA, Kirchhoff LV, Jackson JE, Rowton ED, et al. Canine visceral leishmaniasis, United States and Canada, 2000–2003. *Emerg. Infect. Dis.* 2006;12(3):440.
112. Petersen CA. Leishmaniasis, an emerging disease found in companion animals in the United States. *Top. Companion Anim. Med.* 2009;24(4):182–8.
113. Gasser Jr RA, Magill AJ, Oster CN, Tramont EC. The threat of infectious disease in Americans returning from Operation Desert Storm. *N. Engl. J. Med.* 1991;324(12):859–64.
114. Schantz PM, Steurer FJ, Duprey ZH, Kurpel KP, Barr SC, Jackson JE, et al. Autochthonous visceral leishmaniasis in dogs in North America. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005;226(8):1316–22.
115. Baez-Villaseñor J, Ruiloba J, Rojas LE. Presentación de un caso de Kala-azar en México. *Rev Inv Clin.* 1952;4:57–8.
116. Dorantes Mesa S. Cinco casos de Kala-azar colectados en México; 5 cases of kala-azar collected in México. *Bol Méd Hosp Infant Méx.* 1988;45(8):546–51.
117. México. Secretaria de Salud. Subsecretaria de Prevencion y Proteccion de la salud. Programa de prevención y control de las leishmaniasis, centro nacional de vigilancia epidemiológica y control de enfermedades, subsecretaría de prevención de promoción a la salud. 2005, 74p
118. Salomón OD, Ramos LK, Quintana MG, Acardi SA, Santini MS, Schneider A. Distribución de vectores de leishmaniasis visceral en la provincia de Corrientes, 2008. *Med. Buenos Aires.* 2009;69(6):625–30.
119. Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Sousa-Gomes ML de, Sena JM de, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad. Saúde Pública.* 2008;24(12):2941–7.

120. Dimier-David L, Inofuentes A, Carrasco M, David C, Vargas F, Revollo S, Dedet JP. A new case of autochthonous visceral leishmaniasis in Bolivia. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1991; 71 (4): 275-278.
121. Vélez ID, Colmenares LM, Muñoz CA. Two cases of visceral leishmaniasis in Colombia resistant to meglumine antimonial treatment. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* 2009;51(4):231–6.
122. Guillen AG. First four cases of kala-azar discovered in El Salvador. *Arch Col Med El Salv.* 1954;7:238–45.
123. Buesco-Engelhardt A, Ortega-Iglesias JC, Lopez-Aguilar A, Lanza-Fernández TO, Leon-Lozano L. Leishmaniasis visceral en Honduras. Estudio de 54 casos en un hospital infantil de referencia. *Boletín Médico Hosp. Infant. México.* 1994;51(1):15–21.
124. Arias JR, Monteiro PS, Zicker F. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 1996;2(2):145.
125. Cousiño B. Vigilancia y Control de la Leishmaniasis en el Paraguay. Inf. Final Reunión Expert. Opsoms Sobre Leishmaniasis Visc. En Las Américas Panaftosa Rio Jan. Braz. 2006;34–6.
126. Osorio G, Moyano C, Caravagno C, Miranda C, Ubilla M, Maturana G, et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar): 1st case observed in Chile]. *Rev. Médica Chile.* 1984;112(3):261.
127. Carrillo J, Chinchilla M, Valverde B, Porras O, Mora L. Visceral leishmaniasis in Costa Rica: first case report. *Clin. Infect. Dis.* 1999;29(3):678–9.
128. Hashiguchi Y, Gomez EA, De Coronel VV, Mimori T, Kawabata M, Furuya M, et al. Andean leishmaniasis in Ecuador caused by infection with *Leishmania mexicana* and *L. major*-like parasites. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1991;44(2):205–17.
129. Rotureau B. Ecology of the *Leishmania* species in the Guianan ecoregion complex. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006;74(1):81–96.
130. Travi BL, Vélez ID, Brutus L, Segura I, Jaramillo C, Montoya J. *Lutzomyia evansi*, an [alternative] vector of *Leishmania chagasi* in a Colombian focus of visceral leishmaniasis. 1990 [citado 10 de maio de 2013]. p. 676–7. Recuperado de: <http://www.cabdirect.org/abstracts/19912080284.html>
131. Convit J, Ulrich M, Fernandez CT, Tapia FJ, Cáceres-Dittmar G, Castés M, et al. The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993;87(4):444–8.
132. Zerpa O, Ulrich M, Borges R, Rodríguez V, Centeno M, Negrón E, et al. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Venezuela. *Rev. Panam. Salud Pública.* 2003;13(4):239–45.

133. Migone. Un caso de kala-azar a Asunción (Paraguay). Bull Soc Path Exot [Internet]. 1913 [citado 10 de maio de 2013];6. Recuperado de: http://scholar.google.com.br/scholar?q=un+caso+de+kala-azar+a+Asunci%C3%B3n+1913+migone&btnG=&hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5
134. Penna HA. Leishmaniose visceral no Brasil. Bras Med. 1934;48:949–950.
135. Chagas E, Cunha AM, Castro GD, Ferreira LC, Romana C. Leishmaniose visceral americana: Relatório dos trabalhos realizados pela comissão encarregada do estudo da Leishmaniose Visceral Americana em 1937. Mem Inst O Cruz. 1938;33(1):89–229.
136. Deane MP, Deane LM. Infecção natural do *Phlebotomus longipalpis* por leptomonas, provavelmente de *Leishmania donovani*, em foco de calazar, no Ceará. O Hosp. 1954;45:697–702.
137. Deane LM, Deane MP. Observações preliminares sobre a importância comparativa do homem, do cão e da raposa (*Lycalopex vetulus*) como reservatório da *Leishmania donovani* em área endêmica de calazar no Ceará. O Hosp. 1955;48:61–76.
138. Deane LM, Deane MP. Leishmaniose visceral urbana (no cão e no homem) em Sobral, Ceará. Hospital (Rio J.). 1955;47:75–87.
139. Deane LM, Deane MP, Alencar J. Tipo de região e prevalência de leishmaniose visceral em uma região endêmica do Ceará. Rev Paul Med. 1955;46(130-1):2–9.
140. Deane LM, Deane MP. Observações sobre abrigos e criadouros de flebotomos no noroeste do Estado do Ceará. Rev. Bras. Malariol. 1957;9:225–46.
141. Alencar JE. Expansão do calazar no Brasil.; Expansion of kala-azar in Brazil. Ceará Méd. 1983;5(1/2):86–102.
142. Costa CHN, Pereira HF, Araújo MV. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. Rev Saúde Pública. 1990;24(5):361–72.
143. Tauil PL. Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(3):275–7.
144. Costa CHN. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Cad. Saúde Pública. 2008;24(12):2959–63.
145. Cunha S, Freire M, Eulalio C, Critosvao J, Netto E, Johnson WD, et al. Visceral leishmaniasis in a new ecological niche near a major metropolitan area of Brazil. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1995;89(2):155–8.
146. Bevilacqua PD, Paixão HH, Modena CM, Castro M. Urbanization of visceral leishmaniose in Belo Horizonte, Brazil. Arq. Bras. Med. Veterinária E Zootec. 2001;53(1):1–8.

147. Camiá RP, Rinaldi J, Fontes CJF, Hueb H. Foco de leishmaniose visceral em Mato Grosso. *Reunião Anu. Pesqui. Apl. em Doen Chag.* 1999;15:127–8.
148. Oliveira SS de, Araújo TM de. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do Estado da Bahia, Brasil (1995-2000). *Cad. Saúde Pública.* 2003;19(6):1681–90.
149. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 2006. 120p.
150. Oliveira ALL, Paniago AMM, Dorval MEC, Oshiro ET, Leal CR, Sanches M, et al. Emergent outbreak of visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul State. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2006;39(5):446–50.
151. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Evolução temporal das doenças de notificação compulsória no Brasil de 1980 a 1998. 1999 p. 48.
152. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Distribuição de casos confirmados, por Unidade Federada. Brasil, 1980 - 2005.
153. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011.
154. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Técnica conjunta da Secretaria de Estado do Rio Grande do Sul sobre a situação da Leishmaniose Visceral na fronteira do Rio Grande do Sul com a Argentina. 2010.
155. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coeficiente de incidência de Leishmaniose Visceral, por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011.
156. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Óbitos de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000-2010.
157. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Letalidade de Leishmaniose Visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2010.
158. WHO. World Health Organization. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Leishmania/HIV co-infection in south-western Europe 1990-1998: retrospective analysis of 965 cases. 2000 (42).
159. Wolday D, Akuffo H, Demissie A, Britton S. Role of Leishmania donovani and its lipophosphoglycan in CD4+ T-cell activation-induced human immunodeficiency virus replication. *Infect. Immun.* 1999;67(10):5258–64.
160. Alvar J, Cañavate C, Gutierrez-Solar B, Jiménez M, Laguna F, Lopez-Velez R, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997;10(2):298–319.

161. Pineda JA, Macías J, Morillas F, Fernandez-Ochoa J, Cara J, de La Rosa R, et al. Evidence of increased risk for *Leishmania infantum* infection among HIV-seronegative intravenous drug users from southern Spain. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001;20(5):354–7.
162. Cruz I, Morales MA, Noguer I, Rodriguez A, Alvar J. *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. *The Lancet.* 2002;359(9312):1124–5.
163. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *Leishmaniasis Country Profiles, Nepal.* *Plos One.* 2012;7(5):e35671.
164. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *Leishmaniasis Country Profiles, Bangladesh.* *Plos One.* 2012;7(5):e35671.
165. Lyons S, Veecken H, Long J. Visceral leishmaniasis and HIV in Tigray, Ethiopia. *Trop. Med. Int. Health.* 2003;8(8):733–9.
166. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *Leishmaniasis Country Profiles, China.* *Plos One.* 2012;7(5):e35671.
167. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *Leishmaniasis Country Profiles, United States of America.* *Plos One.* 2012;7(5):e35671.
168. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *Leishmaniasis Country Profiles, Venezuela.* *Plos One.* 2012;7(5):e35671.
169. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *Leishmaniasis Country Profiles, Mexico.* *Plos One.* 2012;7(5):e35671.
170. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *Leishmaniasis Country Profiles, Colombia.* *Plos One.* 2012;7(5):e35671.
171. Maia-Elkhoury ANS, Lucena F, Sousa-Gomes ML, Alves WA, Paz L. Co-infecção da leishmaniose visceral e AIDS no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(S1):124.
172. Bhattacharya SK, Sur D, Sinha PK, Karbwang J. Elimination of leishmaniasis (kala-azar) from the Indian subcontinent is technically feasible & operationally achievable. *Indian J. Med. Res.* 2006;123(3):195.

173. Joshi A, Narain JP, Prasittisuk C, Bhatia R, Hashim G, Jorge A, Banjara M, Kroeger A. Can visceral leishmaniasis be eliminated from Asia? *J. Vector Borne Dis.* 2008;45(2):105-11
174. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat. Rev. Microbiol.* 2007;5(11):873–82.
175. WHO/TDR. World Health Organization/ Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Elimination of kala-azar from endemic countries in the south-east Asia region. Health Ministers' sign memorandum of understanding. Geneva; 2005.
176. Zhao WX: Human parasitology. 2nd edition. Beijing: People's Medical Publishing House; 1994.
177. Zhi-Biao X. Present situation of visceral leishmaniasis in China. *Parasitol. Today.* 1989;5(7):224–8.
178. Guan LR, Shen WX. Recent advances in visceral leishmaniasis in China. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 1991;22(3):291.
179. Silva JR. Leishmaniose Visceral (Calazar). Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Educação Sanitária. 1957.
180. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. Sucessos e fracassos no controle das doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. *The Lancet.* 2011;47–60.

TABELAS

Tabela: Características principais da Leishmaniose Visceral quanto ao ciclo de transmissão e distribuição geográfica

	Principais Países Endêmicos	Principais espécies vetoras	Principais Reservatórios	Principais Características Epidemiológicas	Casos Notificados		Nº de Casos Estimados ¹			
					Número ¹	Incidência ²				
Transmissão Antroponótica (<i>Leishmania L. donovani</i>)	Subcontinente Indiano			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endemo-epidêmica ▪ > Áreas rurais pobres ▪ Homens jovens (13 a 23 anos) ▪ Epidemias e expansão favorecidas por migrações ocupacionais ▪ ↑ casos em fronteiras ▪ Escurecimento da pele na Índia ▪ 5-10% LDPC na Índia 	6224	4,18	12.400 a 24.900			
					Índia	<i>Phlebotomus argentipes</i>	Homem	34918	2,98	146.700 a 282.800
					Nepal			1147	3,82	3.000 a 5.900
	Leste Africano	Etiópia				1860	2,24	3.700 a 7.400		
		Quênia			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endemo-epidêmica ▪ > Áreas rurais pobres ▪ Epidemias explosivas e expansão/razões militares e ocupacionais 	145	0,35	610 a 1.200		
		Somália	<i>Phlebotomus orientalis e Phlebotomus martini</i>	Homem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jovens (área endêmica) e adultos ▪ ↑ Número de casos ▪ 50-60% LPDC no Sudão ▪ Co-infecção (homens pobres, trabalhadores sazonais, migrantes) 	679	7,27	1.400 a 2.700		
		Sudão			3742	8,59	15.700 a 30.300			
		Uganda			288	0,86	350 a 520			
	Transmissão Zoonótica (<i>Leishmania L. infantum</i>)	Sul da Bacia do Mediterrâneo		Cão (<i>Cannis familiaris</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endêmica ▪ 50% casos em adultos ▪ Aumento co-infecção HIV ▪ Ciclo antroponótico artificial ▪ Expansão áreas suburbanas e urbanas 	117	0,25	140 a 210		
						França	<i>Phlebotomus perniciosus e Phlebotomus ariasi</i>		18	0,02
Itália							Cão (<i>Cannis familiaris</i>) e Raposa (<i>Vulpes vulpes</i>)	134	0,22	160 a 240
Portugal								15	0,14	20 a 30

¹ Alvar et al., 2012² Estimativas por 100.000 habitantes

Tabela: Características principais da Leishmaniose Visceral quanto ao ciclo de transmissão e distribuição geográfica (continuação)

	Principais Países Endêmicos	Principais espécies vetoras	Principais Reservatórios	Principais Características Epidemiológicas	Casos Notificados		Nº de Casos Estimados ¹
					Número ¹	Incidência ²	
Transmissão Zoonótica e Antropozoonótica Oriente Médio e Ásia Central	China ³	<i>P. chinensis</i> , <i>P. alexandri</i> , <i>P. wui</i>	Cão (<i>Canis familiaris</i>) e Guaxinim (<i>Nyctereutes procyonoides</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endêmica ▪ ↓ transmissão zoonótica com controle rigoroso em cães ▪ casos esporádicos de <i>L. L. donovani</i> (jovens e adultos) 	378	0,02	760 a 1.500
	Iraque ³	Desconhecido	Cão (<i>Canis familiaris</i>) e silvestres	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endêmica ▪ Expansão em razão de guerras ▪ > Populações rurais e crianças ▪ Re-emergência da <i>L. L. donovani</i>. 	1711	5,34	3.400 a 6.800
Transmissão Zoonótica no Novo Mundo (<i>Leishmania L. infantum</i>) Américas Central e do Sul	Eua e Canadá	Desconhecido	Desconhecido	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autóctone apenas em cães 			
	México	<i>Lutzomyia longipalpis</i> e <i>L. evansi</i>	Cão (<i>Cannis familiaris</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endêmica ▪ Expansão progressiva ▪ > em crianças de ambos os sexos 	7	0,006	8 a 12
	Brasil	<i>Lutzomyia longipalpis</i> e <i>L. cruzi</i>	Cão (<i>Canis familiaris</i>), Raposa (<i>Cedocyon thous</i> , <i>Lycalopex vetulus</i>) e Marsupiais (<i>Didelphis albiventris</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > Menores de 15 anos; ▪ Urbanização ▪ Expansão ▪ Co-infecção 	3481	1,78	4.200 a 6.300
	Colômbia	<i>Lutzomyia evansi</i> e <i>L. longipalpis</i>	Cão (<i>Cannis familiaris</i>) e Marsupiais (<i>Didelphis marsupialis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > Crianças menores de 5 anos 	60	0,12	70 a 110
	Paraguai	<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Cão (<i>Cannis familiaris</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endêmica ▪ Transmissão urbana ▪ ↑ Número de casos ▪ > Sexo masculino ▪ Crianças menores de 4 anos 	48	0,74	100 a 200
	Venezuela	<i>Lutzomyia longipalpis</i> e <i>L. evansi</i>	Cão (<i>Cannis familiaris</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocorrência esporádica e presença de focos ▪ Transmissão urbana ▪ > Sexo masculino e idosos (áreas de baixa endemicidade) ▪ Crianças (comum em focos ativos) 	40	0,13	50 a 70

¹ Alvar et al., 2012² Estimativas por 100.000 habitantes

FIGURAS

Figura 1: Expansão da leishmaniose visceral no Brasil (1983 a 2010)

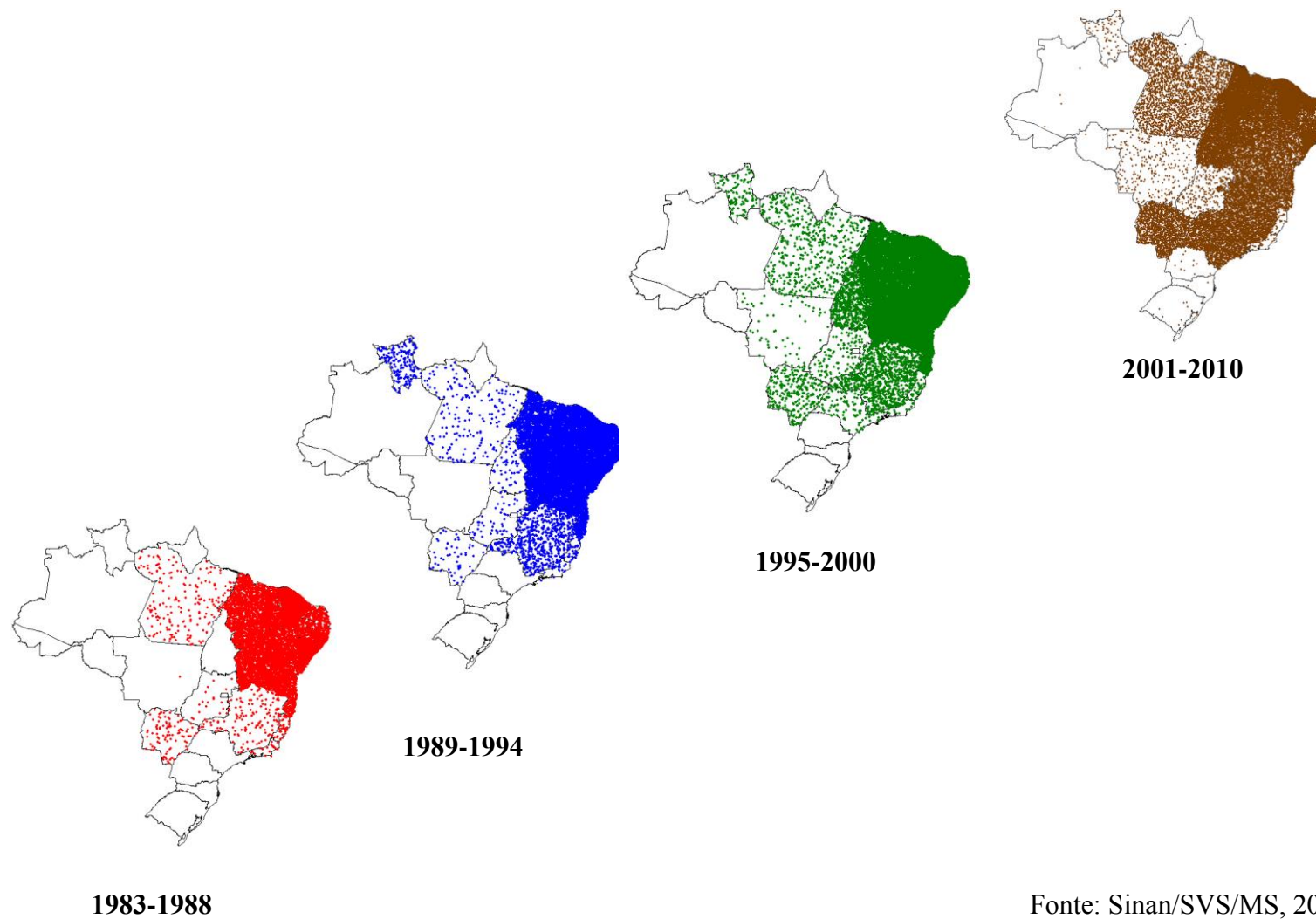
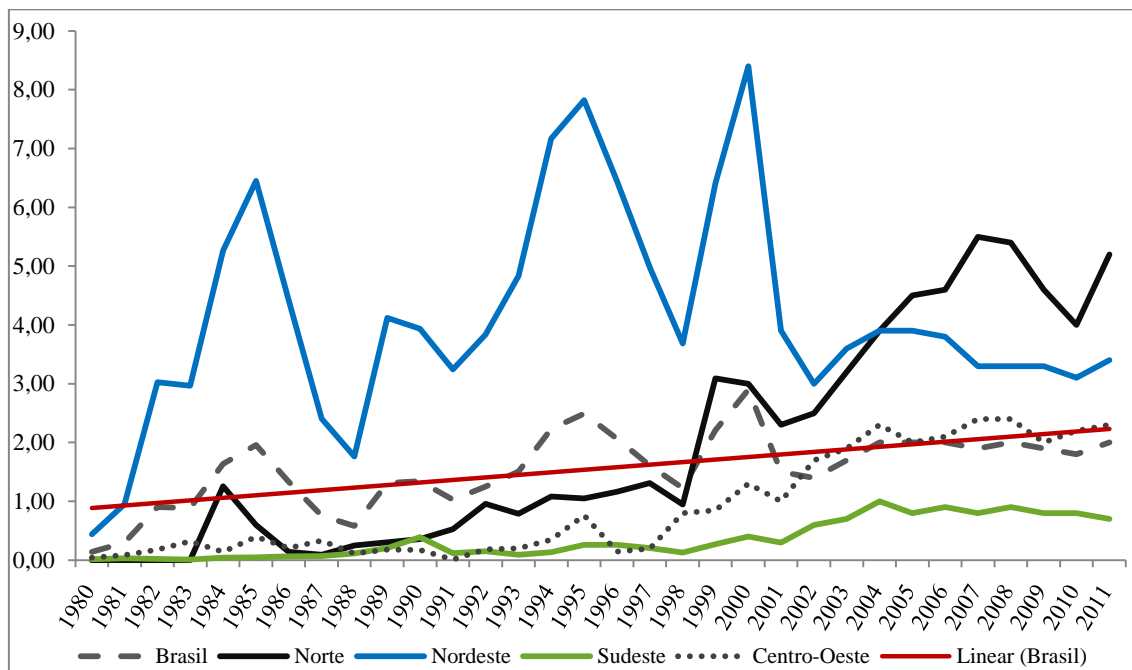


Figura 2: Incidência de leishmaniose visceral (100.000 habitantes) no Brasil e Regiões (1980 a 2011)



ARTIGO 2

Análise Espaço-Temporal da Leishmaniose Visceral em Área Urbana de Transmissão Antiga

Resumo

Introdução: A Leishmaniose Visceral (LV) é um importante problema de saúde pública, em virtude da sua expansão geográfica e baixa vulnerabilidade às estratégias empregadas no seu controle. O objetivo do trabalho foi analisar a distribuição espaço-temporal dos casos de LV humana e de cães soropositivos na cidade de Jequié. **Metodos:** Estudo ecológico, de agregado espacial e temporal, teve como unidades de análise os setores censitários (SC) e ano calendário. Os dados são referentes aos casos de LV humana (1991-2011) e de infecção canina (1990-2011), cujas procedências foram georreferenciadas e plotadas em malha cartográfica digital. Utilizou-se o Índice Global de Moran para verificar autocorrelação espacial nas taxas de incidência/100.000 habitantes/SC e nas prevalências caninas/SC; e a regressão linear espacial para identificar associação entre estes dois indicadores, e entre o índice de condições de vida e incidência. Mapas de uso e ocupação da terra (1978-2009) foram construídos a partir de imagens de satélite para verificar o processo de expansão urbana. **Resultados:** Houve autocorrelação espacial entre as taxas de incidência e os SC, de 1990-1999 (0,11 $p=0,01$) e de 2000-2011 (0,12 $p=0,00$); e também entre as prevalências caninas de 2006-2011 (0,39 $p=0,00$). Encontrou-se associação entre prevalência canina e incidência humana ($p=0,00$) e entre o índice de condições de vida e incidência ($p=0,03$). Observou-se tendência de decréscimo da incidência de -1,52/ano ($p=0,38$) e de crescimento da prevalência canina de 0,67/ano ($p=0,00$). Observa-se intenso processo de expansão urbana em direção à cobertura vegetal e, a ampla distribuição geográfica da LV humana e cães infectados. **Conclusões:** As áreas de maior risco para ocorrência de casos de LV e de infecção canina são aquelas ocupadas de forma desordenada, periféricas, com baixas condições de vida e com deficiente infra-estrutura pública, as quais ainda mantém algumas características do meio rural.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, epidemiologia, geotecnologias, análise espacial.

Spatio-temporal Analysis of Visceral Leishmaniasis in a Historically Endemic Urban Area

Abstract:

Introduction: Visceral Leishmaniasis (VL) has become an important public health problem, due to its marked geographical expansion and the low impact its control strategies have had. The aim of the current study was to analyze the spatial-temporal distribution of human VL cases and of seropositive dogs in Jequié. **Methods:** The ecological study, with spatial and temporal components, used the census tracts (CT) and calendar years as their analytical units. Data concerning human VL cases (1991 and 2011) and canine infection (1990 and 2011) were used. The origins of the human cases and infected dogs were georeferenced and plotted in a digital map. The Moran Global Index was used to verify the spatial autocorrelation between the incidence rates/100,000 inhabitants/CT, and also between the canine prevalence/CT. A spatial linear regression was used to identify the association between these two indicators, and between the socioeconomic indexes and incidence. Soil use and occupation maps (1978 to 2009) were prepared based on satellite images to verify the urban expansion process. **Results:** A spatial autocorrelation was identified between the incidence rate and the CT, from 1990-1999 (0.11, $p=0.01$), and from 2000-2011 (0.12, $p=0.0$), and also between the canine prevalences from 2006-2011 (0.39, $p=0.00$). An association was found between canine prevalence and incidence ($p=0.00$), and between the socioeconomic index and incidence ($p=0.03$). There was a tendency towards a decrease of incidence rate of 1.52/year ($p=0.38$) and increase in canine infection prevalence by 0.67/year ($p=0.00$). A marked urban expansion process towards vegetation was observed, as well as a widespread geographical distribution of human VL from infected dogs. **Conclusions:** The highest risk areas for the occurrence of human cases and dog infections were noted to be disorganized areas around in the periphery, with an inadequate public infrastructure, low quality of life, and still maintaining semi-rural characteristics.

Keywords: Visceral leishmaniasis, epidemiology, geotechnologies, spatial analysis

Introdução

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença infecto-parasitária, sistêmica, de curso crônico, que pode evoluir para o óbito em 90% dos casos quando não tratada oportunamente¹. Esta doença tropical negligenciada e reemergente no cenário epidemiológico mundial foi selecionada pela Organização Mundial de Saúde como uma das prioridades de investigação². Anualmente são estimados 500.000 novos casos e 59.000 óbitos por LV em vários países da Europa, Ásia, Oriente Médio, África e Américas, os quais concentram 90% da casuística mundial^{3 4}. No continente americano, a maioria dos casos são procedentes do Brasil (90%), onde a transmissão do protozoário (*Leishmania Leishmania infantum*) é zoonótica, envolvendo hospedeiros canídeos (silvestres e domésticos) e marsupiais didelfídeos, e os mosquitos vetores *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*^{4 5 6}.

No Brasil a LV ocorria predominantemente em áreas silvestre/rural do semi-árido do nordeste, no entanto, esta endemia se expandiu para áreas periurbanas e urbanas de muitos municípios brasileiros, sobretudo nos anos de 1980. Dentre os fatores desencadeantes do processo de urbanização da LV, ressaltam-se o intenso êxodo rural que contribuiu para formação de grandes adensamentos populacionais nas periferias das cidades, as quais exibem profundas desigualdades socioeconômicas e deficiente infraestrutura pública e; ações antrópicas sob o meio-ambiente que culminou com desestabilização dos ecótopos naturais de transmissão e favoreceu aproximação de vetores e reservatórios silvestres dos cães domésticos e da população humana^{6,7,8,9,10,11,12}. Entretanto, o conhecimento sobre as causas desta intensa transmissão em ambientes urbanos ainda é insuficiente, o que dificulta o desenvolvimento de novas tecnologias e estratégias de controle capazes de produzir impacto epidemiológico sobre a ocorrência desta doença e de impedir sua expansão para outros centros urbanos, onde hoje reside mais de 80% da população do país.

Cerca de 81.841 casos foram confirmados no país de 1980 a 2011, cujo risco anual variou de 0,14 a 2,9 casos/100.000 habitantes^{13,14}. Embora constata-se a franca expansão geográfica e o aumento de casos autóctones nas regiões norte, sudeste, centro-oeste, e mais recentemente no sul, a maior concentração de registros continua no Nordeste, onde a doença é historicamente endêmica^{5,9,15,16,17,18}. Na Bahia, um dos principais estados produtores de casos, a transmissão da *Leishmania L. infantum* ocorria

primordialmente na região central, de onde propagou-se para municípios adjacentes indenes, posteriormente, para o litoral e reconcâvo, e neste processo passou a atingir áreas urbanas^{5,19,20,21,22,23,24,25}. Atualmente, cerca de 52% (217/417) dos municípios baianos registram transmissão autóctone da doença²⁶.

As ações de controle da LV vêm sendo executadas no Brasil há mais de 60 anos^{7,21,27}, contudo a incidência da doença continua crescente, o que denota o grau de complexidade e a baixa vulnerabilidade às tecnologias disponíveis e estratégias empregadas nos programas de controle, especialmente em áreas urbanas^{12,18,28,29}. Neste contexto, entende-se que o uso das geotecnologias, complementadas pelas técnicas de análises espaciais ao evidenciar o processo de dispersão da doença nas áreas urbanas possam vir a contribuir para uma visão mais ampla da dinâmica de transmissão e, conseqüentemente, aportar subsídios para o aperfeiçoamento das medidas desenvolvidas pelos programas de controle desta leishmaniose^{4,30,31,32,33}. Neste sentido, o objetivo deste estudo é analisar a distribuição espaço-temporal dos casos de leishmaniose visceral humana e de infecção canina na área intra-urbana de Jequié, Estado da Bahia.

Métodos

Desenho e área de estudo

Trata-se de um estudo do tipo ecológico de agregado espacial e temporal, que teve como unidades de análise os setores censitários (SC) e ano calendário, realizado na cidade de Jequié/Bahia. Este centro urbano está localizado entre a latitude sul (-13°51'27") e longitude oeste (-40°05'01"), na região sudoeste do Estado, a 358 km da capital Salvador³⁴ (Figura 1). A população estimada é de 151.921 habitantes, em uma área de 3.227,3 km² e densidade demográfica de 47,1 hab/km². Seu maior contingente populacional (141.894 habitantes) concentra-se na zona urbana^{34,35}. A temperatura média anual é de 24,5°C, com mínima de 13°C (junho a agosto) e máxima de 36 °C (restante do ano). Os períodos de chuvas concentram-se nos meses de novembro a março, e o índice de pluviosidade média anual é de 652 mm (mín337mm e máx 950mm). A umidade relativa do ar oscila de 40 a 91%³⁶.

Fontes de Dados

Os casos confirmados (parasitológico e/ou sorológico) de Leishmaniose Visceral Humana (LVH) foram disponibilizados pela Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), por intermédio do Centro Estadual de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva (CERDEPS/PIEJ), em meio impresso, do período de 1991 a 2001³⁷, e da Diretoria de Comunicação e Informação em Saúde (DICS), em meio digital, a partir da base de dados SINAN Windows (2000 a 2006) e SINAN Net (2007 a 2010)³⁸. Foram selecionadas dos referidos bancos as variáveis, ano da notificação, endereço de residência, sexo, idade e ocorrência de óbitos.

Os casos de Infecção Canina (IC) por *Leishmania L. infantum*, de 1990 a 2011, foram disponibilizados pelo Programa de Controle das Leishmanioses da 13ª Diretoria Regional de Saúde de Jequié^{39,40,41}. De acordo com informações obtidas da Gerência Técnica de Entomologia e Pesquisa Operacional (GTEPO) do CERDEPS/PIEJ toda a cidade encontra-se infestada pelo flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*⁴².

A Base Cartográfica Digital (BCD) da área urbana de Jequié, foi fornecida pelo IBGE (2007) na escala de 1:2.000, em formato *shapefile*. A malha urbana é constituída por 148 SC, definidos como a unidade de menor nível de agregação espacial para qual se dispõe de dados atualizados periodicamente relativos à estrutura demográfica e às características sociais da população⁴³. Com intuito de estudar as transformações espaço-temporais que o município foi submetido no decorrer do tempo e, assim, verificar possíveis influências ambientais no padrão de distribuição da doença, foram utilizados mapas multitemporais de Uso e Cobertura da Terra, elaborados a partir da interpretação e validação em campo das seguintes imagens de satélite na escala de 1:150.000: LANDSAT 3 sensor MSS (1978), LANDSAT 5 sensor TM (1985 e 1990), LANDSAT 7 sensor ETMXS (1999) e do CBERS-2B sensor CCD1XS (2009). Para o processamento das imagens do satélite LANDSAT utilizou-se as bandas 1, 2, e 3, e do CBERS as bandas 1, 2, 3 e 4. Por meio do *software* ArcGis 9.1, o Sistema de Informação Geográfica (SIG) foi montado sobre a BCD de Jequié, que recebeu as imagens de satélite e os endereços referentes aos casos de LVH e IC, os quais foram georreferenciados em coordenadas UTM (projeção Universal Transversa de Mercator) pelo *Global Position System* (GPS).

Análise de Dados

Análise Espacial

Foram calculadas taxas de incidência anuais (100.000 habitantes) por SC brutas e, suavizadas após transformação de Freeman-Tukey^{44,45}, para minimizar as variações resultantes do pequeno número de casos em alguns SC. Para facilitar a comparação da representação cartográfica das taxas suavizadas, estas foram agrupadas em dois períodos: de 1991 a 1999 (**Período-1**) e de 2000 a 2011 (**Período-2**).

Utilizou-se uma matriz de vizinhança por adjacência, considerando-se vizinhos próximos aqueles com pelo menos um ponto de contiguidade. Em seguida, foram calculados o Índice Global de Moran (I) para verificar a existência de autocorrelação espacial nas taxas de incidência por SC e, o Índice Local de Autocorrelação Espacial de Moran (LISA/*Local Indicator of Spation Assocation*) para identificar áreas de risco, com nível de significância de 0,05, empregando-se o programa GeoDa (*Spatial Analysis Laboratory*).

Foram calculadas prevalências brutas de Infecção Canina, ano a ano, para o período de 1990 a 2011. Verificou-se a presença de autocorrelação espacial (Índice Global de Moran) das prevalências suavizadas deste indicador, para os anos de 2006 a 2011, em virtude de tais informações estarem desagregadas por endereço, apenas para este período.

Para classificar os SC segundo as condições de vida das suas respectivas populações, foi calculado o Índice de Condições de Vida (ICV) com base na metodologia desenvolvida por Paim et. al., (2003)⁴⁶, que selecionaram do Censo Demográfico de 1991 cinco variáveis *proxy* de condições de vida: **Renda** (proporção de chefes de família em domicílios particulares permanentes com rendimento médio mensal igual ou inferior a dois salários mínimos); **Favela** (percentagem de casas em “aglomerado subnormal”); **Educação** (proporção de pessoas de 10 a 14 anos alfabetizadas); **Saneamento** (percentagem de domicílios com canalização interna ligada à rede global de abastecimento de água) e; **Agglomeração** (razão morador por quarto). No entanto, foram necessárias adequações nos indicadores *Favela* e *Morador/Quarto*, a partir dos dados disponíveis nos Censos Demográficos de 2000 e 2010. Deste modo, a variável *número de domicílios em aglomerado subnormal* que representava o numerador do indicador *Favela* foi obtida a partir da variável *tipo de setor*, que nos dois últimos Censos o código 1 representava o *setor censitário do tipo aglomerado especial subnormal*. No que se refere ao indicador *Morador/Quarto*, as variáveis *número médio*

de cômodos por domicílio e número médio de dormitórios por domicílio, não existiam nos referidos Censos e foram substituídas por *domicílios particulares permanentes e moradores em domicílios particulares permanentes*, sendo possível o cálculo da razão *número de pessoas por domicílio*. Como não se dispunha do número de cômodos servindo de dormitório, por SC, para o ano 2000, substituiu-se este último indicador pela razão *Morador/Cômodo*. Todavia, também o número de cômodos por domicílio, por SC, não estava disponibilizado, de modo que foi feita uma aproximação, assumindo-se que a proporção de cômodos por domicílio em cada SC em 2000 era a mesma observada no ano de 1991. Os indicadores *Favela*, *Renda* e *Morador/Cômodo* foram dispostos em ordem crescente, enquanto que *Educação* e *Saneamento* em ordem decrescente. A seguir, receberam uma pontuação de valores consecutivos iniciados por 1, conforme a posição assumida com esta ordenação. A soma dos valores dessa pontuação resultou em um escore de ICV para cada SC, cujos índices mais elevados correspondiam às mais baixas condições de vida. Estes escores foram organizados em ordem crescente e agrupados em quartis de SC relativamente homogêneos, correspondentes a estratos da população classificados como tendo elevada, intermediária, baixa e muito baixa condições de vida e, então, representados em mapa temático. Para cada SC classificado conforme o ICV, bem como para os estratos de condições de vida, foram calculadas taxas de incidência de LV considerando-se apenas o Período 2000-2011.

Em virtude da identificação de autocorrelação espacial dos resíduos, aplicou-se o modelo de Regressão Linear Espacial SAR (*Spatial Auto Regressive*), onde a taxa suavizada de incidência foi a variável dependente e os demais fatores anteriormente citados, as independentes. Utilizou-se o software Arc View 3.3.

Análise Temporal

Foram representados graficamente os dados de LV humana, como número de casos humanos, taxas brutas de incidência (100.000 habitantes) e a letalidade (1991 a 2011) e, de infecção canina, o número de cães infectados e as prevalências brutas (1990 a 2011). Verificou-se tendência temporal das taxas de incidência e da prevalência canina pela análise de Regressão Linear, e a presença de autocorrelação pela estatística *Dwatson*. O modelo *Paris-winsten* foi aplicado no tratamento dos resíduos autocorrelacionados. Utilizou-se nas análises o *software* STATA 11.0.

O protocolo deste estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (CEP: 009-11/CEP-ISC).

Resultados

De 1991 a 2011 foram diagnosticados 662 casos humanos de LV na cidade de Jequié, com média de 33 casos anuais. Na Figura 2, observa-se que houve notificação de casos em todos os anos desta série com dois picos de incidência (1995/1996 e 2004/2006).

A idade dos indivíduos acometidos variou de 4 meses a 72 anos, com mediana de 6, média de 10,7 anos e desvio padrão de 12,4. Cerca de 76,6% (507) dos doentes eram menores de 15 anos e, deste montante, 63,5% (322) pertenciam à faixa-etária de 0 a 4 anos. A maioria dos casos era do sexo masculino (56%).

Foram registrados o total de 41 óbitos por LV no período estudado, representando a taxa de letalidade média de 6%. Não houve registro de óbitos em 12 anos desta série, contudo em 2010 a letalidade foi a mais elevada do período alcançando 28,6% (4/14), e em 2003 (1/5) e 2008 (1/6) este indicador foi superior a 16%. A maior frequência de mortes foi reportada entre doentes do sexo feminino (70,3%) e nos menores de 15 anos (63,4%), sendo que 43,9% das crianças que foram a óbito possuíam entre 0 a 4 anos (Figura 2). No que se refere à letalidade, os maiores índices foram registrados em indivíduos do sexo feminino (10%) e nas faixas-etárias de 55-59 anos (100%) e 60-64 anos (50%).

A taxa bruta de incidência apresentou grandes variações no decorrer dos anos com maiores patamares no **Período-1** nos anos de 1995 e 1996 (81,2 e 87,7/100.000 habitantes) e, no **Período-2** em 2004 e 2005 (23,6 e 39,7/100.000 habitantes). Observa-se que no **Período-1** as taxas de incidência foram maiores que o período seguinte e após os dois anos de pico epidêmico este indicador se manteve relativamente alto até 1997, quando então começa a decrescer. No **Período-2** o menor valor da incidência foi em 2001 (1,4/100.000 habitantes) elevando-se nos anos posteriores, quando então ocorre outra epidemia com duração de três anos (2004 a 2006). Desde então, o risco de ser acometido por LV decresce (3,3/100.000 em 2008-2009), entretanto, apresenta

crescimento nos dois últimos anos da série (Figura 2). Observou-se tendência de redução da incidência da doença de -1,5 ao ano ($p=0,38$) ao se considerar os 20 anos incluídos neste estudo.

Em relação às informações sobre infecção canina constatou-se que de 1990 a 2011, foram examinadas 115.962 amostras sanguíneas (papel filtro e soro) de cães domiciliados, dos quais 7.998 foram diagnosticados como sororeagentes para *Leishmania L. infantum*, correspondendo ao índice de positividade de 6,9%. No **Período-1**, 92% (3.056/3.081) dos cães positivos foram eutanasiados e, de 2004 a 2011, este percentual foi de 81% (3.621/4.424). Observa-se na série histórica canina a variação anual no número de infectados, com média de 400 animais/ano. Os períodos de epidemia canina tiveram duração de três anos, iniciando-se a primeira em 1995 (566) com pico em 1997 (781), e a segunda em 2005 (457) com ápice em 2007 (1.262). Os anos com menor detecção de cães positivos foram: 1993 (51), 1998 (22), 2003 (63) e 2010 (80). Em 2006 e 2007, foram positivos 916 e 1262 cães, respectivamente. A prevalência canina apresentou tendência de crescimento de 0,7 ao ano ($p=0,00$), com registro de menor valor em 1993 (0,7%) e maior em 2007 (19%) (Figura 3). Observe-se que não se encontrou dados de prevalência canina referentes aos anos de 2001 a 2003.

Nos mapas de Uso e Ocupação da Terra da cidade de Jequié e seu entorno verifica-se que em 1978 a área de caatinga arbustiva era predominante neste recorte do município (Figura 4A), enquanto que em 1985 já se verifica a drástica redução deste tipo de vegetação (Figura 4B). Um dos mais importantes vetores de crescimento da cidade estava na direção leste-oeste. Nos anos de 1990, observa-se que a cidade continua em franca expansão geográfica, sendo ainda maior no sentido norte-oeste, para espaços que anteriormente apresentavam características rurais (Figura 4C, D). Constata-se que, entre os anos de 1999 a 2009, ocorre de fato a maior e mais intensa expansão desta urbe em todas as direções, com consolidação dos seus principais vetores de crescimento, e difusão espacial na faixa inferior ao seu principal rio, denominado Rio de Contas (Figura 4E).

Em relação à distribuição geográfica dos casos humanos verifica-se que mais da metade dos indivíduos doentes foram procedentes dos bairros Joaquim Romão (noroeste) com 28,3% (187/662) e Jequiézinho (leste) com 26,6% (176/662), sendo que neste último uma área ficou preservada, correspondente a três conjuntos habitacionais.

Não houve registros no Centro, São Luis, em um pequeno espaço do São Judas Tadeu (Figura 5A). No que se refere à infecção canina observa-se que esta ocorre em todos os espaços da cidade, sendo que nas áreas periféricas as soroprevalências foram mais elevadas, superpondo-se às regiões geográficas como maior número de casos humanos (noroeste, leste e oeste) (Figura 5B).

No que diz respeito à distribuição espacial das taxas de incidência suavizadas (Figura 6), observa-se que no Período-1 as maiores taxas concentram-se nas regiões oeste (bairros do Curral Novo, Cidade Nova, Km 3 e Km 4), noroeste (Joaquim Romão), norte (São Judas Tadeu) e leste (Jequiézinho). No Período-2, percebe-se um certo “clareamento” dos SC com diminuição das taxas de incidência. As maiores taxas ainda são registradas nas mesmas regiões geográficas do período anterior, embora a abrangência espacial tenha diminuído.

Quanto ao Índice Global de Moran (I), encontrou-se autocorrelação espacial positiva e estatisticamente significativa no Período-1 ($I=0,11$ e $p=0,01$) e no Período-2 ($I=0,12$ e $p=0,005$), indicando dependência espacial entre as taxas de incidência e os SC vizinhos.

Quanto a classificação de áreas de risco ($p<0,05$), verifica-se que no Período-1, as áreas de maior risco (*high-high*) para ocorrência da doença envolveram 14 SC com taxas igualmente altas, com maior concentração na área oeste da cidade (Curral Novo, Cidade Nova, Km3 e Km 4). As áreas consideradas de transição (*low-high*) foram formadas por SC de taxas baixas com áreas vizinhas que detém valores maiores, e estão nas regiões oeste e sul, no total de 10 SC. Em áreas de baixo risco (*low-low*) para LV, 87,5% (28/32) dos SC pertenciam à região leste (Jequiezinho), e os demais ao centro-sul, com mesmo percentual cada. Quanto às áreas de transição de alto para baixo (*high-low*), constituídas por SC com taxas altas e circunvizinhança com taxas baixas, estas se localizaram geograficamente entre o leste (maioria - Jequiezinho) e o centro-sul, totalizando 11 SC (Figura 7).

No Período-2 observam-se algumas mudanças na distribuição geográfica dos SC. As áreas cujos SC foram classificadas como *high-high* e *low-high* continuam situados no oeste-sul, com inserção de um novo SC como *low-high* ao norte (bairro São Judas Tadeu). Em relação à classificação das demais áreas, observa-se que alguns SC mantiveram a mesma classificação de risco, entretanto outros setores passaram a

constituir novas áreas *low-low* e *high-low*, entre o centro e o noroeste (Joaquim Romão) (Figura 7).

Autocorrelação espacial positiva, estatisticamente significativa, também foi encontrada com infecção canina ($I=0,39$ e $p=0,00$), referentes aos anos de 2006 a 2011 (período com disponibilidade de endereço dos animais). As mais altas prevalências de infecção canina estavam distribuídas em SC de áreas periféricas da cidade, especialmente nas regiões oeste-sul.

Os SC classificados como de baixo ou muito baixa Condição de Vida estavam localizados nas áreas mais periféricas da cidade, das regiões oeste-noroeste-leste. Aqueles SC com condição de vida intermediária encontram-se entremeados entre os demais, enquanto os que possuem alta condição de vida concentram-se principalmente nas adjacências centro-leste (Figura 8). Na Regressão Linear Espacial verifica-se que a cada aumento de uma unidade de ICV, aumenta em média, cerca de 1,4 a taxa de incidência humana (100.000 habitantes), ou seja, do risco de adoecer por LV ($p=0,03$). E que a cada elevação de uma unidade da prevalência de infecção canina, ocorre em média aumento de 0,9 na taxa de incidência humana da doença ($p=0,00$).

Discussão

O ciclo da LV encontra-se estabelecido, praticamente, em todos os espaços da cidade de Jequié, possivelmente como consequência de transmissão antiga e persistente. Esta afirmativa encontra-se fundamentada, primeiramente pelo fato da existência de registros de casos humanos há, pelo menos, 60 anos^{19,47}; por ter se constatado casos humanos confirmados de LV e sorologia positiva em cães em todos os anos incluídos nesta investigação, os quais estavam distribuídos em quase todos os bairros^{39,40,41,48} e; ainda, pela informação obtida com os técnicos do GTEPO (CERDEPS/PIEJ) de que havia captura de *Lutzomyia longipalpis* em todos os bairros⁴². As poucas áreas livres de LV humana foram o Centro da cidade (maioria de prédios comerciais), no seu entorno que corresponde a um pequeno bairro (São Luiz) onde as condições de vida dos residentes são mais favoráveis e em alguns loteamentos ao leste^{40,41,48}. Desse modo, diferentemente, de outros espaços de ocorrência focal desta doença, a exemplo de algumas áreas na Bacia do Mediterrâneo^{49,50} e do Brasil (Três Lagoas/MS,

Araçatuba/SP)^{54,55} não se pode conceber que a LV em Jequié seja uma endemia focal, pois se trata de um centro urbano de médio porte, com circulação ativa de *Leishmania L. infantum* em cães e seres humanos em 100% e 86% das localidades, respectivamente, que compõem o seu território^{51,52}.

Esta situação deve ser muito semelhante a de outras cidades do Brasil, tais como Jacobina, Irecê, Sobral e Terezina, que são de transmissão antiga e contínua, apresentam epidemias cíclicas e que também sofreram processo de urbanização intenso e desordenado, não acompanhado de infraestrutura adequada^{5,10,15,21,53}. Desse modo, a designação de LV como endemia focal precisa ser revista, pois se em alguns locais a doença ainda apresenta características que se enquadram nesta definição, em muitos outros este padrão foi profundamente alterado. Não se pode desconhecer que nestas cidades não foram formados “focos artificiais” em contraposição aos antigos “focos naturais” do agente infeccioso onde o homem só acidentalmente era infectado. O que se constata é que o ciclo de transmissão se estabeleceu em todo o território urbano, ou pelo menos em grande extensão do mesmo, a exemplo de Belo Horizonte onde a doença está amplamente disseminada em suas nove regionais administrativas (divisão operacional da SMS)⁵⁴ e em Aracaju que apresenta pelo menos um caso humano em 81,6% dos seus 38 bairros⁵⁵.

Muitos fatores estão envolvidos nestas mudanças, dentre os quais destacam-se a intensa movimentação de cães e indivíduos infectados na cidade das intervenções antrópicas neste ambiente, que são necessárias à constituição de novas áreas de ocupação no perímetro urbano, que favoreceram que a LV apresente outro padrão de transmissão. Esta dinâmica de ocupação do espaço pode ser bem visualizada na representação cartográfica que evidencia a evolução das transformações na paisagem da malha urbana de Jequié, com expressiva expansão desta urbe para a área anteriormente ocupada por caatinga arbustiva^{56,57}, que somado a outros fatores fisiográficos compõem o ambiente natural e receptivo à manutenção do ciclo da *Leishmania L. infantum*^{5,7}. Importante destacar que neste município não se tem registro de casos humanos ou caninos na sua ampla área rural e silvestre, ou seja, ao que tudo indica não mantém focos naturais de LV, muito embora tenha transmissão ativa de leishmaniose tegumentar^{48,58,59}.

Uma característica epidemiológica do calazar descrita na maioria dos estudos conduzidos nas últimas décadas é a ocorrência de surtos epidêmicos periódicos^{5,9,12,55,60}. Ao se considerar o Brasil como um todo, observa-se que os intervalos entre estes episódios são em média quinquenais, no entanto, existe grande variabilidade entre municípios e estados^{18,29}. Nos 20 anos da série aqui examinada, dois surtos foram registrados em Jequié com intervalo decenal, possivelmente, por se tratar de uma área de transmissão antiga, pois segundo dados da literatura^{5,29} este padrão é encontrado onde se tem informações de ocorrência da *Leishmania L. infantum* há mais de 50 anos que, em geral, possuem ambiente fisiográfico característico (boqueirões, pés de serra), onde são mantidos níveis endemo-epidêmicos da doença em cães e humanos, maior incidência em menores de 10 anos, como de todo identificado em Jequié. Ademais, assim como nos estudos citados, as duas epidemias, ocorridas no período desta investigação, duraram três anos quando então houve declínio de incidência, de modo que logo alcançava o patamar endêmico anterior.

A letalidade média foi próxima a registrada para o Brasil, e apesar do suporte e acompanhamento dos pacientes pelo Centro de Referência Estadual, observa-se o aumento deste indicador no Período-2, em consequência de co-morbidades como tuberculose e HIV/AIDS^{1,18,61}. Quanto ao padrão etário, verifica-se que a doença incide especialmente entre crianças menores de 5 anos, possivelmente em decorrência da imunodepressão induzida pela desnutrição, semelhante a maioria das outras áreas de transmissão antiga^{9,53,62,63}. Entretanto, no que se refere à incidência constatou-se que este indicador é dos mais elevados do país, por ser bem maior que as médias nacional e estadual, especialmente nos anos epidêmicos, a exemplo de 1996 (87,7/100.000 habitantes) quando foi 42 vezes maior que o Brasil e 7 vezes maior que a da Bahia e muito próxima ao maior pico epidêmico registrado em um município brasileiro, Teresina/PI, que alcançou 90/100.000 habitantes, em 1993^{14,64}.

Neste trabalho, constatou-se a associação entre os indicadores de prevalência de infecção canina e de incidência humana. Deste modo, infere-se que a redução da prevalência de infecção canina, a partir do controle de reservatório, implicaria consequentemente, na redução da taxa de incidência da LV humana na cidade de Jequié. Embora, haja divergências na comunidade científica quanto ao real impacto do sacrifício de cães infectados na redução da incidência humana^{28,65,66,67,68}, alguns autores ainda consideram a medida mais custo-efetiva para redução da incidência

humana^{7,24,29,69,70}. Apesar da descontinuidade das atividades de controle e das dificuldades enfrentadas para obtenção do consentimento dos proprietários, principalmente quando o animal encontra-se aparentemente sadio, para se proceder ao sacrifício dos cães com sorologia positiva, houve adesão da população a esta prática em Jequié. Entretanto, não se pode depreender dos resultados deste estudo se realmente a redução da incidência de casos humanos deveu-se às atividades de controle implementadas ou se foram em consequência ao ciclo natural das epidemias que são contidas em função do aumento da imunidade de grupo (em humanos e cães) devido à circulação intensa do agente. Observe-se que houve evidente superposição temporal entre o aumento de cães com sorologia positiva, sobretudo nos períodos que antecederam as epidemias, e o crescimento de ocorrência de casos de LV humana, e redução abrupta de ambos.

No que pese as limitações dos estudos tipo ecológico, especialmente aqueles que empregam dados secundários devido aos erros sistemáticos e incompletude das informações, seus resultados revelam que, sem dúvida, a incidência de LV em Jequié é excessiva quando comparada à grande maioria das áreas afetadas no país e que, embora, a ocorrência de casos humanos e de cães infectados estejam amplamente distribuídos na malha desta cidade, o maior risco de ser acometido pela doença encontra-se em áreas ocupadas de forma desordenada, periféricas, com infra-estrutura pública deficiente, que ainda mantém algumas características de ambiente rural, e condições vida extremamente desfavoráveis, ou seja afeta “os mais pobres entre os pobres”.

Este cenário de desigualdade indica a necessidade de desenvolver políticas públicas que incluam não só as medidas de tratamento e controle da doença, mas que busquem também reduzir os problemas sociais e econômicos que produzem estas iniquidades e que podem minimizar este grave problema de saúde. Por outro lado, frente às limitações das atuais tecnologias de controle disponíveis é de fundamental importância investimentos substantivos em pesquisas sobre esta protozoose que se constitui em uma doença das mais negligenciadas.

Agradecimentos: à CAPES pelo auxílio financeiro aportado por meio da concessão de Bolsa de Doutorado; à Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, em especial, à Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVEP) e Diretoria de Comunicação e Informação (DICS) pela disponibilização dos dados do SINAN Net e SINAN Windows; à equipe da

Diretoria Regional de Saúde de Jequié e da Secretaria Municipal de Saúde de Jequié pelo apoio durante o desenvolvimento do trabalho de campo.

Conflitos de Interesse: Declaro que não houve conflito de interesses.

Referências (*Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*)

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica (Série A. Normas e Manuais Técnicos). 7. ed., Brasília, 2009. 816 p.
2. WHO. World Health Organization. Neglected tropical diseases, hidden successes, emerging opportunities. Geneva: 2009.
3. WHO. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Press release: Elimination of kala-azar from endemic countries in the south-east Asia region. Health Ministers' sign memorandum of understanding. 2005.
4. WHO. World Health Organization . Control of the leishmaniasis: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010. Who Tech. Rep. Ser. 2010;(949).
5. Sherlock IA. Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil. Mem Inst. Osw. Cruz. 1996; 91(6):671–83.
6. Lainson R, Rangel EF. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. Memórias Inst. Oswaldo Cruz. 2005;100(8):811–27.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. : Fundação Nacional de Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília, DF, 2006, 120p.
8. Alencar JE. Expansão do calazar no Brasil. Ceará Méd. 1983;5(1/2):86-102.
9. Costa CHN, Pereira HF, Araújo MV. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. Rev Saúde Pública. 1990;24(5):361–72.
10. Luna EJA. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. Rev Bras Epid. 2002;5(3):229-243.
11. Costa CHN. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Cad. Saúde Pública. 2008;24(12):2959–63.
12. Werneck GL. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. Cad. Saúde Pública. 2008;24(12):2937–40.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011. [Internet]. 2012 [citado 10 de maio de 2013]. Recuperado de: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/lv_casos_05_09_12.pdf>.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coeficiente de incidência de Leishmaniose Visceral, por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e

Unidades Federadas. 1990 a 2011. Disponível em :

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_incidencia_de_lv_entre_1990_e_2011.pdf . Acessado 29 de abril de 2013.

15. Deane LM, Deane MP. Leishmaniose visceral urbana (no cão e no homem) em Sobral, Ceará. Hospital (Rio J.). 1955;47:75–87.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Técnica conjunta da Secretaria de Estado do Rio Grande do Sul sobre a situação da Leishmaniose Visceral na fronteira do Rio Grande do Sul com a Argentina; 2010b

17. Deane LM, Deane MP. Visceral leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 1962;4:198-212.

18. Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Sousa-Gomes ML de, Sena JM de, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. Cad. Saúde Pública. 2008;24(12):2941–7.

19. Prata. Esquistossomose Mansoní – Doença de Chagas – Megaeosôfago – Calazar na Bahia. Arq. Bras. Med. Nav. 1955;16(56):4029–34.

20. Sherlock IA, Almeida SP. Observações sobre o calazar em Jacobina. Bahia. II – Leishmaniose canina. Rev. Bras. Malar. 1969;21:535-9.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. Diretoria Regional da Bahia. Relatório Anual da Campanha contra as Leishmanioses. 1985.

22. Cunha S, Freire M, Eulalio C, Cristovao J, Netto E, Johnson WD, et al. Visceral leishmaniasis in a new ecological niche near a major metropolitan area of Brazil. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1995;89(2):155–8.

23. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde, Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Relatório 1999**, Salvador, 62 p.

24. Oliveira SS de, Araújo TM de. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do Estado da Bahia, Brasil (1995-2000). Cad. Saúde Pública. 2003;19(6):1681–90.

25. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Gerência Técnica das Leishmanioses. Classificação da Leishmaniose Visceral de acordo com o coeficiente de detecção - Município de Infecção no Estado da Bahia - Período: ano 2003 à 2011. 2012.

26. Bahia. Relatório Salvador 2012. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Gerência Técnica das Leishmanioses 2012.

27. Silva JR. Leishmaniose Visceral (Calazar). Rio de Janeiro: Publicação do Serviço Nacional de Educação Sanitária. 1957.
28. Costa CHN, Vieira JBF. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2001;34(2): 223-228.
29. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Informe Final de la Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas, Río de Janeiro, PANAFTOSA, 2006, 152p.
30. OPS. Organização Panamericana de Saúde/Ministério da Saúde. Manual sobre o Enfoque de Risco na Saúde Materno-Infantil, v. 1, 2, 3. MS, Brasília. 1983.
31. Werneck GL, Maguire JH. Spatial modeling using mixed models an ecologic study of Visceral Leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2002;18(3): 633-637.
32. Bavia ME, Carneiro DDMT, Gurgel HC, Madureira-Filho C, Barbosa MGR. Remote sensing and geographic information systems and risk of american visceral leishmaniasis in Bahia, Brazil. *Parassitologia.* 2005;47(1): 165-169.
33. Hailu A, Musa AM, Royce C, Wasunna M. Visceral Leishmaniasis: New Health Tools Are Needed. *PLoS Medicine.* 2005;2(7): 590-591.
34. Bahia. Superintendência de Estudos Econômicos e Sociais da Bahia. Sistema de Dados Estatísticos. Consulta de Banco de Dados. Informações Geográficas municipais (t106). 1997. Disponível em:
http://www.sei.ba.gov.br/side/frame_tabela.wsp?tmp.volta=sg46&tmp.tabela=t106. Acessado em 10 de julho de 2012.
35. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Resultados do Censo 2010. IBGE. 2010. Disponível em:
http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/tabelas_pdf/total_populacao_bahia.pdf. Acessado em 10 de julho de 2012.
36. Bahia. Superintendência de Estudos Econômicos e Sociais da Bahia. Sistema de Dados Estatísticos. Consulta de Banco de Dados. Tipologia Climática por Município-Bahia (t79). 1997. Disponível em:
http://www.sei.ba.gov.br/side/frame_tabela.wsp?tmp.volta=sg6&tmp.tabela=t79. Acessado em 10 de julho de 2012.
37. Bahia. Secretaria de Saúde do estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Centro Estadual de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva. Ocorrência de casos de leishmaniose visceral humana no município de Jequié (1991 a 2001). 2002.
38. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Diretoria de Comunicação e Informação da Saúde. Sistema de

Informação de Agravos de Notificação. Casos Confirmados de Leishmaniose Visceral em Jequié, Bahia (1997 a 2011). 2012.

39. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação Regional de Saúde. Serviço de Operação. Programa de Controle da Leishmaniose Visceral.

Atividades realizadas no inquérito canino, borrifação, inquérito entomológico no município de Jequié (1990 a 2000). 2001.

40. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. 13ª Diretoria Regional de Saúde de Jequié. Avaliação Epidemiológica da Leishmaniose Visceral. Relatório (2004 a 2008). 2009

41. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. 13ª Diretoria Regional de Saúde de Jequié. Atividades de Controle de Reservatório. Relatório (2004 a 2012). 2013.

42. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Centro Estadual de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva. Gerência Técnica de Entomologia e Pesquisa Operacional. Atividades de Controle Vetorial. Relatório (2001 a 2009). 2010.

43. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Malha de setor censitário urbano digital do Brasil. 2007.

44. Cressie N. 1991. *Statistics for Spatial Data*. Chichester: John Wiley.

45. Cerbino-Neto J, Werneck GL, Costa CHN. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2009;25(7):1543-1551.

46. Paim JS, Silvia LMV, Costa MCN, Prata PR, Lessa I. Desigualdades na situação de saúde do município de Salvador e relações com as condições de vida. *Rev. ciênc. méd. biol*. 2003;02(01):30-39.

47. Sherlock IA, Santos AC. Leishmaniose visceral na zona de Jequié, Estado da Bahia. *Rev. Bras. Malar, Doen Trop*. 1964;16:441-448.

48. Paranhos-Silva M, Freitas LAR, Santos WC, Grimaldi G, Pontes-de-Carvalho LC, Oliveirados-Santos AJ. A cross-sectional serodiagnostic survey of canine leishmaniasis due to *Leishmania chagasi*. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1996.55:39-44.

49. Abranches P, Pires C, Conceição-Silva F, Silva Pereira M, Gomes G. O kala-azar em Portugal. VI. Inquérito epidemiológico realizado na Região Metropolitana de Lisboa: Interpretação da estrutura e dinâmica do foco endêmico. *J Soc Cienc Med Lisb*. 1987;151:364-379.

50. Ferroglio E, Maroli M, Gastaldo S, Mignone W, Rossi L. Canine leishmaniasis, Italy. Distribution of *Phlebotomus perniciosus* in North-Italy: A study on 18S rDNA of phlebotomine sand flies. *Emerg. Infect Dis.* 2005;11:1618–1620.
51. Oliveira ALL, Paniago AMM, Dorval MEC, Oshiro ET, Leal CR, Sanches M, Cunha RV, Bóia MN. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. (2006). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 39(5):446-450, set-out.
52. Camargo-Neves VLF, Katz G. Leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1999;32(Supl.II):63-64.
53. Badaró R, Jones TC, Lorenco R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM, et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J. Infect. Dis.* 1986;154(4):639–49.
54. Lopes EGP, Magalhães DF, Silva JA, Haddad JPA, Moreira EC. Distribuição temporal e espacial da leishmaniose visceral em humanos e cães em Belo Horizonte-MG, 1993 a 2007. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2010;62(5):1062-1071.
55. Goes MAO, Melo CM, Jeraldo VLS. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. *Rev. bras. epidemiol.* 2012;15(2): 298-307.
56. Santos M. A cidade de Jequié e sua Região. *R. bras. Geogr.* 1956;18(1):71-112.
57. Marcelo VLS. A reestruturação urbano-regional de Jequié-Bahia. Dissertação (Mestrado) Pós-Graduação em Geografia. Instituto de Geociências da Universidade Federal da. 2002. 140f.
58. Oliveira-dos-Santos AJ, Nascimento EG, Silva MP, Carvalho LCP. Brief Report. Report on a visceral and cutaneous leishmaniasis focus in the town of Jequié, State of Bahia, Brazil. *Rev Inst Med Trop.* 1993;35(6): 583-584.
59. Costa JML. Epidemiologia das Leishmanioses no Brasil. *Gaz. méd. Bahia.* 2005;75(1):3-17
60. Evans TG, Teixeira MJ, Mcauliffe IT, Vasconcelos I, Vasconcelos AW, Sousa AQ, et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil. *J. Infect. Dis.* 1992;166:1124-1132.
61. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. AIDS 2010. *Boletim Epidemiológico.* 2010; 8(1):3-24
62. Silva ES, Gontijo CMF, Pacheco RS, Fiúza VOP, Brazil RP. Visceral Leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst.Oswaldo Cruz* . 2001;96(3):285-291.

63. Malafaia G. O sinergismo entre a desnutrição protéica e a leishmaniose visceral. *Rev. Saúde Com.* 2008;4(2): 134-147.
64. Werneck GL, Pereira TJCF, Farias GC, Silva FO, Chaves FC, Gouvêa MV, et al. Avaliação da efetividade das estratégias de controle da leishmaniose visceral na cidade de Teresina, Estado do Piauí, Brasil: resultados do inquérito inicial – 2004*. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2008;17(2):87-96.
65. Dye C. The logic of visceral leishmaniasis control. *Am J Trop Med Hyg.* 1996. 55:125-130.
66. Ashford RW. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clin Dermatol.* 1996;14(5):523-532.
67. Dietze R, Barros GB, Teixeira L, Harris J, Michelson K, Falqueto A, Corey R. Effect of eliminating seropositive canines on the transmission of visceral leishmaniasis in Brazil. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1240-1242.
68. Courtenay O, Quinnell RJ, Garcez LM, Shaw JJ, Dye C. Infectiousness of a cohort of Brazilian dogs: Why culling fails to control visceral leishmaniasis in areas of high transmission. *Braz. j. infect. dis.* 2002;186:1314-1320.
69. Palatnik-de-Sousa CB, dos Santos WR, França-Silva JC, da Costa RT, Reis AB, Palatnik M, et al. Impact of canine control on the epidemiology of canine and human visceral leishmaniasis in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65:510-517.
70. Camargo-Neves VLF, Katz G, Rodas LAC, Poletto DW, Lages LC, Spinola RMF, Cruz OG. Use of spatial analysis tools in the epidemiological surveillance of American visceral leishmaniasis, Araçatuba, São Paulo, Brazil, 1998 – 1999. *Cad Saúde Pública.* 2001;17(5): 1263-7.

FIGURAS

Figura 1: Área de Estudo – Jequié, Bahia, Brasil

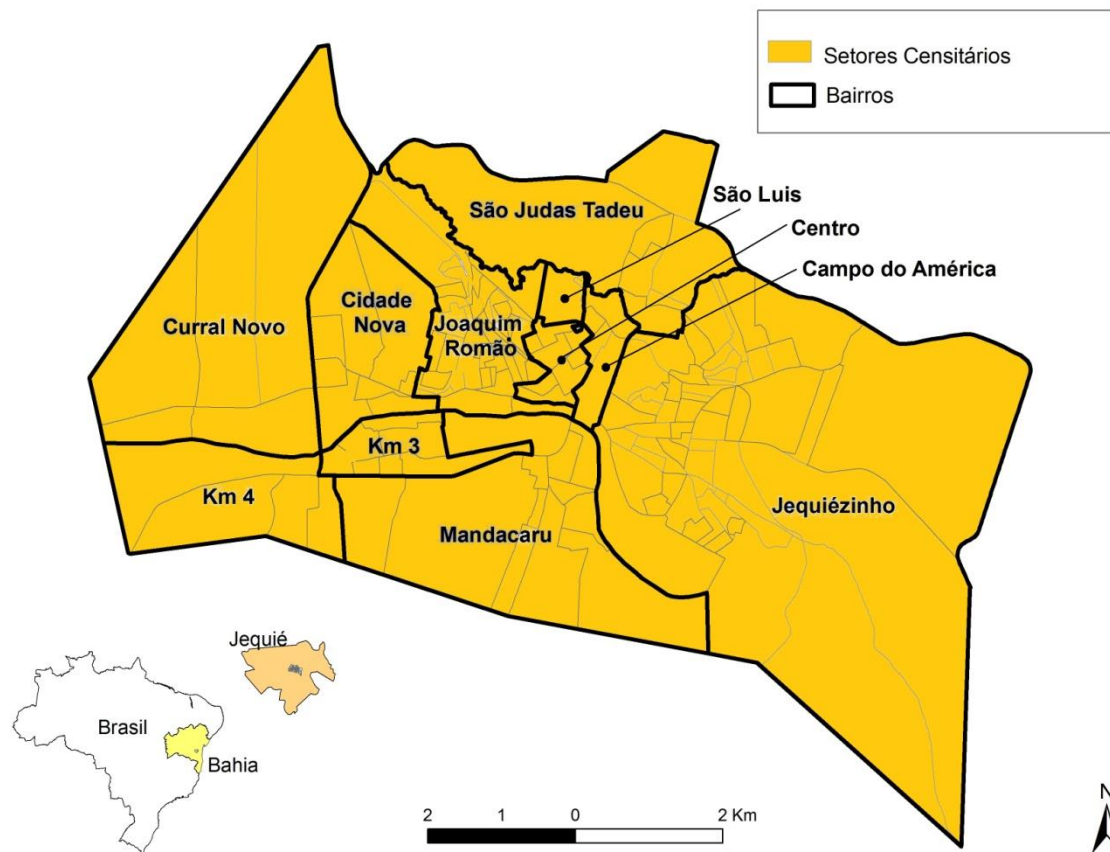


Figura 2: Casos de Leishmaniose Visceral Humana, Incidência (100.000/habitantes) e Letalidade em Jequié/Bahia, Brasil (1991 a 2011)

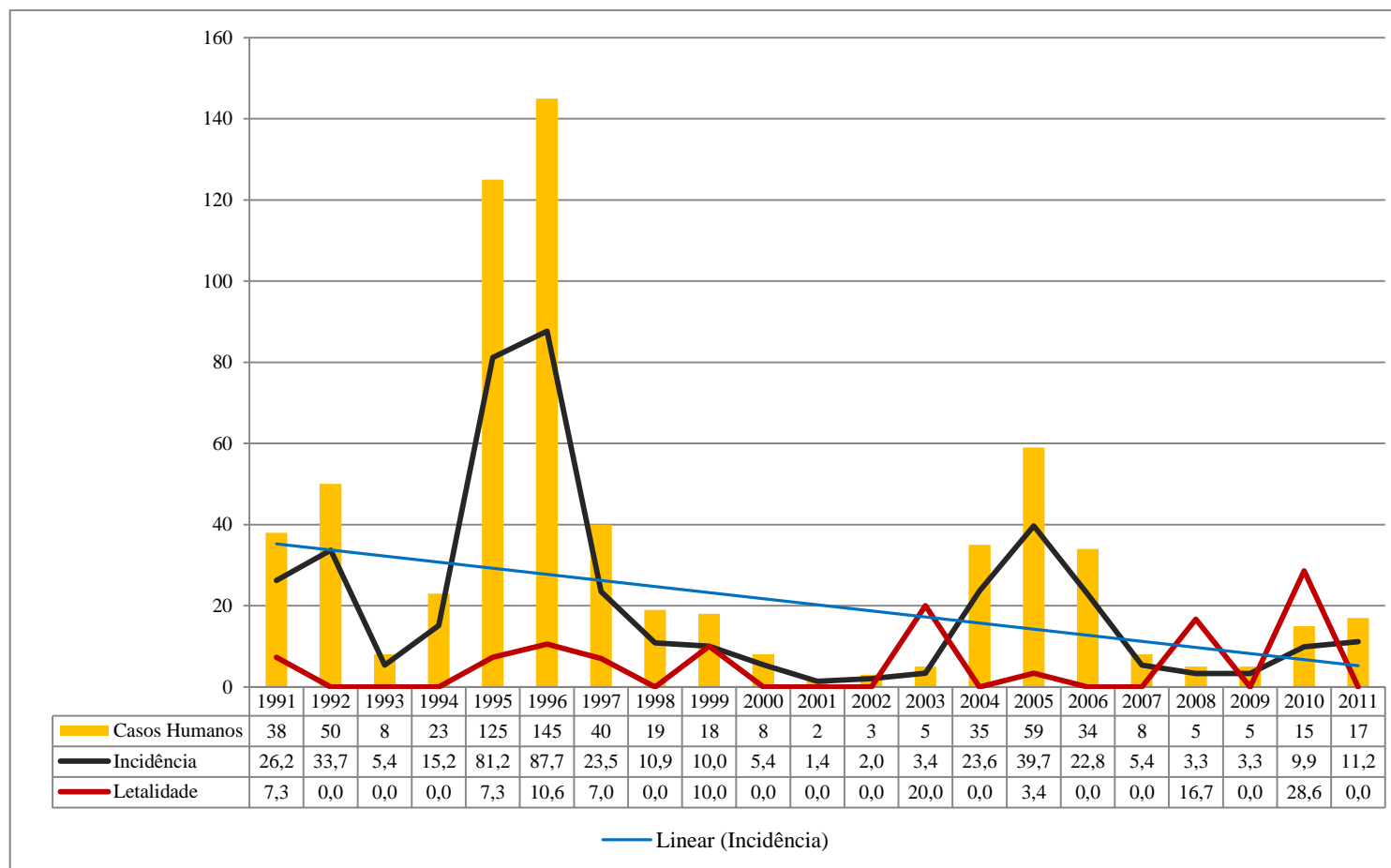


Figura 3: Casos de Leishmaniose Visceral, incidência humana (100.000/habitantes), infecção canina e prevalência canina em Jequié/Bahia, Brasil (1991 a 2011)

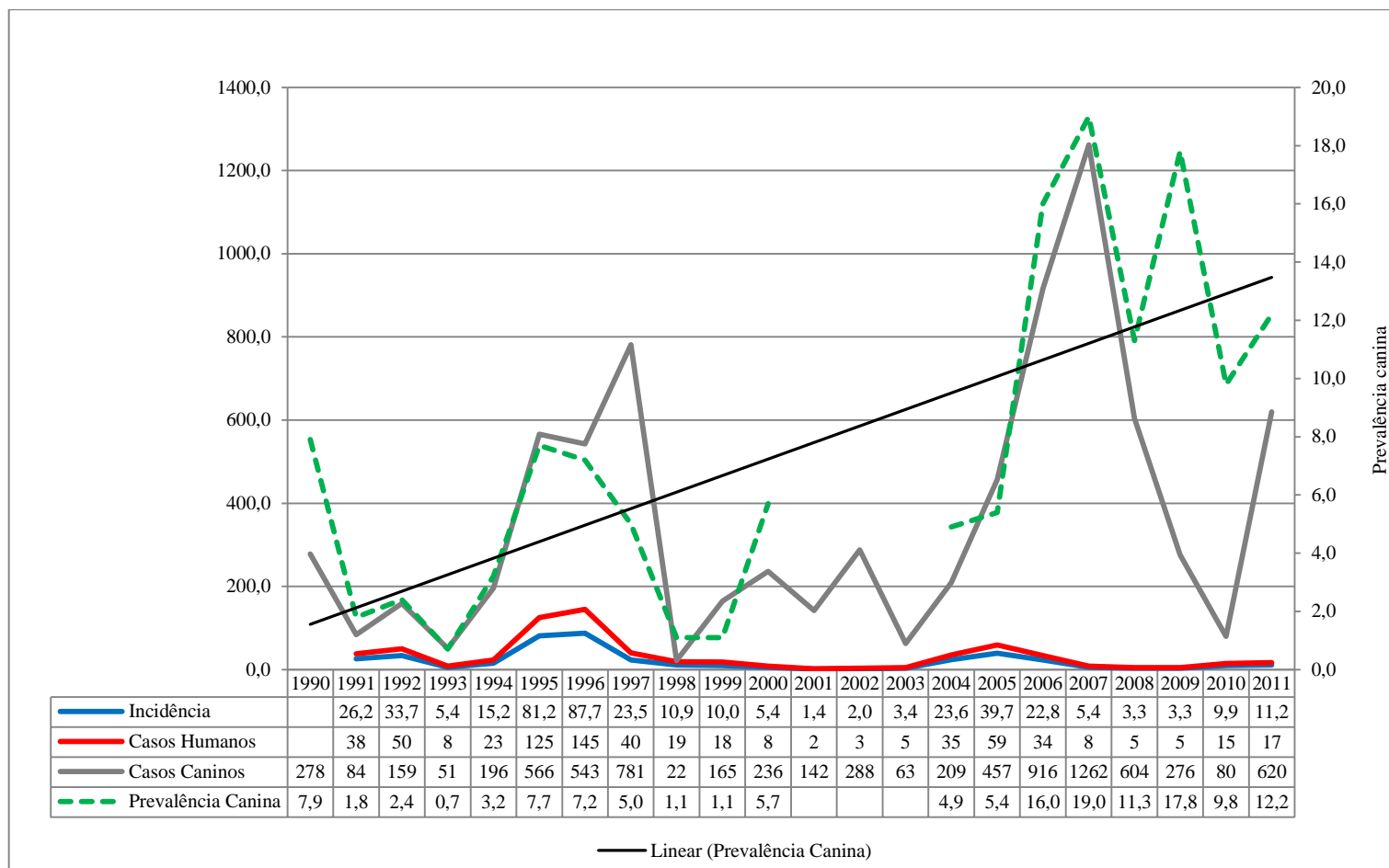


Figura 4 (A, B e C): Mapa de Uso e Ocupação da Terra, Jequié/Bahia, Brasil (1978 a 1990)

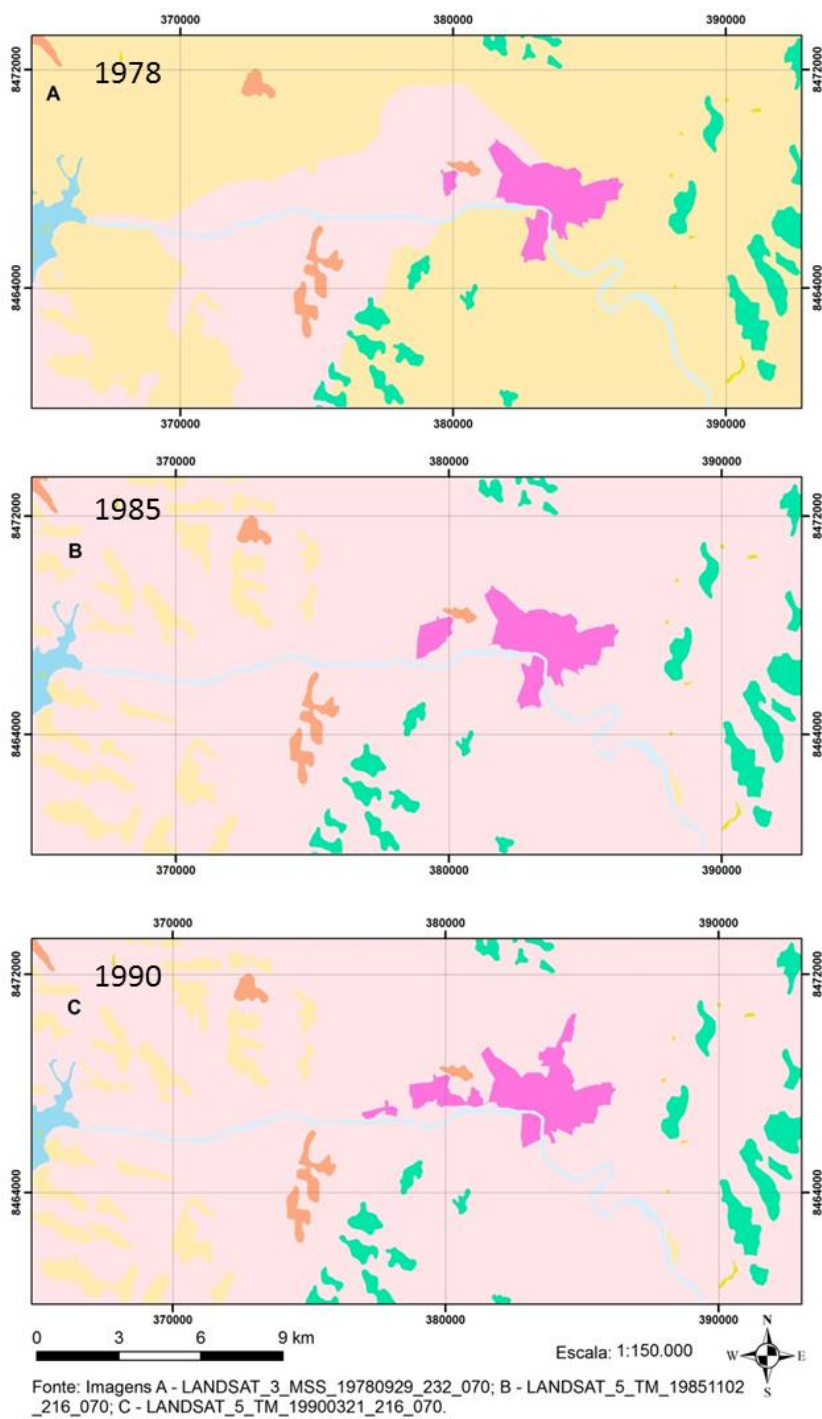
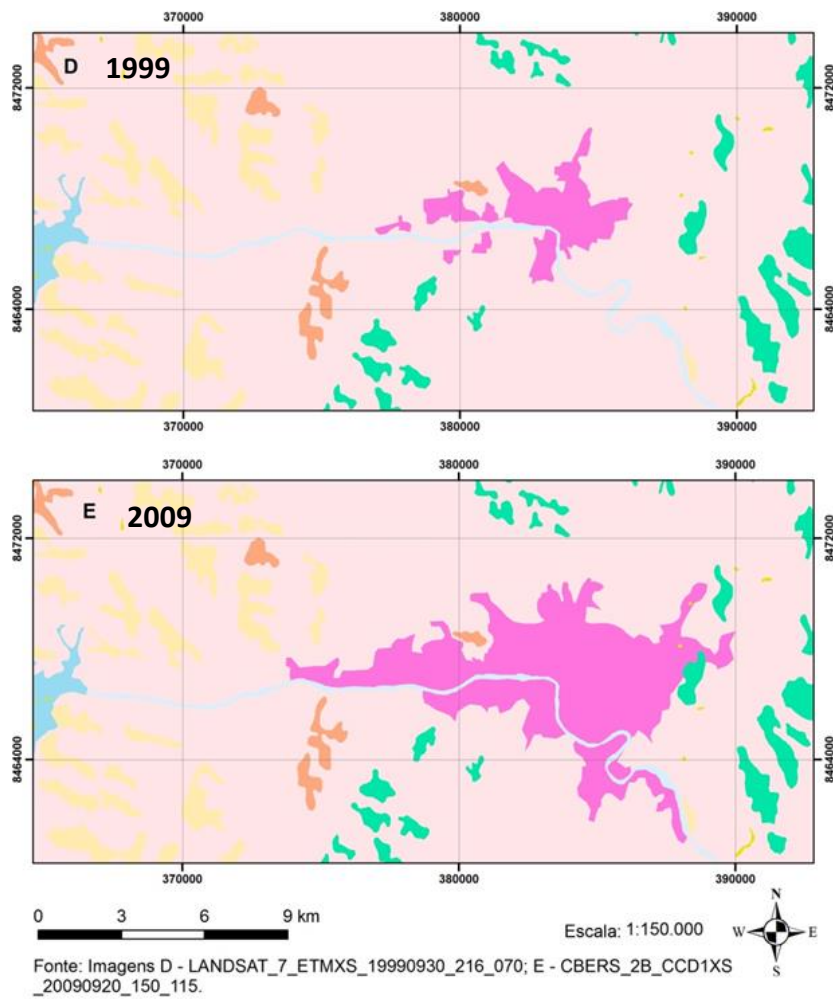


Figura 4 (D e E): Mapa de Uso e Ocupação da Terra, Jequié/Bahia, Brasil (1999 a 2009)



Uso e Cobertura

	Corpos D'Água		Área Antropizada
	Caatinga Arbustiva		Área de Transição
	Caatinga Arbórea		INDETERMINADA
	Cidade		

Figura 5A: Distribuição geográfica dos casos de leishmaniose visceral humana em Jequié/Bahia, Brasil (1991 a 2011)

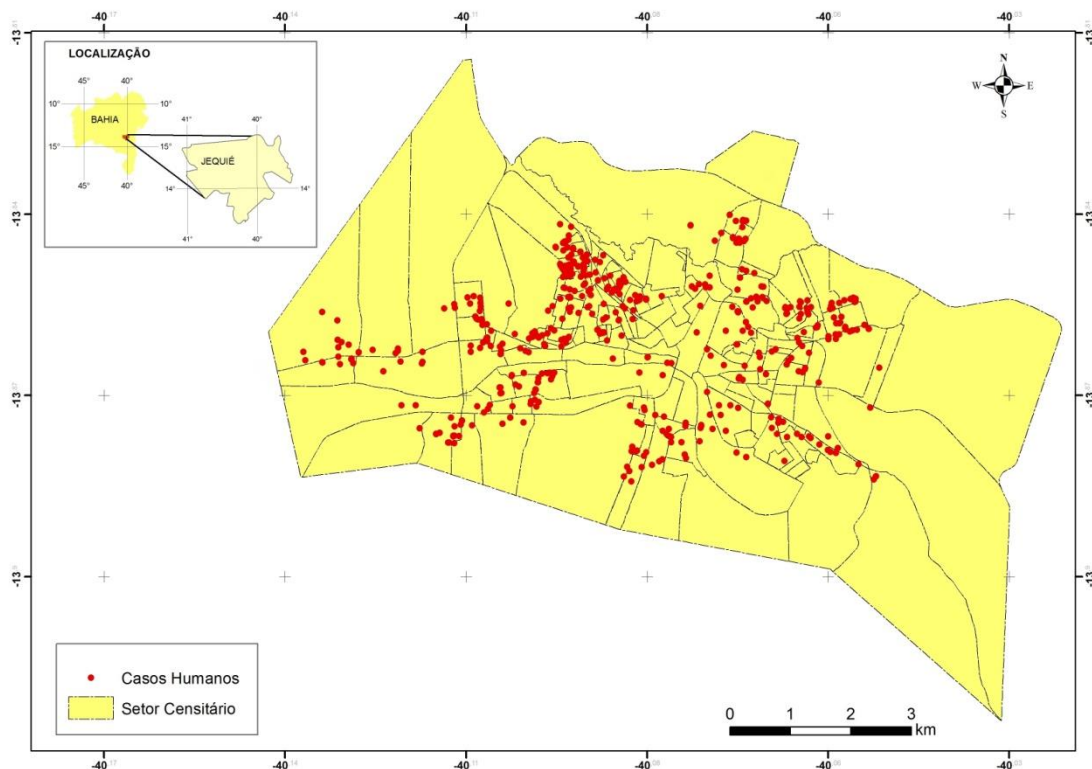


Figura 5B: Distribuição geográfica dos cães infectados por *Leishmania L. infantum* em Jequié/Bahia, Brasil (1990 a 2011)

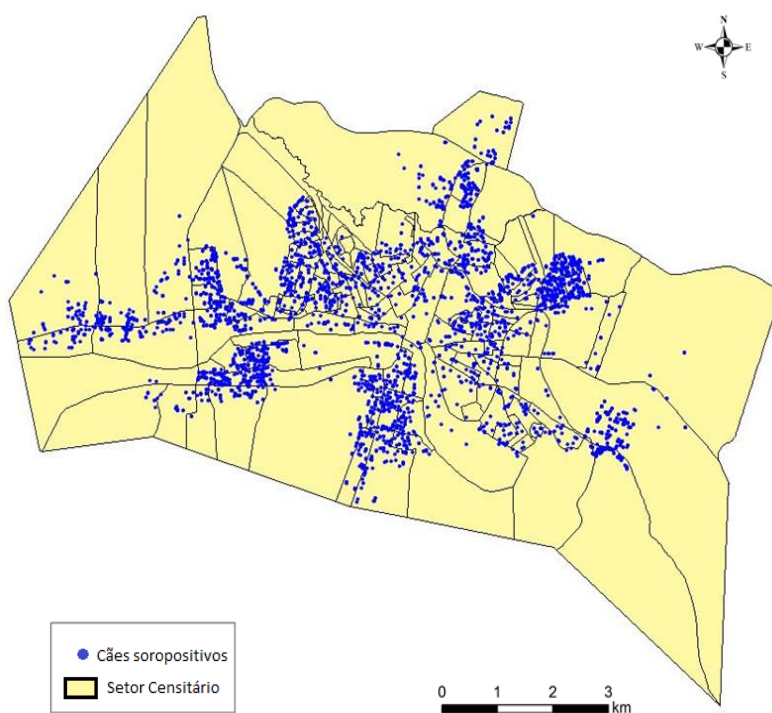


Figura 6: Distribuição espacial das taxas anuais suavizadas de incidência de Leishmaniose Visceral humana (100.000), em Jequié/Bahia, Brasil. 1991 a 1999 (Período-1) e 2000 a 2011 (Período-2)

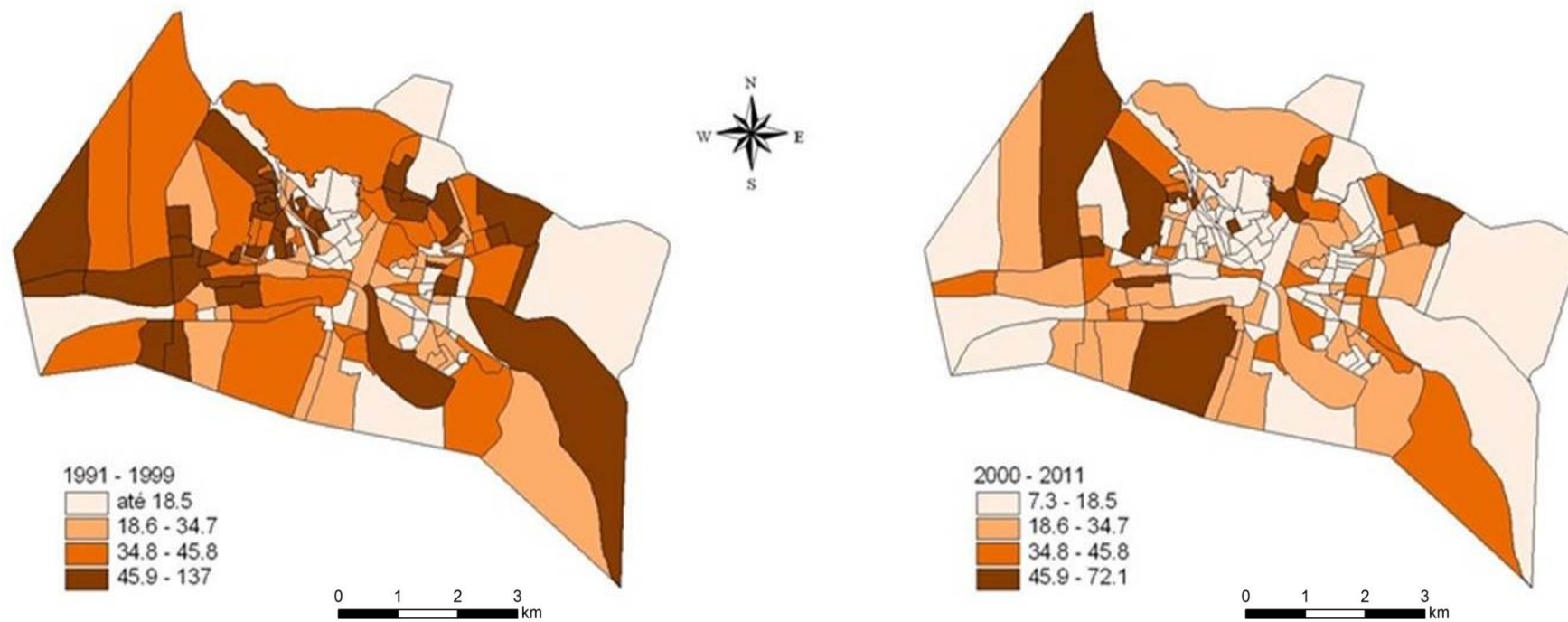


Figura 7: Padrões de autocorrelação espacial das taxas anuais suavizadas de incidência de Leishmaniose Visceral (áreas de risco), em Jequié/Bahia, Brasil. 1991 a 1999 (Período-1) e 2000 a 2011 (Período-2)

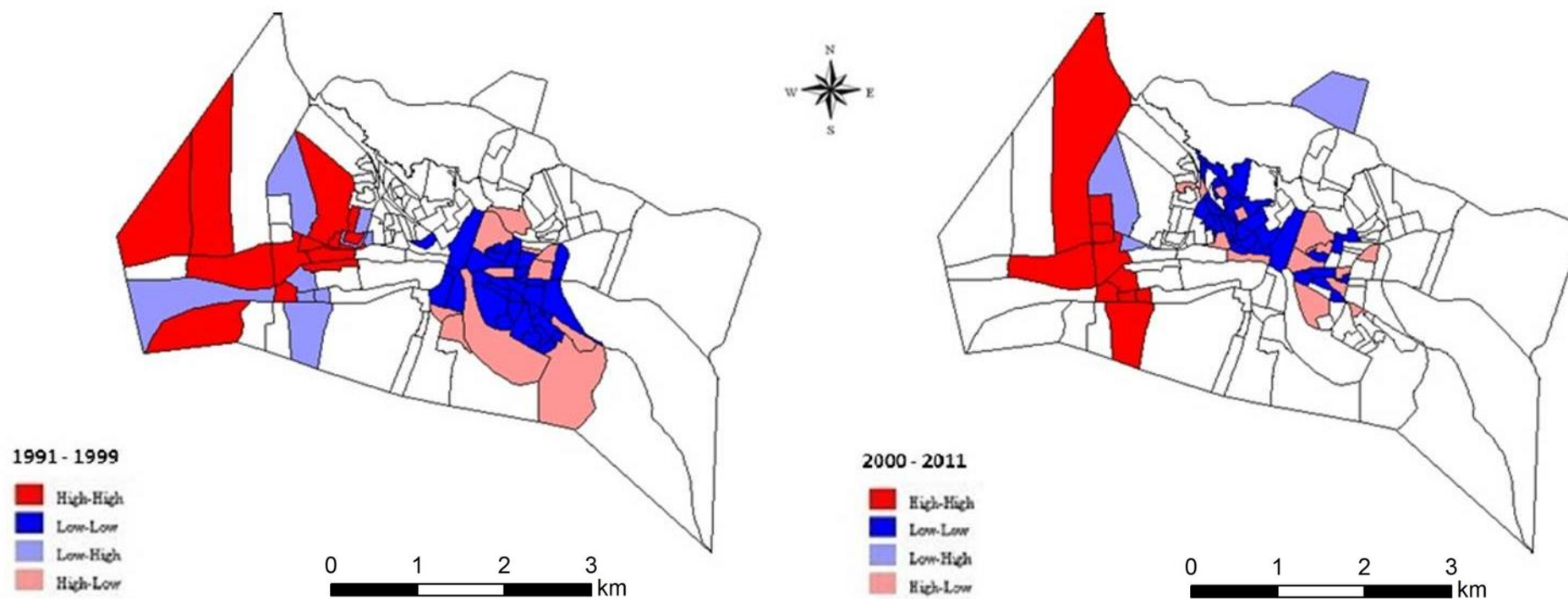
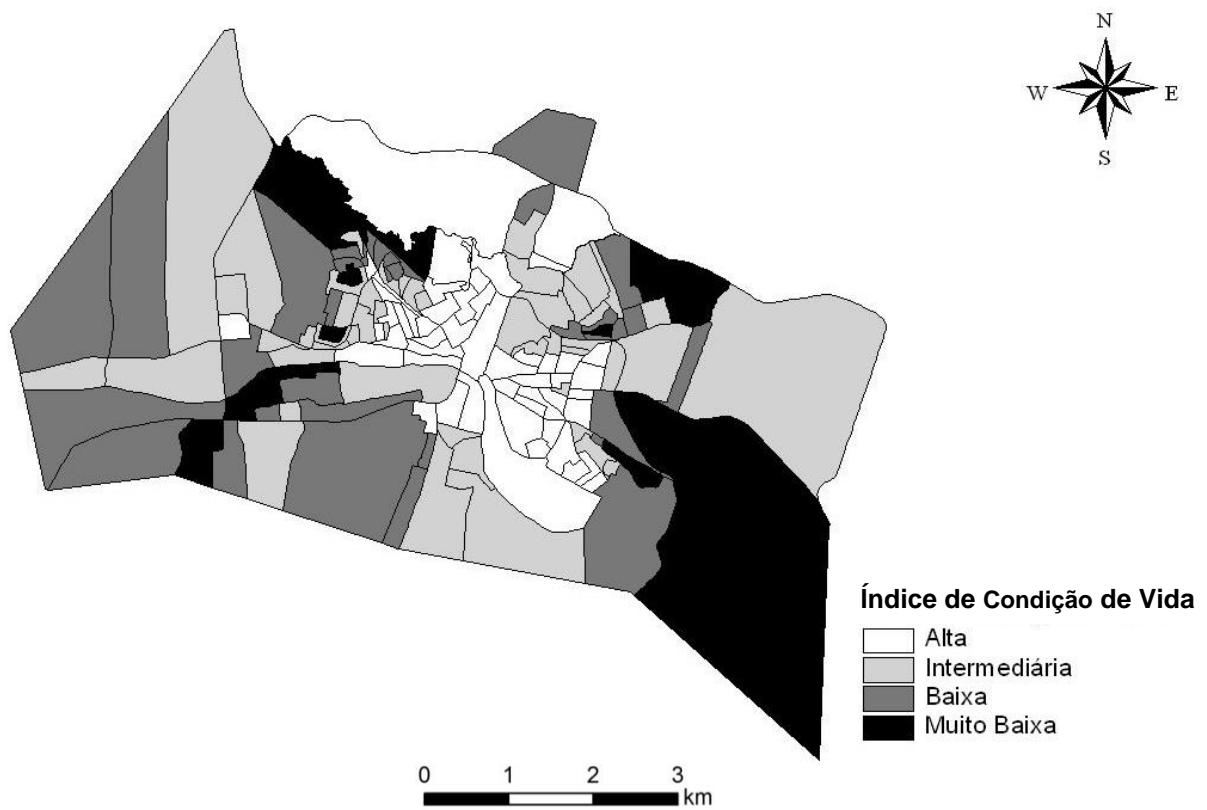


Figura 8: Distribuição espacial do Índice de Condição de Vida (ICV) por Setor Censitário, de Jequié/Bahia, Brasil (2000 a 2011 - Período-2)



ARTIGO 3

Fatores associados à ocorrência de infecção humana por *Leishmania Leishmania infantum* em área urbana de transmissão antiga no Estado da Bahia, Brasil

Resumo

A Leishmaniose Visceral é uma parasitose historicamente negligenciada, associada ao baixo nível socioeconômico e às iniquidades em saúde. No Brasil, que detém 90% das notificações das Américas, a doença está amplamente distribuída com transmissão autóctone em cerca de 34% de seus municípios. Este trabalho teve como objetivos, determinar a prevalência de infecção pela *Leishmania Leishmania infantum* na população humana em área urbana de Jequié e identificar fatores de risco relacionados à ocorrência destas infecções. Trata-se de estudo transversal de soroprevalência de infecção humana para *L. L. infantum*, cuja amostra envolveu 1.400 indivíduos residentes nesta cidade. Considerou-se como indivíduos infectados, aqueles com positividade de pelo menos um dos três testes sorológicos utilizados (imunofluorescência indireta, ensaio imunoenzimático e imunocromatografia/rk39). Razão de Prevalência (RP) e Intervalos de Confiança (IC) foram calculados por meio de regressão de Poisson multinível. Um modelo conceitual hierarquizado em 3 blocos, foi utilizado para identificação de fatores de risco para infecção, com base nas relações proximais-distais (socioeconômicos – ambientais – epidemiológicos). Em seguida, utilizou-se o estimador de densidade de Kernel para identificação visual dos aglomerados de infecção. Identificou-se 208 indivíduos infectados com prevalência de 14,9%. Foram examinados 154 indivíduos, sendo 121 assintomáticos e 33 oligossintomáticos. Na análise hierárquizada, verifica-se que nos Modelos A (RP=1,65 IC:1,00-2,64) e B (RP=1,64 IC:0,99-2,71), as condições socioeconômicas (escolaridade) exercem efeitos diretos sobre a infecção, enquanto que no modelo C (RP=1,60 IC:0,97-2,71), o efeito é mediado por variáveis epidemiológicas, reduzindo em 4% a prevalência de infecção. Pela razão de Kernel detectou-se sete regiões geográficas de risco para ocorrência de infecção, especialmente em áreas periféricas da cidade, que se assemelham ao ambiente rural, onde as condições socioeconômicas e de infra-estrutura pública são precárias.

Palavras-chave: *Leishmania Leishmania infantum*, soroprevalência, geoteconologias, análise espacial

Factors related to occurrence of human infection with *Leishmania Leishmania infantum* in a historically endemic urban area in the state of Bahia

Abstract:

Visceral leishmaniasis is a historically neglected parasitic disease associated to low socioeconomic levels and health care inequalities. In Brazil, a country that accounts for 90% of reported cases in the Americas, the disease is widely distributed with autochthonous transmission in nearly 34% of its municipalities. This study has as its objectives to determine the infection prevalence by *Leishmania Leishmania infantum* in the human population of the urban area of Jequié and to identify risk factors related to the occurrence of these infections. A cross-section study was performed to determine the seroprevalence of human infection by *L. L. infantum* in 1,400 inhabitants in this city. Infected individuals included those with positive results in at least one of the three serological assays used (indirect immunofluorescence, immunoenzymatic assay, and immunochromatography-rk39). To calculate the rate of prevalence (RP) and confidence intervals (CI), a multilevel Poisson regression model was used. For the identification of risk factors for infection, a hierarchical conceptual model in 3 blocks with a base in proximal-distal relationships (socioeconomic – environmental - epidemiological) was used. Finally, for the visual identification of infection clusters, the Kernel density estimator was performed. Two hundred and eight cases were identified, with a prevalence of 14.9%. One hundred and fifty four individuals were examined, being 121 individuals asymptomatic and 33 oligosymptomatic. In the hierarchical analysis, it was verified that in the models A (RP=1.65 CI:1.00-2.64) and B (RP=1.64 CI:0.99-2.71), socioeconomic conditions (scholarship) have direct effects regarding infection, while in the model C (RP=1.60 CI:0.97-2.71), the effect is mediated by epidemiological variables, reducing the infection prevalence by 4%. By use of the Kernel ratio (cases/population), seven geographical risk areas for infection occurrence were detected, especially in areas in the periphery of the city, which resemble the rural environments where the socioeconomic conditions and public infrastructure are scarce.

Key-words: *Leishmania Leishmania infantum*, seroprevalence, geotechnologies, spatial analyses analysis

Introdução

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma protozoose (*Leishmania sp*) que se constitui em um complexo problema de Saúde Pública, envolvendo pelo menos 65 países de regiões tropicais e subtropicais da Ásia, Europa, Oriente Médio, África e Américas. Cerca de 90% dos casos desta doença ocorrem na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão, Etiópia e Brasil. Estima-se incidência de 500.000 casos/ano, 59.000 óbitos/ano, e 200 milhões de pessoas sob o risco de adoecer ^{1 2}. Esta parasitose está intrinsecamente associada aos bolsões de pobreza, onde as condições de vida são precárias, características presentes em países pobres e em desenvolvimento ³. Nas nações consideradas emergentes, como o Brasil, 6ª economia mundial ⁴, as profundas desigualdades favorecem a manutenção desta endemia ⁵.

Nas Américas 90% dos casos de LV ocorrem neste país ², onde o agente etiológico da LV, o protozoário *Leishmania Leishmania infantum*, é transmitido por meio da picada da fêmea do flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* (principal espécie transmissora) para mamíferos silvestres (raposa e marsupiais didelfídeos) e domésticos, como o cão (*Canis familiaris*), que se constitui no principal reservatório nas áreas urbanas ^{6 7 8 9}. De início, a LV era predominantemente silvestre e rural, contudo, vem se expandido geograficamente e se instalando em áreas periurbanas ou urbanas de muitos municípios brasileiros, sobretudo nos últimos 40 anos, onde o vetor tem encontrado condições ambientais propícias para a manutenção do seu ciclo de vida e estabelecimento da transmissão do parasito entre os animais, e destes, para o homem ^{9 10 11 12}.

Atualmente, já se tem registro de transmissão autóctone de LV em, aproximadamente, 34,2% (1904/5561) dos municípios do Brasil, distribuídos nas suas cinco regiões geográficas, que são muito distintas nos seus aspectos fisiográficos, climáticos e sociais ^{11 13 14}. Entre 2000 a 2011, foram confirmados 42.067 casos de LV neste país, com média de 3.824 casos/ano ¹⁴, com incidência que variou de 1,4 a 2,9 casos/100.000habitantes/ano ¹⁵ e letalidade de 3,2 a 8,5% ¹⁶.

O nordeste brasileiro é uma das regiões mais pobres do Brasil ¹⁷ e possui condições ambientais muito favoráveis à proliferação do *L. longipalpis*, sendo responsável por mais de 70% dos casos registrados ^{13 14}. Neste cenário, destaca-se a Bahia por possuir vários municípios historicamente endêmicos para esta doença, que no período acima referido foi responsável por cerca de 11% do total de casos (4.489) confirmados no país

¹⁴, alcançado maior incidência em 2000 com 6,7casos/100.000 habitantes ¹⁵, e de letalidade em 2001 com 12,5 ¹⁶.

Uma das cidades de maior incidência neste estado é Jequié, que registra de modo cíclico epidemias, em geral a cada dez anos, com incidência que chegou a atingir 87 casos/100.000habitantes em 1996. Esta cidade é um dos focos mais antigos de LV da Bahia, pois desde meados da década de 1950 já havia registro de casos confirmados e autóctones desta doença ^{18 19}. Muito embora os serviços de saúde desde 1991, quando foi instituído o Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV) da SESAB em Jequié, venham desenvolvendo ações de controle, a transmissão ativa do agente etiológico persiste nesta cidade, inclusive com aumento da incidência ao longo dos anos, especialmente nas epidemias de 1995 e 2004 ^{13 20 21 22}.

É fato, que as tecnologias de controle disponíveis e que são empregadas ^{2 13 23} no combate a LV, tanto no Brasil como em outros países, são de baixa efetividade. Esta constatação indica a necessidade de melhor compreender quais os fatores que estão influenciando na manutenção da transmissão deste agente, conhecimento que pode vir a contribuir para o aprimoramento das estratégias voltadas para o controle desta protozoose. Neste sentido, este estudo teve como objetivos determinar a prevalência de infecção pela *Leishmania L. infantum* na população humana de uma área urbana de transmissão endemo-epidêmica antiga e identificar fatores de risco relacionados à ocorrência destas infecções.

Métodos

Aspectos Éticos

Em acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) o protocolo desta pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (**Protocolo nº 009-11/CEP-ISC**). Após leitura da *Carta de Explicação* os participantes, ou representante legal dos menores de 18 anos, assinaram o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**.

Desenho e área de estudo

De janeiro a março de 2012, realizou-se inquérito de soroprevalência humana em população residente na cidade de Jequié, localizada no sudoeste da Bahia, Estado da região do Nordeste do Brasil (Figura 1). Esta área foi selecionada devido a sua elevada endemicidade^{21 22 24 25} e registros de casos humanos desde 1955^{18 19}.

O município de Jequié tem extensão territorial de 3.227,338 km², altitude média de 215m, temperatura média anual de 24,5°C (máxima de 36°C e mínima de 13°C), umidade relativa do ar entre 41 e 91% e precipitação pluviométrica média anual de 652 mm (máxima de 950mm e mínima de 337mm), com períodos de chuvas nos meses de novembro a março²⁶. Segundo o censo de 2010 a população era de 151.921 habitantes, dos quais 93,4% residem na sede do município distribuídos em 148 setores censitários/SC^{27 28}. Este sítio urbano está inserido na zona semi-árida da caatinga, apresenta topografia irregular, sendo edificado em um conjunto de planícies e terraços, intercalados por pequenas colinas e formações mais elevadas, que podem alcançar até 600m altitude^{26 29 30}.

Cálculo da amostra

Para definir o tamanho da amostra considerou-se prevalência de infecção humana de 10%, poder de 80%, nível de confiança de 95% e erro de 3%, obtendo-se um "n" de 716 indivíduos. O efeito de conglomeração de 1,95 foi estimado ao se estabelecer correlação intraclasse de 0,05 e número médio de indivíduos por setores censitários (SC) em 20, o que resultou em amostra expandida de, no mínimo, 1.397 indivíduos, sendo necessários 70 SC (conglomerados) os quais foram selecionados mediante sorteio (1º estágio). A seguir, com base no número de domicílios por SC e o número médio estimado de quatro moradores por domicílio¹⁷, foram calculados, pelo *software Excel/2010*, os intervalos entre casas a serem percorridos pelas equipes para seleção dos domicílios particulares permanentes (residências), dos quais selecionou-se por sorteio apenas um indivíduo (2º estágio). Estes procedimentos permitiram manter a mesma eficiência do tamanho da amostra aleatória calculada inicialmente. Foram excluídos do inquérito os indivíduos menores de 6 (seis) meses de idade e que residiam há menos de 2 (dois) anos na cidade de Jequié.

Variáveis e Procedimentos de coleta

A localização das residências foi feita pelos entrevistadores, tomando-se como ponto inicial de cada SC sorteado o cruzamento de duas ruas e, a seguir, contornando-se o quarteirão pelo lado direito no sentido horário. Após explicar o objetivo da pesquisa e obedecendo-se aos critérios de inclusão, sorteava-se em cada domicílio um dos moradores para entrevista e a coleta de sangue. No caso de recusa deste, procedia-se a novo sorteio entre os outros moradores do mesmo domicílio. Os endereços dos domicílios sorteados eram georreferenciados, por meio de *Global Position System* (GPS), em coordenadas UTM (projeção Universal Transversa de Mercator), e posteriormente, plotados na malha cartográfica digital da área urbana de Jequié, na escala de 1:2.000, disponibilizada em formato *shapefile* pelo IBGE (2007) ²⁸.

Em seguida, os participantes respondiam a um questionário estruturado e validado para levantamento dos seguintes dados: a) demográficos - idade, sexo e cor da pele; b) socioeconômicos - renda familiar, escolaridade e número de moradores por domicílio; c) epidemiológicos - ser natural de Jequié, história de LV humana e/ou canina na residência e/ou vizinhança, borrifação de inseticida na residência por técnicos da Saúde Pública nos últimos três meses, criar cães na residência e/ou vizinhança, criar outros animais na residência e/ou vizinhança (galinha, porco, carneiro, bode, jumento, cavalo ou boi), presença de sariguê (*Didelphis albiventris*) na área residencial e/ou vizinhança, distância da residência em relação a área de mata ($> 200\text{m}$ ou $\leq 200\text{m}$). Com intuito de mensurar as condições de infra-estrutura urbana dos SC selecionados, foram extraídas do censo do IBGE (2010) ¹⁷ algumas variáveis de caráter ecológico, como percentual de domicílios particulares permanentes com abastecimento de água, energia elétrica, coleta de lixo, saneamento básico, e rendimento nominal familiar ≤ 1 salário mínimo (SM), as quais foram categorizadas com base na mediana?

O sangue dos participantes foi coletado mediante venopunção (5 ml) em acordo com as normas de biossegurança vigentes ³¹. O soro era separado e acondicionado a -20°C . No Laboratório Central de Saúde Pública Professor Gonçalo Moniz (LACEN/Ba) foram executadas três técnicas sorológicas: a) imunofluorescência indireta -IFI ^{32 33}; b) imunoenzimático ELISA ^{34 35} c) imunocromatográfico rK39 ³⁶. Considerou-se indivíduo infectado quando a sorologia mostrou-se positiva a pelo menos um dos três testes. Os indivíduos diagnosticados como infectados foram encaminhados para acompanhamento médico no CERDEPS/PIEJ.

Análise de Dados

Procedeu-se à análise descritiva para caracterização da amostra e cálculo da prevalência de infecção humana pela *Leishmania L. infantum*. Em seguida, foi efetuada análise exploratória para verificar associações entre as co-variáveis de interesse e a ocorrência de infecção, utilizando-se modelo de regressão de Poisson multinível para extração das estimativas de Razão de Prevalência (RP) e Intervalos de Confiança (IC). Para estudar os fatores de risco de ocorrência da infecção foi estabelecido um modelo conceitual (Figura 1) que englobou os fatores individuais e contextuais, organizados de forma hierárquica em três blocos, conforme as relações proximais-distais com o referido desfecho, permitindo estimar o efeito total e não mediado (direto)³⁷. No Bloco 1 (distal) considerou-se as variáveis socioeconômicas, no Bloco 2 (intermediário) as variáveis de nível ecológico e no Bloco 3 (proximal) as epidemiológicas. As análises multivariada/intrabloco e hierarquizada foram ajustadas por sexo e idade, por serem potenciais confundidoras. Para seleção das variáveis, estabeleceu-se na análise bivariada $p \leq 0,20$, na multivariada/intrabloco $p \leq 0,10$ e, na hierarquizada $p \leq 0,05$. Utilizou-se nos procedimentos estatísticos o *software* STATA versão 10.0.

Análise Espacial

O estimador de densidade de kernel³⁸ foi empregado para identificação de áreas de maior prevalência de infecção, com base na distribuição espacial dos casos (coordenadas UTM) e da população por SC. O referido estimador foi implementado na extensão *Spatial Analyst* do *software* ArcGIS 9.2 utilizando a função quártica de suavização³⁹. Com base no raio médio de vôo do vetor *Lutzomyia longipalpis*, em média 250 a 500m^{40 41}, estabeleceu-se uma largura de banda de 500m e, a partir daí, foram construídas superfícies para os indivíduos infectados, população e para densidades de casos e de população (razão de Kernel), sendo esta uma aproximação entre a intensidade de risco, na medida em que seus valores encontram-se ponderados pela relação indivíduo infectado/população.

Resultados

Participaram do estudo 1.400 indivíduos, de 2 a 100 anos de idade, sendo a média de 45,5 anos e desvio padrão de 19,4. Do total da amostra 69,7% se autorreferiram não

brancos, 68,2% do sexo feminino, 50% possuíam escolaridade $\leq 1^\circ$ Grau e 71,1% renda familiar de 1 a 2 SM. Quanto a naturalidade, 59,7% nasceram em Jequié, dos quais 77,3% deles, nunca moraram ou desenvolveram qualquer atividade fora deste município. A maioria (77,3%) dos domicílios abrigava no máximo quatro moradores. Em relação aos antecedentes de exposição ao risco de ser infectado por *Leishmania L. infantum*, a maioria dos participantes informou não ter tido convívio na residência e/ou vizinhança, com pessoa (87,5%) ou cão (68,8%) portadores de LV; 68,9% relataram que seu domicílio nunca foi pulverizado com inseticida para controle do vetor transmissor da Leishmania; 89,9% confirmaram que possuíam cães na residência ou na vizinhança, enquanto que 31,1% criavam outras espécies de animais no peri-domicílio e/ou na vizinhança. A presença de sariguê na área residencial e/ou na vizinhança foi relatada por 36,4% dos entrevistados. Mais da metade (55,6%) das habitações não eram localizadas nas proximidades de matas. Quanto as variáveis de nível ecológico referentes aos 70 SC incluídos no estudo, verificou-se que em média 98% dos domicílios estão ligados à rede de abastecimento de água; 99% dispõem de energia elétrica; 92% possuem serviço de coleta de lixo; 82% estão ligados à rede de esgoto; o rendimento nominal familiar foi em média de R\$ 343,35.

Do total de 1.400 amostras de sangue analisadas, 208 apresentaram-se reagentes para infecção por *Leishmania L. infantum* em pelo menos um dos Testes Sorológicos realizados, correspondendo a uma prevalência média de 14,9% (IC95% 13,03 - 16,82). Nenhum indivíduos com menos de 5 anos de idade foi positivo e, embora o valor máximo deste indicador para as faixas-etárias tenha sido de 22,2% (2 a 10 anos), constatou-se que o "n" foi muito reduzido (24 indivíduos). Neste grupo, apesar das oscilações na distribuição etária da soroprevalência, ao se excluir os menores de 10 anos, nota-se que houve tendência de crescimento (Figura 2) a medida em que houve aumento da idade ($p=0,00$).

Dos 208 positivos, 121 (58,2%) foram submetidos à avaliação médica, dos quais 72,7% (88/121) não apresentavam sintomas sugestivos da doença e foram classificados como assintomáticos e, os demais (27,3%) como oligossintomáticos, pois apresentaram pelo menos, aumento discreto do fígado ou baço.

Na análise bivariada (Tabela 1) observou-se associação positiva estatisticamente significativa com a ocorrência de infecção, as seguintes variáveis: Bloco 1

(socioeconômico) - escolaridade (RP=1,80; p=0,01); Bloco 2 (ambiental) - domicílios particulares com cobertura de energia elétrica < 99% (RP=1,35; p=0,13); e negativa com serviço de coleta de lixo < 99% (RP=0,75; p=0,16); Bloco 3 (epidemiológico) - ser natural de Jequié (RP=1,26; p=0,11). Ainda no bloco 3 encontrou-se associação negativa, com significância estatística, em ter histórico de LV humana na residência e/ou vizinhança (RP=0,50; p=0,02) e criar alguma outra espécie de animal no seu peridomicílio e/ou vizinhança (RP=0,79; p=0,13).

Na análise multivariada/intrabloco, ajustada por sexo e idade, o desfecho permaneceu associado (Tabela 1) no Bloco 1 com os não alfabetizados (RP=1,65; p=0,05); no Bloco 2 com cobertura de energia elétrica menor que 99% (RP=1,50; p=0,04) e coleta de lixo menor que 99% (RP=0,70; p=0,07) e; no Bloco 3, com ter histórico de LV humana na residência e/ou vizinhança (RP=0,50; p=0,02) e nascer em Jequié (RP=1,29; p=0,10).

Na análise hierarquizada (Tabela 2) compararam-se os efeitos - total e não mediado - das associações obtidas pelos diferentes modelos multivariados (A, B e C). Nota-se que no Bloco 1 (socioeconômico) houve uma ligeira redução da prevalência de infecção nos indivíduos não alfabetizados (Modelo A: RP=1,65 para Modelo B: RP=1,64), quando ajustado pelas variáveis do Bloco 2 (ambiental). Ao se introduzirem as variáveis do Bloco 3 (epidemiológico) no Modelo C, a associação diminuiu para RP=1,60 entre os não alfabetizados, enquanto que no Modelo B do bloco 2 (ambiental) a redução da associação foi inexpressiva nos domicílios particulares com cobertura de energia elétrica menor que 99% (RP=1,46) e não houve redução ao se considerar domicílios particulares com coleta de lixo < 99% (RP=0,69).

Os 70 SC sorteados para realização deste inquérito encontram-se amplamente distribuídos na malha urbana de Jequié (Figura 3). Sorologia positiva para *Leishmania L. infantum* foi detectada em 81,4% (57/70) dos SCs. Por meio do estimador de Kernel, foram gerados três mapas de densidade (casos, população e casos/população). No mapa de **densidade de infecção** (Figura 4b) observa-se que as maiores concentrações de indivíduos soropositivos, representadas pelos tons mais escuros, foram detectadas nos bairros do Joaquim Romão (noroeste) e do Jequiézinho (leste), sendo que o primeiro deteve cerca 30,3% (63/208) dos infectados, distribuídos em 17 SC (29,8%), e no segundo 38,1% (79/208) disseminados em 15 dos 70 SC (26,3%). As áreas mais densamente povoadas da cidade, mapa de **densidade de população** (Figura 4a), estão

localizadas também nos mesmos bairros anteriormente citados e contém 50,1% (37708/75295) da população total dos residentes nos SC incluídos, sendo Joaquim Romão o mais populoso (22.419 habitantes). No entanto, no mapa da razão de Kernel (Figura 4d), verifica-se que as maiores intensidades de infecção (áreas quentes) estão situadas em sete áreas periféricas da cidade, correspondentes à 4 regiões geográficas: oeste - bairros do Curral Novo (2) e Cidade Nova (1); norte - imediações do São Judas Tadeu (1); leste - Jequiézinho (3), que são os Loteamentos Água Branca e Brasil Novo (nordeste) e o conjunto habitacional Urbis I (sudeste); e no sul - bairro do Mandacaru (1).

Discussão

A soroprevalência para LV encontrada em Jequié foi relativamente elevada. Contudo, este achado deve ser interpretado com cautela, devido às dificuldades de comparabilidade com outros inquéritos desta natureza, em razão das diferenças metodológicas dos estudos, especialmente na definição dos sujeitos das pesquisas, da escolha das técnicas sorológicas e dos preparados antigênicos empregados. De fato, estudos realizados no Brasil, revelam grande variabilidade (3,1% a 49,6%) nas soroprevalências de *Leishmania L. infantum*^{42 43}. Enquanto alguns destes estudos referem-se a populações de áreas rurais, outros são de espaços urbanos mais delimitados (bairros, setores censitários), selecionados por serem sabidamente produtores de casos da doença^{42 43 44 45 46 47}. Ademais, alguns autores optaram por incluir na amostra apenas os menores de quinze anos, em razão da doença ser mais incidente na infância^{42 48 49 50} o que eleva a probabilidade de encontro de maiores soroprevalências. Estudo de amostra da população geral da cidade de Terezina (Piauí)⁴⁶, área endemo-epidêmica de transmissão antiga como Jequié, evidenciou resultados próximos aos nossos, tanto no que se refere à prevalência média de infecção, quanto na tendência de crescimento com a idade. Deste modo, considera-se que a intensidade de transmissão da *Leishmania L. infantum* em Jequié é tão alta quanto a de Teresina, e que o aumento da soroprevalência com a idade expressa o processo cumulativo no tempo de exposição da população à infecção pela *Leishmania L. infantum*. Do mesmo modo, a maior soroprevalência (29%) encontrada nos indivíduos naturais de Jequié e que ali permaneceram durante seu curso de vida, evidencia o maior risco de contraírem a infecção no tempo.

A distribuição espacial dos indivíduos soropositivos revelou que a transmissão, com maior ou menor intensidade, se processa em quase todo território da cidade. Observe-se que os casos humanos da doença também vêm sendo registrados na grande maioria dos bairros, poupando apenas o Centro onde se concentra o comércio, o bairro São Luiz (onde a população tem maior poder aquisitivo) e as imediações de dois loteamentos, implantados nas décadas de 1970 e 1990, nos bairros do Jequiézinho e São Judas Tadeu, respectivamente. Ademais, estas áreas residenciais onde ainda não houve registros de casos humanos da doença, são também vulneráveis, pois sabidamente já houve captura de cães infectados e de *Lutzomyia longipalpis* (no peri e intradomicílio), ou seja, o ciclo epidemiológico encontra-se estabelecido^{21 22 25 51}. Além disso, uma das "áreas quentes", identificadas por meio da razão de Kernel, situava-se em um loteamento (Urbis 1) do bairro de Jequiézinho, que embora sem registro de casos de doença em humanos, apresentou neste estudo uma das maiores soroprevalências (40%) localizada em dos seus SC, ou seja, a transmissão humana também já se encontra estabelecida e com grande intensidade.

Com base na análise de Kernel, evidenciou-se que as maiores densidades de infecção e de pessoas foram registradas nas mesmas áreas geográficas (Joaquim Romão e Jequiézinho), cujos bairros apresentam muitos casos de LV humana e de infecção canina, além de grande heterogeneidades socioeconômicas e de infraestrutura pública. Entretanto, no mapa de **razão de Kernel** (casos/população), nota-se o deslocamento espacial das "áreas quentes" para zonas mais periféricas da cidade onde não estavam tão evidentes. Das sete "áreas quentes" identificadas em Jequié, seis delas situam-se na periferia da cidade e/ou em áreas em processo de expansão, com algumas características rurais (ruas sem calçamento, cercas rústicas, circulação livre de muitos animais, esgoto a céu aberto, etc), fragmentos remanescentes de vegetação (ambiente fisiográfico favorável à proliferação do vetor) e relato da presença de animais sinantrópicos (sariguê) no peridomicílio. Apenas na área onde não ocorrem casos humanos (Loteamento URBIS 1 – pequena área no bairro do Jequiézinho) a infraestrutura urbana encontrava-se em melhores condições. Porém, no seu entorno havia resquícios de mata e uma pedreira, tratando-se também de um espaço menos modificado pela ação humana que os outros bairros de Jequié. Estas características mostram que embora a doença esteja presente em quase todo o espaço urbano a transmissão se mantém mais intensa

nas áreas de ocupação mais recente, com baixo perfil socioeconômico, infra-estrutura deficiente e onde as ações antrópicas vêm se intensificado.

No início da implantação do programa de controle da LV em Jequié^{20 52}, o combate ao vetor e a eliminação de cães infectados eram direcionadas apenas para áreas (raio de 500m) de ocorrência de casos humanos de LV com sintomatologia clínica. Estas ações passaram a ser mais universais, a partir do final dos anos de 1990, tendo em vista a detecção contínua de cães leishmanióticos e de *Lutzomyia longipalpis* em todos os bairros da cidade^{20 51 53 54}. A elevada soroprevalência encontrada neste estudo indicam que, apesar desta iniciativa, a efetividade das ações vem sendo muito reduzida, evidenciando as dificuldades de prevenção desta doença, já apontadas por outros autores^{11 12 23 55 56}. Estas dificuldades são inerentes às doenças de transmissão vetorial, cuja prevenção depende da interrupção da cadeia de transmissão por meio do uso de agentes químicos sobre o mosquito e da redução das fontes de infecção (reservatórios não humanos), pela inexistência de instrumentos de controle mais efetivos, a exemplo de vacinas. As intervenções sobre o meio ambiente visando a redução ou eliminação de vetores são complexas, dispendiosas e de baixo impacto, não só quando se trata do controle das leishmanioses mas também de outras doenças metaxênicas, a exemplo da dengue e malária^{5 11 57 58 59}.

No período compreendido entre 1991 e 2011, foram confirmados 662 casos de LV em indivíduos residentes em Jequié^{21 22 60}, entretanto, de acordo com a soroprevalência encontrada pode-se inferir que mais de 21 mil indivíduos foram infectados em algum momento de sua vida no espaço desta cidade. Felizmente, a longa exposição a este protozoário, desencadeia uma resposta imune celular que os tornam capazes de impedir a progressão da infecção para a doença^{46 47 61}, o que os torna resistentes ao agente e permaneçam assintomáticos. Contudo, caso venham a desenvolver alguma doença imunossupressiva, a exemplo da AIDS, este estado de latência pode se modificar e a LV se expressar clinicamente de modo muito grave².

Do ponto de vista epidemiológico, muitas lacunas no conhecimento ainda persistem, no que se refere ao entendimento do papel das infecções assintomáticos na manutenção da infecção em áreas urbanas e na identificação de fatores de risco de evolução para doença clinicamente manifesta^{62 63}. Mais de 27% dos indivíduos com sorologia positiva apresentaram hepato ou esplenomegalia, embora não se possa afirmar que estas

alterações clínicas sejam consequência da infecção por *Leishmania L. infantum*, por serem comuns a outras nosologias, a exemplo da esquistossomose mansônica que também é endêmica em Jequié^{22 64}. Contudo, não se pode descartar a possibilidade de se tratar de início insidioso do calazar. Esta última hipótese só poderia ser confirmada mediante pesquisa do parasito por meio de procedimento invasivo (punção/biópsia de baço, fígado, medula óssea, linfonodos), não sendo possível portanto, por questões éticas, elucidar os casos. No entanto, todos os sujeitos do estudo que apresentaram sorologia positiva, especialmente aqueles com hepatoesplenomegalia, foram orientados a participarem de monitoramento clínico e assistência médica regular, disponibilizados no CERDEPS/PIEJ, onde foram cadastrados, no propósito de terem acesso ao tratamento oportuno e adequado na vigência de aparecimento dos primeiros sinais e sintomas da doença.

Embora as infecções por *Leishmania L. infantum* ocorram em quase todas as áreas da cidade de Jequié, a associação positiva entre baixa escolaridade e soropositividade, evidencia que o maior risco de ser infectado encontra-se entre os indivíduos mais desfavorecidos socialmente, uma vez que a escolaridade pode ser considerada um importante *proxy* das condições de vida. As variáveis ecológicas oriundas de dados censitários, apresentaram coberturas acima de 99%, e pouco discriminaram as áreas/SC deste estudo, uma vez que dentro de uma mesma área existem heterogeneidades nas condições de vida e de acesso da população a estes benefícios.

É consenso que o acúmulo do lixo doméstico, presença de animais no peridomicílio são fatores que contribuem para a proliferação dos flebotomíneos, que usufruem da matéria orgânica geradas pelas más-condições sanitárias e pelos animais que também são fontes alimentares sanguíneas^{49 65 66}. Entretanto, neste estudo não se encontrou esta relação, podendo-se aventar que apesar da elevada cobertura do serviço de coleta, o destino destes resíduos sólidos ainda é feito de forma inadequada em alguns locais. De fato, durante a realização do trabalho de campo deste estudo observou-se, sobretudo, nas áreas mais pobres da cidade que o lixo encontrava-se acumulado em ruas e terrenos baldios, onde muitas vezes cães vadios e outros animais domésticos (cavalos, porcos, bodes, galinhas) se alimentavam, tornando o ambiente favorável ao ciclo evolutivo dos flebotomíneos. Também se pode hipotetizar que a associação negativa encontrada com a presença destes animais no peridomicílio e/ou vizinhança, esteja relacionada à

abundância destas fontes alimentares para o vetor, reduzindo as oportunidades de contato com o homem.

A associação negativa com a informação referida pelos entrevistados de ocorrência de casos humanos de LV na sua residência ou na vizinhança pode ser considerada um achado inusitado, pois se esperava que em torno de um caso clinicamente manifesto, o maior risco de outras infecções se processarem. Talvez esta discrepância possa estar relacionada com a adoção de medidas de controle mais incisivas (educativas e intervenções diretas sobre o vetor e reservatório) que são desencadeadas após o registro de cada caso confirmado da doença¹³. Entretanto, outros fatores devem estar envolvidos o que aponta para a necessidade de investigações com desenhos mais apropriados para responder a esta questão.

Por fim na análise hierarquizada, verifica-se que tanto no Modelo A (Bloco 1) quanto no Modelo B (Bloco 1 e 2) as condições socioeconômicas exercem efeitos diretos sobre a infecção, em virtude das mudanças mínimas nas suas respectivas prevalências. Enquanto que no Modelo C (Bloco 1, 2 e 3) encontrou-se redução de 4% na prevalência de infecção ao se proceder ao ajuste pelo bloco epidemiológico, indicando que existe efeito mediado, sendo o histórico de LV humana na residência e/ou vizinhança os fatores proximais mais fortemente associado a infecção, em comparação com outras variáveis inicialmente testadas.

Como na maioria dos inquéritos soropidemiológicos este estudo também apresenta algumas limitações, em especial, no que se refere à sensibilidade e especificidade das técnicas sorológicas para as leishmanioses, que produzem reações cruzadas com outros tripanosomatídeos^{67 68 69 70}. Por se tratar de um estudo epidemiológico considerou-se que o uso de três técnicas sorológicas, ao aumentar a sensibilidade de detecção das possíveis infecções ocorridas em Jequié, permitiu melhor atender aos objetivos desta investigação.

A soroprevalência encontrada em Jequié evidenciou o processo antigo, persistente, contínuo e de expansão espacial da circulação da *Leishmania L. infantum*, que não parece estar sendo impactado pelas ações de controle empregadas, desde 1991 pelo programa de controle da LV no município²⁰, em acordo com diretrizes e procedimentos emanados do nível nacional do sistema de saúde¹³, que por sua vez, são elaborados e aprimorados considerando os conhecimentos técnico-científico vigentes. Tal situação

torna muito evidente a necessidade de pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novas tecnologias de controle capazes de imprimir maior efetividade a estas intervenções.

Agradecimentos:

À CAPES pelo auxílio financeiro mediante concessão de Bolsa de Doutorado; Laboratório de Monitoramento de Doenças pelo Sistema de Informação Geográfica da UFBA na elaboração dos mapas; Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, em especial, à Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVEP) pelo apoio, ao Laboratório Central de Saúde Pública Professor Gonçalo Moniz (LACEN/Bahia) que procedeu aos testes diagnósticos; ao Centro Estadual de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva (CERDEPS/PIEJ) unidade de saúde de referência para avaliação e acompanhamento dos indivíduos soropositivos; à 13ª Diretoria Regional de Saúde de Jequié e Secretaria Municipal de Saúde de Jequié pelo apoio operacional ao desenvolvimento do estudo; à equipe de campo que contribuiu para execução do inquérito. Agradecimento especial à todos os indivíduos que aceitaram participar desta pesquisa.

Conflito de Interesse: Não foi identificado conflito de interesses, entre os pesquisadores e nem entre as instituições envolvidas na pesquisa.

Referências (*PLOS Neglected Tropical Diseases*)

1. WHO. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Press release: Elimination of kala-azar from endemic countries in the south-east Asia region. Health Ministers' sign memorandum of understanding. 2005.
2. WHO. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010. *Who Tech. Rep. Ser.* 2010;(949).
3. WHO. World Health Organization/TDR. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Diagnostics Evaluation Series nº 4. The Use of Visceral Leishmaniasis Rapid Diagnostic Tests Performance. 2011. Disponível: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/vl-rdt-evaluation.pdf>. Acessado em 10 julho de 2012.
4. World Bank. World Development Indicators database. Gross domestic product (2011). Disponível: <http://databank.worldbank.org/databank/download/GDP.pdf>. Acessado em 12 de abril de 2013.
5. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, et al. (2011) Sucessos e fracassos no controle das doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. *The Lancet*; 47–60.
6. Deane LM, Deane MP (1954). Encontro de leishmanias nas vísceras e na pele de uma raposa em zona endêmica de calazar, nos arredores de Sobral, Ceará. *O Hosp* 45(4): 419–21.
7. Deane LM, Deane MP (1955) Leishmaniose visceral urbana (no cão e no homem) em Sobral, Ceará. *Hospital* 47: 75–87.
8. Sherlock , Miranda J, Sadigursky M, Grimaldi JG (1984) Natural infection of the opossum *Didelphis albiventris* (Marsupialia, Didelphidae) with *Leishmania donovani* in Brazil. *Mem Inst O Cruz.* 79: 511.
9. Sherlock IA. Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil (1996). *Mem Inst O Cruz* 91(6): 671–83.
10. Costa CHN, Pereira HF, Araújo MV (1990). Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. *Rev. Saúde Públ* 24(5): 361–72.
11. Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Sousa-Gomes ML de, Sena JM de, Luna EA (2008) Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad. Saúde Pública* 24(12): 2941–7.
12. Werneck GL (2008) Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. *Cad. Saúde Pública* 24(12): 2937–2940.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília/DF, 2006, 120p.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011. Disponível: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/lv_casos_05_09_11.pdf. Acessado 29 de abril de 2013.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coeficiente de incidência de Leishmaniose Visceral, por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011. Disponível: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_incidencia_de_lv_entre_1990_e_2011.pdf. Acessado 29 de abril de 2013.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Letalidade de Leishmaniose Visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2011. Disponível: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_letalidade_por_lv_entre_1990_e_2011.pdf. Acessado 29 de abril de 2013.
17. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010: Características da população. Disponível: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>. Acessado 29 de setembro de 2012.
18. Prata AR (1955) Esquistossomose Mansonii – Doença de Chagas – Megaesôfago – Calazar na Bahia. Arq. Bras. Med. Nav 16(56): 4029–34.
19. Sherlock IA, Santos AC (1964) Leishmaniose visceral na zona de Jequié estado da Bahia. Rev Bras Malariol Trop 16: 441–8.
20. Paranhos-Silva M, Freitas LAR, Santos WC, Grimaldi-Jr G, Pontes-de-Carvalho LC, Oliveira-dos-Santos AJ (1996) A cross-sectional serodiagnostic survey of canine leishmaniasis due to *Leishmania chagasi*. Am. J. Trop. Med. Hyg 55(1): 39-44.
21. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Centro Estadual de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva. Ocorrência de casos de leishmaniose visceral humana no município de Jequié (1991 a 2001). 2002.
22. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Diretoria de Informação e Comunicação em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Casos Confirmados de Leishmaniose Visceral em Jequié, Bahia (1997 a 2012). 2012.

23. OPS. Organização Panamericana de Saúde. Consulta de expertos OPS/OMS sobre leishmaniasis visceral en las Américas Informe Final de la Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas. Rio de Janeiro; 2006 p. 152p.
24. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Relatório, 1999. Salvador: 1999.
25. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. 13ª Diretoria Regional de Saúde de Jequié. Programa de Controle de Endemias. Programa de Controle da Leishmaniose Visceral. Avaliação epidemiológica da leishmaniose visceral (2004 a 2008). 2009.
26. Bahia. Superintendência de Estudos Econômicos e Sociais da Bahia . Sistema de Dados Estatísticos. Consulta de Banco de Dados. Disponível:
http://www.sei.ba.gov.br/side/frame_tabela.wsp?tmp.volta=sg53&tmp.tabela=t81. Acesso em 24 fevereiro de 2013.
27. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Resultados do Censo 2010. IBGE. 2010. Disponível em:
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/tabelas_pdf/total_populacao_bahia.pdf>.
28. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Malha de setor censitário urbano digital do Brasil. 2007
29. Santos M (1956) A cidade de Jequié e sua região. Rev. Bras. Geogr 18(1): 71–112.
30. Marcelo VLS. A reestruturação urbano-regional de Jequié-Bahia. Dissertação (Mestrado) Pós-Graduação em Geografia. Instituto de Geociências da Universidade Federal da Bahia. 2002. 140f.
31. WHO/TDR. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Handbook: Good Laboratory Practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development. 2nd ed. Geneva: WHO, 2009. Disponível:
32. Shaw JJ, Voller A (1964). The detection of circulating antibody to kala-azar by means of immunofluorescent techniques. Trans R Soc Trop Med Hyg 58: 349–52.
33. Duxbury RE, Sadun EH (1964) Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 13: 525-529.
34. Lainson R, Bray RS (1966). Studies on the immunology and serology of leishmaniasis II. Cross-immunity experiments among different forms of American cutaneous leishmaniasis in monkeys. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg 60(4): 526–32.

35. Ho M, Leeuwenburg J, Mbugua G, Wamachi A, Voller A (1983) An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for field diagnosis of visceral leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 32(5): 943-946.
36. Burns JM, Schreffler WG, Benson DR, Ghalib HW, Badaro R, et al. (1993) Molecular characterization of a Kinesin-related antigen of *Leishmania chagasi* that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. *Proc Nat Acad Sci USA* 90: 775-779.
37. Genser B, Strina A, dos Santos LA, Teles CA, Prado MS, et al. (2008) Impact of a city-wide sanitation intervention in a large urban centre on social, environmental and behavioural determinants of childhood diarrhoea: analysis of two cohort studies. *Int. J. Epidemiol* 37(4): 831–840.
38. Bailey TC, Gatrell AC (1995). Interactive spatial data analysis [Internet]. Longman Scientific & Technical Essex; Disponível em: <http://www.personal.psu.edu/faculty/f/k/fkw/rsoc597/Introduction.pdf> Acessado: xx
39. Silverman BW (1986). Density estimation for statistics and data analysis. Chapman & Hall/CRC. Disponível em: http://www.foxgo.net/uploads/2/1/3/8/2138775/foxgodensityestimation_for_statistics_and_data.pdf. Acessado em 8 de dezembro de 2012
40. Alexander B, Young DG (1992). Dispersal of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in a colombian focus of *leishmania (Viannia) brasiliensis*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 87(3): 397–403.
41. Morrison AC, Ferro C, Morales A, Tesh RB, Wilson ML (1993). Dispersal of the sand fly *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) at an endemic focus of visceral leishmaniasis in Colombia. *J. Med. Entomol* 30(2): 427–35.
42. Badaró R, Jones TC, Lorenco R, Cerf BJ, Sampaio, et al (1986). A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J. Infect. Dis* 154(4): 639–649.
43. Silva LA, Romero HD, Nascentes GAN, Costa RT, Rodrigues V, Prata A (2011). Antileishmania immunological tests for asymptomatic subjects living in a visceral leishmaniasis-endemic area in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 84(2): 261–266.
44. Moreno J, Alvar J (2002) Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. *Trends Parasitol* 18(9): 399–405.
45. Barão SC, Camargo-Neves VLF, Resende MR, da Silva LJ (2007). Human asymptomatic infection in visceral leishmaniasis: a seroprevalence study in an urban area of low endemicity. Preliminary results. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 77(6): 1051–3.

46. Werneck GL, Rodrigues Jr L, Santos MV, Araújo IB, Moura LS, et al (2002). The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Trop* 83(1): 13–8.
47. Crescente JAB, Silveira FT, Lainson R, Gomes CM, Laurenti MD, et al (2009). A cross-sectional study on the clinical and immunological spectrum of human *Leishmania (L.) infantum chagasi* infection in the Brazilian Amazon region. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg* 103(12): 1250–6.
48. Caldas AJ, Silva DR, Pereira CC, Nunes PMS, Silva BP, et al (2001). Infecção por *Leishmania (Leishmania) chagasi* em crianças de uma área endêmica de leishmaniose visceral americana na ilha de São Luis-MA, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 34(5): 445–451.
49. Nascimento M, Souza EC, Silva LM, Leal PC, Cantanhede KL, Bezerra GFB, et al (2005). Prevalência de infecção por *Leishmania chagasi* utilizando os métodos de ELISA (rK39 e CRUDE) e intradermoreação de Montenegro em área endêmica do Maranhão, Brasil. *Cad Saude Publica* 21: 1801–7.
50. Souza VMM, Julião FS, Neves RCS, Magalhães PB, Bisinotto TV, Lima AS, et al (2008). Ensaio comunitário para avaliação da efetividade de estratégias de prevenção e controle da leishmaniose visceral humana no Município de Feira de Santana, Estado da Bahia, Brasil. *Epidemiol. E Serv. Saúde* 17(2):97–106.
51. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Centro Estadual de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva. Gerência Técnica de Entomologia e Pesquisa Operacional. Atividades de Controle Vetorial. Relatório (2001 a 2009). 2010.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. Diretoria Regional da Bahia. Relatório Anual da Campanha contra as Leishmanioses. 1985.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação Regional de Saúde. Serviço de Operação. Programa de Controle da Leishmaniose Visceral. Atividades realizadas no inquérito canino, borrifação, inquérito entomológico no município de Jequié (1990 a 2000). 2001.
54. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. 13ª Diretoria Regional de Saúde de Jequié. Atividades de Controle de Reservatório. Relatório (2004 a 2012). 2013.
55. Costa CHN, Vieira JBF (2001) Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 34(2): 223–228.
56. Costa CHN (2008) Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. *Cad. Saúde Pública* 24(12): 2959–2963.

57. Teixeira MG, Barreto ML, Costa MCN, Ferreira LDA, Vasconcelos PFC, et al. (2002). Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. *Trop. Med. Int. Health*: 7(9):757–762.
58. Oliveira-Ferreira J, Lacerda MVG, Brasil P, Ladislau JLB, Tauil PL, et al. (2010) Malaria in Brazil: an overview. *Malaria Journal* 9:1-15
59. Tauil PL (2006) Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 39(3):275-277.
60. Oliveira-dos-Santos AJ, Nascimento EG, Silva MP, Carvalho LCP (1993) Brief Report. Report on a visceral and cutaneous leishmaniasis focus in the town of Jequié, State of Bahia, Brazil. *Rev Inst Med Trop* 35(6): 583-584.
61. Marzochi MCA, Marzochi KBF, Carvalho RW (1994) Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro. *Parasitol. Today* 10(1): 37–40.
62. Jerônimo SMB, Duggal P, Ettinger NA, Nascimento ET, Monteiro GR, et al. (2007) Genetic predisposition to self-curing infection with protozoan *Leishmania chagasi*: a genomewide scan. *J Infect Dis* 196: 1261-1269.
63. Moreno EC, Gonçalves AV, Chaves AV, Melo MN, Lambertucci JR, et al. (2009) Inaccuracy of enzyme-linked immunosorbent assay using soluble and recombinant antigens to detect asymptomatic infection by *Leishmania infantum*. *PLoS Negl. Trop. Dis* 3(10): e536.
64. Vidal LM, Barbosa AS, Ribeiro RMC, Silva LWS da, Vilela ABA, et al. (2012) Considerações sobre esquistossomose mansônica no município de Jequié, Bahia. *Rev. Patol. Trop.* 40(4): 367-382. Disponível: <https://www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp/article/view/16751>
65. Moura GS, Santos AM, Aquino DMC, Silva AAM, Caldas AJM (2012) Factors associated with asymptomatic infection in family members and neighbors of patients with visceral leishmaniasis. *Cad. Saúde Pública* 28(12): 2306-2314.
66. Ponte CB, Souza NC, Cavalcante MN, Barral AMP, Aquino DMC, et al. (2011). Risk factors for *Leishmania chagasi* infection in an endemic area in Raposa, State of Maranhão, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44(6): 712-721.
67. Badaró R, Reed SG, Carvalho EM (1983) Immunofluorescent antibody test in american visceral leishmaniasis sensitivity and specificity of different morphological forms of two *Leishmania* species. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 32(3): 480-484.
68. Vexenat AC, Santana JM, Teixeira AR (1996) Cross-reactivity of antibodies in human infections by the kinetoplastid protozoa *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania chagasi* and *Leishmania (viannia) braziliensis*. *Rev. Inst. Med. Trop.* 38(3): 177–185.

69. Sundar S, Pai K, Sahu M, Kumar V, Murray HW (2002) Immunochromatographic strip-test detection of anti-K39 antibody in Indian visceral leishmaniasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol* 96(1): 19-23.
70. Assis TSM, Braga ASC, Pedras MJ, Barral AMP, Siqueira IC, et al (2008). Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. *Epidemiol. E Serv. Saúde* 17(2): 107-116.

TABELAS

Tabela 1: Características dos indivíduos infectados por *Leishmania Leishmania infantum* de acordo com as variáveis socioeconômicas, ambientais e epidemiológicas em Jequié/Bahia, Brasil em 2012

Variáveis	Infecção por <i>Leishmania L. chagasi</i>					
	N 208	%	Bivariada		Multivariada	
			RP IC (95%)	p valor ¹	RP IC (95%)	p valor ²
Bloco 1: Socioeconômico						
Escolaridade						
≥ 2º Grau	72	34,62	1,00			
≤ 1º Grau	104	50,00	1,17 (0,85 - 1,59)	0,320	1,11 (0,79 - 1,55)	0,541
Não Alfabetizado	32	15,38	1,80 (1,16- 2,79)	0,008	1,65 (1,00 - 2,71)	0,049
Renda						
≥ 3 Salários Mínimos	35	16,83	1,00			
1 a 2 Salários Mínimos	153	73,56	1,07 (0,73 - 1,58)	0,705	-	-
≤ 1 Salário Mínimo	20	9,62	1,03 (0,58 - 1,84)	0,900	-	-
Número de Moradores no Domicílio						
≤ 4 pessoas	162	77,88	1,00			
≥ 5 pessoas	46	22,12	1,02 (0,73 - 1,43)	0,882	-	-
Bloco 2: Ambiental						
Domicílios Particulares com Abastecimento de Água						
≥ 99%	113	54,33	1,00	-		
< 99%	95	45,67	0,84 (0,56 - 1,24)	0,391	-	-
Domicílios Particulares com Energia Elétrica						
≥ 99	89	42,79	1,00	-	1,00	-
< 99%	119	57,21	1,35 (0,91 - 2,01)	0,129	1,50 (1,02 - 2,22)	0,039
Domicílios Particulares com Coleta de Lixo						
≥ 99%	117	56,25	1,00	-	1,00	-
< 99%	91	43,75	0,75 (0,50 - 1,11)	0,161	0,70 (0,47 - 1,03)	0,075
Domicílios Particulares com Saneamento Básico						
≥ 95%	104	50,00	1,00	-		
< 95%	104	50,00	1,00 (0,67 - 1,49)	0,985	-	-
Domicílios Particulares com Rendimento Nominal ≤ 1 Salário Mínimo						
≥ 316 reais	105	50,48	1,00	-		
< 316 reais	103	49,52	0,98 (0,66 - 1,47)	0,948	-	-
Bloco 3: Epidemiológico						
Calazar Humano na Residência e/ou Vizinhança						
Não	195	93,75	1,00	-	1,00	-
Sim	13	6,25	0,50 (0,28-0,88)	0,017	0,50 (0,28 - 0,89)	0,02
Calazar Canino na Residência e/ou Vizinhança						
Não	151	72,60	1,00	-		
Sim	57	27,40	0,84 (0,62-1,15)	0,293	-	-
Houve Borrifação de Inseticida na Residência						
Não	151	72,60	1,00	-		
Sim	57	27,40	0,82 (0,60- 1,11)	0,211	-	-

Tabela 1: Características dos indivíduos infectados por *Leishmania Leishmania infantum* de acordo com as variáveis socioeconômicas, ambientais e epidemiológicas em Jequié/Bahia, Brasil em 2012 (continuação)

Variáveis	Infecção por <i>Leishmania L. chagasi</i>					
	N 208	%	Bivariada		Multivariada	
			RP IC (95%)	p valor ¹	RP IC (95%)	p valor ²
Presença de Cães na Residência e/ou Vizinhança						
Não	27	13,00	1,00	-		
Sim	181	87,0	0,86 (0,57-1,29)	0,475	-	-
Presença de Outros Animais na Residência e/ou Vizinhança						
Não	142	68,27	1,00	-		
Sim (cavalo, jumento, boi, bo de, carneiro, porco ou galinha)	66	31,73	0,79 (0,59-1,06)	0,130	-	-
Presença de Sariguê na Residência e/ou Vizinhança						
Não	132	63,46	1,00	-		
Sim	76	36,54	1,01 (0,76-1,34)	0,923	-	-
Residir em Áreas de Mata e Distância						
Não	116	55,77	1,00			
Sim (distância > 200m)	48	23,08	0,96 (0,68 - 1,36)	0,838	-	-
Sim (distância ≤ 200m)	44	21,15	1,01 (0,71 - 1,45)	0,917	-	-
Natural de Jequié						
Não	72	34,62	1,00	-	1,00	-
Sim	136	65,38	1,26 (0,94 - 1,69)	0,108	1,29 (0,95 - 1,74)	0,096
Potenciais Fatores de Confusão						
Sexo						
Feminino	129	62,02	1,00			
Masculino	79	37,98	1,31 (0,98- 1,74)			
Idade						
≤ 15 anos	10	4,81	1,00			
16 a 30 anos	38	18,27	0,64 (0,31 - 1,30)			
31 a 45 anos	45	21,63	0,69 (0,34 - 1,39)			
46 a 60 anos	55	26,44	0,8 (0,40- 1,60)			
≥ 61 anos	60	28,55	0,9 (0,45 - 1,79)			
N = Número de indivíduos						
RP = Razão de Prevalência						
IC = Intervalo de Confiança 95%						
p-valor ¹ < 0,20						
p-valor ² < 0,10						

Tabela 2: Análise Hierarquizada dos fatores individuais e contextuais, incluindo as variáveis socioeconômicas, ambientais e epidemiológicas, para infecção por *Leishmania Leishmania infantum* em Jequié/Bahia, Brasil

Componentes e Fatores	Infecção por <i>Leishmania L. chagasi</i>					
	Modelo A (Bloco 1)		Hierarquizada ¹		Modelo C (Bloco 1, 2 e 3)	
	RP IC (95%)	LR	RP IC (95%)	LR	RP IC (95%)	LR
Bloco 1: Socioeconômico						
Escolaridade						
≤ 1º Grau	1,11 1,56 (0,79-1,56)	0	1,10 (0,78 - 1,54)	0,000	1,07 (0,76 - 1,50)	0,001
Não Alfabetizado	1,65 (1,00-2,72)		1,64 (0,99 - 2,71)		1,60 (0,97 - 2,64)	
Bloco 2: Ambiental						
Domicílios Particulares com Energia Elétrica						
< 99%			1,47 (1,00 - 2,16)		1,46 (1,00-2,12)	
Domicílios Particulares com Coleta de Lixo						
< 99%			0,69 (0,47 - 0,91)		0,69 (0,47-1,01)	
Bloco 3: Epidemiológico						
Calazar Humano na Residência e/ou Vizinhança						
Sim					0,50 (0,28- 0,88)	
Nasceu em Jequié						
Sim					1,30 (0,96 - 1,76)	

¹ Ajuste por sexo e idade

RP = Razão de Prevalência

IC = Intervalo de Confiança 95%

LR = Likelihood-ratio

FIGURAS

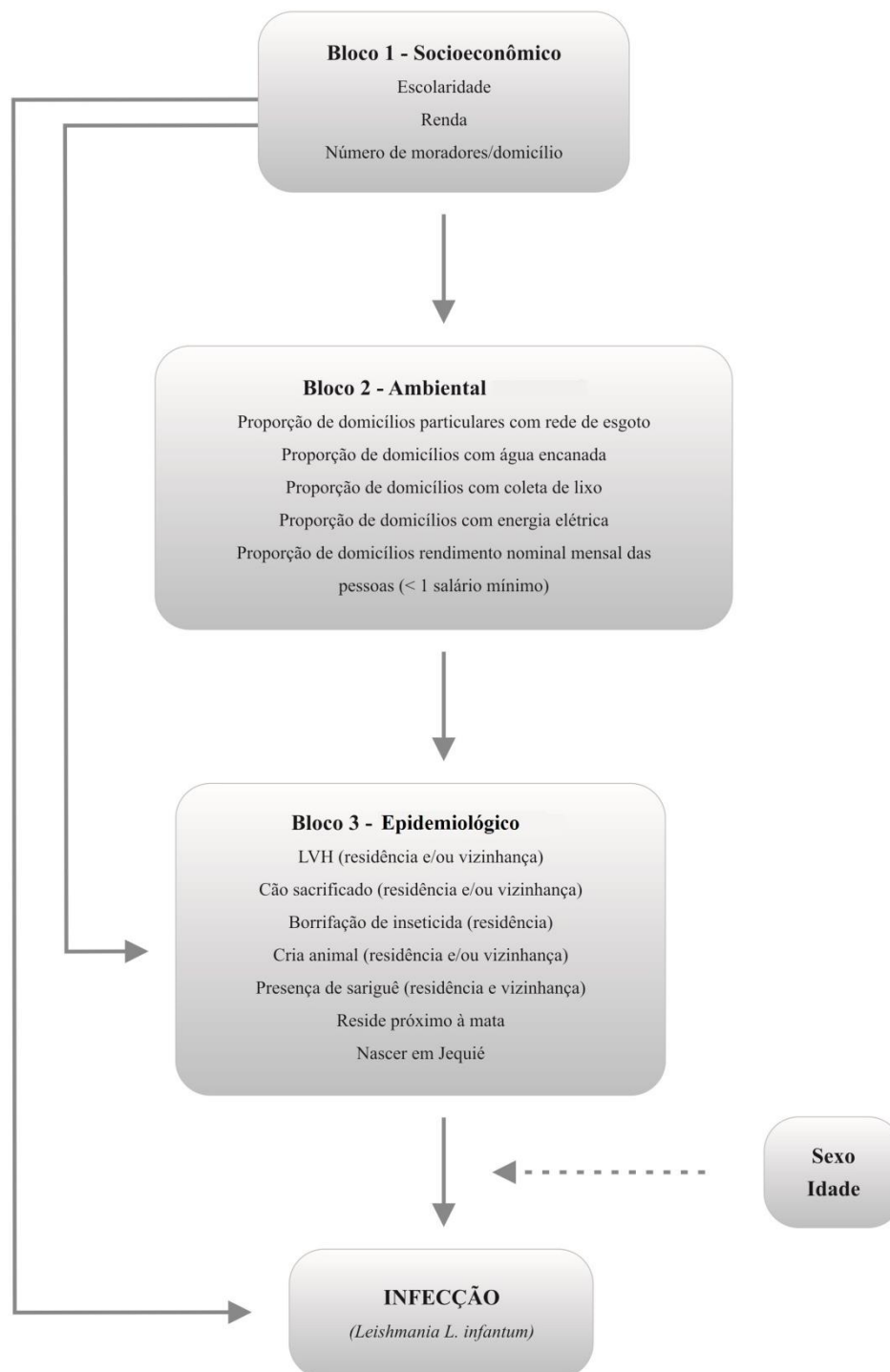
Figura 1: Modelo Conceitual Hierárquico

Figura 2: Prevalência de infecção por *Leishmania L. infantum* por faixa-etária em Jequié, Bahia, Brasil (2012)

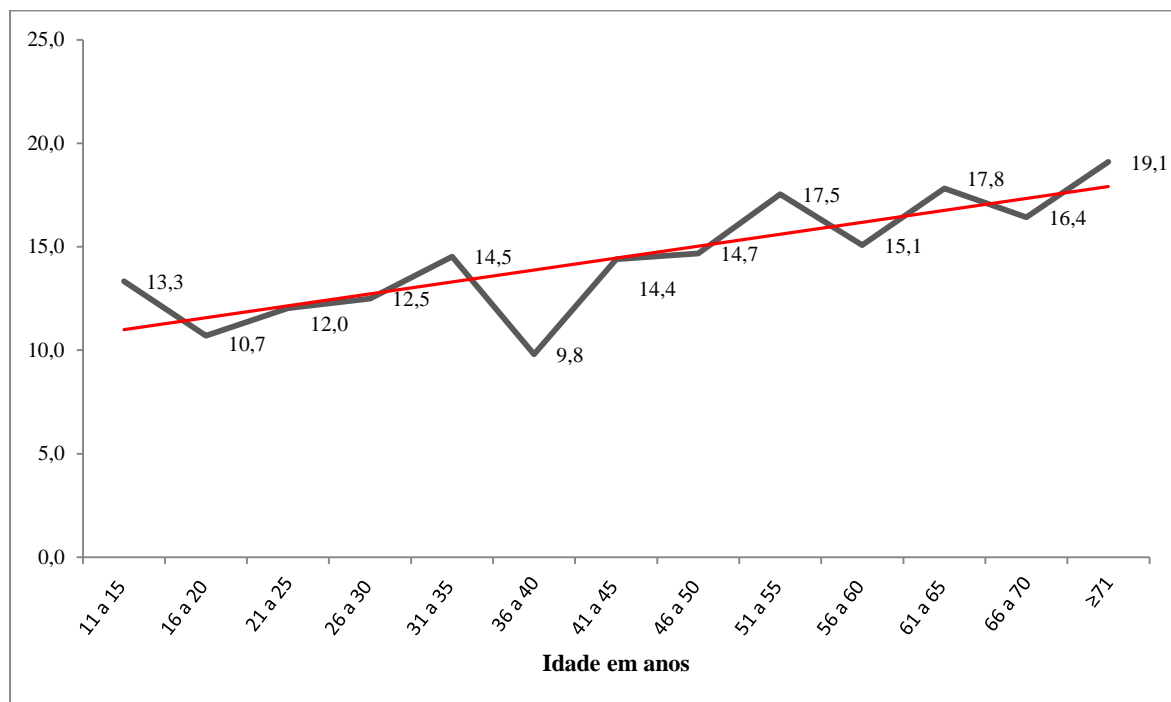


Figura 3: Área de Estudo – Cidade de Jequié, Bahia, Brasil

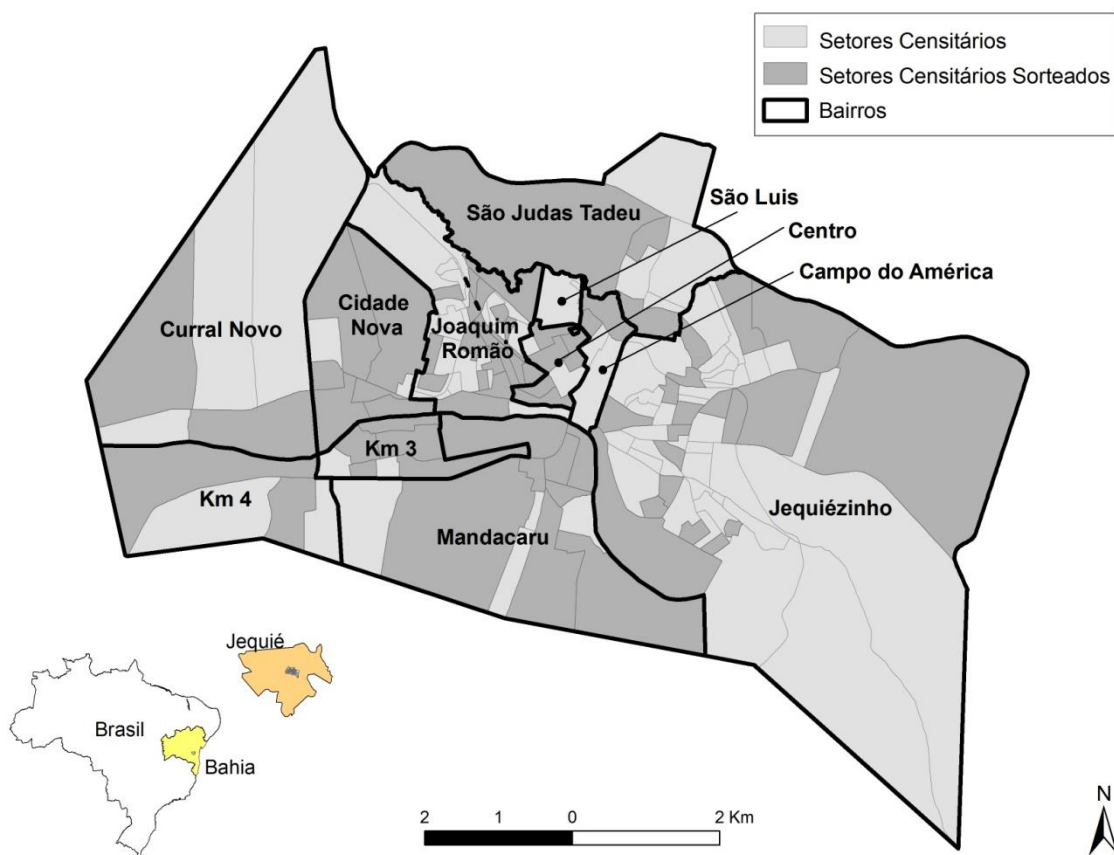
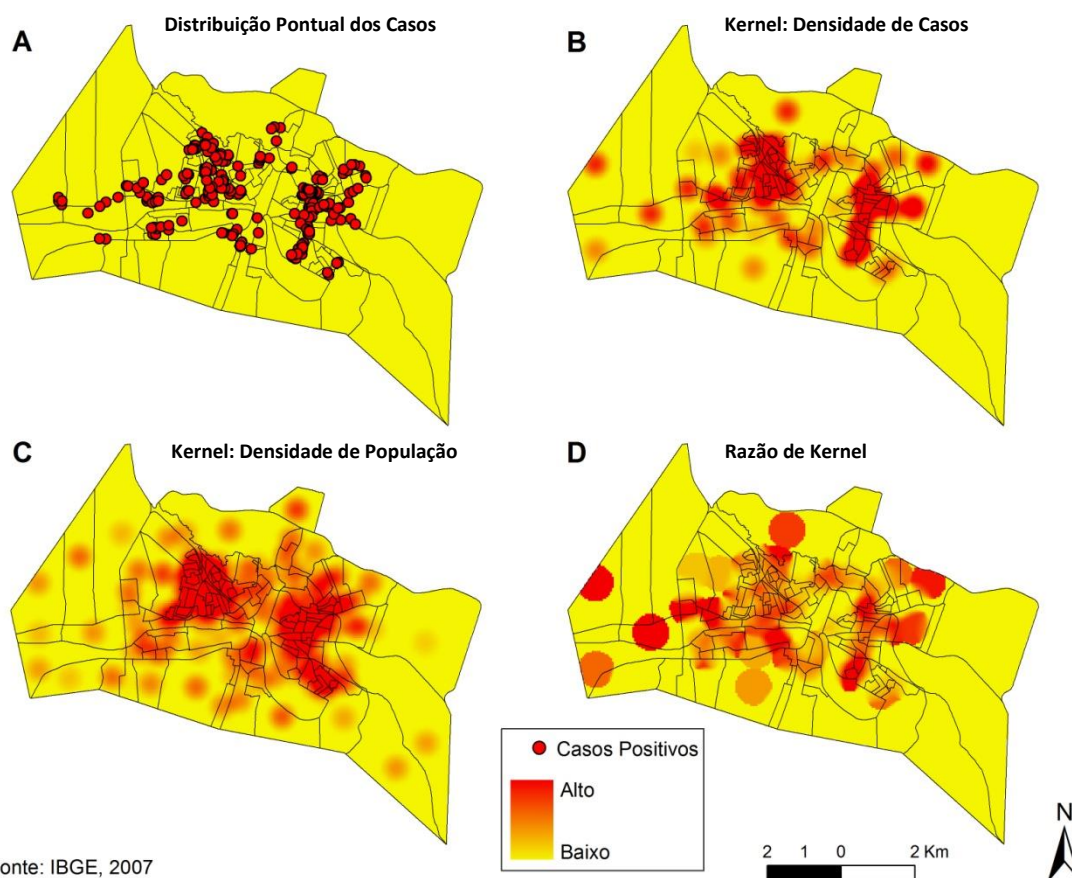


Figura 4: Distribuição espacial dos indivíduos infectados por *Leishmania L. infantum* e análise de densidade de Kernel, em Jequié, Bahia, Brasil.



Fonte: IBGE, 2007

CONCLUSÕES

Os resultados desta Tese permitiram concluir que a Leishmaniose Visceral em Jequié adquiriu uma dinâmica de transmissão com características bastante diferentes do padrão focal que esta protozoose exibia quando seu agente circulava nos "focos naturais", passando a apresentar um padrão quase que ubíquo naquele espaço urbano, não se restringindo a focos delimitados.

Esta constatação revela que o vetor tem grande plasticidade para se adaptar à novos ambientes, mesmo quando estes são bastantes distintos do seu habitat natural, como os das cidades modernas. Nestes espaços populosos a abundância de fontes/reservatórios do agente, que depende deste vetor para completar seu ciclo evolutivo, ao que parece, amplificou sua capacidade vetorial resultando no aumento da produção de infecções e, conseqüentemente, elevando a incidência da doença.

Nestes contextos urbanos, onde a reprodução desta cadeia é garantida em amplas extensões territoriais, as dificuldades de promover intervenções capazes de reduzir a força de transmissão do agente infeccioso têm sido constantes, na medida em que as ações e tecnologias disponíveis foram desenvolvidas em um período onde este cenário ainda não estava de todo evidenciado, e não foram incorporados novos instrumentos de prevenção e terapêuticos.

Esta panorama tem sido desafiador e, mesmo com a inclusão do Calazar nas agendas de prioridades de Governos e Organismos nacionais e internacionais, responsáveis pelo seu controle, ainda não se vislumbra a possibilidade de contenção da expansão desta doença para novos espaços ou redução de ocorrência nas áreas de transmissão recente ou antiga, onde se observa a sua persistência.

Este é um dos problemas de saúde para as quais o aporte de recursos financeiros substanciais voltados para desenvolvimento de pesquisas é dos mais prementes, porquanto ao longo do século XX foi uma das doenças mais negligenciadas no campo da investigação científica e tecnológica. Não por acaso, seu tratamento se mantém como um dos mais cruentos da contemporaneidade, no que tange às doenças transmissíveis que, de modo geral, neste quesito apresentaram grandes avanços, que estão em contínuo incremento nos anos 2000.

O fato de historicamente a LV ser mais prevalente nas populações que vivem em situação de extrema pobreza, onde a doença se expressa em maior frequência e gravidade em crianças, de todo contribuiu para este quadro de extraordinária negligência. Sem dúvida que sua associação com a AIDS e o aparecimento do ciclo antroponótico artificial determinado pelo compartilhamento de seringas, trouxe maior visibilidade para a sociedade deste problema de saúde, especialmente, por estar atingindo grupos que não fazem parte das populações que vivem abaixo da linha de pobreza. Este novo contexto possibilitou o despertar da sociedade para um problema que se encontrava oculto.

Esta nova conjuntura pode vir a sensibilizar as indústrias farmacêuticas para a sintetização de novas moléculas voltadas ao tratamento da LV de modo a reduzir o sofrimento dos indivíduos acometidos pela doença. Ademais, considera-se fundamental os investimentos direcionados ao desenvolvimento de vacinas e outras tecnologias voltadas à prevenção das infecções causadas pelos agentes das leishmanioses.

ANEXOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

PROJETO DE TESE

**Identificação de fatores de risco para ocorrência de leishmaniose visceral em
área urbana com transmissão antiga da *Leishmania Leishmania chagasi***

Doutoranda: Deborah Daniela M. T. Carneiro

Orientador: Prof^ª Dr^ª Maria da Glória Lima Cruz Teixeira

Co-Orientador: Prof^ª Dr^ª Maria Emília Bavia

Salvador/Bahia

Setembro/2011

Sumário

1. Introdução.....	3
2. Revisão de Literatura.....	7
3. Marco Teórico.....	12
3.1 Principais fatores que modulam a transmissão da LV.....	16
3.2 Modelo Teórico.....	17
4. Justificativa.....	17
5. Problema.....	18
6. Pergunta de Investigação.....	18
7. Objetivos.....	19
7.1. Geral.....	19
7.2. Específicos.....	19
8. Metodologia.....	19
8.1 Componente I	21
8.2 Componente II.....	25
8.3 Aspectos Éticos.....	29
8.4 Estratégia de Composição da Tese.....	30
9. Cronograma de Atividades.....	30
10. Referências Bibliográficas.....	32
11. Anexos.....	43
Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (ISC/UFBA).....	43
Anexo 2: Carta de Explicação.....	46
Anexo 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	48
Anexo 4: Consentimento para Utilização de Dados Secundários.....	49
Anexo 5: Questionário.....	51
Anexo 6: Folder.....	53

1. Introdução

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença infecto-parasitária, sistêmica, de curso crônico, que pode evoluir para o óbito em 90% dos casos quando não tratada oportunamente (Brasil, 2009). Considerada uma doença tropical negligenciada e reemergente no cenário epidemiológico mundial, a LV foi selecionada pela World Health Organization (WHO) como uma das prioridades de investigação (WHO, 2009). A WHO estima que anualmente ocorram 500.000 novos casos e 59.000 óbitos por LV em vários países da Europa, Ásia, Oriente Médio, África e Américas (WHO, 2005). Vale salientar, que estes dados tendem a ser subestimados, uma vez que apenas 32 dos 88 países endêmicos notificam compulsoriamente os casos desta parasitose (Desjeux, 2004; Bern et al., 2008; Reithinger, 2008; WHO, 2010). Esta protozoose está intrinsecamente associada aos bolsões de pobreza, a precariedade das condições de vida e às iniquidades em saúde, características presentes em países pobres e em desenvolvimento (TDR/WHO, 2008).

Nas Américas, as maiores incidências desta doença ocorrem no Brasil, onde mais de 70% de seu território apresenta transmissão autóctone. Os Estados do Nordeste contribuem de forma expressiva nas estatísticas nacionais, principalmente a Bahia, Maranhão, Ceará e Piauí (Brasil, 2009; SINAN/SVS/MS, 2009). Primariamente, a doença estava restrita ao ambiente silvestre e algumas localidades rurais do semi-árido nordestino, entretanto, desde a década de 1950, observou-se uma mudança neste padrão epidemiológico em decorrência de fatores de ordem ambiental, biológica, demográfica, socioeconômica e antrópica, que favoreceram a dispersão da LV para áreas periurbanas e regiões geograficamente indenes.

A partir de 1970, o fenômeno da urbanização se intensificou nas periferias de cidades de médio e grande porte, e, sobretudo nos últimos 30 anos, a transmissão da doença tem sido descrita em áreas urbanas, transpondo o paradigma de doença tipicamente rural, com registro de surtos epidêmicos em importantes cidades como Teresina (PI), Natal (RN), Fortaleza (CE), Camaçari e Feira de Santana (BA), Aracaju (SE), São Luiz (MA), Araçatuba (SP), Belo Horizonte (MG), Três Lagoas e Campo Grande (MS), Palmas (TO). Uma vez que vetores e reservatórios não reconhecem os limites geográficos virtuais, que definem os espaços referentes a localidades e municípios circunvizinhos, a expectativa é de que a LV não tardará a se expandir para outras cidades brasileiras tendo em vista a baixa efetividade das medidas de controle disponíveis (Deane, 1956; Sherlock, 1964; Alencar, 1983; Costa et al., 1990; Bevilacqua et al., 2001; Brasil, 2006; Maia-Elkhoury et al., 2008; Werneck, 2008).

Nas áreas cuja circulação da *Leishmania L. chagasi* ocorre há mais de 50 anos que, em geral, possuem ambiente fisiográfico característico (boqueirões, pés de serra), são mantidos níveis endemo-epidêmicos da doença em cães e humanos, picos epidêmicos em ciclos decenais (a cada dez anos), maior incidência em menores de 10 anos (Silva et al., 2001; Badaró et al., 1986; Sherlock, 1996; Maia-Elkhoury, 2005; Brasil, 2006). Enquanto que, em áreas de transmissão recente, a doença encontra-se em franca expansão geográfica, com caráter epidêmico em cães e humanos, elevada capacidade de produzir novos focos de transmissão, aumento na proporção da co-infecção *Leishmania/HIV* (entre 20 a 49 anos). Assim, tem-se constatado aumento de casos de LV em adultos jovens (Camargo-Neves et al., 2001; Di Lorenzo & Proiete, 2002; Maia-Elkhoury, 2005; Werneck, 2008).

Segundo dados oficiais, no período de 1990 a 2008 foram confirmados 57.210 casos de LV no país, com média de 3.801 casos/ano e coeficiente de incidência médio de 1,9 casos/100.000habitantes/ano. No que se refere à letalidade, houve um incremento de 61,8%, passando de 3,4% em 1994 para 5,5% em 2008, e nos últimos quatro anos, a letalidade média alcançou 6,3% (Brasil, 2009). A região nordeste ainda ostenta os maiores percentuais de morbidade (73%), com destaque para a Bahia, que ocupa o primeiro lugar entre os estados nordestinos, com 12.446 casos humanos registrados, representando 24% da casuística nacional, correspondendo a incidência média de 5,4 casos/100.000habitantes/ano, e letalidade média também acima da nacional (8,4%) entre 2000 a 2008 (MS, 2009).

Na Bahia a LV inicialmente estava mais circunscrita à região central, particularmente em Irecê, Chapada Diamantina, Jequié e Jacobina, historicamente endêmicas. Não se observava a presença da doença em zonas úmidas das florestas tropicais latifoliadas, tanto no interior do estado quanto nas áreas de mata atlântica no litoral (Sherlock & Santos, 1964; Sherlock & Almeida, 1969; Badaró et al., 1986). Entretanto, nas últimas décadas, a LV expandiu-se rapidamente para áreas do oeste, norte e nordeste, em municípios como Brumado, Feira de Santana e Juazeiro, entre outros, alcançando periferias de cidades e zonas costeiras, como Camaçari, Conde, Salinas da Margarida e Entre Rios, que apresentam características ecológicas bem distintas do classicamente descrito para ocorrência da LV (Cunha et al., 1995; Sherlock, 1997; Franke et al., 2002; Oliveira & Araújo, 2003; Carneiro et al., 2004; SESAB/SUVISA/DIVEP, 1999; Magalhães 2010). O relato recente de casos em Maragogipe, Santo Antônio de Jesus e Itapetinga, sugerem a expansão da endemia para regiões do Recôncavo e Sul da Bahia, consideradas tradicionalmente indenes para LV, entretanto endêmicas para a *Leishmaniose Tegumentar (LT)*. Atualmente a LV encontra-se amplamente

distribuída em 52% (217/417) dos municípios baianos, que segundo critérios de classificação para áreas de risco (média de casos humanos dos últimos três anos), são estratificados em áreas de transmissão intensa (média $\geq 4,4$ casos), moderada (média $\geq 2,4$ e $< 4,4$), esporádica (média $< 2,4$ casos), e áreas sem transmissão (Brasil, 2003; SESAB/SUVISA/DIVEP, 2010).

Por sua vez, vem-se observando um processo de urbanização dessa endemia em várias partes do mundo, o qual tem sido imputado às modificações antropogênicas sobre o meio-ambiente que potencializou o contato do homem e do cão com o ciclo silvestre da *Leishmania L. chagasi*. No entanto, muitas são as lacunas no conhecimento sobre as causas da intensa urbanização da LV que vem ocorrendo no Brasil nos últimos anos, questão esta que continua desafiando a comunidade científica. Estas lacunas dificultam o desenvolvimento de novas tecnologias e estratégias de controle capazes de produzir impacto epidemiológico sobre a ocorrência desta doença e de impedir sua expansão para outras áreas do território nacional, especialmente seus centros urbanos, onde hoje reside mais de 80% da população do país.

As limitações das ações do PCLV, tradicionalmente empregado pelos órgãos governamentais há mais de 60 anos e a necessidade de ferramentas que auxiliem as ações de vigilância e controle da doença, são reconhecidas pelo próprio Ministério da Saúde, o que levou a convocação em 2000 de um Comitê de Especialistas para reavaliar as estratégias de controle empregadas e redirecionar as ações visando a racionalização das medidas de atuação (Costa & Vieira, 2001). Esta reavaliação foi conduzida com base em evidências científicas e de ordem operacional, dentre as quais destacam-se a falta de padronização dos métodos de diagnóstico da infecção humana e canina; divergência entre os estudos que avaliam o impacto da eliminação de cães soropositivos na prevalência da infecção humana; evidências de que outros reservatórios, além dos cães domésticos, podem ser fontes de infecção do vetor, como os canídeos silvestres e os marsupiais; carência de pesquisas sobre o comportamento da *Lutzomyia longipalpis* no ambiente urbano e o impacto das ações de controle dirigidas ao seu combate. Ademais, as dificuldades operacionais das medidas de controle preconizadas impõem alto custo de execução com baixa efetividade tornando-se imprescindível o desenvolvimento de novas tecnologias e estratégias que possam contribuir para o planejamento das intervenções e monitoramento de forma seletiva com base em necessidades reais, de forma eficaz e menos onerosa (Tesh, 1995; Costa & Vieira, 2001; Gontijo & Melo, 2004; Silva et al., 2005; Maia-Elkhoury et al., 2008; Werneck, 2008).

Neste contexto, entende-se que o uso das Geotecnologias (cartografia digital, global position system - GPS, sensoriamento remoto - SR e o sistema de informações geográficas - SIG), complementada pelas técnicas de análises espaciais possa vir a contribuir para uma visão mais ampla da dinâmica da distribuição espaço-temporal da LV, por evidenciar seu processo de dispersão nas áreas urbanas por meio do delineamento dos limites geográficos de sua ocorrência (MS/OPAS, 1983; Bavia et al., 2001; Werneck & Maguire, 2002; Barcellos et al., 2003; Elnaiem et al., 2003; Carvalho & Santos, 2005; Hailu et al., 2005; Sudhakar et al., 2006; Correia et al., 2007; Vazquez-Prokopec et al., 2009; WHO, 2010). Esta ferramentas permitem o estudo interativo entre os dados de morbidade, variáveis (ambientais, demográficas, socioeconômicas e biológicas), e os elementos da cadeia epidemiológica (homem-vetor-reservatório), assim como, delimitação de áreas de risco e verificação de correlação espacial, fornecendo subsídios aos órgãos de saúde para a elaboração de políticas mais eficientes e seletivas, para alocação de recursos financeiros e humanos, medidas de intervenção e controle desta doença (Werneck et al., 2002; Correia et al., 2004; Bavia et al., 2005; Carneiro et al., 2007; Werneck et al., 2008; Cerbino-Neto, et al., 2009; WHO, 2010).

Desse modo, considera-se da maior relevância produzir conhecimentos sobre os fatores que estão favorecendo o desencadeamento e manutenção da transmissão da *Leishmania L. chagasi*, a estrutura dos fenômenos envolvidos neste processo, especialmente os fatores individuais e socioambientais envolvidos na transmissão do agente e desenvolvimento de quadros clínicos, assim como o real papel da população de cães na disseminação da doença nos centros urbanos. Para tal, entende-se ser importante e necessária a realização de estudos que envolvam áreas com transmissão endemo/epidêmica estabelecida e com detecção mais recente de casos autóctones de LV que possam vir a contribuir para indicar estratégias capazes de elevar a efetividade das políticas públicas voltadas para o controle desta doença, considerada extremamente negligenciada no campo da pesquisa científica e terapêutica.

2. Revisão de Literatura

2.1 Fatores de risco para a infecção por *Leishmania L. infantum/chagasi* e a LV

De início predominantemente silvestre e rural, a LV tem-se estabelecido em áreas periurbanas ou urbanas de muitas cidades, onde o agente transmissor tem encontrado condições ambientais propícias para a manutenção do seu ciclo de vida (Deane, 1956; Deane

& Deane, 1962; Sherlock et al., 1984; Lainson & Rangel, 2005; Brasil et al., 2006). Dentre os fatores contribuintes para a urbanização desta endemia, ressaltam-se: mudanças ambientais, ações antrópicas, desflorestamento (que reduziu consideravelmente o espaço ecológico da doença); processo migratório, com introdução de susceptíveis e infectados, de áreas endêmicas para não endêmicas, e vice-versa, por pressões socioeconômicas; pauperização resultante da má distribuição de renda; alterações de susceptibilidade do hospedeiro humano à infecção (desnutrição e imunossupressão) e o aumento da co-infecção *Leishmania*/HIV; intensa mobilidade populacional (humana e canina) com ocupação rápida e desordenada dos espaços, onde as precariedades das condições de vida prevalecem e contribuem para manutenção de antigos focos e surgimento de novos (Prothero, 1977; Costa et al., 1990; Evans et al., 1992; Marzochi & Marzochi, 1994; Arias, 1996; Werneck, 2000; Desjeux, 2001; Caldas et al., 2001; Gontijo & Melo, 2004; Brasil, 2006; Costa, 2008; Maia-Elkhoury et al., 2008; Werneck, 2008). Assim a LV, a exemplo de outras endemias rurais que se urbanizam (Prata, 1992), vem incidindo de forma desigual, atingindo particularmente as populações mais carentes e vulneráveis.

Esta é uma das razões pela qual as leishmanioses estão incluídas ao grupo de doenças extremamente negligenciadas, por ter elevada morbi-mortalidade, ampla distribuição geográfica e prevalecer em condições de pobreza, contribuindo consideravelmente para manutenção do quadro de desigualdade social em saúde e de exclusão social (Alvar et al., 2006; Hotez, 2007; TDR/WHO, 2008; Maudlin et al., 2009; WHO, 2009; Brasil, 2010). A precariedade das condições socioeconômicas está associada à maior incidência e morbi-mortalidade por LV, sendo raro que a forma clássica da doença acometa pessoas de classe média, mesmo em regiões endêmicas, sendo o grau de instrução dos pais é considerado um fator de proteção contra esta doença (Yamey & Torreele, 2002; Queiroz et al., 2004). A relação mediada pelo perfil socioeconômico no local de ocorrência da LV atua sobre a susceptibilidade e as possibilidades de contato entre reservatórios e a fauna flebotômica (Wijeyaratne et al., 1994). Em áreas onde a doença é endêmica, os casos tendem a se concentrar em áreas que albergam populações com baixo padrão de qualidade de vida, estando fortemente associadas à pobreza, aos hábitos precários de vida, às condições inadequadas de moradia e de saneamento ambiental (que favorecem a proliferação e antropofilia do vetor), e ao estado nutricional deficiente dos indivíduos (Pessoa & Martins, 1982; Dye & Williams, 1993; Genaro, 1995; Yamey & Torreele, 2002; Nascimento et al., 2005; Alvar et al., 2008; WHO, 2010).

2.1.2 Infecção e Doença

A LV tem início insidioso e curso crônico, com surgimento de sintomas durante o período de semanas ou até mesmo meses, podendo apresentar desde manifestações clínicas discretas (oligossintomáticas) e moderadas até as graves, a depender de alguns fatores como, idade do indivíduo, condições nutricionais, fatores genéticos, resposta imune do paciente e cepa do parasito (Cerf et al., 1987; Badaró & Schooley, 2007; Brasil, 2009). A incidência da doença humana é geralmente baixa, e apenas uma pequena parcela de indivíduos infectados desenvolve sinais e sintomas da doença, que em geral se caracterizam por febre progressiva, perda de peso, hepatoesplenomegalia, hipergamaglobulinemia e pancitopenia (Hailu et al., 2005; Brasil, 2006; Jerônimo et al., 2006; Brasil, 2009).

Conforme a evolução clínica da LV pode ocorrer três períodos: o inicial, de estado e o final. O inicial, ou fase aguda, é caracterizado pelo início da sintomatologia, e a maioria dos casos apresenta febre com duração inferior a quatro semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia. Em regiões endêmicas, uma pequena parcela de indivíduos, comumente crianças, pode apresentar quadro clínico discreto e evoluir para cura espontânea (oligossintomática). No período de estado, ocorre febre irregular, geralmente associada ao emagrecimento progressivo, palidez cutâneo-mucosa e aumento da hepatoesplenomegalia. Na falta do diagnóstico precoce para início da terapêutica, a patologia avança progressivamente para o período final, com febre contínua e comprometimento do estado geral, instala-se a desnutrição, edema de membros inferiores, além de hemorragias, icterícia e ascite. Nestes pacientes o óbito, geralmente decorre por infecções bacterianas e/ou sangramentos (Brasil, 2009).

A maioria dos indivíduos apresenta infecção assintomática, ou seja, sem evidência de manifestações clínicas, ou oligossintomáticas, porém quando investigados, apresentam sorologia positiva e a presença de parasito nos tecidos (Badaró et al., 1986a; Costa et al., 1995; Guerin et al., 2002; Desjeux, 2004; Murray et al., 2005; Nascimento et al., 2005; Badaró & Schooley, 2007). A proporção de infectados/doentes é bastante variável, mas estima-se que seja maior do que o detectado. No Sudão detectou-se 11 infectados para 1 caso clínico (Zijlstra et al., 1994), no Quênia 4:1 (Schaefer et al., 1995), na Etiópia 5:1 (WHO, 1990), no Irã 13:1, na Espanha 50:1 (Moral et al., 2002) e em Portugal 10:1 (Campino et al., 2010). No Brasil, encontrou-se no Ceará que a cada 11 indivíduos infectados 1 desenvolve a doença (Evans et al., 1992), na Bahia foi 18:1 e em áreas de alta prevalência a proporção foi

de 6,5 portadores assintomáticos para 1 doente (Badaró et al., 1986a; Badaró et al., 1986b). No Maranhão, Costa et al., (1990) estimaram uma proporção superior a da Bahia (18:1), e anos depois, Caldas et al., (2001) relataram 28:1.

Cerca de 20% dos portadores assintomáticos podem vir a desenvolver a forma aguda da doença, enquanto que o restante pode permanecer assintomático ou progredir para a forma oligossintomática (Badaró et al., 1986; WHO, 1990; Caldas et al., 2001). Porém os mecanismos exatos que induzem a evolução da infecção para doença, ainda não estão totalmente elucidados, o que se conhece até o momento, é que são dependentes de interações complexas entre os tipos de parasita e sua virulência e as respostas imunes do hospedeiro humano, que são determinadas geneticamente. Outros fatores também podem colaborar para a progressão da doença, sendo o estado nutricional, neoplasias malignas, co-infecções e outras formas de imunossupressão, importantes variáveis associadas (Badaró et al., 1986; Costa et al., 1990; Alvar et al., 1997; Moreno et al., 2000; Guerin et al., 2002; Jerônimo et al., 2004; Wilson et al., 2005; Murray et al., 2006; Alvar et al., 2008; WHO, 2010; Werneck et al., 2011).

Estudos em diferentes áreas geográficas, metodologias, e técnicas diagnósticas, indicam uma grande variação na prevalência da infecção, de 0,5 a 61,7% (Badaró et al., 1986; Jerônimo et al., 1994; Cunha et al., 1995; Caldas et al., 2001; Werneck et al., 2005; Souza et al., 2007; Oliveira, 2011), o que dificulta a comparação entre os resultados epidemiológicos e o dimensionamento real das prevalência.

Estudos apontam que a desnutrição energético-protéica é conhecida como a principal causadora de imunodeficiência, e se constitui em um fator de risco para desenvolvimento de LV (Dye & Williams, 1993; Badaró et al., 1986a; Anstead et al., 2001; Malafaia, 2008; Werneck et al., 2011). Assim, o status nutricional resultante de uma dieta pobre, aumenta a probabilidade de que a infecção evolua para a manifestação clínica da doença (Malafaia, 2008; WHO, 2010). Como o estado nutricional é um dos principais moduladores da resposta imune, ele age como um importante determinante do fator de risco e do prognóstico de doenças infecciosas, e de forma simultânea, é influenciado diretamente pela infecção (Scrimshaw & SanGiovanni, 1997). A ocorrência de tal interação sinérgica, pois por um lado, o pior estado nutricional colabora para o desenvolvimento e progressão da infecção, e por outro, a infecção piora o estado nutricional, consiste em um fenômeno de suma importância

para compreensão da dinâmica das infecções nas populações (Gordon, 1976; Harrison et al., 1986; Scrimshaw & SanGiovanni, 1997).

Estudos evidenciaram que a desnutrição infantil aumenta em 12 vezes o risco de adoecimento por LV (Cerf et al., 1987), contribui para o agravamento do quadro clínico da patologia, e eleva a chance de morte prematura em crianças (Rey et al., 2005; Gomes et al., 2007). Em área endêmica na Bahia, detectou-se que 45% das crianças sofriam de algum tipo de desnutrição (moderada a grave) antes do surgimento da enfermidade, e naquelas com grau de desnutrição igual a 1, a probabilidade de adoecer é de 1:2, já em crianças de 7 anos a chance de adquirir a infecção é de 1:6, mas somente em 1 a cada 36 desenvolverão a doença. Em relação à idade, crianças de dois anos que vivem em área endêmica, a chance de adquirir a infecção em é de 1:10, e da infecção evoluir para a doença é de 1:4 (Badaró, et al., 1986; Badaró, 2007), além. Ainda na Bahia, resultados similares foram obtidos estudo prospectivo, com alta prevalência (77%) em crianças desnutridas, e ficou clara a relação causal existente, pois um grande número de crianças desnutridas foi identificado sem infecção, e desenvolveu a doença (Cerf et al., 1987). Em coorte prospectiva, a taxa anual de LV entre crianças com status nutricional normal, é de 8,03/1000, e naquelas com status nutricional de moderado a severo, de 69,44/1000 (Holadey, et al., 1993). A desnutrição, além de agravar o quadro clínico da patologia, pode aumentar a chance de morte em crianças, prematura moderada grave estava associada à letalidade por LV

Assim, a melhoria nutricional poderia ter forte impacto sobre a incidência de LV, além das melhorias óbvias na saúde e qualidade de vida das populações (Dye & Williams, 1993). Em crianças de 0 a 5 anos, a prevalência da desnutrição crônica (altura/idade) foi de 26% (Caldas et al., 2001), sendo ambas consideradas fator de risco para a doença (Badaró et al., 1986b e 1988; Costa et al., 1990; Dye & Williams, 1993; Jerônimo, 1994; Silva et al., 2001; Queiroz et al., 2004; Gomes et al., 2007). As evidências aqui consideradas explicam, em parte, a relação entre a ocorrência de casos de LV e pobreza.

O aumento da prevalência de HIV é um importante fator de risco para o crescimento do número de casos de LV, pois a infecção pelo HIV aumenta de 100 a 2320 vezes o risco do indivíduo infectado desenvolver a LV em áreas endêmicas em relação aqueles não infectados, e reduz a probabilidade da resposta terapêutica e aumenta a de recidiva (Anema & Ritmeijer, 2005; Murray et al., 2005; Alvar et al., 2008). Da mesma forma, a LV induz a progressão clínica da infecção pelo HIV, e ao desenvolvimento de condições definidoras da SIDA.

Ambas as patologias desempenham um efeito sinérgico sobre a resposta imunidade celular, uma vez que são alvos do sistema imunológico (Rosenthal et al., 1995; Gradoni et al., 1996; Lopez-Velez et al., 1998; Pintado et al., 2001; Desjeux & Alvar, 2003).

Estudos epidemiológicos evidenciam de forma consistente, que existem diferenças na resposta imune à infecção quanto ao sexo e à idade, com maiores prevalências em indivíduos masculinos e jovens (Badaró et al., 1986; Wilson et al., 2005; Bern et al., 2007; WHO, 2010). Então, apesar da doença incidir em ambos os sexos, indivíduos do sexo masculino são mais susceptíveis à parasitose e proporcionalmente mais afetados, postulando a existência de um fator hormonal ligado ao sexo, fatores comportamentais, como maior mobilidade em busca de atendimento médico em comparação com as mulheres, ou à presença destes indivíduos em áreas que oferecem maior risco de exposição aos vetores da doença como local de moradia, atividades laborais e/ou recreativas. Porém sua importância epidemiológica não estar totalmente esclarecida (Costa et al., 1990; Genaro, 1995; Correia et al., 1998; Pastorino et al., 2002; Brasil, 2005; WHO, 2010).

Indivíduo de qualquer idade pode ser acometido, mas a incidência é maior entre crianças menores de 15 anos, principalmente na faixa-etária de 0 a 5 anos, provavelmente devido à imaturidade imunológica e a desnutrição comum em áreas endêmicas. Na população economicamente ativa, pode relacionada ao contato com ciclo de transmissão da doença, ocasionada por situações anteriormente descritas, e em idades mais avançadas à perda de imunidade (Rodrigues da Silva, 1957; Badaró et al., 1986; Costa et al., 1990; Dye & Willians, 1993; Silva et al., 2001; Pastorino et al., 2002; Brasil, 2006).

2.1.3 Relação vetor, reservatório e ocorrência das infecções

Os inquéritos sorológicos caninos que vêm sendo realizados, são com diferentes metodologias e meios diagnósticos e, em geral, apontam para soroprevalências que variam de 1 a 36%. Contudo, em algumas áreas endêmicas podem alcançar até 67% (Coutinho et al. 1985; Paranhos-Silva, et al., 1996; Ashford et al., 1996; Magalhães et al., 1980; França-Silva et al., 2003; Julião et al., 2007; Marzochi et al., 2009) Embora não se possa estabelecer uma relação de causa-efeito, a presença do *Lutzomyia longipalpis*, registro de prevalência canina de infecção *Leishmania chagasi* superior a 2% e densidade da população deste reservatório entre 10-20% em determinada área, considera-se que existe elevado risco para ocorrência da doença em humanos (CRMV/MS, 2002; Camargo-Neves et al., 2004). O que corrobora a importância do cão como principal reservatório doméstico e mantenedor da

enzootia no nosso meio, uma vez que coabita o intra e peridomicílio, apresenta intenso parasitismo cutâneo permitindo que os vetores se infectem facilmente, e antecede espaço-temporalmente a ocorrência de casos humanos (Cunha et al., 1995; Genaro, 1995; Gama et al., 1998; Camargo-Neves 2001; Di Lorenzo & Proiete, 2002; Brasil, 2006).

3. Marco Teórico

Até os anos 1950, mais da metade da população brasileira residia em áreas rurais, onde as parasitoses intestinais e as enfermidades transmitidas por vetores eram muito prevalentes, razão pela qual estas últimas eram denominadas de endemias rurais, tendo, de acordo com o conhecimento da época as condições ambientais como principal determinante da sua ocorrência. A LV se constituía em uma endemia focal que atingia o homem em ambientes rurais nos quais os ecótopos silvestres da *Leishmania L. chagasi* próximos a pequenos e longínquos centros urbanos, propiciavam a ocorrência de casos, sendo as pequenas populações rurais susceptíveis e o ambiente, respectivamente o determinante proximal e intermediário desta doença àquela época. A característica agrária da sociedade brasileira base da sua estrutura socioeconômica, se constituía no determinante distal da LV neste período, assim como para outras doenças enfrentadas nestas áreas marcadas pela pauperização, e sem qualquer tipo de infra-estrutura de saneamento, acesso a serviços de saúde e educação fundamental (Monteiro et al., 1982; Schramm et al., 2004; Barata, 2009).

Esta estrutura socioeconômica sofreu profundas e rápidas modificações na segunda metade do século XX, devido à industrialização e a busca de melhores condições de vida nas cidades (Santos, 1998). Esta conjuntura propiciou o denominado êxodo rural, que trouxe como uma de suas consequências a “polarização epidemiológica” tão bem descrita por Barreto (1991) e Duarte (1992), onde as doenças infecciosas e parasitárias, ditas da pobreza, passaram a coexistir com as doenças crônico-degenerativas, além da emergência e re-emergência de novas e velhas doenças, principalmente nos espaços urbanos.

Os movimentos migratórios campo-cidade da sociedade brasileira foi caracterizada pela formação de grandes adensamentos populacionais que exibiam profundas desigualdades sociais e econômicas, ocupação desordenada do espaço, desflorestamento, proliferação de fauna sinantrópica, ausência de infraestrutura pública e inadequadas condições de

saneamento (esgotamento sanitário e destino de resíduos sólidos e abastecimento de água), precariedade das habitações, entre outros (Santos, 1998; Luna, 2002).

A urbanização da LV deu-se no curso deste fenômeno que favoreceu a proliferação e difusão do seu agente infeccioso, vetor e reservatórios (Prata, 1992; Marzochi, 1985; Luna, 2002; Gontijo & Melo, 2004; Brasil, 2005; Costa, 2008), o que resultou em mudança radical do perfil epidemiológico desta doença. Assim, já no início dos anos 1980 houve emergência de casos em áreas urbanas indenes, inclusive em uma capital (Costa et al., 1990).

A complexidade dos fatores envolvidos na transmissão do agente etiológico da LV, bem como, dos processos envolvidos na ocorrência desta protozoose é semelhante à maioria das doenças transmitidas por vetores, cuja cadeia epidemiológica envolve reservatórios domésticos e silvestres. Esta complexidade se amplifica na medida em que esta transmissão se estabelece nas complexas cidades do mundo moderno onde a LV é zoonótica, o que dificulta a compreensão da dinâmica de sua transmissão e do processo de adoecimento. A figura apresentada a seguir sintetiza os Principais Fatores que Modulam a Transmissão da Leishmaniose Visceral no Brasil.

No caso do vetor *Lutzomyia longipalpis*, as características inerentes ao seu ciclo biológico e espécie-específica, sua competência vetorial, hábito hematofágico (fêmea) eclético, capacidade de viver em simpatria, elevada antropofilia, adaptação aos ambientes naturais e artificiais, condições peridomiciliares propícias ao seu desenvolvimento (lixo, árvores, matéria orgânica, fezes de animais, tronco de árvores, fontes alimentares, abrigo de animais), e entre outras, são alguns dos fatores determinantes para atual competência vetorial (Lutz & Neiva, 1912; Forattini, 1973; Sherlock, 1996; Dias et al., 2003; Lainson & Rangel, 2005).

O agente etiológico, *Leishmania L. chagasi*, é um parasita intracelular obrigatório de células do Sistema Monocítico Fagocitário de mamíferos, apresentando-se na forma amastigota ou flagelada em vertebrados e forma promastigota ou flagelada em vetores invertebrados; possui tropismo por vísceras, elevada virulência, e o intenso parasitismo cutâneo dos reservatórios, aumentam a probabilidade de transmissão (Pessoa & Martins, 1982; Rey, 2001, Brasil, 2006).

Os cães são os principais reservatórios do agente etiológico no meio urbano, apresentam altas prevalências, muitos são assintomáticos, mas possuem intenso parasitismo cutâneo (facilita a infecção de vetores), são capazes de transportar o protozoário do ecótopo silvestre/doméstico, e assim amplificarem a cadeia de transmissão em espaços intra-urbanos, e precedem casos

humanos espaço-temporalmente (Paranhos-Silva et al., 1998; Camargo-Neves et al., 2001; Costa et al., 2007; Werneck, 2008). Animais silvestres como raposas (*Cerdocyon thous*) e sariguês (*Didelphis albiventris*), são os mantenedores do ciclo de transmissão no meio silvestre/rural, mas em consequência da redução dos seus ecótopos naturais, estes animais vêm se adaptando aos ambientes antropizados, adquirindo hábitos sinantrópicos, especialmente os sariguês, potencializando zonas de contato entre o ambiente silvestre/rural e periurbano, e assim a probabilidade de manutenção e ampliação do ciclo de transmissão (Deane & Deane, 1956b; Sherlock et al., 1984; Sherlock, 1996; Ashford, 2000; Gramiccia & Gradoni, 2005).

No que se referem ao homem, fatores predisponentes (sexo, idade, genéticos, desnutrição, imunodepressão, co-infecções), a forma de organização social do espaço (dinâmica demográfica, introdução de cães infectados de áreas endêmicas para as indenes, transformações antrópicas, ocupação desordenada do espaço e ausência de infra-estrutura), e precariedade das condições vida (adensamento populacional, convivência aproximada com animais domésticos (sobretudo cão) e silvestres, e o contato com ciclo silvestre para moradia, atividades de lazer e trabalho), aumentam a probabilidade de adquirir infecções (Ashford, 1996; Desjeux, 2004; Bern et al., 2008; Costa, 2008; Maia-Elkhoury et al., 2008; WHO, 2010).

Com base nestes fatores foi construído um Modelo Teórico (Figura) voltado para explicar, mais especificamente, o processo de urbanização da LV. Observe-se, que este modelo considera que o risco de ocorrência da LV está intrinsecamente relacionado com as desigualdades sociais intra-urbanas, expressas nas precárias condições de vida a que vêm sendo submetidas as populações que migraram, condições estas que continuaram a se reproduzir ao longo das gerações seguintes.

Mesmo entendendo que no processo de produção de um problema de saúde os fatores determinantes se entrelaçam, no propósito de tornar mais ilustrativo para o leitor a compreensão do modelo apresentado descreve-se a seguir a hierarquia dos fatores aqui apreciados. **Fatores Distais** - aqueles que condicionam a forma de organização e ocupação do espaço geográfico dos centros urbanos (estrutura socioeconômica, inserção socioeconômica, urbanização e ocupação do solo, especialmente, pelos migrantes) que favoreceram a introdução e manutenção do ciclo de transmissão da doença. **Fatores Intermediários** - variáveis socioeconômicas (renda e escolaridade) que influenciam

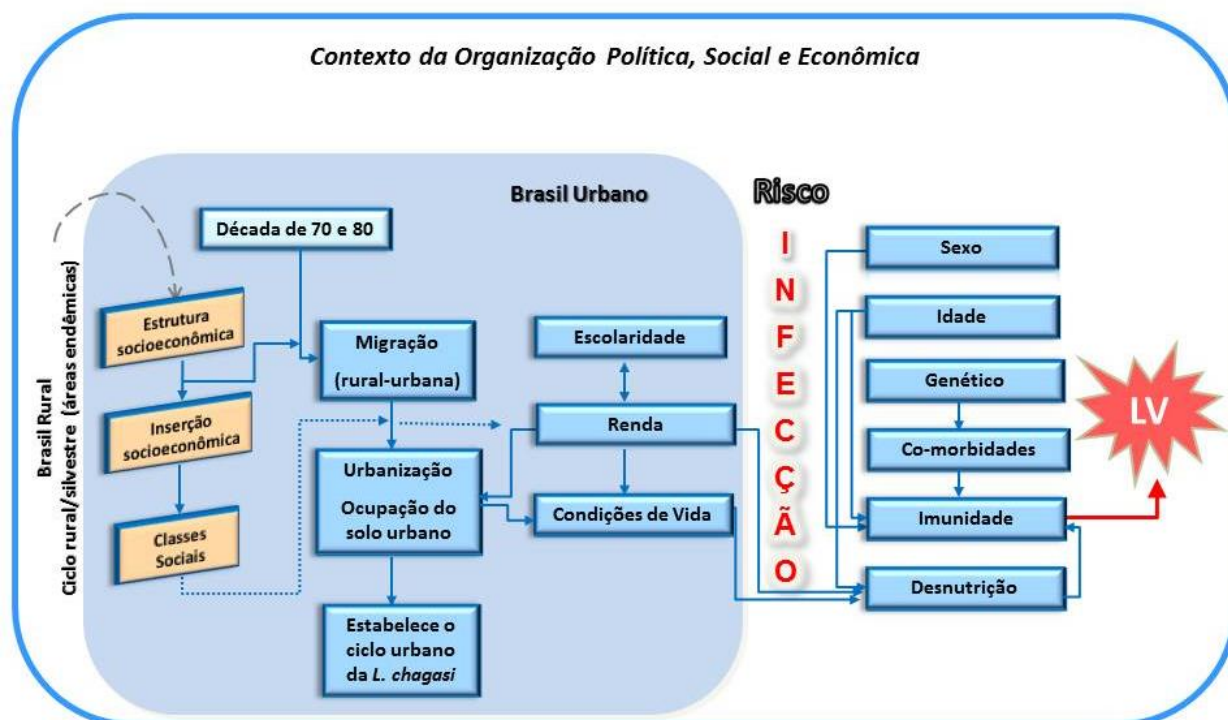
diretamente nas condições de vida (local de moradia, infraestrutura de saneamento, etc) e saúde do indivíduo, e que resultam na maior ou menor exposição à infecção pela *Leishmania L. chagasi*. **Fatores Proximais** - variáveis pertinentes ao indivíduo (sexo, idade, genéticos, co-morbidades, desnutrição e imunidade) que estão intimamente relacionados à fisiopatologia da doença, ou seja, que irão influenciar no potencial de progressão da infecção para doença.

3.1 Fatores que modulam a transmissão da Leishmaniose Visceral no Brasil



3.2 Modelo Teórico

Principais Determinantes da infecção por *Leishmania L. chagasi* e da Leishmaniose Visceral no Brasil



4. Justificativa

A Leishmaniose Visceral é uma doença de grande importância no contexto da Saúde Pública do país, devido a sua franca expansão geográfica, principalmente para áreas indenes, seu processo de urbanização em cidades de médio e grande porte, re-emergência em antigos focos endêmicos, aumento de incidência e letalidade, além do problema de co-infecção com HIV (Costa et al., 1990; Sherlock, 1996; Bevilacqua et al., 2001; Desjeux, 2004; Gontijo & Melo, 2004; Badaró, 2007; Brasil, 2009; MS/SVS, 2009).

A metodologia clássica de controle da LV que vem sendo implementada desde 1950 pelos órgãos governamentais, não tem conseguido reduzir a incidência da doença a níveis aceitáveis, o que denota seu grau de complexidade e sua baixa vulnerabilidade às estratégias empregadas e tecnologias disponíveis (Costa & Vieira, 2001; Maia-Elkhoury, et al., 2008).

Como referido, atualmente a LV ocorre majoritariamente em áreas urbanas, contudo ainda não se dispõe de conhecimento científico suficiente para identificar quais os fatores determinantes da transmissão nas cidades e se os mesmos diferem daqueles tradicionais nichos rurais. Neste sentido, fazem-se necessárias novas abordagens de investigação, capazes

de evidenciar a intrincada estrutura dos fenômenos envolvidos na transmissão urbana dessa protozoose (Utzing & Keiser, 2006; Costa, 2008; Maia-Elkhoury et al., 2008; Werneck, 2008).

Cabe salientar, que a maioria dos estudos sobre a epidemiologia da LV humana no Brasil, incluindo a definição e a avaliação das medidas de controle, considera apenas os casos com expressão clínica. Poucos trabalhos têm abordado a prevalência da infecção humana por *Leishmania L. chagasi*, sintomática (LV ativa e forma sub-clínica) e/ou assintomática, o que seria de grande valia para um melhor entendimento sobre a dinâmica da transmissão desse agente etiológico nos espaços urbanos (Badaró et al., 1986; Caldas et al., 2001; Lainson & Shaw, 2005; Badaró 2007; Rosas-Filho & Silveira, 2007), bem como para o entendimento do papel de indivíduos assintomáticos na manutenção da infecção em áreas urbanas.

Nesse sentido, considera-se que a realização de estudos de soroprevalência que lance mão de análises estatísticas mais elaboradas e geotecnologias, que incluam municípios com transmissão endemo-epidêmica bem estabelecida no tempo, comparadas com outros com recente detecção de casos, poderá contribuir para o entendimento desta dinâmica e identificar alguns dos fatores determinantes de ocorrência desta doença nos espaços intra-urbanos.

5. Problema

Lacunas no conhecimento sobre os fatores que condicionam a transmissão da *Leishmania L. chagasi* em área urbana de transmissão antiga (endemo-epidêmica).

6. Pergunta de Investigação

Quais os principais fatores envolvidos na transmissão da *Leishmania L. chagasi* em área urbana de transmissão antiga (endemo-epidêmica) deste agente?

7. Objetivos

7.1 Geral:

- Identificar fatores ambientais, sociais e biológicos envolvidos na transmissão da *Leishmania L. chagasi* em área urbana com ocorrência endemo-epidêmica estabelecida, visando aportar conhecimentos capazes subsidiar o aperfeiçoamento das medidas de controle e prevenção da Leishmaniose Visceral.

7.2 Específicos:

- A) Identificar os principais determinantes da transmissão da *Leishmania L. chagasi* na área urbana de um município endemo-epidêmico do Estado da Bahia;
- B) Determinar a prevalência de infecção pela *Leishmania L. chagasi* na população humana em área urbana de transmissão endemo-epidêmica da Bahia;
- C) Determinar a prevalência de infecção pela *Leishmania L. chagasi* na população de cães em área urbana de transmissão endemo-epidêmica da Bahia;
- D) Analisar a distribuição espaço-temporal das infecções por *Leishmania L. chagasi* e casos de Leishmaniose Visceral (humana e canina) por meio das geotecnologias e análises espaciais, em área urbana de transmissão endemo-epidêmica da Bahia;
- E) Avaliar se os possíveis fatores que estão favorecendo a transmissão da *Leishmania L. chagasi* são passíveis de serem modificados na perspectiva da redução da incidência desta protozoose.

8. Metodologia

A partir dos dados oficiais do Sistema de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), levantou-se o histórico de ocorrência de casos de LV em vários municípios do Estado, e selecionou-se **Jequié** devido às seguintes características:

- a) cidade endemo/epidêmica, com registro contínuo e intenso desta doença há mais de 25 anos;
- b) existência de programa municipal de controle de LV bem estruturado, com disponibilidade dos dados secundários necessários à consecução deste estudo.

Descrição da área de estudo

Cidade de transmissão antiga da *Leishmania L. chagasi*, cujos primeiros registros caninos ocorreram no fim dos anos de 1950, e de humanos no início de 1960 (Sherlock & Santos, 1964). É considerada de alta endemicidade, de transmissão intensa (quando a média de casos humanos dos últimos 05 anos é $\geq 4,4$ casos) e com apresentação de surtos epidêmicos decenais (SESAB/SUVISA/DIVEP, 2010). O ambiente fisiográfico desta urbe se caracteriza pela existência de vales e boqueirões. De 1993 a 2009, foram registrados 543 casos humanos, com média de 34 casos/ano, e letalidade de 6,4%. A prevalência canina chega a alcançar 23,5% (Paranhos-Silva et al., 1996) e a taxa de incidência de casos nestes animais é de 11,8 casos por 100 cães/ano (Souza, 2003; Moreira Jr et al., 2004).

Situa-se na região sudoeste do estado, com população de 151.921 habitantes, distribuídos em uma área de 3.035,42 km² e altitude de 215m em relação ao nível do mar. A maioria da população (91,8%) reside na área urbana, que é composta por 123 setores censitários, que representam a unidade de menor nível de agregação espacial pra qual se dispõe de dados atualizados periodicamente relativos à estrutura demográfica e às características sociais da população (IBGE, 2010). A vegetação se constitui em áreas de transição entre caatinga e zona da mata, e algumas de matas remanescentes; a tipologia climática é de semi-árido a oeste e de tropical úmido a leste, temperatura média anual de 24,5°C (máxima de 36°C e mínima de 13°C) e precipitação pluviométrica média anual de 652 mm (máxima de 950 mm e mínima de 337 mm) com períodos de chuvas nos meses de novembro a março (RADAMBRASIL, 1981-1983; SEI, 1997).

Estratégia do estudo

Para atender aos objetivos deste projeto, dois Componentes (I e II) serão conduzidos. O primeiro Componente utilizará os dados gerados pelo Programa de Controle da Leishmaniose Visceral de Jequié. O segundo, consituir-se-á de um inquérito de prevalência de infecção por *Leishmania L. chagasi*, que será realizado na população humana e em cães residentes na sede do município selecionado.

8.1 Componente I

Atenderá aos Objetivos Específicos: A, D e E.

Tipo de estudo, áreas e populações

Estudo Ecológico de Agregado Espaço-Temporal: terá como unidades de análise, os setores censitários e ano calendário, com objetivo de analisar grupos de indivíduos acometidos por LV e comparar os indicadores de exposição e doença entre as diversas unidades espacial e temporal, na área urbana de Jequié.

Fonte de Dados:

a) População Humana

- Fichas de Investigação de Leishmaniose Visceral do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/Bahia), no período de 1986 a 2010, disponibilizadas pela Secretaria Municipal de Saúde (SMS) e Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), cujas variáveis de interesse serão selecionadas (endereço dos casos, idade, sexo e óbito por LV).
- Informações sociodemográficas por setor censitário (renda, escolaridade, densidade demográfica, perfil dos domicílios, etc.), a partir dos censos demográficos de 1991, 2000 e 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

b) População Canina

- Fichas de Inquérito Canino, no período de 1986 a 2010, obtidas na Secretaria de Saúde do Município (SMS), onde serão selecionadas as variáveis: procedência do animal, idade, sexo, tipo de diagnóstico, animais positivos, animais sacrificados, e presença do vetor flebotomíneo;
- A população canina será estimada em 10% da população humana (WHO/WSPA, 1992).

c) Entomológicos

- Fichas de Inquérito Entomológico, no período de 1986 a 2010, fornecidas pela SMS e sua respectiva Diretoria Regional de Saúde (DIRES), onde serão extraídas informações referentes ao local de captura do flebotomíneo, captura no intra e peridomicílio, espécie, e borrifação (controle químico).
- Fichas do Monitoramento Entomológico, de 2007 a 2009, disponibilizadas pelo Núcleo de Entomologia da SESAB, para verificar a presença da espécie *Lutzomyia longipalpis* na área, bem como, conhecer a distribuição sazonal e abundância relativa da espécie.

d) Climáticos

- Registros mensais de temperatura, umidade e precipitação pluviométrica dos municípios, de 1986 a 2010, fornecidos pelo Instituto Nacional de Meteorologia (INMET/Ba).

e) Geotecnologias

Base Cartográfica Digital:

- Mapa digital do município (área urbana) será fornecido pela Companhia de Desenvolvimento Urbano do Estado da Bahia (CONDER), na escala de 1:2.000;
- Base cartográfica planialtimétrica digital do município, na escala 1:2.000, disponibilizada em formato *shapefile* pela CONDER;
- Mapas multitemporais de Uso e Cobertura da Terra, escala de 1:100.000, a partir da interpretação de imagens e validação em campo, de imagens do satélite CBERS 2B, cedidas pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE).

Sistema de Posicionamento Global (*Global Position System* - GPS)

- O GPS será utilizado para georreferenciar, em coordenadas UTM (projeção Universal Transversa de Mercator), os endereços dos casos de LV (humana e canina) e dos locais de captura do flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, referentes aos anos de 2000 a 2010.

Sensoriamento Remoto Orbital

- Imagens de satélite LANDSAT 5 e 7 1995, 2000 e 2005 e CBERS 2010, serão fornecidas gratuitamente pelo INPE, com objetivo de estudar as transformações espaço-temporais que o município foi submetido ao longo desses anos, para observar possíveis influências ambientais no padrão de distribuição doença.
- Para o processamento das imagens, serão selecionadas as bandas 4, 5 e 3, respectivamente, devido à capacidade de identificarem corpos d'água, áreas urbanas e presença de fragmentos de vegetação;
- O *Normalized Vegetation Difference Index* (NDVI), produto derivado de imagens de satélite, correlaciona-se com a umidade e precipitação, e mensura a densidade, o tipo e a condição da vegetação presente em um determinado espaço geográfico, fatores estes, implicados na densidade dos vetores flebotomínicos. O referido índice, será

extraído a partir da equação (banda 4 – banda 3) / (banda 4 + banda 3), cujos valores resultantes variam de (+1) à (-1). Quanto mais próximo de (+1) maior a densidade da cobertura vegetal, e à medida que se distancia desse valor, a vegetação vai diminuindo, sinalizando áreas de caatinga, cerrado, agricultura e desmatamento; o valor zero identifica corpos d'água (rios e lagos) em função da absorção da radiação eletromagnética; e valores próximos (-1) indicam a reflexão da energia eletromagnética, caracterizando áreas de urbanização, com presença de solo exposto, asfalto e concreto (Hay 1996; Werneck & Maguire, 2002; Carneiro et al., 2004; Gurgel, et al., 2005; Werneck et al., 2007).

Sistema de Informação Geográfica (SIG):

- O SIG será montado sobre a base cartográfica digitalizada, que receberá o mosaico de imagens de satélite e os dados georreferenciados, com o auxílio do software ArcGis 9.1;
- A modelagem do banco de dados, plotagem e montagem do SIG, serão realizadas no Laboratório de Monitoramento de Doenças pelo Sistema de Informações Geográficas (LAMDOSIG/UFBA).

Variáveis e Indicadores:

Variáveis de desfecho

- a) Coeficiente de detecção de casos de LV Humana
- b) Coeficiente de detecção de infecção de LV Canina

Variáveis de exposição

- a) LV Humana

Renda, escolaridade, perfil dos domicílios, densidade demográfica, infecção de LV canina e presença do vetor *Lutzomyia longipalpis* na área.

- b) LV Canina

Renda, escolaridade, perfil dos domicílios, densidade canina e presença do vetor.

- c) Flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*

Espécie, local de captura, mês de coleta e ano, temperatura, índice pluviométrico e umidade relativa do ar.

Procedimentos para análise de dados

1ª Etapa:

a) Análise Estatística

Primeiramente será feita a inspeção do banco de dados para detecção de inconsistências e garantia da qualidade da análise. Na análise descritiva será estimado o coeficiente de detecção de casos da LV (humana e canina) global e por setor censitário da área urbana do município, e descrita as características da amostra a partir variáveis independentes. Na análise exploratória será verificada a existência de associações entre as co-variáveis e a ocorrência de casos de LV (humana e canina), mediante a Razão de Prevalência (RP), com o cálculo do intervalo de confiança pelo método de Mantel-Haenszel. A regressão logística multinível será aplicada para estimar o Odds Ratios (OR), e seus intervalos de confiança a 95%, adotando o método *backward* para a seleção das variáveis independentes.

2ª Etapa:

b) Análise Espacial

Será utilizado o *software* SaTScan™ versão 9.1, idealizado por Kulldorff & Nagarwalla (1995), no propósito de detectar aglomerados de risco para LV (humana e canina) na área urbana do município de Jequié, que consiste em um grupo de ocorrências geograficamente limitado, em tamanho e concentração, e de risco distinto, de maneira que seja improvável a hipótese de sua ocorrência ao acaso. Serão selecionadas as seguintes variáveis: população (humana e canina) por unidade territorial (setor censitário/município), coordenadas dos centróides por unidade territorial (setor censitário/município), número casos da doença (humana e canina) por setor censitário/município e ano de ocorrência dos casos (1986 a 2010).

c) Estimador de Densidade de Kernel:

Consiste em um método de análise de padrões espaciais de eventos, que por meio de técnicas não paramétricas, irão estimar a intensidade de ocorrência de casos em toda a superfície analisada e promover o alisamento ou suavização estatística, o que permite filtrar a

variabilidade de um conjunto de dados, retendo as características locais essenciais dos dados. O valor do alisamento em cada ponto é uma probabilidade de encontrar um evento (casos de LV), ponderada pela distância para a localização dos eventos observados (Gatrell et al., 2001). Desse modo, faz-se a estimativa alisada da intensidade local dos eventos sobre a área estudada, obtendo-se uma “superfície de risco” para a sua ocorrência (Bailey & Gatrell, 1995; Lana, 2009). O referido estimador será utilizado para identificação de áreas de intensidade de casos de LV (humana e canina), com base na distribuição espacial dos casos (em coordenadas UTM) e da população (humana e canina), por setor censitário.

8.2 Componente II:

Atenderá aos Objetivos Específicos: B, C, D e E.

Tipo de estudo, áreas e populações

Estudo Transversal: se procederá ao inquérito sorológico (prevalência) para *Leishmania L. chagasi* na população humana e canina, para identificação de fatores de risco para infecção.

Inquérito de prevalência de infecção humana

Definição da amostra

O plano de amostragem foi conduzido em dois estágios:

- 1º estágio: serão selecionados os setores censitários, Unidades Primárias (UPs), que contemplem a área delimitada na referida cidade.
- 2º estágio: serão selecionados os domicílios particulares permanentes (residências), Unidades Secundárias (USs), dentro de cada um dos setores censitários (UPs). O 3º estágio não foi necessário, pelo fato de que será selecionado apenas um indivíduo por domicílio. Por este motivo será gerado um peso para cada morador residente elegível para o inquérito sorológico sorteado dentro do domicílio em função da quantidade dos possíveis moradores elegíveis.

O cálculo do tamanho da amostra do estudo para Jequié foi realizado segundo alguns parâmetros definidos a seguir:

- Estabelecendo-se a prevalência de infecção humana em 10%, poder de 80%, nível de confiança de 95%, e erro de 3%, obtendo-se o tamanho de amostra aleatória de 716

indivíduos. Porém, devido ao efeito de conglomeração, que foi estimado em 1,95 ao estabelecer a correlação intraclasse de 0,05 e o número médio de indivíduos por setor censitário em 20 indivíduos, a amostra foi expandida de 717 para 1.397 indivíduos, sendo necessários 70 setores censitários (conglomerados). Desta forma, mantém-se a mesma eficiência do tamanho da amostra aleatória calculada inicialmente.

Critérios de Inclusão:

- Indivíduos de ambos os sexos, com idade superior ou igual a 06 meses, residentes nos municípios há no mínimo dois anos e que aceitem participar da pesquisa.

Critérios de Exclusão:

- Habitantes temporários (visitantes, viajantes ou turistas).

Coleta de Sangue

O soro será obtido mediante coleta de sangue (venopunção/5 ml) com auxílio de tubos à vácuo, agulhas descartáveis, sem anti-coagulante, por enfermeiros e/ou auxiliares de enfermagem devidamente treinados, em acordo com as normas de biossegurança vigentes. Após a devida identificação das amostras, o material será acondicionado em caixas térmicas com gelo seco, para ser transportado para o Laboratório Central de Saúde Pública Professor Gonçalo Moniz (LACEN/Ba), onde serão executados os procedimentos técnicos dos testes sorológicos.

Técnicas imunológicas

- Para detecção de anticorpos contra *Leishmania L. chagasi*
- Reação de Imunofluorescência Indireta – RIFI (BioManguinhos/Fiocruz). A titulação da RIFI a partir de 1:80 será considerada como positiva, enquanto que títulos iguais a 1:40 será solicitado a coleta de nova amostra em 30 dias. Os exames sorológicos serão realizados no LACEN/Ba, em Salvador.
- Teste imunocromatográfico que utiliza o antígeno recombinante K39 por meio do teste rápido Calazar-Detect (Laboratório InBios).

Inquérito de prevalência de infecção canina

De acordo com as normas do Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)/Ministério da Saúde (MS) (Brasil, 2006), nos

municípios onde há transmissão intensa da *Leishmania L. chagasi*, as respectivas Secretarias Municipais de Saúde (SMSs) devem conduzir inquéritos sorológicos caninos anuais, e de forma sincronizada com as demais ações de controle, por no mínimo três anos consecutivos, independente da notificação de novos casos de LV humana, no propósito de sacrificar os animais sororreagentes (possíveis fontes de infecção da leishmaniose) com vistas ao controle da transmissão da doença.

Este projeto, que será executado em articulação com a SMS de Jequié, fará a análise de soroprevalência (corte Transversal) dos resultados dos exames dos cães das mesmas áreas delimitadas. As técnicas sorológicas utilizadas no PCLV são as mesmas descritas no item anterior, com o propósito de fornecer um diagnóstico instantâneo da situação da LV canina. O objetivo desta análise é o de identificar os fatores ou comportamentos que aumentam ou diminuem o risco para a doença na área urbana de Jequié.

Observe-se que a coleta sanguínea dos cães para diagnóstico sorológico, bem como, a captura e eutanásia dos animais sororreagentes, serão executadas pelos Agentes de Endemias da SMS de Jequié, em consonância com as normas de rotina do PCLV.

Variáveis (análise exploratória):

Variável dependente: Infecção canina para *Leishmania L. chagasi* (cão assintomático com sorologia reagente).

Variáveis independentes: Sexo, idade, local de residência (ocupação recente ou antiga), casos de LV canina na área e/ou domicílio, presença do vetor, presença de outros animais no peri-domicílio e presença de vegetação.

Coleta de dados biológicos, demográficos, socioeconômicos e ambientais

Mediante aplicação na população eleita de questionário estruturado (anexo), para coleta de dados biológicos, sociais, demográficos e ambientais (sexo, idade, renda, escolaridade, estado nutricional, co-morbidades, presença de cão doméstico, presença de outros animais no peridomicílio, história de LV individual ou familiar, tipo de moradia, hábitos de vida especialmente migração, entre outros fatores de risco para LV), por entrevistadores treinados.

Variáveis e indicadores

1ª Etapa (análise exploratória)

Variável dependente

Infecção para *Leishmania L. chagasi* (serão considerados positivos aqueles indivíduos sororreagentes aos referidos testes diagnósticos).

Variáveis independentes

Sexo, idade, renda, escolaridade, local de moradia (ocupação recente ou antiga), história de migração familiar, casos de LV humana e/ou LV canina na área, presença do vetor, presença de cão, presença de outros animais no peri-domicílio, presença de vegetação e distância para o domicílio.

2ª Etapa (análise confirmatória):

Variável dependente

Infecção por *Leishmania L. chagasi*

Variáveis independentes

Variável preditora principal: local de moradia/história familiar de migração

Co-variáveis: idade, sexo (potenciais modificadores de efeito); renda, escolaridade, presença do cão e presença de outros animais (potenciais confundidoras).

Plano de análise

1ª Etapa:

Análise descritiva será realizada a partir das co-variáveis estudadas para descrever as características da amostra e estimar a prevalência da LV humana e canina. Em seguida, conduzir-se-á análise exploratória para verificar associações entre as co-variáveis e a ocorrência de infecção pela *Leishmania chagasi*, a partir das estimativas de Razão de Prevalência (RP), com o cálculo do intervalo de confiança pelo método de Mantel-Haenszel.

2ª Etapa:

Utilizar-se á também técnica de regressão logística multinível para obtenção de estimativas de Odds Ratios (OR), e seus respectivos intervalos de confiança a 95%, utilizando-se o

método de *backward* para seleção das variáveis independentes. Empregar-se-á o *software* STATA versão 10.

8.3 Aspectos Éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, **Protocolo nº 009-11/CEP-ISC** (anexo). Os sujeitos da pesquisa que forem selecionados receberão uma **Carta de Explicação** informando o propósito e o procedimento da investigação, e assinarão um ***Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*** (anexos). Para os indivíduos com idade inferior a 18 anos será obrigatória a autorização do responsável legal (pais ou responsável). Os dados relativos à identificação dos voluntários serão mantidos em sigilo.

As amostras humanas de material biológico (sangue), coletadas durante o inquérito, serão desprezadas ao final dos procedimentos de análise, obedecendo às normas de biossegurança vigentes, e de acordo com o preconizado pela Resolução 196/96.

No que se refere à utilização dos dados secundários, já foi obtida autorização da Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVEP) da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, através do ***Termo de Consentimento de Utilização de Dados***, em acordo com as normas éticas da CONEP (anexo).

8.4 Proposta de Composição da Tese

Artigo 1: Determinantes da urbanização da leishmaniose visceral em área de transmissão antiga no estado da Bahia (artigo de revisão em andamento).

Artigo 2: Fatores associados à distribuição espaço-temporal dos casos confirmados de Leishmaniose Visceral em área urbana de transmissão antiga no estado da Bahia.

Artigo 3: Fatores associados à ocorrência de infecção humana por *Leishmania L. chagasi* em área urbana de transmissão antiga no estado da Bahia.

Nº	ATIVIDADES	Componente I - 2011												Componente II - 2012											
		Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
9	Seleção e treinamento da equipe para coleta de dados primários													X	X										
10	Coleta de dados primários (amostras de sangue e questionário)														X	X									
11	Procedimentos laboratoriais														X	X									
12	Análise estatística e espacial dos dados							X	X	X						X	X								
13	Interpretação dos resultados e proposta de fortalecimento da estratégia de controle								X	X	X					X	X	X							
14	Produto final (artigos)										X	X							X	X	X	X			
15	Qualificação							X																	
16	Defesa de Tese																						X		

10. Referências Bibliográficas

- Alencar JE. Expansão do calazar no Brasil. *Ceará Medicina*, v. 5, n.1-2, p.86-102, 1983.
- Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, Jimenez M, Laguna F, Lopez-Velez R, Molina R, Moreno J. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol. Rev.* 10:298–319, 1997.
- Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*, 22: 552–557, 2006.
- Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, den Boer M, Canavate C, Dedet JP, Gradoni L, Horst RT, Lopez-Velez R, Moreno J. The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev* 21: 334–359, 2008.
- Anema A, Ritmeijer K. Treating HIV/AIDS and leishmaniasis coinfection in Ethiopia. *CMAJ* 2005; 172(11):1434-5.
- Anstead GM, Chandrasekar B, Zhao W, Yang J, Pérez LE, Melb PC. Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following *Leishmania donovani* infection. *Infect Immun*; 69:4709-18, 2001.
- Ashford RW. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clin Dermatol*, v. 14, n. 5, p. 523-532, 1996.
- Ashford RW. Leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int J Parasitol*, 30:1269-1281, 2000.
- Badaró R, Jones TC, Lourenço R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM, Rocha H, Teixeira R, Johnson Júnior WDA. Prospective study of visceral leishmaniasis in endemic area of Brazil. *Jour Infec Dis, Estados Unidos*, v. 154, p. 639-649, 1986a.
- Badaró R. Progress of research in visceral Leishmaniosis in the endemic area of Jacobina, Bahia. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 21, p.159-164, 1986b.
- Badaró R. Progressos nas pesquisas de leishmaniose visceral na área endêmica de Jacobina-Bahia 1934-1989. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; 21(4): 159-64, 1988.
- Badaró, R. In: Report of the Scientific Meeting “Update of American Trypanosomiasis and Leishmaniasis Control and Research”. Pan American Health Organization / World Health Organization (PAHO/WHO), 2007.
- Badaró R, Schooley RT. Environmental and human Leishmaniasis risk factors. Update of American Trypanosomiasis and Leishmaniasis Control and Research: final report, Pan American Health Organization/World Health Organization (PAHO/WHO)/ Sociedade de Pediatria do estado do Rio de Janeiro (SOPERJ), p. 111-169, 2008.
- Bailey TC, Gatrell AC. Interactive spatial data analysis. Essex: Longman Scientific & Technical, 1995.
- Barcellos C, Lammerhirt CB, Almeida MAB, Santos E. Distribuição espacial da leptospirose no Rio Grande do Sul, Brasil: recuperando a ecologia dos estudos ecológicos. *Cadernos Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 19 (5), p.1283-1292, set./out. 2003.

- Barreto ML, Carmo EA. Mudanças nos padrões de morbimortalidade. Em: Monteiro CA. Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças. São Paulo: Editora Hucitec NUPENS/ Universidade de São Paulo; 1995. p. 17–30
- Bavia ME. et al. Use of thermal and vegetation index data from earth observing to evaluate the risk of schistosomiasis in Bahia, Brazil. *Acta Tropical, Local*, 79 (1), p.79-85, 2001.
- Bavia ME, Carneiro DDMT, Gurgel HC, Madureira-Filho C, Barbosa MGR. Remote sensing and geographic information systems and risk of american visceral leishmaniasis in Bahia, Brazil. *Parassitologia, Italy*, v. 47, n.1, p. 165-169, 2005.
- Bern C, Maguire JH, Alvar J. Complexities of Assessing the Disease Burden Attributable to Leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2(10): e313, 2008.
- Bevilacqua PD, Paixão HH, Modena CM, Castro MCPS. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Minas Gerais, v. 53, n.1, p.1-8, 2001.
- Brasil, Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília, DF: Fundação Nacional de Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2006, 120p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª. ed., 2009. 816 p.
- Caldas AJ, Silva DR, Pereira CC, Nunes PM, Silva BP, Silva AA, Barral A, Costa JM. *Leishmania (Leishmania) chagasi* infection in children from an endemic area of visceral leishmaniasis in the São Luís Island-MA, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*; 34(5):445-451, 2001.
- Camargo-Neves VLF, Katz G, Rodas LAC, Poletto DW, Lage LC, Spinola RMF, et al. Utilização de ferramentas de análise espacial na vigilância epidemiológica de leishmaniose visceral Americana - Araçatuba, São Paulo, Brasil, 1998-1999. *Cad Saúde Pública* 2001; 17:1263-7.
- Camargo-Neves VLF, Rodas LAC, Pauliquévis JrC. Avaliação da Efetividade da Utilização de Coleiras Impregnadas com Deltametrina a 4% para controle da Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo: Resultados Preliminares. *Boletim Epidemiológico Paulista*, a. 1, n. 12, dez., 2004.
- Carneiro DDMT, Bavia ME, Rocha W, Lobão J, Madureira-Filho C.; Oliveira JB, Silva CE, Barbosa MG, Rios RB. Identificação de áreas de risco para a leishmaniose visceral americana, através de estudos epidemiológicos e sensoriamento remoto orbital, em Feira de Santana, Bahia, Brasil (2000-2002). *Revista Baiana de Saúde Pública*, Salvador, v. 28, n. 1, p. 19-32, 2004.
- Carneiro DDMT, Bavia ME, Rocha WJSF, Tavares ACQ, Cardim LL, Alemayehu B. Application of spatio-temporal scan statistics for the detection of areas with increased risk for American visceral leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil. *Geospatial Health* 2(1), 2007, pp. 113-126.
- Carvalho MS, Souza-Santos R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 21(2):361-378, mar-abr, 2005.

Cerbino-Neto J, Werneck GL, Costa CHN. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25(7):1543-1551, jul, 2009.

Cerf BJ, Jones TC, Badaró R, Sampaio D, Teixeira R, Johnson WD Jr. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. *J Infect Dis* 156: 1030–1033, 1987.

Conselho Regional De Medicina Veterinária do Estado de Mato Grosso do Sul (CRMV/MS). *Cartilha Sobre Leishmaniose Visceral Canina*. 52p. Campo Grande, 2002.

Correia VRM, Carvalho MS, Sabroza PC, Vasconcelos CH. Remote Sensing as tool to survey endemic diseases in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, v. 20, n. 4, p. 1 - 32, 2004.

Costa CHN, Pereira HF, Araújo MV. Epidemiologia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, 24 (5), p. 361-372, 1990.

Costa JML, Viana GMC, Saldanha ACR, Nascimento MDSB, Alvim AC, Burattini MN, Silva AR. Visceral Leishmaniasis in the State of Maranhão, Brazil: Evolution of an Epidemic. *Cad. Saúde Públ.*, Rio de Janeiro, 11 (2): 321-324, Apr/Jun, 1995.

Costa CHN, Vieira JBF. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Local*, v. 34, n. 2, p. 223-228, 2001.

Costa CHN. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. *Cad Saú Púb* 2008;

Coutinho SG, Nunes MP, Marzochi MC, Tramontano N. A survey for American cutaneous and visceral leishmaniasis among 1,342 dogs from areas in Rio de Janeiro (Brazil) where the human diseases occur. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, 80:17-22, 1985.

Cunha S, Freire M, Eulálio C, Cristóvão J, Netto E, Johnson WD, Reed SG.; Badaró R. Visceral leishmaniasis in a new ecological niche major metropolitan área of Brazil. *The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, London, v. 89, p.155-158, 1995.

Deane LM. *Leishmaniose visceral no Brasil*. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1956a. 162p.

Deane LM. *Leishmaniose visceral no Brasil. Estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará*. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Educação Sanitária, Rio de Janeiro, Brasil, p. 162; 1956b.

Deane LM, Deane MP. Visceral leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 4:198-212, 1962.

Desjeux P. The increase in risk factors for the leishmaniasis Worldwide. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, (95):239–43, 2001.

Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europa. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, Vol. 97, Supplement No. 1, S3–S15 (2003).

Desjeux, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases, Local*, v. 27, n. 5, p. 305-318, 2004.

Di Lorenzo C, Proietti FA. Leishmaniose visceral canina como fator de risco para a leishmaniose visceral humana: o que sabemos e o que não sabemos ainda. *Rev Soc Bras Med Trop*; 35 Suppl 3:75-81, 2002.

Dias FOP, Lorosa ES, Rebêlo JMM. Fonte alimentar sangüínea e a peridomiciliação de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Psychodidae, Phlebotominae). *Cad. Saúde Pública* vol.19 n.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2003.

Dye C, Williams BG. Malnutrition, age and the risk of parasitic disease: visceral leishmaniasis revisited. *Proc. Royal Soc. London*, v.254, p.33-39, 1993.

Elnaiem DA, Mukhawi AM, Hassan MM, Osman ME, Osman OF, Abdeen MS, Abdel Raheem MA. Factors affecting variations in exposure to infections by *Leishmania donovani* in eastern Sudan. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 9 (4), p. 827-836, 2003.

Evans TG, Teixeira MJ, McAuliffe IT, Vasconcelos I, Vasconcelos AW, Sousa AA, Lima JW, Pearson RD. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. *J Infect Dis*; 166(5):1124-1132, 1992

Forattini OPF. Psychodidae. In: _____. *Entomologia médica*. São Paulo: Ed. Universidade de São Paulo, 1973. v. 4, p. 213-569.

França-Silva JC, Costa RT, Siqueira AM, Machado-Coelho GLL, Costa CA, Mayrink W, Vieira EP, Costa JS, Genaro O, Nascimento E. Epidemiology of canine visceral leishmaniasis in the endemic área of Montes Claros municipality, Minas Gerais state, Brazil. *Veterinary Parasitology*. 2003; 111: 161-73

Franke CR, Staubach C, Ziller M, Schluter H. Trends in the temporal and spatial distribution of visceral and cutaneous leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil, from 1985 to 1999. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 96, p. 236-241, 2002b.

Gama ME. Avaliação do nível de conhecimento que populações residentes em áreas endêmicas têm sobre Leishmaniose Visceral, estado do Maranhão, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 381-390, abr./jun. 1998.

Gatrel AC, Bailey TC, Diggle PJ, Rowlingson BS. Spatial point pattern analysis and its application in geographical epidemiology. *Trans. Inst. Br. Geogr*, v. 21, p.256-274, 1996.

Gebre-Michael T, Lane RP. The roles of *Phlebotomus martini* and *P.celiae* (Diptera: Phlebotominae) as vectors of visceral leishmaniasis in the Aba Roba focus, southern Ethiopia. *Med Vet Entomol* 10: 53-62, 1996.

Genaro O. Leishmaniose visceral americana. In: NEVES, D. P. *Parasitologia Humana*. 9. ed. São Paulo: Atheneu, 1995. 64-81 p.

Gomes CM, Giannella-Neto D, Gama ME, Pereira JC, Campos MB, Corbett CE. Correlation between the components of the insulin-like growth factor I system, nutritional status and visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 101(7):660-667, 2007.

Gontijo CMF, Melo MN. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 338-349, 2004.

Gordon JE. Synergism of malnutrition and infectious disease. In: Beaton GH, Bengoa JM, editors. Nutrition in preventive medicine. Geneva: WHO; 1976. p. 193-209. (WHO Monograph Series, 62).

Gradoni L, Pizzuti R, Scalone A, Russo M, Gramiccia M, diMartino L, Pempinello R, Gaeta GB, 1996. Recrudescence of visceral leishmaniasis unrelated to HIV infection in the Campania region of Italy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90, 234-235.

Gramiccia M, Gradoni L. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. *International Journal for Parasitology*, 35, 1169–1180, 2005.

Guerin PJ, Olliaro P, Shyam S, Boelaert M, Croft S, Desjeux P, Wasunna MK, Bryceson ADM. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *The Lancet Infectious Diseases* 2:494-500, 2002.

Hailu A, Musa AM, Royce C, Wasunna M. Visceral Leishmaniasis: New Health Tools Are Needed. *PLoS Medicine*, v. 2, n. 7, p. 590-591, July, 2005.

Gurgel HC, Bavia ME, Carneiro DDMT, Silva CEP, Madureira-Filho C, Rios RB, Barbosa MGR. A contribuição do NDVI para o estudo da leishmaniose visceral americana. In: Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto, 12., 2005, Goiânia. *Anais ... Goiânia*, 2005, p. 2673-2680.

Harrison LH, Naidu TG, Drew JS, Alencar JE, Pearson RD. Reciprocal relationships between undernutrition and the parasitic disease visceral leishmaniasis. *Rev Infect Dis*; 8(3):447-453, 1986.

Hay SI, Tucker CJ, Rogers DJ, Packer MJ. Remotely sensed surrogates of meteorological data for the study of the distribution and abundance of arthropod vectors of disease. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, London, v. 90, n. 1, p.1-19, 1996.

Holaday BH, Pompeu MM, Evans T, Braga DN, Teixeira MJ, Sousa AQ, Sadick MD, Vasconcelos AW, Abrams JS, Pearson RD, Locksley RM 1993. Correlates of Leishmania-specific immunity in the clinical spectrum of infection with *Leishmania chagasi*. *J Infect Dis* 167: 411-417.

Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Ottesen E, Sachs SE, Sachs JD. Incorporating a Rapid-Impact Package for Neglected Tropical Diseases with Programs for HIV/AIDS, Tuberculosis, and Malaria. A comprehensive pro-poor health policy and strategy for the developing world. *PLoS Med* 3(5): e102, 2006.

Jeronimo SMB, Duggal P, Braz RFS, Cheng C, Monteiro GRG, Nascimento ET, Martins DRA, Karplus TM, Ximenes MFFM, Oliveira CCG, Pinheiro VG, Pereira W, Peralta JM, Sousa JMA, Medeiros IM, Pearson RD, Burns TL, Pugh EW, Wilson ME. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, Vol. 36, No. 6-7 : Pages 443-449, 2004.

Jeronimo SMB, Oliveira RM, Mackay S, Costa RM, Sweet J, Nascimento ET, Luz KG, Fernandes MZ, Jernigan J, Pearson RD. An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. *The Roy Soc Trop Med Hyg*, v. 88, p.386-388, 1994.

Jeronimo SMB, de Queiroz Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone Elsevier, pp. 1095–1113, 2006.

Julião Fred S, Souza BMPS, Freitas DS, Oliveira LS, Larangeira DF, Dias-Lima AG, Souza VMM, Barrouin-Melo SM, Moreira-Jr ED, Paule BJA, Franke CR. Investigação de áreas de risco como metodologia complementar ao controle da leishmaniose visceral canina. *Pesq. Vet. Bras.* 27(8):319-324, ago, 2007.

Kulldorff M & Nagarwalla N. Spatial disease clusters: Detection and inference. *Statistics in Medicine*, v. 14p. 799-810, 1995.

Lainson R, Rangel EF. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 100(8): 811-827, December, 2005.

Lana RM. Um Pouco sobre Kernel. 2009. Disponível em: <<http://www.terralab.ufop.br/dokuwiki/lib/exe/fetch.php?id...sobrekernel>>. Acesso em: 28mai.2009.

López-Vélez R, Pérez-Molina JA, Guerrero A *et al.* Clinico-epidemiological characteristics, prognostic factors and survival analysis of patients co-infected with HIV and *Leishmania* in an area of Madrid, Spain. *Am J Trop Med Hyg*; 58: 436-43, 1998.

Luna EJA. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 5, n. 3, Dez., 2002.

Lutz A, Neiva A. Contribuição para o conhecimento do gênero *Phlebotomus* existentes no Brasil. *Mems. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 4, p. 84-95, 1912

Magalhães PA. et al. Calazar na zona rural do Rio Doce em Minas Gerais, resultados de medidas profiláticas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical, Local*, São Paulo, v. 22, p. 197-202, 1980.

Magalhães PB. Ocorrência de leishmaniose visceral humana num ecossistema de manguezal – primeiro relato de surto e fatores de risco associados. 2009, 103f. Dissertação. Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa. Fundação Oswaldo Cruz Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz.

Maia-Elkhoury ANS. Avaliação dos registros de morbimortalidade da leishmaniose visceral nos sistemas de informações do SUS [Masters Thesis]. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia; 2005.

Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Sousa-Gomes ML, Sena JM, Luna EA. Leishmaniose visceral no Brasil: evolução e desafios. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 24(12):2941-2947, dez, 2008

Marzochi MCA. et al. Leishmaniose visceral na cidade do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.1, n.1, p. 5-17, 1985.

Marzochi MCA, Marzochi KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil anthropozoonosis and possibilities for their control. *Cadernos de Saúde Pública, Local*, v. 10, p. 359-75, 1994.

Marzochi MCA; Fagundes A, Andrade MV, Souza MB, Madeira M, Confort EM, Schubach AO, Marzochi KBF. Leishmaniose visceral no Rio de Janeiro, Brasil: aspectos eco-epidemiológicos e controle. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.42 no.5 Uberaba Sept./Oct. 2009

Malafaia G. O sinergismo entre a desnutrição protéica e a leishmaniose visceral. Ver Saúde Com, 4(2), 134-147, 2008.

MS/OPAS. Ministério da Saúde/Organização Panamericana de Saúde, 1983. Manual sobre o Enfoque de Risco na Saúde Materno-Infantil, v. 1, 2, 3. MS, Brasília.

MS. Ministério da Saúde. Controle, Diagnóstico e Tratamento da Leishmaniose Visceral (Calazar) - Normas Técnicas. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, 1999.

Moral L, Rubio EM, Moya M. A leishman in skin test survey in the human population of l'Alacanti region (Spain): implications for the epidemiology of *Leishmania infantum* infection in southern Europe. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 96, 129–132, 2002.

Moreno J, Caiavate C, Chamizo C, Laguna F, Alvar J. HIV-*Leishmania infantum* co-infection: humoral and cellular immune responses to the parasite after chemotherapy. Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 94,328-332, 2000.

Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. The Lancet, 366 (29), Oct, 1561-1577, 2005.

Nascimento MDSB, Souza EC, Silva LM, Leal PC, Cantanhede KL, Bezerra GFB, Viana GMC. Prevalence of infection by *Leishmania chagasi* using ELISA (rK39 and CRUDE) and the Montenegro skin test in an endemic leishmaniasis area of Maranhão, Brazil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 38 (6), Nov./Dec., 2005.

Oliveira SS. Avaliação de estratégia otimizada para triagem e eliminação de cães no controle da leishmaniose visceral humana. 2011, 112f. Tese de Doutorado. Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa. Fundação Oswaldo Cruz Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz.

Oliveira SS, Araújo TM. Avaliação das Ações de Controle da Leishmaniose Visceral (calazar) em uma Área Endêmica do Estado da Bahia, Brasil (1995-1999). Caderno de Saúde Pública, v. 19, n. 6, p. 1681-1690, nov-dez, 2003.

Paranhos-Silva M, Nascimento EG, Melro MCBF, Oliveira GCS; dos Santos WLC. Pontes-de Carvalho LC, Oliveira-Dos-Santos AJ. Cohort study on canine emigration and *Leishmania* infection in na endemic area for visceral leishmaniasis. Implications for disease control. Acta Tropica, Local, v. 69, p. 75-83, 1998.

Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka GW, Carneiro-Sampaio MMS. Leishmaniose Visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 78, n. 2, p.120-127, 2002.

Pessoa SB, Martins AV. Parasitologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara, 1982.

Pintado V, Martín-Rabadán P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in HIV-infected and non-HIV-infected patients: a comparative study. Medicine (Baltimore); **80**: 54–73, 2001.

- Prata P. A transição epidemiológica no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 8, p. 168-175, 1992.
- Prothero RM: Disease and mobility: a neglected factor in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1977, 6(3):259-267.
- Queiroz MJ, Alves JG, Correia JB. Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area. *Jornal Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 80, p. 141-146, 2004.
- Rey L. Leishmania e leishmaníases: os parasitos. In: *Parasitologia*. Editora Guanabara Koogan AS. 3ª ed. Rio de Janeiro, 2001.
- Rey LC; Martins CV, Ribeiro HB, Lima AAM. Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. *J. Pediatr. (Rio J.)* vol.81 no.1 Porto Alegre Jan./Feb. 2005.
- Rodrigues da Silva, J. Leishmaniose visceral (calazar). Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1957. 498p
- Rosas Filho MS, Silveira FT. Epidemiologia, clínica e imunologia da infecção humana por *Leishmania (Leishmania) infantum* chagasi em área endêmica de leishmaniose visceral no Pará. *Rev. Para. Med*, 21 (3), p: 7-18, jul-set, 2007
- Rosenthal E, Marty P, Poizot MI *et al.* Visceral leishmaniasis and HIV-1 co-infection in southern France. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; **89**: 159–62, 1995.
- Santos M. A Urbanização Brasileira. 1ª ed. São Paulo: HUCITEC, 1998.
- Scrimshaw NS & SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr*; 66: 464S–477S, 1997.
- Schaefer KU, Kurtzhals JAL, Gachihi GS, Muller AS, Kager. A prospective seroepidemiology and epidemiological study of visceral leishmaniasis in Baringo, district, Rift Valley Province, Kenya. *Trans Roy Soc Trop Med and Hyg*, 89 (5), Sep-Oct, p. 492-495, 1995.
- Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*; 9: 897–908, 2004.
- SEI (Superintendência de Estudos Econômicos e Sociais da Bahia), 1997. Disponível em: <<http://www.sei.ba.gov.br>>
- SESAB/SUVISA/DIVEP. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia; Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde; Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Relatório Leishmaniose Visceral, Salvador, p.62, 1999.
- SESAB/SUVISA/DIVEP. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia; Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde; Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Relatório Leishmaniose Visceral, Salvador. Relatório. 2010.
- Sherlock IA. Surto de Calazar na zona central do Estado da Bahia. *Rev. Bras. Malar, Doen Trop*, 16 (2), p. 157-170, 1964.

Sherlock IA, Almeida SP. Observações sobre o calazar em Jacobina. Bahia. II – Leishmaniose canina. Rev. Bras. Malar, v.21, p.535-9, 1969.

Sherlock IA, Miranda JC, Sadigursky M, Grimaldi Jr G. Natural infection of the opossum *Didelphis albiventris* (Marsupialia, didelphidae) with *Leishmania donavani* in Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 79, p. 511, 1984.

Sherlock IA. Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 97, p. 671-683, 1996.

Sherlock IA. Interações Ecológicas da Leishmaniose Visceral no Estado da Bahia, Brasil. 1997, 98f. Tese (Doutorado em Biologia Parasitária), Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1997.

Silva ES, Gontijo CMF, Pacheco RS, Fiúza VOP, Brazil RP. Visceral Leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 96, n. 3, p. 285-291, April 2001.

Silva AVM, Paula AA, Cabrera MAA, Carreira JCA. Leishmaniose em cães domésticos: aspectos epidemiológicos. Caderno de Saúde Pública, v. 21, p. 324-8, 2005.

SINAN/SVS/MS, 2009: Disponível em:<<http://www.saude.gov.br>>.

Souza VMM, Julião FS, Neves RCS, Magalhães PB, Bisinotto TV, Lima AS, Oliveira SS, Moreira Júnior ED. Ensaio comunitário para avaliação da efetividade de estratégias de prevenção e controle da leishmaniose visceral humana no Município de Feira de Santana, Estado da Bahia, Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 17(2):97-106, abr-jun, 2008.

Sudhakar S, Srinivas T, Palit A, Kar SK, Battacharya SK. Mapping of risk prone areas of kala-azar (Visceral leishmaniasis) in parts of Bihar state, India: an RS and GIS approach. J Vect Borne Dis 43, September, pp. 115–122, 2006.

TDR/WHO. World Health Organization/Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2008. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/>> Acessado em 29 de setembro de 2010.

Tesh RB. Control of zoonotic visceral leishmaniasis: is it time to change strategies? American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 52: 287–292, 1995.

Utzing J, Keiser J. Urbanization and tropical health: then and now. Ann Trop Med Parasitol, 100:517-33, 2006.

Vazquez-Prokopec GM, Stoddard ST, Paz-Soldan V, Morrison AC, Elder JP, Kochel TJ, Scott TW, Kitron U. Usefulness of commercially available GPS data-loggers for tracking human movement and exposure to dengue virus International. Journal of Health Geographics. International Journal of Health Geographics, 8:68, 2009.

Werneck GL, Rodrigues Jr. L., Santos MV et al. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. Acta Tropica 83: 13-8, 2002.

Werneck GL, Maguire JH. Spatial modeling using mixed models an ecologic study of Visceral Leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro v. 18, n. 3, p. 633-637, maio/jun. 2002.

Werneck GL, Costa CH, Walker AM, et al. The urban spread of visceral leishmaniasis: clues from spatial analysis. *Epidemiology*; 13: 364–67, 2002.

Werneck GL, Costa CH. Utilização de dados censitários em substituição a informações socioeconômicas obtidas no nível individual: uma avaliação empírica. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*; 14(3) : 143 - 150], 2005.

Werneck GL. Fórum: expansão geográfica e urbanização da leishmaniose visceral no Brasil. *Cad. Saú Púb*, 24(12): 2937-2940, dez, 2008.

Werneck GL. Pereira TJCF, Farias GC, Silva FO, Chaves FC, Gouvêa MV Costa CHN. Carvalho FAA. Avaliação da efetividade das estratégias de controle da leishmaniose visceral na cidade de Teresina, Estado do Piauí, Brasil: resultados do inquérito inicial – 2004*. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 17(2): abr-jun, 2008.

Werneck GL, Hasselmann MH, Gouvêa TG. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16(1):39-62, 2011.

Wijeyeratne PM, Jones-Arsenault LK, Murphy CJ. Endemic disease and development: the leishmaniasis. *Acta Tropica*, v.56, p.349-364, 1994.

Wilson ME, Jeronimo SMB, Pearson RD. Immunopathogenesis of infection with the visceralizing *Leishmania* species. *Microbial Pathogenesis*, Volume 38, Issue 4, April 2005, Pages 147-160.

WHO. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 793: 1–158, 1990.

WHO. World Health Organization. Regional Technical Advisory Group on Kala-azar Elimination. Report of the first meeting, Manesar, Haryana, 20–23 December 2004. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia: 2005.

WHO. World Health Organization. Neglected tropical diseases, hidden successes, emerging opportunities. Geneva: 2009.

WHO. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. WHO technical report series; n° 949. Geneva, 22-26, Mar, 2010.

Yamey G. The world's most neglected diseases. *BMJ*; 325:176-177, 2002.

Zijlstra EE, El-Hassan AM, Ghalib HW, Ismael A. Endemic kala-azar in eastern Sudan: a longitudinal study on the incidence of clinical and subclinical disease and post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Amer Jour Trop Med Hyg*, 51, 826-836, 1994.

11. Anexos

ANEXO 1



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER Nº 011-11 / CEP-ISC

Registro CEP: 009-11/CEP-ISC

Projeto de Pesquisa: "Identificação de fatores de risco para ocorrência de leishmaniose visceral em áreas urbanas com transmissão recente e antiga da *Leishmania chagasi*."


Pesquisador Responsável: Maria da Glória Lima Cruz Teixeira

Área Temática: Grupo III

Os Membros do Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia, reunidos em sessão ordinária no dia 31 de maio de 2011, e com base em Parecer Consubstanciado, resolveu pela sua aprovação.

Situação: APROVADO

Salvador, 01 de junho de 2011.


Maria da Conceição Nascimento Costa
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto de Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia

PARECER CONSUBSTANCIADO

O Projeto intitulado: **Identificação de fatores de risco para ocorrência de leishmaniose visceral em áreas urbanas com transmissão recente e antiga da *Leishmania chagasi***, Registro CEP: 009/11/CEP-ISC, inclui-se na área Temática Saúde Coletiva: **Epidemiologia**. Está sob a responsabilidade da pesquisadora Maria da Glória Lima Cruz Teixeira e será desenvolvido no **Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia**. O projeto foi recebido por este Comitê em 04/04/2011.

O projeto aborda a Leishmaniose Visceral (LV) e mostra evidências de sua importância na Saúde Pública, através de uma revisão da literatura que ilustra seu crescimento temporal e espacial, no país, e, especialmente, na Bahia. Embora se conheçam os fatores que levaram a re-emergência da doença, são muitas as lacunas no conhecimento deste processo. Alguns estudos epidemiológicos sinalizam que uma proporção considerável de indivíduos apresenta evidências de infecção pelo protozoário *Leishmania chagasi* sem manifestações clínicas da doença. Deste modo, o número de pessoas expostas à infecção é mais importante que o número de casos registrados, uma vez que, a possibilidade destes indivíduos contribuírem para a manutenção da transmissão de LV em períodos epidêmicos, deve ser considerada. **O objetivo** é identificar fatores ambientais, sociais e biológicos envolvidos na transmissão da *L. chagasi* em centros urbano, determinar a prevalência de infecção por *L. chagasi* na população residente cidades na Bahia (transmissão recente e antiga), determinar a prevalência de infecção pela *L. chagasi* na população de cães em cidade com transmissão endemo/epidêmica estabelecida e em cidade de introdução recente, situadas na Bahia. Analisar a distribuição espaço-temporal das infecções por meio das geotecnologias. Verificar a existência de associação entre a prevalência de infecção canina e humana e verificar os possíveis fatores que estão favorecendo as transmissões.

O método apresenta dois componentes: I) estudo ecológico com dados secundários (casos humanos e caninos), cujas unidades de análise serão setores censitários de 4 municípios, que será analisado por meio de técnicas de geoprocessamento e estatística espacial. II) Inquérito sorológico de prevalência da infecção em caninos e em uma amostra da população humana (>2 anos). Os municípios serão selecionados com base no número de casos, populações semelhantes, tempo contínuo e intenso registro da doença

(sendo duas com mais de 25 anos e 2 com menos de 10 anos de detecção de casos). Serão obtidos dados de fichas de investigação de Leishmaniose Visceral do SINAN/Bahia, sócio demográficos populacionais, no IBGE, dados da população canina em Fichas de Inquérito Canino, arquivadas, das Secretarias de Saúde dos municípios de estudo, dados entomológicos de Fichas de Inquérito Entomológico e do Monitoramento Entomológico, de Núcleos de Entomologia dos municípios e de Diretorias Regionais de Saúde, dados climáticos do Instituto Nacional de Meteorologia. Os dados de geotecnologias: base cartográfica digital, sistema de posicionamento global (GPS), sensoriamento remoto orbital e sistema de informação geográfica (SIG) que serão analisados pelo Laboratório de Monitoramento de Doenças pelo Sistema de Informações Geográficas. (LAMDOSIG/UFBA). Ressalta-se que os procedimentos do inquérito imunológico (estudo II), as coletas de amostras sorológicas humana e canina necessários aos estudos, são rotinas realizadas pelos serviços de vigilância epidemiológica e que seguem normas éticas de descarte do material biológico, de captura e eutanásia dos animais, quando necessário. Será aplicado um questionário (dados biológicos, sociais, econômicos, demográficos e ambientais), para uma amostra da população suspeita de infecção, de duas cidades, que aceitem a participar da pesquisa. As análises requeridas nos dois componentes do projeto são descritas adequadamente na seção de métodos.

A seção de **aspectos éticos** foi revisada pelos pesquisadores, após a análise por este CEP, estando de acordo com a Resolução 196/96 e CONEP. O TCLE apresenta-se em linguagem adequada aos participantes.

O termo de anuência foi assinado pelo dirigente da Instituição onde serão coletados os dados de vigilância epidemiológica, os custos detalhados no orçamento financeiro serão financiados por Agência de fomento, conforme declaração anexa e os Currículos dos pesquisadores envolvidos demonstram competência para realização da pesquisa. Portanto, o relator não faz qualquer observação contrária a sugestão de aprovação do referido projeto.

Salvador, 30 de maio de 2011.


Marlene Silva
Membro de CEP

ANEXO 2



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA

CARTA DE EXPLICAÇÃO

Prezado (a) Senhor (a)

A leishmaniose visceral ou calazar é uma doença, cujo parasito (*Leishmania chagasi*) é **transmitido** na área urbana entre os cães, e destes animais para o homem, **através da picada de um inseto** conhecido popularmente como mosquito-palha, cangalhinha ou birigui. Embora a doença possa acometer pessoas de qualquer idade, é mais comum em crianças. Apenas uma pequena parcela de indivíduos infectados, desenvolve os sintomas da doença, como febre, fraqueza, palidez, emagrecimento, aumento do baço e do fígado, e caso o doente não seja tratado precocemente, pode vir a morrer.

A Ciência, até o momento, ainda não descobriu todas as causas que possam levar uma pessoa, infectada pelo protozoário, a desenvolver a Leishmaniose Visceral. Assim, o Instituto de Saúde Coletiva está conduzindo uma pesquisa com indivíduos residentes na área urbana de municípios com transmissão desta doença, com o propósito de conhecer quais os fatores que favorecem a ocorrência das infecções pela Leishmaniose.

Para isso, faz-se necessário que as pessoas selecionadas para participarem desta pesquisa respondam a algumas perguntas e permitam que seja coletada uma amostra de sangue da veia. Nestas amostras se farão exames para confirmar se o senhor (a) foi infectado pelo parasito (*Leishmania chagasi*). Se o resultado do exame indicar que o senhor (a) tem a infecção, não será necessário iniciar o tratamento, pois o mesmo só é indicado, para aqueles indivíduos que apresentam os sintomas da doença.

O senhor (a) foi uma das pessoas escolhida para participar deste estudo e, neste sentido, solicitamos a sua autorização para que possamos realizar estes procedimentos. É importante informar que o estudo seguirá as orientações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta as pesquisas com humanos estabelecendo os princípios

referenciais da bioética, e o resultado do exame será do conhecimento da equipe de saúde responsável por essa investigação. Posteriormente, o resultado do exame será entregue ao senhor (a) por um profissional da equipe que irá esclarecer o significado do resultado, e caso haja necessidade, fará as recomendações pertinentes à sua saúde.

Gostaríamos que o (a) senhor (a) entendesse que é da maior importância para a Saúde Pública a sua participação, razão pela qual pedimos seu consentimento, embora não vá ter um ganho específico para a sua pessoa.

Todo material utilizado na coleta do sangue será individual e descartável, garantindo-se que não haverá risco de contaminação. Esperamos contar com a sua colaboração.

Atenciosamente,

Prof^a Maria da Glória Teixeira

ANEXO 3



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a ser obtido dos habitantes da área urbana do município de Jequié, Bahia, selecionados para participarem do estudo “**Identificação de fatores de risco à infecção por *Leishmania L. chagasi* (Leishmaniose Visceral) em área urbana de Jequié, Bahia: Estudo Transversal**”

Nome:.....

..... RG: Idade: anos

Endereço:

.....

Nome do responsável legal (se menor ou incapacitado)

..... RG:

CPF:..... Grau de parentesco: Endereço:

.....

Por este instrumento de autorização por mim assinado, dou pleno consentimento à _____ para realizar exames laboratoriais e obter quaisquer outras informações concernentes ao diagnóstico sorológico e genético, com fins de pesquisa científica, além de publicações em eventos e/ou periódicos científicos, estando assegurados os direitos de proteção, respeitando-se o código de ética em vigor no país. Caso haja alguma dúvida sobre o estudo poderei procurar a **Dr^a Maria da Glória Teixeira**, pesquisadora responsável, no telefone (71) 3283-9075. Qualquer reclamação sobre os procedimentos do estudo poderei procurar a Secretaria do Comitê de Ética do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (UFBA), no endereço Rua Basílio da Gama, s/n, 2º andar, CEP: 40.110-040, Salvador – Bahia, telefone (71) 3283-7441.

_____ de _____ de _____

Assinatura do responsável

ANEXO 4



GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA
Secretaria da Saúde do Estado da Bahia - Sesab
Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde - Suvisa
Diretoria de Vigilância Epidemiológica - Divep

Termo de consentimento de utilização de dados

Eu, Alcina Marta de Souza Andrade, RG 1312370 – 04, cadastro 19316713 – 5, autorizo Deborah Daniela Madureira Trabuco Carneiro, RG: 661719-1 MM/RJ, aluna do Curso de Doutorado em Saúde Coletiva, área de concentração Epidemiologia, ministrado pelo Instituto de Saúde Coletiva – ISC, a utilizar o Banco de dados do SINAN Windows e SINAN NET, referentes aos casos de Leishmaniose Visceral humana notificados na Bahia de 2000 a 2010, disponibilizado pelo Grupo Técnico das Leishmanioses da Diretoria de Vigilância Epidemiológica – DIVEP, para fins científicos, em Tese de Doutorado, sob orientação da professora Maria da Glória Teixeira.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Alcina Andrade'.

Alcina Andrade

DIRETORA DIVEP

ANEXO 5



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA

Identificação de fatores de risco à infecção por *Leishmania L. chagasi* (Leishmaniose Visceral) em área urbana de Jequié, Bahia: Estudo Transversal (Início: Dezembro/2011)

Data: ___/___/_____

Bloco I – Sorteio

1. Nº Registro 2. Nº SC 3. Nº Ordem (casa sorteada)

4. Nº de moradores elegíveis para o sorteio: _____

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: 1. Mas 2. Fem

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: 1. Mas 2. Fem

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: 1. Mas 2. Fem

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: 1. Mas 2. Fem

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: 1. Mas 2. Fem

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: 1. Mas 2. Fem

5. Houve recusa? (1. Sim 2. Não) Em caso de SIM, por que? _____

6. Substituído por quem? _____ Idade: _____

Bloco II – Identificação

7. Nome: _____

8. Endereço _____ 9. Bairro: _____

10. Ponto de referência: _____

11. Naturalidade: _____ 12. Data nascimento: ___/___/_____ 13. Idade: _____

14. Peso: _____ 15. Altura: _____ 16. Índice de Massa Corporal (IMC): _____

17. Sexo: 1. Mas 2. Fem 18. Cor da pele: 1. Branca 2. Parda 3. Negra 4. Amarela e Indígena

19.1 Profissão/ocupação principal: _____ 19.2 Não se aplica:

20. Responsável (se menor de 18 anos): _____

Bloco III – Dados socioeconômicos

21. Escolaridade do Chefe da família: 1 (Sem instrução - analfabeto) 2 (alfabetizado) 3 (Não se Aplica - se for criança) 9 (Não sabe) Se for alfabetizado, até que série cursou? _____

22. Escolaridade do indivíduo sorteado: 1 (Sem instrução - analfabeto) 2 (alfabetizado) 3 (Não se Aplica - se for criança) 9 (Não sabe) Se for alfabetizado, até que série cursou? _____

23. Quanto ganha a família, em salários mínimos (SM=R\$ 545,00)

24. Bens duráveis existentes no domicílio: (1. Sim 2. Não) 24.1 Fogão 24.2 Filtro de água
 24.3 Geladeira 24.4 Freezer 24.5 Televisão à cores 24.6 Televisão preto/branco
 24.7 Rádio 24.8 Máquina de lavar roupa 24.9 Microcomputador 24.10 Acesso
 à Internet 24.11 Telefone fixo 24.12 Telefone celular

Bloco IV - Histórico de Migração

*Se for natural de Jequié (responder apenas às questões 25):

25. Morou, estudou ou trabalhou em outro município? (1. Sim 2. Não) 25.1 Em caso de SIM, em qual município(s)? _____ 25.2 Na área urbana ou rural? _____
 25.3 Durante quanto tempo? _____

*Se **NÃO** for natural de Jequié (responder apenas às questões 26):

26. Há quanto tempo mora em Jequié? _____ 26.1. Com qual idade veio para Jequié? _____ 26.2
 Sempre morou na área urbana? (1. Sim 2. Não) 26.3 Há quanto tempo mora neste
 bairro? _____ 26.4 Este bairro é antigo? (1. Sim 2. Não 9. Não Sabe)
 Em quais bairros já morou? _____

Bloco V: Antecedentes Epidemiológicos

27. A casa está localizada em área de ocupação recente? (1. Sim 2. Não 9. Não Sabe) 24.1 Em caso de SIM, quanto tempo? _____
28. Verificar se o domicílio está próximo à mata (1. Sim 2. Não) 28.1 Em caso de SIM, qual a distância? (1: menor que 200 metros 2: maior que 200 metros)
29. Houve algum caso de calazar entre moradores desta casa? (1. Sim 2. Não) 29.1 Em caso de SIM, quem adoeceu? _____ 29.2 Quando adoeceu? _____ 29.3 Onde morava quando adoeceu? _____ 29.4 Evolução (1. cura 2. óbito)
30. Houve algum caso de calazar entre os vizinhos (máximo 10 casas de distância)? (1. Sim 2. Não 9. Não Sabe) 30.1 Em caso de SIM, quantos casos? _____
31. Cria cão em casa ou criou no último ano? (1. Sim 2. Não) 28.1 Em caso de SIM, quantos? _____
32. Se tiver cão, onde ele dorme? 1. No mesmo cômodo, junto com as pessoas 2. Em um cômodo, separado das pessoas 3. No quintal 4. Na rua
33. Houve algum cão com exame positivo para calazar nesta casa? (cão que foi eliminado pela Secretaria Municipal de Saúde) (1. Sim 2. Não) 33.1 Em caso de SIM, quantos? _____
34. Tem algum vizinho próximo (1 casa em qualquer direção) que cria cão ou criou no último ano? (1. Sim 2. Não 9. Não Sabe)
35. Tem algum vizinho próximo (1 casa em qualquer direção) cujo cão foi eliminado pela Secretaria Municipal de Saúde no último ano? (1. Sim 2. Não 9. Não Sabe)
33. O vizinho cria animais no quintal? (1. Sim 2. Não 9. Não Sabe) 33.1 Galinhas 33.2 Porco
 33.3 Bode e/ou carneiro 33.4 Cavalo, boi e/ou jumento
34. Você cria animais no quintal? (1. Sim 2. Não) 34.1 Galinhas 34.2 Porcos 34.3 Cabra e/ou carneiro 34.4 Cavalo, boi e/ou jumento

35. Houve aplicação de inseticida dentro da casa no último ano pela Secretaria Municipal de Saúde? (1. Sim 2. Não 9. Não Sabe) 35.1 Foi para o mosquito do calazar? 35.2 Em caso de SIM, quantas vezes? _____

36. Você já viu o mosquito-palha, cangalhinha ou birigui na sua casa: (1. Sim 2. Não 9. Não sabe)

37. Você já viu algum sariguê na área? (1. Sim 2. Não 9. Não sabe)

38. Você já viu alguma raposa na área? (1. Sim 2. Não 9. Não sabe)

Bloco VI - Dados Laboratoriais

39.1 Resultado da RIFI: (1. Positivo 2. Negativo)

39.2 Resultado ELISA: (1. Positivo 2. Negativo)

39.3 Resultado ICT: (1. Positivo 2. Negativo)