

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - UNIOESTE
CENTRO DE EDUCAÇÃO, LETRAS E SAÚDE - CELS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA EM REGIÃO DE
FRONTEIRA - NÍVEL MESTRADO**

LARA CAMILA DE OLIVEIRA

**Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Visceral Humana no Brasil e estados e
cidades gêmeas do país, com enfoque no estado e na cidade gêmea com maior número
de casos**

Foz do Iguaçu

2021

LARA CAMILA DE OLIVEIRA

Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Visceral Humana no Brasil e estados e cidades gêmeas do país, com enfoque no estado e na cidade gêmea com maior número de casos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública em Região de Fronteira - Mestrado, do Centro de Educação Letras e Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Área de concentração: Saúde Pública em Região de Fronteira

Orientadora: Profa. Dra. Neide Martins Moreira

Foz do Iguaçu

2021

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Oa Oliveira, Lara Camila de
Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Visceral Humana no Brasil e estados e cidades gêmeas do país, com enfoque no estado e na cidade gêmea com maior número de casos / Lara Camila de Oliveira; orientadora Neide Martins Moreira. -- Foz do Iguaçu, 2021.
55 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Foz do Iguaçu) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Educação, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública em Região de Fronteira, 2021.

1. Leishmaniose visceral. 2. Áreas de fronteira. 3. Saúde na fronteira. 4. Epidemiologia. I. Moreira, Neide Martins, orient. II. Título.

OLIVEIRA, L.C. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral humana no Brasil e estados e cidades gêmeas do país, com enfoque no estado e na cidade gêmea com maior número de casos. (55 f.). Dissertação (Mestrado em Saúde Pública em Região de Fronteira) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Orientadora: Profa. Dra. Neide Martins Moreira. Foz do Iguaçu, 2021.

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Neide Martins Moreira (Orientadora)
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste

Prof. Dr. Reinaldo A. Silva-Sobrinho (Membro Titular)
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste

Prof. Dr. Oscar Daniel Salomón (Membro Titular)
Instituto Nacional de Medicina Tropical

Prof. Dr. Oscar Kenji Nihei (Membro Suplente)
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste

Prof. Dr. Walfrido Kuhl Svoboda (Membro Suplente)
Universidade Federal da Integração Latino-Americana - Unila

DEDICATÓRIA

À Deus, que me deu a vida e me dá forças para vencer os obstáculos e coragem diante dos desafios.

Ao meu esposo e minha filha Cecília por trazer luz e alegria à minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me permitir viver até agora, por me dar forças em meio a tantos obstáculos em tempos difíceis que estamos vivendo.

Ao meu marido Fernando e minha filha Cecília, por serem a minha base sólida, o nó no meu cabelo, as olheiras no meu rosto, o coque na minha cabeça, o amarrotado na minha roupa e ao mesmo tempo ser a minha vontade de aprender, a minha força e minha fraqueza, a minha riqueza e o meu impulso. O meu ontem, o meu hoje e o meu amanhã. A minha gratidão e o amor mais puro e bonito, pela companhia, compreensão, paciência e constante encorajamento a fim de prosseguir com a elaboração deste trabalho.

À minha mãe que mesmo não estando perto de mim, é meu exemplo de vida. Ao meu irmão pelas risadas constantes e motivação mesmo distante.

Ao meu sogro e minha sogra por todo o apoio durante todas as minhas decisões e por me fortalecerem em mais esta caminhada.

Às minhas cunhadas Cinthya e Thaisy, pelo apoio em realizar e concluir o mestrado, pela colaboração na escolha do tema, pelas conversas de motivação e humor para não me deixar desistir quando tudo parecia estar perdido, admiro vocês pela garra e força para continuar mesmo diante dos obstáculos que estamos enfrentando.

Aos meus sobrinhos Gabriela, Ian e Lívia por me trazer alegria simplesmente pelo fato de existirem na minha vida.

Aos meus familiares especialmente meu tio Marcos por todo o apoio dispendido durante minha vida acadêmica.

À minha orientadora Profa. Dra. Neide Martins Moreira não só pela constante orientação neste trabalho, mas sobretudo, pela sua amizade, por sua contribuição de alto nível, compreensão e tolerância em todos os momentos da pesquisa.

Aos professores da banca pelas relevantes contribuições ao trabalho e aos professores do Mestrado pelos ensinamentos.

Aos colegas do Mestrado pela motivação e companhia nas aulas e fora delas, por compartilhar os momentos divertidos e agradáveis.

Aos meus colegas de trabalho, que sempre me motivaram a ser uma profissional melhor.

E a todos que direta e indiretamente ajudaram para que esta pesquisa pudesse ser concretizada.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”

(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

OLIVEIRA, L.C. **Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral humana no Brasil e estados e cidades gêmeas do país, com enfoque no estado e na cidade gêmea com maior número de casos.** (55 f.). Dissertação (Mestrado em Saúde Pública em Região de Fronteira) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Orientadora: Profa. Dra. Neide Martins Moreira. Foz do Iguaçu, 2021.

Introdução: A Leishmaniose Visceral Humana (LVH), transmitida por vetores, sendo o cão o principal reservatório, têm sido de grande importância para a saúde pública e com ampla distribuição geográfica, principalmente em região de fronteira, onde vetores e cães transitam livremente. **Objetivo:** Verificar o número de casos notificados de LVH no Brasil e estados e cidades gêmeas do país, com enfoque no estado e na cidade gêmea com maior número de casos, assim como, investigar os aspectos clínicos, demográficos, sociais e epidemiológicos no período investigado. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo transversal, observacional, descritivo e retrospectivo, com abordagem quantitativa, desenvolvido a partir de dados secundários da LVH do período de 2010 a 2019. Os dados foram obtidos por meio do site de domínio público do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Os dados foram apresentados em Frequência Absoluta e Frequência Relativa. As taxas de LVH por 100.000 habitantes foram calculadas, referentes ao estado e cidade gêmea com maior número de casos. Os dados de cada variável, foram analisados com o teste Mann-Whitney, nível de significância de 5%, programa Minitab 18. **Resultados:** No Brasil foram notificados no período estudado 35.886 casos de LVH, destes 2834 casos em estados de fronteira internacional, sendo 148 em cidades gêmeas. O estado e cidade gêmea com maior número de casos foi Mato Grosso do Sul (MS) (1834 casos) e Corumbá (94 casos). No MS houve maior concentração do número de casos nos anos de 2010 a 2013 com redução subsequente, o mesmo aconteceu com a taxa de detecção. O município de Corumbá apresentou maior número de casos nos anos de 2014 e 2017 a 2019, sendo que 91 são autóctones do município de residência e a taxa média anual de detecção foi de 8,3 casos/100.000 habitantes. A doença foi mais frequente no sexo masculino correspondendo a 64,0% dos pacientes no MS e 65,0% em Corumbá ($p < 0,05$), sendo que, a maioria se autodeclarou pardas ($p = 0,0001$), representando 52,9% e 76,7% dos pacientes. Quanto à escolaridade, no MS e em Corumbá a maior frequência de casos de LVH foi no grupo com até 8 anos de estudo 34,0% e 29,7% ($p = 0,0001$). A faixa etária variou entre menores de um ano de idade ($n = 141$) a maiores de 80 anos ($n = 41$), no MS e, entre menores de um ano de idade ($n = 18$) a 79 anos ($n = 4$), em Corumbá, estando 25,2% e 42,5% dos doentes com até quatro anos de idade e 48,1% e 33,9 entre 20 e 59 anos no MS e em Corumbá ($p < 0,05$). Dos casos de óbito por LVH, foram notificados no estado do MS 7,4% óbitos e 16,0% óbitos no município de Corumbá. A maioria dos casos ocorreu na zona urbana ($p = 0,0001$). **Conclusão:** Conclui-se um elevado número de casos notificados de LVH no Brasil no período estudado, distribuídos em 10 estados com fronteira internacional se destacando oito cidades gêmeas. Entre os estados fronteiriços e cidades gêmeas, MS e Corumbá foram os mais atingidos pela doença, sendo que a doença foi frequente no sexo masculino, em menores de quatro anos e adultos jovens de 20 a 59 anos, em pessoas de cor parda e com até 8 anos de estudo. A maioria dos casos ocorreu na zona urbana e evoluiu para cura.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral; áreas de fronteira; saúde na fronteira; epidemiologia.

ABSTRACT

OLIVEIRA, L.C. **Epidemiological aspects of human visceral leishmaniasis in Brazil and border states and cities in the country, focusing on the state and the border city with the highest number of cases.** (55 l.). Dissertation. (Master's Course in Public Health in Border Regions). Foz do Iguaçu, 2021.

Introduction: Human Visceral Leishmaniasis (HVL), transmitted by vectors, with the dog being the main reservoir, has been of great importance for public health and with wide geographical distribution, especially in the border region, where vectors and dogs move freely. **Objective:** To verify the number of notified cases of HVL in Brazil and in the country's twin states and cities, focusing on the state and in the twin city with the highest number of cases, as well as investigating the clinical, demographic, social and epidemiological aspects in the period investigated. **Material and methods:** This is a cross-sectional, observational, descriptive and retrospective study, with a quantitative approach, developed from secondary HVL data from the period 2010 to 2019. The data were obtained through the public domain website of the Informatics Department of the Unified Health System. The data were presented in Absolute Frequency and Relative Frequency. HVL rates per 100,000 inhabitants were calculated, referring to the state and twin city with the highest number of cases. The data for each variable were analyzed using the Mann-Whitney test, with a significance level of 5%, using the Minitab 18 program. **Results:** In Brazil, 35,886 cases of HVL were reported in the studied period, of these 2834 cases in international border states, 148 in twin cities. The border state and municipality with the highest number of cases was Mato Grosso do Sul (MS) (1834 cases) and Corumbá (94 cases). In MS there was a greater concentration of the number of cases in the years 2010 to 2013 with a subsequent reduction. The municipality of Corumbá had the highest number of cases in the years 2014 and 2017 to 2019, with 91 being indigenous to the municipality of residence and the average annual detection rate was 8.3 cases/100,000 inhabitants. The disease was more frequent in males, corresponding to 64.0% of patients in the MS and 65.0% in Corumbá ($p < 0.05$), with the majority self-declared to be brown ($p = 0.0001$), representing 52.9% and 76.7% of patients. As for schooling, in MS and Corumbá the highest frequency of cases of LVH was in the group with up to 8 years of study 34.0% and 29.7% ($p = 0.0001$). The age range ranged from children under one year of age ($n = 141$) to those over 80 years of age ($n = 41$), in MS and, among children under one year of age ($n = 18$) to 79 years ($n = 4$), in Corumbá, with 25.2% and 42.5% of patients up to four years of age and 48.1% and 33.9 between 20 and 59 years in the MS and in Corumbá ($p < 0.05$). Of the cases of death due to HVL, they were reported in the state of MS 7.4% deaths and 16.0% deaths in the municipality of Corumbá. Most cases occurred in the urban area ($p = 0.0001$) **Conclusion:** A high number of notified cases of VHL in Brazil during the study period is concluded, distributed in 10 states with international borders, with eight twin cities standing out. Among the border states and twin cities, MS and Corumbá were the most affected by the disease, and the disease was frequent in males, in children under four and young adults aged 20 to 59 years, in people of mixed color and up to 8 years of study. Most cases occurred in urban areas and progressed to cure.

Keywords: Visceral leishmaniasis; border areas; border health; epidemiology.

RESUMEN

OLIVEIRA, L.C. **Aspectos epidemiológicos de la leishmaniasis visceral humana en Brasil y en los estados y ciudades gemelas del país, con enfoque en el estado y ciudad gemela con mayor número de casos.** (55 f.). Disertación (Maestría en Salud Pública en la Región Fronteriza) - Universidad Estatal del Oeste de Paraná. Asesor: Prof. Dra. Neide Martins Moreira. Foz de Iguazú, 2021.

Introducción: La leishmaniasis visceral humana (LVH), transmitida por vectores, con el perro como reservorio principal, ha sido de gran importancia para la salud pública y tiene una amplia distribución geográfica, especialmente en las regiones fronterizas, donde los vectores y los perros se mueven libremente. Objetivo: Verificar el número de casos reportados de LVH en Brasil y en los estados y ciudades gemelas del país, enfocándose en el estado y ciudad gemela con mayor número de casos, así como investigar los aspectos clínicos, demográficos, sociales y epidemiológicos. en el período investigado. Material y métodos: Se trata de un estudio transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo con enfoque cuantitativo, desarrollado a partir de datos secundarios de LVH de 2010 a 2019. Los datos se obtuvieron a través del sitio web de dominio público del Departamento de Informática del Sistema Único de Salud. Los datos se presentaron en frecuencia absoluta y frecuencia relativa. Se calcularon las tasas de LVH por 100.000 habitantes, refiriéndose al estado y ciudad hermanada con mayor número de casos. Los datos de cada variable se analizaron mediante la prueba de Mann-Whitney, nivel de significancia del 5%, programa Minitab 18. Resultados: En Brasil, se reportaron 35,886 casos de LVH en el período estudiado, de estos 2834 casos en estados fronterizos internacionales, con 148 en Twin Cities. El estado y la ciudad hermanada con mayor número de casos fueron Mato Grosso do Sul (MS) (1834 casos) y Corumbá (94 casos). En MS hubo una mayor concentración del número de casos en los años 2010 a 2013 con una posterior reducción. El municipio de Corumbá tuvo el mayor número de casos en los años 2014 y 2017 a 2019, 91 de los cuales son indígenas del municipio de residencia y la tasa de detección promedio anual fue de 8,3 casos / 100.000 habitantes. La enfermedad fue más frecuente en el sexo masculino, correspondiente al 64,0% de los pacientes en EM y al 65,0% en Corumbá ($p < 0,05$), siendo la mayoría autodeclarada parda ($p = 0,0001$), representando el 52,9% y el 76,7% de los pacientes. En cuanto a la educación, en la EM y en Corumbá la mayor frecuencia de casos de LVH fue en el grupo con hasta 8 años de escolaridad, 34,0% y 29,7% ($p = 0,0001$). El rango de edad varió de menos de un año ($n = 141$) a más de 80 años ($n = 41$), en EM y de menos de un año ($n = 18$) a 79 años ($n = 4$), en Corumbá, con 25,2% y 42,5% de pacientes hasta los cuatro años y 48,1% y 33,9 entre 20 y 59 años en EM y Corumbá ($p < 0,05$). De los casos de muerte por LVH, el 7.4% se reportó en el estado de MS y el 16.0% en la ciudad de Corumbá. La mayoría de los casos ocurrieron en el área urbana ($p = 0,0001$). Conclusión: Se concluye que hubo un alto número de casos notificados de LVH en Brasil durante el período estudiado, distribuidos en 10 estados con fronteras internacionales, destacando ocho ciudades gemelas. Entre los estados fronterizos y ciudades gemelas, MS y Corumbá fueron los más afectados por la enfermedad, y la enfermedad fue frecuente en hombres, en niños menores de cuatro años y adultos jóvenes de 20 a 59 años, en personas de color mixto y hasta 8 años. de estudio. La mayoría de los casos ocurrieron en áreas urbanas y progresaron hasta curarse.

Palabras clave: Leishmaniasis Visceral; Áreas Fronterizas; Salud Fronteriza; Epidemiología.

LISTA DE SIGLAS

DAT	Teste de aglutinação direta
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESPI	Emergência de Saúde Pública Internacional
FA	Frequência Absoluta
FDA	Food and Drug Administration
FR	Frequência Relativa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LV	Leishmaniose Visceral
LVC	Leishmaniose Visceral Canina
LVH	Leishmaniose Visceral Humana
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RIFI	Reação de imunofluorescência indireta
RNA	Ácido ribonucleico
RSI	Regulamento Sanitário Internacional
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TDHT	Teste dermatológico de hipersensibilidade tardia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Drogas para tratamento da Leishmaniose Visceral segundo apresentação, dose e via de administração.....	26
Figura 1	Taxa de detecção da Leishmaniose Visceral Humana no estado do Mato Grosso do Sul e município de Corumbá, entre os anos de 2010 a 2019.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos casos notificados de Leishmaniose Visceral Humana nos estados com fronteira internacional (2010 a 2019).....	34
Tabela 2	Distribuição dos casos notificados de Leishmaniose Visceral Humana nas cidades gêmeas em cada estado com fronteira internacional (2010 a 2019).....	35
Tabela 3	Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral Humana segundo ano de notificação, no estado do Mato Grosso do Sul e no município de Corumbá (2010 a 2019).....	36
Tabela 4	Características das pessoas com Leishmaniose Visceral Humana, no estado do Mato Grosso do Sul e no Município de Corumbá (2010 – 2019).....	38
Tabela 5	Frequência da leishmaniose visceral humana por zona de residência, no estado do Mato Grosso do Sul e no Município de Corumbá (2010 – 2019).....	39

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO	16
2.1 Objetivos Específicos	16
3. QUADRO TEÓRICO	17
3.1 Histórico	17
3.2 Leishmaniose Visceral (LV).....	17
3.3 Sinais e Sintomas.....	19
3.4 Diagnóstico da Leishmaniose Visceral.....	22
3.4.1 Diagnóstico Parasitológico.....	22
3.4.2 Diagnóstico Molecular.....	23
3.4.3 Diagnóstico Sorológico.....	23
3.5 Tratamento da Leishmaniose Visceral.....	24
3.6 Epidemiologia da Leishmaniose Visceral.....	28
3.7 Mecanismos de Prevenção da Leishmaniose Visceral.....	28
3.8 Fronteiras.....	29
4. PERCURSO METODOLÓGICO	32
4.1 Tipo de estudo	32
4.2 Doença de notificação compulsória.....	32
4.3 Fonte de dados	32
4.4 Caracterização da área de estudo	32
4.5 Análise de dados.....	33
4.6 Aspectos éticos.....	33
5. RESULTADOS	34
6. DISCUSSÃO	40
7. CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	47

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV), doença infecciosa transmitida por vetores, têm sido de grande importância para a saúde pública, com ampla distribuição geográfica e epidemiologia complexa. Apesar de diversas estratégias de controle, a doença continua se expandindo em todo território brasileiro, tendo o cão como principal reservatório (BRANDÃO, 2016).

No início do século XX, surgiram, mundialmente, novos fatores de risco favorecendo maior contato homem-vetor, o que levou a novos cenários epidemiológicos e o aumento da incidência de leishmaniose. Devido a fatores socioeconômicos, a urbanização, mudança epidemiológica mais relevante para LV, e o êxodo maciço de cães infectados da área rural para a urbana levaram a um aumento desordenado das más condições sanitárias, onde o vetor *Lu. longipalpis* se estabeleceu com sucesso (SALOMÓN et. al., 2015).

Nas Américas, a LV ocorre na Argentina, Paraguai, Bolívia, Colômbia, Venezuela, Costa Rica, Guatemala, Guadalupe, Honduras, Martinica, México, El Salvador e Brasil (CORREIA, 2015). Mesmo com grande parte dos casos de leishmaniose visceral subnotificados, o Brasil é, atualmente, responsável por cerca de 90% dos casos da América Latina (MARCONDES; ROSSI, 2013).

A LV foi considerada como doença eminentemente rural, porém, nos últimos anos, vem se expandindo para áreas urbanas de municípios de médio e grande porte. A doença apresenta comportamento epidemiológico cíclico, com elevação de casos em períodos médios a cada cinco anos. Atualmente, essa epidemia atinge 20 estados brasileiros (CORREIA, 2015). Até a década de 1990, o Nordeste correspondeu a 90% dos casos de LVH no país. Porém, a doença vem se expandindo para as regiões Centro-Oeste, Sudeste e Norte, modificando essa situação. Isso se deve, em parte, à alta capacidade adaptativa da *Lutzomyia longipalpis*, principal vetor incriminado na transmissão da doença no Brasil (MARCONDES; ROSSI, 2013).

Tendo em vista sua incidência e alta letalidade, principalmente em indivíduos não tratados e crianças desnutridas, é também considerada emergente em indivíduos portadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), tornando-se uma das doenças mais importantes da atualidade (BRASIL, 2014).

Dentre os diversos fatores que podem ter contribuído para a dispersão geográfica da LV no Brasil, observa-se a movimentação de cães entre áreas endêmicas e não endêmicas, e mudanças na ecologia do vetor. O flebotomíneo está disseminado pelo país e se adaptou para

colonizar o meio ambiente, apesar das modificações do homem, o que significa que a introdução de cães infectados em áreas não endêmicas, onde existam potenciais vetores, pode resultar em um novo foco da doença (MARCONDES; ROSSI, 2013).

O tratamento da Leishmaniose Visceral Canina (LVC) proporciona riscos para a saúde pública, contribuindo com a disseminação da doença. Os cães não são curados parasitologicamente, permanecendo como reservatórios do parasito, além de haver o risco de desenvolvimento e disseminação de cepas de parasitos resistentes às poucas medicações disponíveis para o tratamento da Leishmaniose Visceral Humana (LVH) (BRASIL, 2016).

Os medicamentos utilizados atualmente para tratar a LVH não eliminam por completo o parasito nas pessoas e nos cães, no entanto, no Brasil o homem não tem importância como reservatório, ao contrário do cão que é o principal reservatório do parasito em área urbana. Portanto, nos cães, o tratamento pode até resultar no desaparecimento dos sinais clínicos, porém, esses animais ainda continuarão como fontes de infecção para o vetor, e, portanto, um risco para saúde da população humana e canina (BRASIL, 2014).

A recomendação para cães contaminados com a *Leishmania infantum chagasi* é a eutanásia, que deve ser realizada de forma integrada com as demais ações recomendadas pelo Ministério da Saúde (MS). Vale ressaltar que essa medida é indicada como forma de controle por meio de inquéritos censitários apenas para municípios com transmissão moderada e intensa (BRASIL, 2016).

Como a doença no cão não representa cura faz-se necessário medidas preventivas para impedir o contato do flebotomíneo com o cão infectado. Tais medidas não estão disponíveis para toda a população, como por exemplo o uso de coleiras e vacinas, devido ao alto custo que elas apresentam (BRASIL, 2017).

O tratamento da LVH engloba terapêutica específica e medidas adicionais, tais como, hidratação, antitérmicos, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional. Exames de laboratório e eletrocardiográficos deverão ser realizados durante o tratamento para acompanhar a evolução e identificar possível toxicidade do medicamento. O antimonial pentavalente tem a vantagem de poder ser administrado em nível ambulatorial, o que diminui os riscos relacionados à hospitalização (BRASIL, 2014).

A anfotericina B é a única opção de tratamento para gestantes e pacientes que tenham contra indicações ou manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso de antimoniais pentavalentes. A droga de primeira escolha para o tratamento é o antimoniato

de N-metil glucamina, exceto em algumas situações, nas quais se recomenda o uso da anfotericina B prioritariamente em sua formulação lipossomal (BRASIL, 2017).

Não obstante, nas regiões de fronteira faz-se necessário a articulação entre os países para desenvolvimento de medidas preventivas à doença e controle do vetor, visto que o flebotomíneo e os cães circulam livremente entre os países, não existindo, portanto, barreira para os mesmos, o que causa a disseminação da doença nestas áreas (PEGO et. al., 2018).

A fronteira brasileira representa uma porção significativa do território nacional com cerca de 27% do território, onde residem cerca de 10 milhões de pessoas, 5% da população, distribuídas de forma heterogênea de região para região (BAUERMANN; CURY, 2015).

Diante do exposto os estudos epidemiológicos podem contribuir para as atividades sanitárias, controle e prevenção das LVH e da LVC junto à comunidade.

2. OBJETIVO

Verificar o número de casos notificados de LVH no Brasil e estados e cidades gêmeas do país, com enfoque no estado e na cidade gêmea com maior número de casos, assim como, investigar os aspectos clínicos, demográficos, sociais e epidemiológicos.

2.1 Objetivos Específicos

- Verificar o número de casos de LVH notificados no Brasil e estados e cidades gêmeas do país;
- Calcular a taxa de detecção de LVH no estado e na cidade gêmea do país com maior número de casos;
- Investigar fatores demográficos e sociais (sexo, raça/cor, escolaridade, faixa etária, autoctonia dos casos e local de residência) e, clínicos (evolução do caso), associados a ocorrência de LVH no estado e na cidade gêmea do país com maior número de casos;
- Verificar a distribuição das variáveis demográfica e clínica segundo a ocorrência de LVH no estado e na cidade gêmea do país com maior número de casos.

3. QUADRO TEÓRICO

3.1 Histórico

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

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

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

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

3.2 Leishmaniose Visceral (LV)

As leishmanioses são consideradas como uma zoonose, que pode acometer o homem quando o mesmo entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-

se em uma antropozoonose, além de ser uma das seis endemias consideradas prioritárias no mundo (BRASIL, 2016).

A LV, conhecida pelo nome popular de calazar, tem como agente etiológico parasitos do complexo *Leishmania donovani*(CAVALCANTE; VALE, 2014),é um protozoário pertencente à família *Trypanosomatidae*, parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, presente em humanos e, extracelular, presente em insetos vetores, sendo que o parasito apresenta duas formas principais: uma aflagelada ou amastigota, observada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados e outra, flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor (BRASIL, 2017).

Existem dois tipos de LV, que diferem nas suas características de transmissão: a LV zoonótica é transmitida do animal para o vetor e em seguida para o humano; e a LV antroponótica é transmitida do humano para o vetor e em seguida para o humano. Na primeira, humanos são hospedeiros ocasionais e animais, principalmente cães, são os reservatórios do parasito. LV zoonótica é encontrada em áreas de transmissão de *L. infantum*, enquanto a LV antroponótica é encontrada em áreas de transmissão da *L. donovani* (CASTILHO, 2010).

Os vetores da LV são insetos denominados flebotomíneos, conhecidos de forma popular como mosquito palha, tatuquiras, birigui, entre outros. No Brasil, duas espécies estão relacionadas à transmissão da doença, *Lutzomia longipalpis* e *Lutzomia cruzi*, os quais, são pequenos, medindo cerca de 3 mm de comprimento. Possuem corpo revestido por pelos de coloração clara e são facilmente reconhecidos pelo seu comportamento, ao voar em pequenos saltos e pousar com as asas entreabertas (BRASIL, 2017).

Na fase adulta estes insetos se adaptam a diversos ambientes, porém na larvária, desenvolvem-se em ambientes terrestres úmidos e ricos em matéria orgânica e de baixa incidência luminosa. Ambos os sexos precisam de carboidratos como fonte de energia e as fêmeas por sua vez alimentam-se também de sangue para o desenvolvimento dos ovos (BRASIL, 2014).

Na área urbana, o cão é a principal fonte de infecção a enzootia canina e tem precedido a ocorrência de casos humanos e a infecção em cães tem sido mais prevalente do que no homem. O modo de transmissão é através da picada de insetos transmissores contaminados, e período de incubação da doença no ser humano, é em média, de 10 dias a 24 meses, podendo variar de dois a seis meses (BRASIL, 2014).

3.3 Sinais e sintomas

A LV é uma doença crônica, sistêmica, caracterizada por febre de longa duração, perda de peso, astenia, fraqueza muscular, hepatoesplenomegalia e anemia, dentre outras, e quando não tratada apresenta alta taxa de mortalidade (BRASIL, 2017).

A doença na sua forma clássica acomete pessoas de todas as idades, mas na maior parte das áreas endêmicas, 80% dos casos registrados ocorrem em crianças com menos de 10 anos de idade. Em alguns focos urbanos existe uma tendência à modificação na distribuição dos casos por grupo etário, com ocorrência de altas taxas também no grupo de adultos jovens (SILVA; GAIOSO, 2013). Uma justificativa para a predileção pela infância, deve-se ao fato de ser este grupo particularmente suscetível a infecção e à progressão para o estado mórbido, por conta da imaturidade do sistema imunológico. Todavia, a desnutrição, frequente em grupos populacionais de baixa condição socioeconômica e nos quais a doença é prevalente, é um outro fator a contribuir nessa gênese (SILVA; GAIOSO, 2013; BATISTA et.al., 2014). A maior prevalência em crianças é na faixa etária de zero a nove anos, correspondendo a 80% dos casos detectados (BRASIL, 2016).

As manifestações clínicas refletem o desequilíbrio entre a multiplicação dos parasitos nas células do sistema fagocítico mononuclear, a resposta imunitária do indivíduo e as alterações degenerativas resultantes desse processo (LEMOS, 2019).

Clinicamente, a LV apresenta-se como uma enfermidade generalizada, crônica, caracterizada por febre irregular e de longa duração, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia com leucopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia (JAYME, 2016), emagrecimento, edema e estado de debilidade progressivo, levando à caquexia e, até mesmo, ao óbito. A evolução das formas clínicas é diversa, podendo o indivíduo apresentar desde cura espontânea, formas oligossintomática e assintomáticas, até manifestações graves, podendo alcançar letalidade entre 10% e 98% em casos tratados inadequadamente e não tratados, respectivamente (JAYME, 2016). Nas áreas endêmicas de leishmaniose visceral, aproximadamente 20% das pessoas infectadas pela *L. chagasi* desenvolvem a doença clássica (NASCIMENTO et.al., 2005).

Vários autores também reconheceram a ocorrência de formas incompletas, oligossintomáticas, com infecção subclínica ou assintomática/inaparente (NASCIMENTO et.al., 2005; MARZOCHI et.al., 2009). Marzochi e Marzochi (1997) propuseram uma forma de LV inaparente ou subclínica caracterizada pela ausência de manifestações (sinais ou

sintomas) baseado numa anamnese negativa e em um exame físico normal, na presença de anticorpos e/ou teste dermatológico de hipersensibilidade tardia (TDHT), como recomendado pela diretriz do Ministério da Saúde Brasileiro. Entretanto, a presença exclusiva de TDHT positivo é apenas válido em áreas endêmicas de LV. Achados de uma LV inaparente pode refletir um processo infeccioso inicial que pode, eventualmente, evoluir para doença ou involuir (MARZOCHI et.al., 2009).

A maioria dos casos é de infecção assintomática ou que desenvolvem sintomas moderados ou transitórios como diarreia, tosse seca, adinamia, febrícula, sudorese e discreta hepatoesplenomegalia, que podem evoluir ou não para a forma clássica da doença. O quadro clássico consiste de febre, hepatoesplenomegalia, com esplenomegalia volumosa, perda de peso, tosse, diarreia, dor e distensão abdominal. Icterícia e envolvimento renal têm sido descritos. Na fase mais tardia da doença, os pacientes podem desenvolver ascite e edema (MACHADO, 2010).

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

A leishmaniose pode evoluir para formas graves com desordens hematológicas expressivas, incluindo: pancitopenia (anemia, trombocitopenia e leucopenia com neutropenia, marcada eosinopenia e uma relativa linfocitose e monocitose), hemólise, fibrinólise, dentre outras (MOREIRA, 2012).

De acordo com Moreira (2012), a medula óssea é em geral encontrada com hiperplasia e densamente parasitada, sendo que, a eritropoese e granulopoeise são normais no início do processo infeccioso e durante as fases mais adiantadas da infecção, ocorre desregulação da hematopoeise, caracterizada pela diminuição da produção celular, com reflexo no quadro hematológico em períodos sucessivos.

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

A insuficiência renal aguda ocorre com frequência em pacientes com LV e está relacionada à morbidade e mortalidade na doença. Além disso, infecções parasitárias crônicas estão frequentemente associadas à formação de imunocomplexos que podem se depositar nos glomérulos renais e túbulo intersticiais, produzindo glomerulonefrite e nefrite intersticial com o comprometimento da função renal (OLIVEIRA et al., 2010). O envolvimento renal, intersticial e/ou glomerular é um acometimento bem conhecido das infecções produzidas pela *L. donovani* em animais experimentais. Em humanos, mais raramente, glomerulonefrites e lesões túbulo intersticiais têm sido descritas, provavelmente como uma expressão de doenças por imunocomplexos. Na maioria dos casos apresenta uma glomerulonefrite proliferativa e nefrite intersticial e, em decorrência das lesões renais ocorrem distúrbios de sua função, podendo ser observados albuminúria e hematuria (JUNIOR, 2016).

O envolvimento da função renal em animais experimentais é um achado conhecido e tem sido objeto de vários relatos. No entanto, estudos sobre repercussão dos aspectos clínicos da lesão renal no ser humano são escassos, sendo que, a maioria dos estudos têm relatado mudanças nos achados histopatológicos, contudo, são poucos os que evidenciaram a clínica e as alterações laboratoriais do dano renal antes e após o tratamento. Na prática clínica, as alterações da função renal são geralmente detectadas pela estimativa da filtração glomerular, através da depuração de creatinina endógena, das dosagens séricas de ureia e creatinina, da análise do sedimento urinário e da quantificação da proteinúria, quando a mesma se encontra em grande quantidade (JUNIOR, 2016).

Vários fatores foram implicados na maior incidência de processos infecciosos bacterianos e virais durante a fase aguda da LV, destacando-se a desnutrição, a anemia, a leucopenia e as possíveis alterações na função de neutrófilos (diminuída quimiotaxia ou de sua capacidade bactericida) ou na produção de anticorpos contra novos antígenos (CORREIA, 2015).

A desnutrição tem sido considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da forma sintomática da doença. Diversos autores mencionam que a deficiência nutricional afeta particularmente a função fagocítica, produção de anticorpos, citocinas, afinidade do anticorpo para com o antígeno e o sistema complemento o que aumentaria risco de morte (OLIVEIRA et.al., 2010). Contudo, ainda não está bem esclarecido se a desnutrição é um fator predisponente por fazer parte do estado geral do paciente ou consequência da doença pela ação do parasito que atua como agente

coadjuvante, exacerbando o quadro subnutricional pré-existente (OLIVEIRA et al., 2010). É possível que a subnutrição pode suprimir a resposta imune mediada por células e ser responsável pelo desenvolvimento de LV progressiva (CORREIA, 2015).

Segundo Correia (2015), a gravidade dos achados clínicos está relacionada à demora na assistência médica e à baixa idade dos pacientes e, aparentemente, quanto menor for a duração da doença, melhor será a apresentação clínica da LV.

3.4 Diagnóstico da Leishmaniose Visceral

A suspeita diagnóstica da LV deve ser baseada em dados epidemiológicos e nos achados clínicos e laboratoriais, mas o diagnóstico de certeza só pode ser firmado através do encontro do parasito em tecido infectado (SOUZA et al., 2012).

O diagnóstico baseia-se no encontro do parasito em tecido de medula óssea, baço, fígado ou linfonodo. Quando não há possibilidade de diagnóstico laboratorial, o início do tratamento é baseado nos achados clínico – epidemiológicos (CORREIA, 2015).

3.4.1 Diagnóstico Parasitológico

Os exames parasitológicos são considerados métodos de referência no diagnóstico da LV, embora pressuponham procedimentos invasivos, requeiram laboratoristas experientes, sejam laboriosos e não apresentem sensibilidade ideal. A confirmação de LV pode ser feita pela demonstração direta em esfregações ou cultivo do parasito obtido do baço, fígado, medula óssea ou linfonodos. A sensibilidade da pesquisa direta em esfregações em lâmina varia de 95% a 98% para aspirado de baço, 76 a 91% para o de fígado, 52 a 89% para o de medula óssea e 52 a 69% para o de linfonodos. O cultivo dos parasitos aumenta a sensibilidade da pesquisa (acima de 80%) mas pode retardar o diagnóstico em semanas (ASSIS et al., 2008).

A pesquisa de leishmanias na medula óssea ou aspirado esplênico ainda constituem as formas mais adequadas de se confirmar o diagnóstico dessa protozoose. A aspiração esplênica é considerada o método diagnóstico mais sensível, contudo não é uma prática isenta de riscos e complicações (inferiores a 1%). No entanto, o procedimento diagnóstico mais frequentemente utilizado para confirmação parasitológica é a aspiração de medula

óssea, que poderá não demonstrar a presença de amastigotas, caso exista uma medula óssea hipoplásica como em situações de imunossupressão avançada (CORREIA, 2015).

3.4.2 Diagnóstico Molecular

Nos últimos anos, o aprimoramento das abordagens moleculares para a identificação de sequências de ácidos nucleicos específicas para determinados patógenos abriu novas oportunidades para a identificação e caracterização de agentes infecciosos, incluindo os causadores das leishmanioses. Várias técnicas inovadoras estão em desenvolvimento, entre elas, as de amplificação de alvos gênicos, (úteis devido à possibilidade do DNA ou RNA alvo, estarem presentes em quantidades mínimas nas amostras clínicas), como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e suas variantes (RT – PCR, nested – PCR, PCR – multiplex, PCR quantitativo) (CORREIA, 2015).

O diagnóstico molecular possibilita a detecção do DNA do parasito mediante reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR), usando-se diversas amostras biológicas, tais como sangue e aspirado de medula. Na maioria das publicações, o método apresenta elevada sensibilidade (>90%) e especificidade (100%) (ASSIS et.al. 2008). Provavelmente, a técnica diagnóstica de eleição será a detecção de material genético do parasito por PCR, as principais vantagens serão rapidez de execução, a isenção de interpretação subjetiva e a capacidade de monitorização terapêutica (NUNO MARQUES et.al., 2007).

A PCR é um dos métodos mais sensíveis de diagnóstico de Leishmaniose visceral em pacientes HIV positivos. Atualmente, ela pode ser vista como um método promissor, com a potencial vantagem de utilizar amostras de sangue em vez dos convencionais procedimentos invasivos (SOUZA, 2013). No entanto, não é um método facilmente utilizado em campo, onde a confirmação do diagnóstico clínico comumente representa um problema, e apresenta outras limitações, como o custo e a necessidade da disponibilidade de reagente e de equipamentos (CORREIA, 2015).

3.4.3 Diagnóstico Sorológico

O diagnóstico sorológico é favorecido pela expressiva resposta imune humoral que caracteriza a doença, entretanto, deixa a desejar no que concerne à especificidade. A reação

de imunofluorescência indireta (RIFI) tem sido amplamente utilizada no diagnóstico da LV desde 1964, possui sensibilidade de 82% a 95% e especificidade de 78% a 92%, dependendo da preparação antigênica e da espécie de *Leishmania* utilizadas. São também utilizados métodos imunoenzimáticos (*enzyme – linkedimmunosorbentassay*– ELISA), que empregam grande variedade de antígenos. O teste de aglutinação direta (DAT) é um dos testes mais simples e de baixo custo já desenvolvidos para o diagnóstico da LV, com sensibilidade de 91% a 100% e especificidade de 72 a 100%, tendo sido validado em diversas áreas endêmicas (SOUZA, 2013).

Reações sorológicas podem produzir resultados falso negativos, provavelmente devido a uma alteração na apresentação de antígenos pelos macrófagos ou por desequilíbrio na cooperação entre linfócitos T e B (JUNIOR, 2010).

Exames sorológicos, como a RIFI, possuem boa sensibilidade, mas podem apresentar reações cruzadas com antígenos de outros organismos, como *Trypanosoma*, *Mycobacterium*, *Plasmodium* e *Schistosoma*. A pesquisa de antígenos de *Leishmania* pela técnica de PCR apresenta alta sensibilidade e especificidade, mas deve ser considerada com cuidado, principalmente nos pacientes provenientes de áreas endêmicas, com alta exposição antigênica (SOUZA, 2013).

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

3.5 Tratamento da Leishmaniose Visceral

A escolha de qual droga a ser escolhida para o tratamento deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez, comorbidades e o perfil de toxicidade das drogas (PELISSARI et.al., 2011) (Quadro 1).

Desde que os antimoniais pentavalentes (antimoniato de N-metilglucamina) foram descobertos, há cerca de 60 anos, como agentes terapêuticos para LV, eles permanecem como tratamento de primeira linha em todo o mundo (SUNDAR, 2001), mesmo nos pacientes coinfectados com HIV, no entanto, reações tóxicas têm sido relatadas por vários autores incluindo pancreatite aguda (OLIVEIRA, 2013).

A resposta terapêutica à Anfotericina B tem sido eficaz em até 100% dos casos, em algumas séries, embora recidivas possam ocorrer após suspensão da mesma (OLIVEIRA, 2013). Reações durante a infusão e tromboflebites são, praticamente, universais com a anfotericina e, ocasionalmente pode ocorrer hipocalcemia, trombocitopenia, miocardite, óbito etc (BRASIL, 2010). A anfotericina B lipossomal parece ser uma alternativa no tratamento das leishmanioses, por sua excelente tolerância e eficácia (OLIVEIRA, 2013), entretanto, seu alto custo a torna inviável em países endêmicos para LV). Outras drogas tais como a pentamidina, o alopurinol, a aminosidina e os derivados azólicos já foram utilizados, isoladamente ou em combinação, em casos esporádicos de coinfeção *Leishmania* e HIV, com resultados variáveis (CORREIA, 2015).

A excreção quase totalmente renal do antimônio pentavalente e ausência de tabela para uso em pacientes com insuficiência renal, a conhecida eliminação extrarenal da anfotericina B e o fato de seus níveis séricos não serem afetados na insuficiência renal (e apesar de sua nefrotoxicidade) levaram a indicação do uso, ainda que cauteloso, de anfotericina B como droga de escolha para pacientes com LV e insuficiência renal. A segurança do uso da anfotericina B na gestação e a falta de estudos conclusivos sobre a teratogenicidade de antimônio, levaram a recomendação de indicação de anfotericina B na gestação (OLIVEIRA, 2013).

Quadro1: Drogas para tratamento da Leishmaniose Visceral segundo apresentação, dose e via de administração.

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

Fonte: PELISSARI et. al., 2011.

Miltefosina, um fosfolípido álcali também conhecido como hexadecilfosfocolina, pode ser usado oralmente e seria o mais adequado para regiões mais remotas (CORREIA, 2015). Recentemente, a formulação oral da miltefosina foi aprovada, pelo FDA (*Food and*

Drug Administration), para o tratamento de leishmanoses em pacientes com 12 anos ou mais (STARK; CUNHA, 2014).

No Brasil, os medicamentos utilizados para o tratamento da LV são o antimoniato pentavalente e a anfotericina B. A escolha de cada um deles deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez e comorbidades. As recomendações para escolha do medicamento para tratamento da leishmaniose visceral devem levar em consideração o perfil de toxicidade das drogas (BRASIL, 2011b).

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

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

O exame físico e a melhora nos resultados laboratoriais são importantes critérios de cura e os sinais indiretos consistem na ausência de febre, atividade física, recuperação do apetite e ganho de peso. Uma redução de 50% da esplenomegalia e (em menor grau) da hepatomegalia, e um aumento significativo na contagem de células do sangue são de extrema importância (CORREIA, 2015).

Na coinfeção LV/HIV, apesar do tratamento com drogas anti-leishmania poderem resultar em uma boa resposta e numa cura inicial, recaídas podem ocorrer como regra na maioria dos pacientes, independente do esquema terapêutico utilizado (BRASIL, 2014).

O diagnóstico e tratamento dos pacientes deve ser realizado precocemente e sempre que possível a confirmação parasitológica da doença deve preceder o tratamento. Em situações onde o diagnóstico sorológico e/ou parasitológico não estiver disponível ou na demora da liberação dos mesmos, o início do tratamento não deve ser postergado (BRASIL, 2014).

3.6 Epidemiologia da Leishmaniose Visceral

Estima-se que no mundo aproximadamente 350 milhões de pessoas residam em áreas de risco para LV, tendo sido diagnosticada em 88 países, dos quais, 72 estão em desenvolvimento. Aproximadamente 90% dos casos mundiais de LV estão concentrados na região da Índia, Bangladesh, Sudão e Brasil (CAVALCANTE; VALE, 2014).

Os primeiros casos autóctones da doença em humanos na Argentina foram descritos em 1926, no entanto apenas no ano de 1934 é que foi confirmada que a doença era autóctone e de alta ocorrência nas Américas. Atualmente, a LV é descrita desde o México até o norte da Argentina, atingindo ainda Guatemala, Honduras, Nicarágua, Colômbia, Venezuela, Brasil e Paraguai. Apesar de grande parte dos casos da doença subnotificados o Brasil é responsável, atualmente, por aproximadamente 90% dos casos de toda a América Latina (MARCONDES; ROSSI, 2013).

No ano de 2000, foi descrito o primeiro caso autóctone no Paraguai o que colocou em risco o sul do Brasil, e em 2008 foi notificado o primeiro caso de LVC no município de São Borja, fronteira com a Argentina, e no começo do ano seguinte foi notificado o primeiro caso autóctone de LVH no mesmo município, a partir de então deu início um surto da doença em cães no município (MARCONDES; ROSSI, 2013).

As primeiras referências sobre a possível existência da doença no Brasil são de Carlos Chagas, que no início do século XX, percorrendo o vale do Rio Amazonas e seus principais afluentes encontrou pacientes com esplenomegalia sem causa conhecida, suspeitando desta maneira da ocorrência de LV nesta região (MARCONDES; ROSSI, 2013).

No Brasil, a doença é endêmica nas áreas rurais e muitos surtos epidêmicos têm sido relatados na região Nordeste do País. Atualmente, observa-se que a doença tem apresentado uma expansão para áreas urbanas de médio e grande porte, tornando-se um crescente problema de saúde pública em expansão geográfica (CAVALCANTE; VALE, 2014).

3.7 Mecanismos de Prevenção da Leishmaniose Visceral

As medidas de prevenção da LV devem ter como finalidade alterar as condições do meio, que propiciem o estabelecimento de criadouros do vetor da doença (BRASIL, 2014).

O controle da transmissão vetorial da LV é trabalhoso e nem sempre apresenta resultados satisfatórios a partir de aplicação única de inseticida, portanto, o manejo

ambiental, através da limpeza de lotes e praças públicas, são medidas permanentes mais indicadas (BRASIL, 2014).

Com relação à LVC existem diversas medidas de controle, tais como: vacinação antileishmaniose visceral canina, uso de coleiras com deltametrina a 4%, uso de telas em canis individuais e coletivos, controle da população canina doente (BRASIL, 2014), controle da população canina errante e doações de cães (BRASIL, 2010).

Segundo o manual de controle da LV são medidas de proteção individual aos seres humanos o uso de telas nas janelas, mosquiteiro com malha fina em portas e janelas, uso de repelentes, a não exposição no período de maior atividade do flebotômico (crepúsculo e a noite) e em ambientes onde o vetor é encontrado habitualmente (BRASIL, 2014).

O sucesso no controle da LV continua como um grande desafio frente o contexto das mudanças ambientais, em que a natureza desconhecida dos impactos sobre o ecossistema local com as complexidades da nova realidade de uma cena urbana que sugere novas discussões acerca da urbanização do vetor mais importante, o *Lu. longipalpis*, atualmente é o maior obstáculo para os programas de controle (SALOMÓN et.al., 2015).

Diante do exposto, pode-se observar que as medidas de prevenção e controle da transmissão vetorial se compara ao controle do vetor da dengue, uma vez que o manejo ambiental pode ser fator decisivo para o controle da disseminação dos vetores.

3.8 Fronteiras

Fronteiras são formadas por, no mínimo, dois territórios nacionais articulados em uma circunvizinhança territorial controlada e confrontadas por forças diferentes e relações de poder (ARAÚJO; SILVA; JULIANO, 2017).

Os municípios fronteiriços são definidos por territorialidades heterogêneas, tendo interações de cunho econômico, cultural, político, social, animal, vetorial, circulação atmosférica, entre outras. Por esta especificidade das áreas fronteiriças e por serem caracterizadas como regiões estratégicas para o controle de agravos, estudar estas regiões faz-se necessário para melhorar e conhecer os obstáculos à integração dos países, avaliar seus resultados negativos e subsidiar a formulação de políticas para a melhoria de vida e garantia de direitos sociais de saúde da população fronteiriça, o desenvolvimento de políticas e ações direcionadas para estas regiões ganham caráter crucial nos programas de saúde

pública de qualquer país (MELLO; VICTORIA; GONÇALVES, 2015; ARAUJO; SILVA; JULIANO, 2017).

Com a diminuição de barreiras espaciais e temporais, tornou-se possível viajar entre várias partes distintas do mundo em tempo inferior ao período de incubação de diversos agentes causadores de doenças infecciosas. Neste contexto, as fronteiras dos países apresentam-se abertas para circulação e também para a entrada de doenças infecciosas emergentes e reemergentes, assim como seus vetores (OLIVEIRA, 2015).

Face ao aumento da vulnerabilidade das fronteiras dos países à entrada de riscos potenciais a saúde pública nacional e possível dispersão internacional, em 2007, vigorou o Regulamento Sanitário Internacional (RSI). Esta versão revisada do RSI traz as seguintes medidas: notificação à Organização Mundial da Saúde (OMS) de todo e qualquer evento que possa constituir uma Emergência de Saúde Pública Internacional (ESPI), implementação de ações recomendadas pela OMS para lidar com a emergência, desenvolvimento de capacidades nacionais de vigilância para detecção e resposta aos riscos de saúde pública, entre outras. Outra importante recomendação do RSI foi que os países que compartilham fronteiras comuns, devem sempre estabelecer acordos de cooperações internacionais que permitam o desenvolvimento ou fortalecimento de ações conjuntas de vigilância epidemiológica nessas áreas específicas (OLIVEIRA, 2015).

A zona de fronteira é composta pelas faixas territoriais de cada lado do limite internacional, caracterizadas por interações que, embora internacionais, criam um meio geográfico próprio de fronteira, só perceptível na escala local/regional das interações transfronteiriças, portanto, é importante observar suas interações internacionais, que independente do reconhecimento e da existência de legislação específica, acordos ou arcabouço legal dos países, ou entre os países, ela existe, e as interações acontecem (BRANCO; TORRONTÉGUY, 2013).

O meio geográfico que melhor caracteriza a zona de fronteira é aquele formado pelas cidades-gêmeas, que são municípios, cidades ou povoados que possuem cidades correspondentes no país vizinho, que dependendo do tipo de conectividade, se terrestre, fluvial com ponte ou fluvial sem ponte, o fluxo de pessoas ou a interação entre as cidades se acentua ou atenua. Como pode ser verificada na definição dada por Gadelha: “São adensamentos populacionais cortados pela linha de fronteira, seja esta seca ou fluvial, articulada ou não por obra de infraestrutura” (BRANCO; TORRONTÉGUY, 2013).

O limite internacional atual é produto de uma série de acordos e arbitragens realizadas ao longo de nossa história. A Faixa de Fronteira, por sua vez, faz parte de uma política do Estado brasileiro visando proteger o território nacional (BRASIL, 2005). Os Arcos de Fronteira e as Sub-regiões da fronteira, por sua vez, foram definidas em 2005 pelo Ministério da Integração Nacional (BRASIL, 2005) para o estabelecimento de políticas de desenvolvimento para a Faixa de Fronteira e levaram em consideração, em sua concepção, similaridades geográficas, econômicas e culturais.

Dos 588 municípios pertencentes à Faixa de Fronteira, 120 situam-se diretamente no limite internacional, sendo que trinta e três desses municípios possuem cidades gêmeas, que são cidades situadas no/ou próximas ao limite internacional com interações cotidianas com cidades fronteiriças dos países vizinhos. Cabe ressaltar que a maior parte dessas cidades se localizam nos municípios do Arco Sul com 16 cidades gêmeas ao todo (PÊGO et. al., 2017).

As cidades gêmeas, normalmente, surgem em lugares estratégicos entre países. Algumas nasceram nos arredores de fortificações militares criadas para proteger e vigiar os limites do território, outras em lugares de passagem e rotas comerciais conectando os distintos países (PÊGO, et. al., 2017).

Diante do exposto torna-se prioridade na agenda das políticas de saúde a discussão e o desenvolvimento de sistemas que estabeleçam ações em regiões de fronteira que tem diferentes características sócio epidemiológicas (OLIVEIRA, 2015).

4. PERCURSO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, retrospectivo, transversal, com abordagem quantitativa, desenvolvido a partir de dados secundários do período de 2010 a 2019, referentes ao número de casos da LVH no Brasil com ênfase no estado e a cidade gêmea com maior número de casos notificados.

4.2 Doença de notificação compulsória

A LVH é uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional, conforme estabelecido pela Lei 6.259 de 30/10/1975 e Portaria GM/MS 104 de 25/01/2011. O Ministério da Saúde disponibiliza um banco de dados na internet, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o qual é alimentado primariamente pela notificação e investigação de casos de doenças e condições que constam da lista nacional de doenças de notificação, conforme regulamentado pela Portaria GM/MS Nº 201, de 03/11/2010.

4.3 Fonte de dados

Os dados foram obtidos por meio do site de domínio público do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) <http://www2.datasus.gov.br>.

4.4 Caracterização da área de estudo

A República Federativa do Brasil, localizada no continente da América Latina, é o quinto maior país do mundo e possui como característica marcante a grande diversidade biológica e reservas naturais, distribuídas em todo o seu território, sendo uma delas a Reserva Natural Amazônica. Seu território possui aproximadamente 8.511.996 km², uma população estimada em 2020 de aproximadamente 211.755.692 milhões de habitantes e densidade demográfica de 22,43 hab/km² (IBGE, 2020). O país possui 33 cidades gêmeas distribuídas nos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Mato Grosso do Sul, Paraná, Rondônia, Roraima, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Mato Grosso.

4.5 Critérios de inclusão

Número de casos notificados da LVH no Brasil com ênfase no estado e na cidade gêmea com maior número de casos notificados, no período de 2010 a 2019.

4.6 Variáveis do Estudo

Variáveis dependentes: número de casos notificados da LVH no Brasil com ênfase no estado e na cidade gêmea com maior número de casos notificados.

Variáveis independentes: características, demográficas: sexo, raça/cor, escolaridade, faixa etária, autoctonia dos casos e local de residência; clínica: evolução do caso.

4.7 Análise de dados

Os dados foram coletados e sintetizados em uma planilha do Excel[®] (Microsoft Office 2013, Microsoft Corporation, EUA), na sequência, foram organizados em tabelas e figuras e expressos em Frequência Absoluta (FA) e Frequência Relativa (FR), para melhor visualização dos resultados.

Para uma análise mais específica, foram calculadas as taxas de LVH por 100.000 habitantes entre os anos de 2010 a 2019. Para tanto, foram considerados os dados populacionais segundo censo realizado em 2010 do IBGE. As taxas foram calculadas referentes ao estado e cidade gêmea com maior número de casos.

Além disso, todas as variáveis pesquisadas foram analisadas estatisticamente para verificação de possível diferença entre si. Para tanto, inicialmente foi verificada a distribuição dos dados com o teste Shapiro-Wilk. Visto que os dados apresentaram distribuição não especificada, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Foi utilizado nível de significância de 5% e o programa Minitab 18.

4.8 Aspectos éticos

Os aspectos éticos foram respeitados e por se tratar de dados secundários, não houve registro em Comitê de Ética em Pesquisa, com dispensa de apreciação segundo os padrões éticos estabelecidos na Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

5. RESULTADOS

De acordo com a série temporal da LVH no Brasil, compreendida entre janeiro de 2010 a dezembro de 2019, foram notificados, no SINAN, 35.886 casos de LVH, dos quais, 2834 casos em estados com fronteira internacional, sendo que, Mato Grosso do Sul, foi o estado com o maior número de notificações, com 1834 casos da doença (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição dos casos notificados de Leishmaniose Visceral Humana nos estados com fronteira internacional (2010 a 2019).

Locais de Notificação	
Estados	Número de casos
Mato Grosso do Sul	1834
Pará	347
Mato Grosso	317
Roraima	217
Paraná	50
Rio Grande do Sul	34
Santa Catarina	14
Amazonas	9
Rondônia	9
Amapá	3
Acre	-
Total	2834

Fonte: Elaborado pelas autoras (2021), com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde.

Dentre os 2834 casos nos estados com fronteira internacional, 148 são em cidades-gêmeas, (0,4% dos casos), sendo que, Corumbá, foi a cidade com o maior número de notificações, com 94 casos de LVH (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos casos notificados, de Leishmaniose Visceral Humana nas cidades gêmeas em cada estado com fronteira internacional (2010 a 2019).

Locais de Notificação		
Estado	Cidades gêmeas	Número de casos
	Corumbá	94
Mato Grosso do Sul	Ponta Porã	14
	Bela Vista	4
	Foz do Iguaçu	23
Paraná	São Borja	6
Rio Grande do Sul	Uruguaiana	3
	Itaqui	2
	Pacaraíma	2
Roraima		
	Total	148

Fonte: Elaborado pelas autoras (2021), com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde.

A partir das tabelas 1 e 2, é possível observar que o estado e a cidade gêmea mais acometidos por LVH, no período de 2010 a 2019, foram Mato Grosso do Sul e Corumbá. Dessa forma, de agora em diante as análises serão direcionadas ao referido estado e a cidade gêmea.

Na tabela 3 é possível observar que no Mato Grosso do Sul de 2010 a 2013, o número de casos de LVH foi maior, com redução subsequente. O mesmo aconteceu com as taxas de detecção, 8,0; 10,0; 10,5 e 8,3 casos/100.000 habitantes, sendo que a taxa média anual foi de 6,4 casos/100.000 habitantes (Figura 1).

Em Corumbá, o número de casos de LVH manteve-se constante durante 2010 e 2013, oscilou com pouca variabilidade entre 2014 e 2016, e entre 2017 e 2018 houve o maior número de casos com discreta redução em 2019 (Tabela 3), sendo que, do total de casos notificados, 91 são autóctones do município, ou seja, a doença foi adquirida no município de residência da pessoa. A taxa média anual de detecção foi de 8,3 casos/100.000 habitantes, sendo que, em 2017 e 2018 foi de 17,0; 13,3 casos/100.000 habitantes (Figura 1).

Tabela3: Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral Humana segundo ano de notificação, no estado do Mato Grosso do Sul e no município de Corumbá (2010 a 2019).

Ano de Notificação	Locais de notificação		Total
	Mato Grosso do Sul	Corumbá	
2010	225	6	231
2011	280	8	288
2012	297	5	302
2013	235	4	239
2014	170	11	181
2015	125	6	131
2016	141	9	150
2017	140	19	159
2018	110	15	125
2019	111	11	122
Total	1834	94	1928

Fonte: Elaborado pelas autoras (2021), com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde.

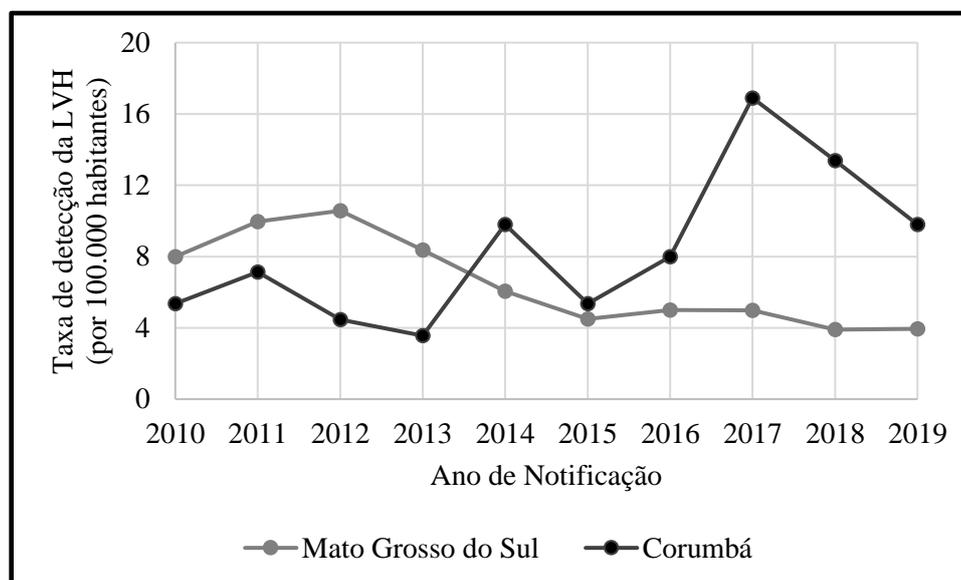


Figura 1: Taxa de detecção da Leishmaniose Visceral Humana no estado do Mato Grosso do Sul e Municípios de Corumbá (2010 a 2019).

Fonte: Elaborado pelas autoras (2021), com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde.

A doença demonstrou ser mais frequente no sexo masculino ($n = 1175$) e ($n = 61$) correspondendo a 64,0% dos pacientes no Mato Grosso do Sul e 65,0% em Corumbá ($p < 0,05$). Em relação à variável etnia, 8,7% e 1,0% das fichas de investigação ($n = 160$) e (n

= 1) apresentaram o campo em branco/ignorado, com uma maior proporção de pessoas autodeclaradas pardas ($p = 0,0001$), representando 52,9% ($n = 972$) e 76,7% ($n = 72$) dos pacientes. Não houve diferença na comparação entre o número de pessoas autodeclaradas pardas e brancas ($n = 972/547 - p > 0,05$) para o Mato Grosso do Sul (Tabela 4).

Quanto à escolaridade, no Mato Grosso do Sul e em Corumbá 26,8% ($n = 492$) e 45,7% ($n = 43$) foram incluídos, no momento da notificação, no grupo “não se aplica”, possivelmente pelo alto número de casos da doença em crianças menores de quatro anos, totalizando 25,2% e 42,5%. Verificou-se que 2,0% ($n = 37$) e 2,1 ($n = 2$) dos pacientes se autodeclararam analfabetos, 34,0% ($n = 624$) e 29,7% ($n = 28$) possuem até 8 anos de estudo e 13,9% ($n = 256$) 12,7% ($n = 12$) mais de 8 anos de estudo. Em 23,3% (425) 9,8% ($n = 9$) das fichas o preenchimento desta variável foi ignorado. Observou-se um maior número de casos de LVH no grupo que possuía até 8 anos de estudo ($p = 0,0001$) (Tabela 4).

A faixa etária das pessoas acometidas variou entre menores de um ano de idade ($n = 141$) a maiores de 80 anos ($n = 41$), no Mato Grosso do Sul e, entre menores de um ano de idade ($n = 18$) a 79 anos ($n = 4$), em Corumbá, estando 25,2% ($n = 461$) e 42,5% ($n = 40$) dos doentes com até quatro anos de idade e 48,1% ($n = 884$) e 33,9 ($n = 32$) entre 20 e 59 anos ($p < 0,05$). Não houve diferença na comparação entre o número de pessoas com idade entre 1-4 anos e entre 40-59 anos ($n = 320/469 - p > 0,05$) e entre menores de 1-4 anos ($n = 18/22$) e entre 20-59 anos ($n = 17/15$) para o respectivo estado e município (Tabela 4).

Em relação a evolução clínica, a maioria dos casos evoluiu para cura, representando no estado do Mato Grosso do Sul 81,0% de cura e 72,0% no município de Corumbá ($p = 0,0001$) (Tabela 5).

Dos casos de óbito por LVH, foram notificados no estado do Mato Grosso do Sul 7,4% óbitos e 16,0% óbitos no município de Corumbá ($p = 0,0001$) (Tabela 4).

Tabela 4: Características das pessoas com Leishmaniose Visceral Humana, no estado do Mato Grosso do Sul e no Município de Corumbá (2010 – 2019).

Variáveis	Locais de Notificação					
	Mato Grosso do Sul			Corumbá		
	FA*	FR (%)*	p-valor	FA*	FR (%)*	p-valor
Sexo			0,014			0,039
Feminino	658	36,0		33	35,1	
Masculino	1175	64,0		61	65,0	
Raça/Cor			0,0001			0,0001
Branca	547 ^a	30,0		16	17,0	
Negra	123	6,7		5	5,3	
Parda	972 ^a	52,9		72	76,7	
Indígena	17	0,9		-	-	
Amarela	15	0,8		-	-	
Ign/Branco	160	8,7		1	1,0	
Escolaridade			0,0001			0,0001
Analfabeto	37	2,0		2	2,1	
Até 8 anos de estudo	624	34,0		28	29,7	
Mais que 8 anos de estudo	256	13,9		12	12,7	
Ignorado/branco	425	23,3		9	9,8	
Não se aplica	492	26,8		43	45,7	
Faixa etária			0,0001			<0,05
<1 ano	141	7,6		18 ^a	19,1	
1 - 4	320 ^a	17,6		22 ^a	23,4	
5 - 9	75	4,0		3	3,1	
10-14	45	2,8		4	4,2	
15-19	83	4,5		4	4,2	
20-39	415	22,6		17 ^a	18,0	
40-59	469 ^a	25,5		15 ^a	15,9	
60-64	79	4,3		5	5,3	
65-69	69	3,7		2	2,1	
70-79	94	5,1		4	4,2	
≥80	41	2,2		-	-	
Ignorado/ branco	3	0,1		-	-	
Evolução clínica			0,0001			0,0001
Cura	1484	80,9		72	76,5	
Abandono	25	1,3		-	-	
Óbito por LVH	124	6,7		15	15,9	
Óbito por outra doença	100	5,7		5	5,3	
Transferência	42	2,2		2	2,1	
Ignorado/branco	59	3,2		-	-	

*FA = frequência absoluta; *FR = frequência relativa; p = valor de significância. ^a=Dados com letras iguais não representam diferença estatística (p>0,05); Teste de Mann-Whitney.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2021), com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde.

Quanto a zona de residência, verificou-se que a maioria dos casos ocorreram na zona urbana, o que representou 93,3% (n = 1.711) do total, no estado do Mato Grosso do Sul e 85,1% (n = 80) do total, no município de Corumbá (p = 0,0001) e, apenas 4,1% (n = 76) e 3,1% (n = 3) ocorreram na zona rural (Tabela 5).

Tabela 5: Frequência da leishmaniose visceral humana por zona de residência, no estado do Mato Grosso do Sul e no Município de Corumbá (2010 – 2019).

Residência	Locais de Notificação					
	Mato Grosso do Sul			Corumbá		
	FA*	FR (%)*	p-valor	FA*	FR (%)*	p-valor
Zona			0,0001			0,0001
Rural	76	4,1		3	3,1	
Urbana	1.711	93,3		80	85,1	
Periurbana	3	0,2		2	2,1	
Ignorado/branco	44	2,4		9	9,5	

*FA = frequência absoluta; *FR = frequência relativa; p = valor de significância. ^a=Dados com letras iguais não representam diferença estatística (p>0,05); Teste de Mann-Whitney.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2021), com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde.

6. DISCUSSÃO

A LVH é a forma mais grave da leishmaniose e quase sempre fatal, se não diagnosticada e tratada, sendo endêmica em 12 países das Américas. Durante os anos de 2001 a 2017 foram registrados nestes países 59.769 casos novos, com uma média de 3.516 casos por ano (MAIA-ELKHOURY et al., 2019). Aproximadamente 96% (57.582) dos casos estavam concentrados no Brasil, o que corrobora com o número elevado de casos notificados no presente estudo, no período de 2010 a 2019, com média anual de 3.588 casos. Porém, observa-se uma expansão geográfica nos países Sul Americanos como Argentina, Colômbia, Paraguai e Venezuela (MAIA-ELKHOURY et al., 2019).

De acordo com Lemos, Sousa e Silva (2019), o elevado percentual de casos em regiões brasileiras é decorrente do progressivo aumento urbano, visto que a leishmaniose está associada às transformações ambientais antrópicas, proporcionando a adaptação e formação de criadouros do mosquito, incentivado por fatores socioeconômicos que direcionam a um expressivo contingente da população a migrar para as periferias urbanas em condições precárias de habitação e de infraestrutura sanitária. O desmatamento e as grandes queimadas também favorecem o deslocamento do vetor para os centros urbanos e, em consequência, a população fica exposta à transmissão do vetor (ORTIZ; ANVERSA, 2014).

Outrossim, as áreas de fronteira internacional podem gerar situações de vulnerabilidade à saúde das populações, pois o limite internacional acaba criando dificuldades técnicas, operacionais e burocráticas à vigilância e ao controle de doenças, ao tratamento de doentes e à oferta dos serviços de saúde, apesar da constante circulação e encontro de pessoas nessas áreas (PEGO et al., 2018).

Por outro lado, as informações epidemiológicas geralmente não são compartilhadas regularmente entre os países limítrofes. O mesmo ocorre com os equipamentos e serviços de saúde e o direito de acesso ao sistema de saúde é negado aos estrangeiros, cessando, dessa forma, no limite internacional. Além disso, os vetores e os microrganismos, por sua vez, atravessam livremente esse limite (PEGO et.al., 2018). Estes fatores justificam o número de casos notificados nos estados brasileiros com fronteira internacional e cidades-gêmeas, detectados no presente estudo.

Apesar do Programa de Vigilância e Controle da LV, o qual, é baseado na detecção de casos e tratamento da doença, associado a outras medidas de educação em saúde e

medidas direcionadas ao vetor e reservatório, quando indicadas (BRASIL, 2016), a doença ainda é endêmica em países das Américas, sendo o Brasil com o maior número de casos registrados (MAIA-ELKHOURY et al., 2019), o que requer a necessidade de estudos no intuito de verificar a distribuição da LVH no Brasil, com enfoque nos estados com fronteira internacional e cidades gêmeas dos estados, assim como, investigação de aspectos clínicos, demográficos, psicossociais e epidemiológicos nas cidades gêmeas com maior número de casos.

Assim sendo, tendo em vista que no presente estudo, o estado com fronteira internacional e cidade gêmea mais atingidos foram Mato Grosso do Sul e Corumbá, de agora em diante a discussão será direcionada à essas regiões.

Segundo Oliveira (2017) no Mato Grosso do Sul a LV tem sido um problema de saúde pública desde 1980, quando ocorreu a primeira confirmação da doença. Segundo evidências epidemiológicas, o parasito veio da Bolívia seguindo a construção de uma ferrovia, uma rodovia, construídas entre Três Lagoas e Corumbá e, um gasoduto (via de transporte de gás natural), construída entre a Bolívia e o Brasil (SILVA, 2015; LOPES et al., 2021).

Desde então, a LV se urbanizou devido à mudança de comportamento do vetor, decorrentes das modificações socioambientais, especificamente o desmatamento e o processo migratório. O desmatamento diminuiu o acesso de animais que eram fonte de alimentação para o inseto transmissor, dessa forma, o cão e o ser humano surgem como as alternativas mais acessíveis, e a migração levou para a periferia das cidades populações humana e canina originárias de áreas rurais onde a doença era endêmica (Brasil, 2021). Conseqüentemente, o estado do Mato Grosso do Sul passou a ser considerado uma nova região endêmica brasileira para LV (LOPES et al., 2021).

De acordo com o boletim epidemiológico de LVH, no estado do Mato Grosso do Sul, entre o ano de 2011 e julho de 2020, foram confirmados 1.741 casos da doença com média anual de 174,1 casos e 124 óbitos ao todo (BOGIANI; DE OLIVEIRA, 2021). Em um município do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, no período de 2001 a 2018, foram relatados 1.855 casos de LVH, com média anual de 103,0 casos e uma taxa de incidência média anual de 13,23 casos por 100.000 habitantes, mostrando a rápida transição de epidemia para endemia (OLIVEIRA et al., 2020).

Estes dados corroboram com os achados do presente estudo, visto que durante os anos de 2010 a 2019, a média anual verificada foi de 183,4 casos com taxa de detecção

variando entre 3,9 e 10,5 casos/100.000 habitantes no estado. De 2010 a 2013, o número de casos de LVH foi maior, com redução subsequente.

Quanto a cidade gêmea Corumbá, no presente estudo a média anual verificada foi de 9,4 casos com taxa de detecção variando entre 3,5 e 16,9 casos/100.000 habitantes na região, sendo que, o número de casos manteve-se constante durante 2010 e 2013, oscilou com pouca variabilidade entre 2014 e 2016, e entre 2017 e 2018 houve o maior número de casos com discreta redução em 2019. A realização da taxa de detecção de casos segue sendo uma importante ferramenta para a vigilância, visto que proporciona um melhor conhecimento sobre a LVH e direciona os gestores e profissionais da saúde na adoção de ações a serem realizadas (MAIA-ELKHOURY et al., 2019).

No que diz respeito às variações da taxa de detecção evidenciadas no presente estudo, não há uma explicação específica, visto que o parasito *Leishmania* apresenta uma complexidade da dinâmica de transmissão (COURTENAY et al., 2017). Um conjunto de fatores e hipóteses podem estar envolvidos, inclusive a natureza cíclica da doença, particularidades de sua patogênese como período de incubação indeterminado e formas assintomáticas e subclínicas (TOLEDO et al., 2017; ZUBEN et al., 2016) e a interrupção das medidas de controle recomendadas pelo Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2016), tais como eutanásia de cães infectados e a borrifação de inseticidas de ação residual. Outrossim, a alta capacidade de adaptação do inseto vetor, responsável pela transmissão da doença (ROCHA, 2019).

A LVH é transmitida pela picada de fêmeas de flebotomíneos infectadas, em especial, das espécies *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* (ROCHA, 2019). Em concordância, um estudo realizado em Corumbá avaliando a distribuição sazonal de flebotomíneos ao longo de um período de 2 anos (abril de 2012 a março de 2014), observou mensalmente durante o período experimental que a distribuição mensal de flebotomíneos foi de 93,94% para *Lu. cruzi* (OLIVEIRA et al., 2016).

Além disso, Lopes et al., (2021) ao realizarem uma investigação epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Três Lagoas-Mato Grosso do Sul, considerando o período de 2000 e 2019, entre 2016 e 2019, 6,469 cães foram investigados para LV canina, sendo que 52.6% apresentaram positividade. Corumbá por ser região de fronteira, com o Paraguai e a Bolívia (DADOS GEOGRÁFICOS, 2021), flebotomíneos e cães circulam livremente entre as fronteiras, não existindo, portanto, barreira para os mesmos, o que contribui para a disseminação da doença nessas áreas (PEGO et al., 2018).

Com relação aos aspectos sociodemográficos, Bogiani e de Oliveira, (2021) observaram que no Mato Grosso do Sul a faixa etária mais atingida foi de 35-49 (22,9%) anos, seguido de crianças de 1-4 anos (17,1%), sendo a maioria do sexo masculino (65,0%). Em Campo Grande, a faixa etária foi de crianças até 5 anos e adultos acima de 40 anos e a maior incidência foi registrada no sexo masculino (OLIVEIRA et al., 2020), enquanto que no presente estudo, no Mato Grosso do Sul e em Corumbá, a faixa etária foi até 5 anos e adultos de 20-59 e a maioria também era do sexo masculino ($p < 0,05$).

A frequência de casos em crianças pode estar relacionada ao fato de que, em comparação aos adultos, as crianças têm mais contato com animais reservatórios e vetores, apresentam imunidade imatura e constantes déficits nutricionais (OLIVEIRA et al., 2014). Já o predomínio no sexo masculino, pode ser devido a diferenças de comportamento em relação ao sexo feminino tendo em vista à presença de homens em áreas com maior risco de picadas de flebotomíneos (ARAÚJO et al., 2016).

Quanto a variável raça/cor, a maioria dos casos notificados em pessoas pardas no estado do Mato Grosso do Sul e no município de Corumbá ($p = 0,0001$), vai de encontro com o observado no município de Palmas-Tocantins, Brasil, entre 2002 a 2013, sendo que 71,4% das pessoas se autodeclararam pardas (SILVA et al., 2017).

Sobre a escolaridade, no presente estudo, no Mato Grosso do Sul e Corumbá o fato da maioria das pessoas possuírem até 8 anos de estudo ($p = 0,0001$), indica vulnerabilidade socioeconômica usualmente associada à LV (LUZ et al., 2018), mostrando que a baixa escolaridade pode influenciar no conhecimento e práticas em saúde relacionadas a prevenção (MENEZES et al., 2016).

Quanto ao perfil clínico-epidemiológico, no presente estudo, no Mato Grosso do Sul e Corumbá, a frequência de casos de cura acima de 81,0% e 72,0% e a frequência de casos de óbito de 7,4% 16,0% ($p = 0,0001$), evidenciadas vai de encontro ao observado em um estudo sobre epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Três Lagoas-Mato Grosso do Sul, sendo que, de 211 casos humanos diagnosticados entre 2000 e 2019, 84,8% evoluíram para cura e 10,4% para óbito (LOPEZ et al., 2021).

Em relação ao local de residência, a ampla distribuição LVH evidenciada na zona urbana ($p = 0,0001$), no Mato Grosso do Sul e Corumbá, têm sido uma realidade epidemiológica (BARBOSA, 2016; CARDIM et al., 2016; CAVALCANTI, et al., 2017; SILVA et al., 2017), que requer uma nova racionalidade para os sistemas de vigilância e de controle da doença. Os resultados aqui obtidos corroboram com outras pesquisas realizadas,

onde o predomínio de casos de LV também se deu em áreas urbanas, existentes a partir da destruição de biótopos naturais do vetor e das condições ambientais favoráveis à dispersão da doença, como infraestrutura sanitária precária e alta densidade populacional com menor poder aquisitivo (BARBOSA, 2016; CARDIM et al., 2016; CAVALCANTI, et al., 2017; SILVA et al., 2017).

7. CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu identificar um elevado número de casos notificados de LVH no Brasil, no período de 2010 a 2019, com distribuição em 10 estados de fronteira internacional, com destaque em oito cidades-gêmeas. Dentre os estados fronteiriços e cidades-gêmeas, Mato Grosso do Sul e Corumbá, foram os mais atingidos pela doença no período investigado.

No Mato Grosso do Sul de 2010 a 2013, os casos de LVH foram maiores, assim como, e a taxa de detecção por 100.000 habitantes, com redução subsequente. Em Corumbá, o número de casos foi maior entre 2017 e 2018, sendo que a taxa de detecção por 100.000 habitantes de LVH também foram maiores.

A doença demonstrou ser mais frequente no sexo masculino em crianças menores de quatro anos e em adultos entre 20-59 anos, sendo que, a maior frequência foi em pessoas de cor parda e que possuem até 8 anos de estudo.

A maioria dos casos de pessoas com LVH evoluiu para cura, mostrando que a meta de tratamento da LV, proposta pelo Programa de Vigilância e Controle da doença, vem sendo cumprida, com redução da letalidade da doença. No entanto, o elevado número de notificação da doença observado, requer maior atenção dos programas integrados de gestão da doença, visto que a LV é difícil de controlar e prevenir e tem rápida dispersão geográfica, principalmente em região fronteiriça.

As limitações do presente estudo referem-se ao uso de dados retrospectivos e secundários, sobretudo à qualidade das informações registradas nas fichas de notificação e à possível ocorrência de subnotificação. Além disso, pouco são os estudos evidenciados em região de fronteira nos últimos anos, nessa temática, o que requer a necessidade de mais pesquisa no intuito de contribuir para a melhoria da saúde da população.

Como contribuição, o estudo auxilia no conhecimento do perfil da LVH no Brasil, estados com fronteira internacional e cidades gêmeas, o que pode ajudar no desenvolvimento de ações de controle, por meio de esforços conjuntos das diversas áreas do conhecimento científico e dos serviços de Saúde Pública, no sentido de potencializar a eficácia das ações de vigilância e controle da LVH. A própria população deve estar constantemente agregada nesse difícil exercício de prevenção e controle da doença, por meio de atividades educativas em saúde e meio ambiente. Outrossim, por se tratar de região fronteiriça, constante fluxo de

peças, de animais e do próprio inseto transmissor, os resultados apontam para a necessidade de ação conjunta dos países nas ações de vigilância e controle da doença.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, J.E. Expansão do calazar no Brasil. **Ceará Médico** 1983; 5:86-102.
- ARAÚJO, A.C.; GONÇALVES, N.N.; DANTAS-TORRES, F.; FERREIRA, F.; HORTA M.C. Leishmaniose visceral em Petrolina, Estado de Pernambuco, Brasil, 2007-2013. 29 **Ver Inst Med Trop São Paulo**. 2016; 58(29):1-4. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201658029>.
- ARAUJO, L. T. R.; SILVA, W. A.; JULIANO, R. S. Região fronteira e epidemiologia: estudo da esporotricose e sua relação na dinâmica da fronteira Brasil-Bolívia. **Revista GeoPantanal**. UFMS/AGB. Corumbá. N. especial. 97-105. 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufms.br/index.php/revgeo/article/view/4679>. Acesso em: 10 de ago de 2019.
- ASSIS, T.S.M. et.al. A. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT LEISH® para diagnóstico de leishmaniose visceral humana. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília. 2008;17(2): 107-116, abr – jun.
- BARBOSA, I. R. Leishmaniose Visceral Humana no município de Natal-RN: análise clínico-epidemiológica e espacial. **Ciência Plural**, v. 2, n. 1, p. 89-101, 2016.
- BATISTA, F.M.A.; MACHADO, F.F.O.A.; SILVA, J.M.O.; MITTMANN, J.; BARJA, P.R.; SIMIONI, A.R. Leishmaniose: perfil epidemiológico dos casos notificados no estado do Piauí entre 2007 e 2011. **Revista Univap**. São José dos Campos – SP. 2014; v.20, n.35, jul.
- BAUERMANN, C. L. CURY. M. J. F. **Políticas Públicas de Saúde: o caso da fronteira entre Brasil/Paraguai**. XI Encontro Nacional de Anpege, 2015.
- BOGIANI, P. A.; DE OLIVEIRA, R. O. **Boletim epidemiológico: leishmaniose visceral**. Disponível em: <https://www.vs.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/08/Boletim-Epidemiol%C3%B3gico-Leishmaniose-SE-32.pdf>. Acessado em: 12 de maio de 2021.
- BRANCO, M.L.; TORRONTÉGUY, M.A.A. O SUS na fronteira e o Direito: em que medida o estrangeiro tem direito ao SUS. **Cad. Iber Amer. Direito. Sanit. Brasília**, v.2, n.2, jul./dez. 2013. Disponível: <http://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/viewFile/133/175>. Acessado em 15 de dezembro de 2020.
- BRANDÃO, A. P. D. **Análise espacial da leishmaniose visceral canina no município de Panorama, São Paulo, Brasil**. 2016. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. doi:10.11606/D.10.2016.tde-18052016-095036. Acesso em: 15 de abr de 2019.
- BRASIL. **Lei 6.259 de 30 de outubro de 1975**. Brasília, 1975. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6259.htm. Acessado em: 15 de mar de 2021.

BRASIL. **Portaria GM/MS 201 de 03 de novembro de 2010**. Brasília, 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2010/prt0201_03_11_2010.html. Acessado em: 15 de mar de 2021.

BRASIL. **Portaria GM/MS 104 de 25 de janeiro de 2011**. Brasília, 2011. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104_25_01_2011.html. Acessado em: 15 de mar de 2021.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2. Ed. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2010.

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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. 1. ed., 5. reimpr. 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf. Acesso em: 15 de abr de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**: [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 773 p. ISBN 978-85-334-2179-0. Acesso em 15 de abr de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume 3. 1. ed., atual. 2017. Disponível em: http://www.hc.ufu.br/sites/default/files/tmp//volume_3_guia_de_vigilancia_em_saude_2017.pdf. Acesso em 15 de abr de 2019.

CARDIM, M. F. N et al. Leishmaniose Visceral no estado de São Paulo, Brasil: análise espacial e espaço-temporal. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 48, 2016.

CASTILHO, S. **Leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul: avaliação da medula óssea e perfil clínico-laboratorial**. 2010. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul, 2010.

CAVALCANTE, I. J. M. C.; VALE, M. R. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. **Rev Bras Epidemiol** out-dez 2014; 17 (4): 911-924. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v17n4/pt_1415-790X-rbepid-17-04-00911.pdf. Acesso em 20 de maio de 2019.

CAVALCANTI, O. L. et al. Aspectos da incidência de Leishmaniose Visceral Humana e Canina no município de Floriano/PI, Brasil. **Espacios**, v. 38, n. 8, p. 20, 2017.

CORREIA, A.V.G.M. **Perfil clínico-epidemiológico da Leishmaniose Visceral em Teresina- PI**. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical). Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, 2015.

COSTA, D. N. C. C. et. al. Leishmaniose visceral em humanos e relação com medidas de controle vetorial e canino. **Rev Saúde Pública**, 2018; 52-92. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v52/pt_0034-8910-rsp-52-87872018052000381.pdf. Acesso em 20 de maio de 2019.

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

COURTENAY, O.; PETERS, N.C.; ROGERS ME, et al. Combining epidemiology with basic biology of sand flies, parasites, and hosts to inform leishmaniasis transmission dynamics and control. **PLoS Pathog.** 2017; 13(10): e1006571. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006571> PMID: 29049371.

DADOS GEOGRÁFICOS, 2021. Disponível em: <https://www.corumba.ms.gov.br/minha-corumba/dados-geograficos/>. Acessado em: 16 de maio de 2021.

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

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

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Brasileiro de 2010. Rio de Janeiro, 2020.

JAYME, M.S.; WANDERLEI, C. L.; MOURA, F.F.M.; CASTRO, J.G.D. Perfil Epidemiológico dos Casos de Leishmaniose Visceral em Palmas, Tocantins no período de 2007 – 2014. **Rev. Pat. Tocantins**, v. 3, n. 1, 2016.

JUNIOR, F.A.F.X. et. al. Caracterização das alterações morfológicas em rins de cães soropositivos para Leishmaniose Visceral. **Ciência Animal**, 26 (3). 24-36, 2016.

JUNIOR, D.M. et. al. Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Rev Bras Reumatol**. São Paulo, 2010; 50 (5): 552-80.

LEMOS, M. D. A.; SOUSA, O. H.; SILVA, Z. S. S. B. Perfil da leishmaniose visceral no Brasil: uma revisão bibliográfica. **J Business Techn**. 93 2019;9(1):93.

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

LOPEZ, L. F. B.; CARNEIRO, L. E. P. LOPE, A. L.K.; BRIGHENTI, K. B.; FLORES, E. F.; ZUQUE, M. A. S.; LORDELO, E. P. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Três Lagoas - Mato Grosso do Sul, uma nova região endêmica no Brasil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. V 25, Supplement 1, January 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101213>.

LUZ, J.G.G.; NAVES, D.B.; CARVALHO, A.G.; MEIRA, G.A.; DIAS, J.V.L.; FONTES, C.J.F. Leishmaniose visceral em área endêmica brasileira: um panorama da ocorrência, coinfeção pelo HIV e letalidade. **Rev Inst Med Trop São Paulo**. 2018; 60: e12. Publicado em 8 de março de 2018. doi: 10.1590 / S1678-9946201860012.

MACHADO, L.S. **Perfil Clínico-epidemiológico dos Pacientes Internados com Leishmaniose Visceral no HRAS**. 2010. Monografia (Programa de Residência Médica de Pediatria do HRAS) – Hospital Regional da Asa Sul, Brasília, Distrito Federal, 2010.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; VALADAS, S. Y. O. B.; NICHOLLS, S.; BUZANOVSKY, L. P.; VAZQUEZ M. J. S.; SALAZAR A. M. R. LEISHMANIOSES: **Informe Epidemiológico das Américas**. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS/OMS. Informe de Leishmanioses Nº 7 - Março, 2019.

MARCONDES, M.; ROSSI, C. Visceral leishmaniasis in Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 50, n. 5, p. 341-352, 29 out. 2013. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/79913>. Acesso em 20 de set de 2019.

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

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

MELLO, F.; VICTORIA, C. G.; GONÇALVES, H. Saúde nas fronteiras: análise quantitativa e qualitativa da clientela do Centro Materno Infantil de Foz do Iguaçu, Brasil. **Revista Ciências e Saúde Coletiva**, 2015.

MENEZES, J.A.; LUZ, T.C.; SOUSA, F.F.; VERNE R.N.; LIMA F.P.; MARGONARI, C. Fatores de risco peridomiciliar e conhecimento sobre leishmaniose visceral na população de Formiga, Minas Gerais, Brasil. **Rev Bras Epidemiol**. 2016; 19 : 362–374.

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

MOREIRA, E.A. Aspectos Hematológicos de Pacientes com Leishmaniose Visceral. **Academia de Ciência e Tecnologia**. São José do Rio Preto, São Paulo, 2012.

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

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

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

OLIVEIRA, E.F.; CASARIL, A.E.; FERNANDES, W.S.; RAVANELLI, M.S.; MEDEIROS, M.J.; GAMARRA, R.M.; PARANHOSFILHO, A.C., OSHIRO, E.T.; OLIVEIRA, A.G.; GALATI, E.A. Distribuição mensal de flebotomíneos e fatores bióticos e abióticos relacionados à sua abundância em uma área urbana endêmica de leishmaniose visceral em Corumbá, Brasil. **PLoS One**. 26 de outubro de 2016; 11 (10): e0165155. doi: 10.1371 / journal.pone.0165155. PMID: 27783667; PMCID: PMC5082668.

OLIVEIRA, E. F., OLIVEIRA, A. G, ARRUDA, C. C. P, FERNANDES, W. S., MEDEIROS, M. J. Spatio-temporal modeling of visceral leishmaniasis in Midwest Brazil: Anecological study of 18-years data (2001–2018). **PLoS ONE** 15(10):2020. e0240218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240218>.

OLIVEIRA, I.B.; BATISTA, H.L.; PELUZIO, J.M.; PFRIMER, I.A.; RODRIGUES, F.M.; CARMO JR., FILHO. Aspectos epidemiológicos e ambientais da leishmaniose visceral em menores de 15 anos entre 2007 e 2012 na cidade de Araguaína, Estado do Tocantins, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2014; 47: 476–482.

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

OLIVEIRA, L.F.G. **A inovação em medicamentos da biodiversidade no Brasil: o caso “leishmaniose”**. Monografia (Pós-graduação *Lato sensu* em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos). Rio de Janeiro, Instituto de Tecnologia de Fármacos, FIOCRUZ, 2013.

OLIVEIRA, R. B. **Vigilância epidemiológica de fronteiras terrestres do Arco Sul do Brasil**. Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública). Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/12820>. Acesso em 20 de set de 2019.

ORTIZ, R.C.; ANVERSA, L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. **Epidemiol. Serv. Saúde** 24 (1) Jan-Mar 2015. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000100011>. Acesso em 14 de dezembro de 2020.

PÊGO, B. et. al. **Fronteiras do Brasil: diagnóstico e agenda de pesquisa para política pública**, volume 2 / organizadores: Bolívar Pêgo ... [et al.]. – Brasília: Ipea : MI, 2017. 276 p.: il., gráfs., mapas, fots. color. Inclui Bibliografia. ISBN: 978-85-7811-303-2.

PÊGO, B. et. al. **Fronteiras do Brasil: uma avaliação de política pública**. Rio de Janeiro, Vol.1, 2018.

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

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

ROCHA L. **Leishmanioses: conheça os insetos transmissores e saiba como se prevenir. 2019**. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/leishmanioses-conheca-os-insetos-transmissores-e-saiba-como-se-prevenir#:~:text=Flébotom%C3%ADneos%3A%20insetos%20transmissores&text=chagas%20transmitido%20pela%20picada,pequenos%20e%20apresentam%20colora%C3%A7%C3%A3o%20amarelada>. Acessado em: 16 de maio de 2021.

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

SALOMÓN, O. D. et. al. Lutzomyia longipalpis urbanisation and control. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, Vol. 110 (7): 831-846, Novembro, 2015. Acesso em 15 de abr de 2019.

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

SILVA, K. B. M; CASTRO J. G. D; CALABRESE K; SEIBERT K. S. Análise espacial da leishmaniose visceral no município de Palmas, Tocantins, Brasil. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**. 13 (25): 18 - 29, 2017.

SILVA, M. H. P. **Geografia dos transportes e os setores produtivos de Mato Grosso do Sul**. 2015. Dissertação (Mestrado em Geografia) – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – Campus de Três Lagoas, Três Lagoas – MS, 2015.

SOUZA, M.A. et. al. Leishmaniose Visceral Humana: do diagnóstico ao tratamento. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, 2012.

SOUZA, Y.C.P. et. al. Testes diagnósticos para leishmaniose visceral- atualidade e perspectivas. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Garça, São Paulo, n.21, Julho, 2013.

STARK, C.G.; CUNHA, B.A. Leishmaniasis. **Medscape. Diseases/Conditions**, May05, 2014. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/220298-overview>. Acesso em 15 de jan de 2021.

SUNDAR, S. Drug resistance in indian visceral leishmaniosis. **Tropical Medicineand International Health**, v.6 n. 2. Pp: 849-854, 2001.

TOLEDO, C.R.S.; ALMEIDA, A.S.; MIRANDA CHAVES, A.S. et al. Vulnerabilidade à transmissão de leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. **Rev Saúde Pública**. 2017; 51: 1–11.

ZUBEN, A.P.B.V.; DONALÍSIO, M.R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cad Saúde Pública**. 2016; 32(6): e00087415. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00087415>.