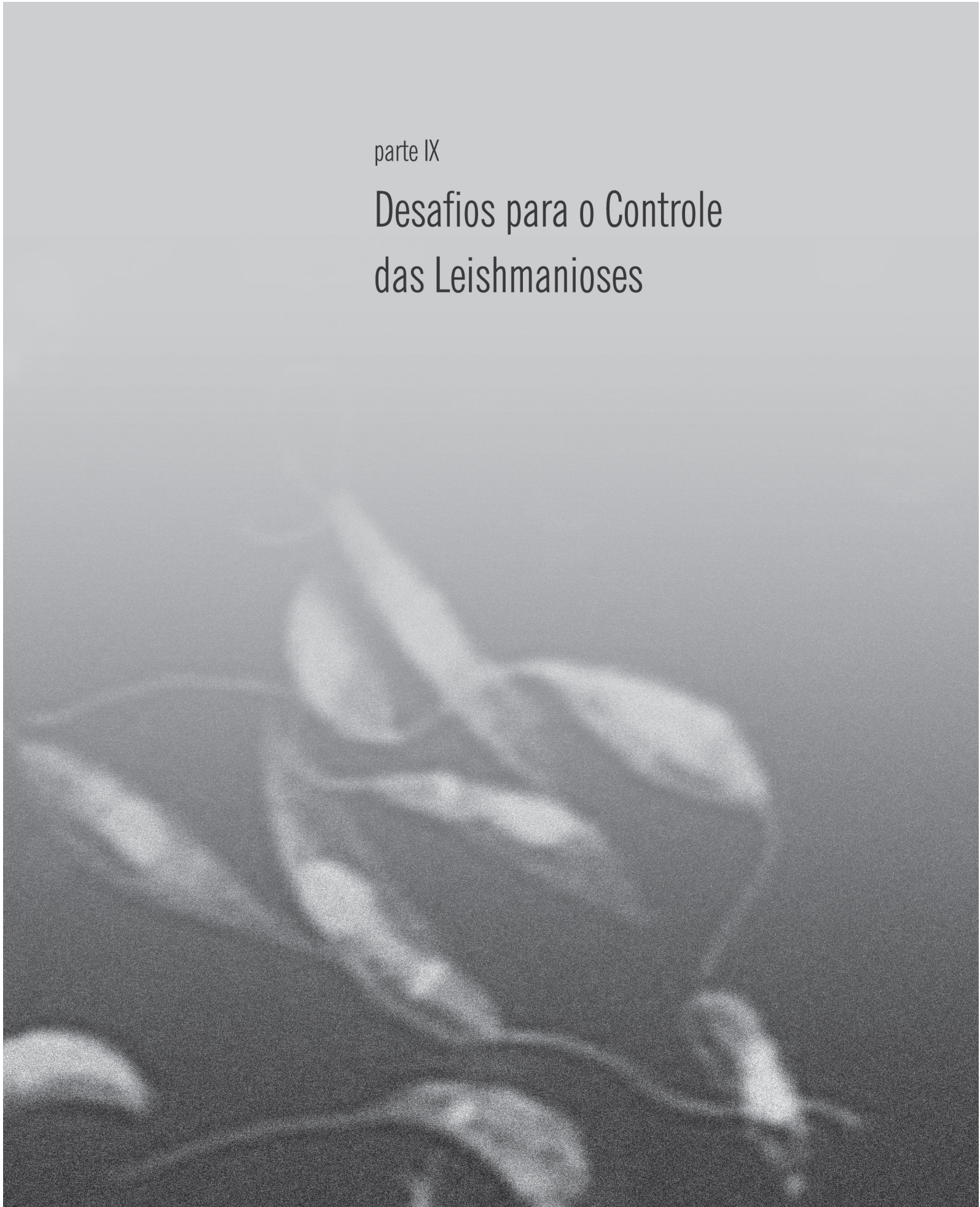
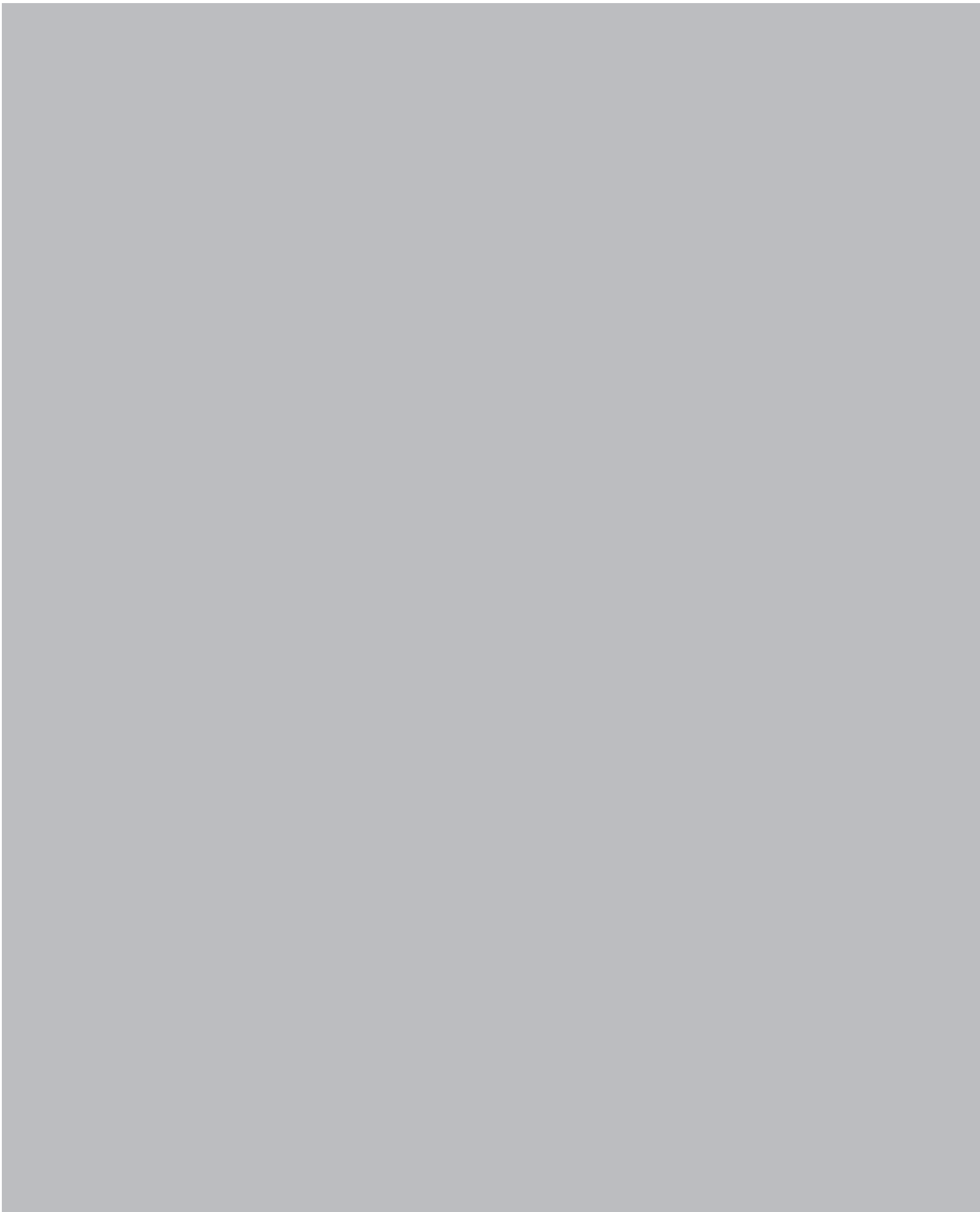


parte IX

Desafios para o Controle das Leishmanioses





A Questão do Controle das Leishmanioses no Brasil

Mauro C. A. Marzochi | Keyla B. Feldman Marzochi
Aline Fagundes | Fátima Conceição-Silva

O controle de endemia de ocorrência nacional, atingindo regiões de características diferentes, embora implique principalmente o conhecimento de suas formas de transmissão nos diferentes contextos, além de frequência, distribuição e outros aspectos ecoepidemiológicos pertinentes, requer também informações que vão desde as manifestações clínicas e os diagnósticos de suspeição e confirmatórios, ao acesso à atenção e resposta à terapêutica. Apesar da abordagem delicada ou difícil das leishmanioses, sob qualquer desses aspectos, a complexidade do controle destaca-se pela grande multiplicidade de elementos envolvidos na transmissão e a consequente produção de infecção e doença.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) inclui as leishmanioses entre as seis enfermidades consideradas prioritárias ao controle, em escala mundial, sendo que o Brasil contribui com 90% dos casos que ocorrem nas Américas (WHO, 1990, 2010).

Representadas pela leishmaniose tegumentar americana (LT) e leishmaniose visceral (LV), ocorrem em todas as regiões geográficas do Brasil, tendo sido registrados 320.885 casos entre 2000 e 2010, com média anual de 29.171 casos. No período, somaram-se 2.422 óbitos, todos por LV, mas 88% dos casos corresponderam à LT (Brasil, 2010b, 2010c).

As leishmanioses, tegumentar e visceral, são duas entidades nosológicas inteiramente distintas clinicamente, exceto quanto às drogas terapêuticas indicadas. Também no aspecto etiológico, embora os agentes biológicos sejam do mesmo gênero *Leishmania*, as espécies causais se diferenciam. Na LT, conquanto estejam ligadas a grande número de espécies dermatrópicas, explicando a denominação plural de leishmanioses tegumentares pela tendência a padrões clínicos variados a que são associadas, na LV apenas uma espécie viscerotrópica está, de regra, envolvida. Contudo, em relação ao diagnóstico laboratorial, as metodologias são similares. Quanto à distribuição geográfica no país, embora tendam a se superpor na Região Sudeste, o mesmo não ocorre nas demais regiões. Porém, no processo de transmissão, podem envolver elementos epidemiológicos comuns: reservatórios silvestres, sinantrópicos e domésticos – com ênfase ao cão –, a mesma família de insetos vetores e o hospedeiro humano, adulto ou criança de ambos os sexos. Mas, ainda que elementos essenciais sejam comuns na transmissão da LT e LV, eles não participam, igualmente, no contexto de produção de infecção e doença, em forma ou intensidade, implicando diferentes abordagens de combate e perspectivas

de controle das duas entidades. Ambas definem-se genericamente como zoonoses, doenças primariamente de animais que afetam o homem, mas que também podem se comportar como antropozoonoses – quando é transmitida do animal para o homem; zooantropose – transmitida do homem para o animal; e anfixenose – quando se transmite indiferenciadamente entre animais e homens; daí que o termo zoonose comporta os demais, em oposição ao termo antropose, como doença transmitida entre humanos.

A LT compreende um conjunto de enfermidades zoonóticas causadas por várias espécies de protozoários digenéticos da ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, do gênero *Leishmania*, que acometem a pele e/ou mucosas do homem e diferentes espécies de animais silvestres, sinantrópicos e domésticos das regiões quentes e menos desenvolvidas do Velho e do Novo Mundo. A infecção, que se dá a partir da picada no hospedeiro vertebrado suscetível por insetos vetores da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, com a inoculação da *Leishmania*, caracteriza-se pelo parasitismo das células do sistema fagocítico mononuclear (SFM) da derme – monócitos, histiócitos e macrófagos – do sistema celular de defesa, de cuja interação parasito-hospedeiro decorrerão padrões clínicos variáveis, de ulcerações de pele, únicas ou múltiplas, leves ou graves e, eventualmente, de mucosas com lesões destrutivas, principalmente de vias aéreas superiores, ou nenhuma manifestação clínica aparente, infecção subclínica (Marzochi, Marzochi & Schubach, 1999). Clinicamente, predomina a forma cutânea ulcerada da LT (97%) e a doença, em geral, é mais frequente em adultos do sexo masculino (Brasil, 2010b). A LT está distribuída em todas as unidades federadas, mas com magnitudes distintas e diversidades locais relacionadas às variadas espécies do agente etiológico, de vetores e reservatórios, além de diversos determinantes ambientais e socioeconômicos.

A LV, também chamada ainda de calazar, decorre de uma infecção generalizada do SFM de linfonodos, fígado, baço, medula óssea e intestino delgado, causada pela *L. (L.) chagasi*, um protozoário pertencente ao complexo *L. infantum*, subgênero e gênero *Leishmania*, da família Trypanosomatidae (WHO, 1990). Esse parasito apresenta elevado viscerotropismo e a transmissão ocorre pela picada de restritas espécies de flebotomíneos, infectados após repasto sanguíneo em hospedeiro animal, notadamente o cão, ou humano, portadores de *Leishmania* na pele. Sua maior importância reside na gravidade clínica como doença sistêmica de evolução crônica e altíssima letalidade em casos não tratados. A doença ocorre em regiões subdesenvolvidas intertropicais, subtropicais e temperadas tanto no Velho como no Novo Mundo (Marzochi, Marzochi & Schubach, 1999). No Brasil, já foi identificada em todas as regiões geográficas.

O diagnóstico das leishmanioses, tegumentar e visceral, baseia-se nas avaliações clínica e epidemiológica associadas a provas imunológicas como: reação de imunofluorescência indireta (Rifi) e ensaio imunoenzimático (Elisa), disponíveis para o diagnóstico humano e canino; teste rápido imunocromatográfico-Dual-Path Platform (DPP) para diagnóstico canino (Grimaldi *et al.*, 2012; Alves *et al.*, 2012), além do Kalazar Detect (humano e canino) e o Optleish (humano), em validação; e o teste intradérmico de hipersensibilidade cutânea tardia intradermorreação de Montenegro (IDRM), este utilizado somente para pacientes de LT, ou para estudos epidemiológicos em áreas endêmicas de LT e LV (Marzochi, Schubach & Marzochi, 1999). Porém, exames de confirmação etiológica de ambas as endemias são feitos pela demonstração do parasito por exame direto e indireto – por isolamento em meio de cultura e inoculação em animais (Brasil, 2006, 2010a).

A confirmação etiológica deve ser buscada sempre que possível. O exame direto permite a visualização da *Leishmania* sp. Na LT, pode ser feito em material obtido por punção, escarificação e/ou biópsia com impressão em lâmina da lesão de pele ou mucosa, aposto em lâmina, corado pelo Giemsa e observado em microscópio, bem como pelo exame histopatológico por hematoxilina-eosina ou métodos imuno-histoquímicos. Na LV, o material para tais testes pode ser obtido a partir de punção de medula óssea, sangue, ou eventualmente, de linfonodos ou baço. O isolamento por cultivo, em meio NNN (ágar-sangue enriquecido) e LIT (infusão de fígado e triptose), além da observação da *Leishmania*, permite a identificação da espécie quando submetida aos métodos isoenzimáticos, por anticorpos monoclonais ou PCR (Brasil, 2010a), nos mesmos materiais referidos, respectivamente para os pacientes

suspeitos de LT e LV. A inoculação em animais pode ser feita em *hamster*, principalmente, mas demanda tempo e complexidade, embora seja técnica muito sensível, indicada em situações particulares. A utilização da PCR, além do material de cultura, pode ser feita em biopsia, sangue e outros espécimes clínicos. Tais exames podem ser utilizados no diagnóstico da LT e LV humana e canina, além de em outros reservatórios. Em vetores, a partir de material do tubo digestivo dos insetos, os mesmos exames podem ser realizados para observação, isolamento e identificação da *Leishmania* utilizados em pesquisa.

O tratamento humano de ambas as endemias é feito com o antimônio pentavalente, como a droga de escolha, estando indicadas como drogas alternativas a pentamidina na LT e a anfotericina B lipossomal na LV mais grave ou diante de falha terapêutica. Os efeitos adversos frequentes de todos esses medicamentos implicam cuidados clínicos no acompanhamento dos pacientes desde a indicação até a aplicação terapêutica, principalmente com LV.

Tradicionalmente, a abordagem dessas endemias no país se realiza sob a coordenação ativa do Ministério da Saúde e grande envolvimento dos profissionais da saúde, frequentemente associando serviço e pesquisa multidisciplinares em setores de referência nas diferentes regiões. Continua sendo um desafio o diagnóstico clínico precoce, a facilidade de acesso à confirmação laboratorial e a redução continuada do número de casos e de óbitos na LV.

ASSOCIAÇÕES CLÍNICO-PARASITÁRIAS E ECOEPIDEMIOLÓGICAS DAS LEISHMANIOSES

Nas leishmanioses, características clínicas costumam se associar às diferentes espécies de agentes etiológicos e vetores; e ambos, às características ambientais, incluindo os reservatórios. Animais silvestres e domésticos atuam como reservatórios de leishmânias, admitindo-se que, potencialmente, o homem possa ser também fonte de infecção para esses vetores hematófagos.

O homem, como também o cão, é capaz de albergar a leishmânia durante longo tempo após a infecção inicial, sem apresentar doença – a LT ou a LV. Considera-se que somente uma pequena parcela dos infectados desenvolva sinais e sintomas, que podem ocorrer após variável período de incubação e em quaisquer condições de imunossupressão. É indeterminado, na LT, o papel do homem doente ou infectado como fonte de infecção, assim como, na LV, do indivíduo assintomático. Porém, em menor proporção que o animal, o homem doente de LV pode ser fonte de infecção (Deane, 1956); já a condição do cão como reservatório de leishmânia se deve ao intenso parasitismo cutâneo animal, com isolamento do parasito desde a fase inicial, subclínica (Madeira *et al.*, 2004; Marzochi *et al.*, 1985). E esse mesmo fato, na LV, deve facilitar a infecção intercanina através de mordedura durante as brigas, do coito, por via transplacentária, e provavelmente também por ingestão de carrapatos que sugaram cães doentes (Sherlock, 1964).

Em ambiente rural, as raposas *Lycalopex vetulus* e *Dusicyon thous* são incriminadas como reservatórios 'silvestres' da LV – infectadas na mata pelo vetor eventualmente ali circulante – sendo, porém, mais provável que sejam infectadas por sinantropia, ou seja, circulando à cata de alimentos em ambientes próximos a moradias, onde a endemia já esteja instalada – com presença de criadouros de vetores infectados em outros canídeos ou outros animais sinantrópicos – e então se infectando nesse ciclo peridoméstico (Courtenay *et al.*, 2002a). Da mesma forma, poderia ser considerado o marsupial *Didelphis albiventris* e mesmo roedores encontrados infectados em algumas áreas endêmicas. As raposas, por seus hábitos migratórios, percorrendo grandes distâncias, também poderiam introduzir a *L. (L.) chagasi* em áreas distantes, com um significado epidemiológico maior que os marsupiais e roedores (Deane, 1956).

Existem no Brasil pelo menos oito espécies de *Leishmania* que causam doença humana pertencentes aos subgêneros *L. (Viannia)*, relacionadas às leishmanioses tegumentares, e subgênero *L. (Leishmania)*, associada principalmente à leishmaniose cutâneo-difusa e à visceral (Lainson & Shaw, 1993). A infecção canina está associada mais frequentemente à *L. (V.) braziliensis* (dermotrópica) e à *L. (L.) chagasi* (viscerotrópica). Coincidentemente, essas são as que têm maior potencial de urbanização, enquanto *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis* (dermotrópicas)

tendem a atingir, respectivamente, populações humanas assentadas muito perto de matas primárias e populações rurais próximas a ambientes pouco modificados.

Enquanto as leishmânias dermatóricas do Brasil são consideradas autóctones do continente americano (desde o Texas ao norte da Argentina, excluídos Chile e Uruguai), a leishmânia viscerotrópica que ocorre no Brasil, *L. (L.) chagasi*, atualmente denominada *Leishmania infantum chagasi* – com a mesma identidade genética da *Leishmania infantum* do Mediterrâneo –, admite-se que tenha sido trazida durante o processo de colonização das Américas. No Velho Mundo, as diferentes variedades genéticas do agente da leishmaniose visceral pertencentes ao ‘complexo *infantum*’ distribuem-se predominantemente na região do Mediterrâneo; e ao ‘complexo *donovani*’ nas regiões indiana, asiática e leste da África; este não inclui o reservatório canino em sua transmissão, constituindo uma antroponose. Até hoje não se encontrou *Leishmania* do ‘complexo *donovani*’ no Novo Mundo.

Os vetores das leishmânias no Brasil, flebotomíneos pertencentes à ordem Diptera, família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, gênero *Lutzomyia*, são pequenos insetos alados (dípteros) conhecidos popularmente pelos nomes de mosquito-palha, tatuquira, birigui e outros.

Na grande maioria os flebotomíneos são de hábitos essencialmente florestais, que, nas Américas, incluem mais de quinhentas espécies distribuídas dos Estados Unidos ao norte da Argentina. A maior parte é encontrada na bacia amazônica. Dessas espécies, quatrocentas pertencem ao gênero *Lutzomyia*. Porém, apenas vinte estão associadas à transmissão das leishmanioses no país (Rangel & Lainson, 2003).

No Brasil, os principais vetores da LT tendem a se distribuir conforme os diferentes ambientes silvestre, rural, periurbano e urbano (Quadro 1). Na Região Norte, são incriminadas notadamente *Lu. umbratilis*, *Lu. flaviscutellata*, *Lu. welcomei*, *Lu. whitmani*. Nas demais regiões predominam *Lu. whitmani*, *Lu. migonei*, *Lu. flaviscutellata*, *Lu. intermedia*, *Lu. nevai*, *Lu. pessoai*, *Lu. fisheri* (Brasil, 2010a).

Quadro 1 – A transmissão das leishmanioses no Brasil em diferentes ambientes e perspectivas de controle

| AMBIENTE | SITUAÇÃO (Regiões) | AGENTES | TRANSMISSÃO Vetores*/Acidental | ANIMAIS/ FONTE DE INFECÇÃO | EPIDEMIOLOGIA | POSSIBILIDADES DE CONTROLE** |
|-----------|--|--|---|-----------------------------------|--|--|
| SILVESTRE | Florestal (amazônica) | <i>L. guyanensis</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. shawi</i> <i>L. naiffi</i> | <i>Lu. umbratilis</i> e <i>Lu. anduzei</i> <i>Lu. flaviscutellata</i> <i>Lu. welcomei</i> e <i>Lu. complexa</i> “ <i>Lu. whitmani</i> ” <i>Lu. squamiventris</i> <i>Lu. paraensis</i> e <i>Lu. ayrozai</i> | Silvestres | Casos eventuais em colonizadores e militares adultos masculinos mais atingidos (zoonose) | Tratamento <i>Vacina humana (LT)</i> |
| | Periflorestal (amazônica) | <i>L. lainsoni</i> <i>L. lindenbergui</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. amazonensis</i> | <i>Lu. ubiquitous</i> <i>Lu. antunesi</i> <i>Lu. umbratilis</i> <i>Lu. flaviscutellata</i> | Silvestres e comensais | surtos em assentamentos humanos (zoonose) | Tratamento Controle Vetores <i>Vacina humana</i> |
| RURAL | Periflorestal (Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste) | <i>L. braziliensis</i> | <i>Lu. whitmani</i> , <i>Lu. migonei</i> , <i>Lu. umbratilis</i> (?) | Silvestres, homem (?) | Surtos em assentamentos humanos (zoonose/antroponose) | Tratamento Controle Vetores <i>Vacina humana (LT)</i> |
| | | <i>L. amazonensis</i> | <i>Lu. flaviscutellata</i> , <i>Lu. reducta</i> e <i>Lu. olmeca nociva</i> | Silvestres e comensais | Ocorrência esporádica, em adultos masculinos (zoonose) | Tratamento <i>Vacina humana (LT)</i> |
| | Peridomiciliar (Nordeste e Sudeste) | <i>L. braziliensis</i> <i>L. chagasi</i> | <i>Lu. whitmani</i> , <i>Lu. migonei</i> e <i>Lu. intermedia</i> <i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. cruzi</i> | Comensais, domésticos e homem (?) | Ocorrência esporádica, em adultos masculinos (zoonose/antroponose) | Tratamento Controle Reserv. Controle Vetores <i>Vacina humana (LT)</i> <i>Vacina canina (LV)</i> |

Quadro 1 – A transmissão das leishmanioses no Brasil em diferentes ambientes e perspectivas de controle (continuação)

| AMBIENTE | SITUAÇÃO (Regiões) | AGENTES | TRANSMISSÃO Vetores*/Acidental | ANIMAIS/ FONTE DE INFECÇÃO | EPIDEMIOLOGIA | POSSIBILIDADES DE CONTROLE** |
|------------|---|---|--|-------------------------------|---|---|
| PERIURBANA | Peridomiciliar (Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste) | <i>L. braziliensis</i> <i>L. chagasi</i> | <i>Lu. whitmani</i> , <i>Lu. intermedia</i> , <i>Lu. migonei</i> , <i>Lu. neivai</i> , <i>Lu. pessoal</i> <i>Lu. longipalpis</i> Acidental | Comensais, domésticos e homem | Surtos em todas as idades e gêneros (zoonose/antroponose) | Tratamento Saneamento Controle vetores Controle Reserv. Controle sangue e órgãos <i>Vacina canina (LV)</i> |
| URBANA | Domiciliar (Nordeste e Sudeste) | <i>L. braziliensis</i> <i>L. chagasi</i> | <i>Lu. intermedia</i> <i>Lu. longipalpis</i> Acidental | Domésticos e homem | Ocorrência em todas as idades e gêneros (antroponose/zoonose) | Tratamento Saneamento Controle sangue e órgãos <i>Vacina humana (LV)</i> |

Fonte: adaptado de Marzochi & Marzochi (1997).

(*) Os vetores apresentam grande plasticidade genética (Rangel & Lainson, 2003).

(**) Vigilância epidemiológica, Tratamento e Notificação são recomendadas pela OMS como as mínimas medidas de controle a serem adotadas.

A transmissão da LV (do México ao norte da Argentina) está associada, quase que integralmente, a apenas uma espécie do gênero *Lutzomyia*, à *Lu. longipalpis*. Outras duas espécies, *Lu. evanzi* na Colômbia e, mais recentemente, *Lu. cruzi* no Brasil, estado do Mato Grosso do Sul, foram incriminadas na transmissão (Brasil, 2010b). Em áreas onde *Lu. longipalpis* é pouco representativa ou ausente no Sudeste, além de *Lu. cruzi*, cujo papel na transmissão de LV já foi demonstrado no Centro-Oeste, outros flebotomíneos, como *Lu. intermedia* (mais antropofílica) e *Lu. migonei* (mais cinofílica), são encontrados (Marzochi *et al.*, 2009; Lainson & Rangel, 2005; Souza *et al.*, 2003).

Há enorme dificuldade de se identificar criadouros de flebotomíneos. São considerados como potenciais criadouros, em áreas endêmicas, matéria orgânica com certo grau de umidade – do solo e de fendas e reentrâncias de troncos de árvores e das superfícies de paredes (nesse local, mais associado à *Lu. longipalpis*).

As fêmeas dos flebotomíneos, a cada oviposição, depositam entre quarenta e setenta ovos em solo (Lewis, 1974). A eclosão ocorre após 6 a 17 dias, dando origem às larvas. Estas, por sua vez, evoluem no solo para o estado de pupa em 15 a 70 dias. Após uma a duas semanas dão origem aos adultos, que vivem de 15 a 30 dias. Apenas as fêmeas são hematófagas, com hábitos crepusculares ou noturnos, durante o dia repousando em locais sombreados e úmidos. O repasto sanguíneo é feito em mamíferos e aves. O ciclo completo, de ovo a adulto, dura em média 30 a 90 dias dependendo da temperatura, requerendo mais três dias para se tornar infectante na dependência de fonte de alimentação infectada (Pessoa & Barretto, 1948).

A infecção do flebotomíneo dá-se durante o repasto sanguíneo em mamíferos infectados (que podem ser referidos como reservatórios, hospedeiros ou fontes de infecção), por ingestão de macrófagos parasitados por *Leishmania*. O ciclo do parasito no tubo digestivo do inseto dura em torno de 72 horas. As fêmeas inoculam, durante um novo repasto, saliva contendo o parasito e substâncias com atividade anticoagulante e vasoativa, com papel relevante na infectividade e imunossensibilização do hospedeiro (Titus & Ribeiro, 1988). Nessa ocasião as formas promastigotas metacíclicas de *Leishmania* são inoculadas na derme do suscetível, e a partir daí ocorre o parasitismo dos macrófagos locais e/ou a disseminação linfática e sanguínea para outros tecidos ricos em células do SFM, no novo hospedeiro.

Considerando as leishmanioses tegumentares, entre seus agentes etiológicos, a *Leishmania (V) guyanensis* causa predominantemente lesões ulceradas cutâneas localizadas e, excepcionalmente, mucosas secundárias em oronasofaringe. A leishmaniose por *L. (V) guyanensis* é a mais frequente na Região Norte. De transmissão silvestre,

verifica-se principalmente ao norte do rio Amazonas (Amapá, Roraima, Amazonas e Pará), em áreas de colonização recente de florestas primárias e secundárias relacionadas aos habitats de animais silvestres como a preguiça de dois dedos (*Choleopus didactylus*), tamanduá (*Tamandua tetradactyla*), marsupiais (*Didelphis marsupialis*) e roedores. Os flebotomíneos envolvidos nessa transmissão são *Lu. umbratilis*, *Lu. anduzei* e *Lu. whitmani*. *Lu. umbratilis* costuma pousar em troncos de árvores, atacar o homem em grande intensidade quando perturbada, provocando múltiplas lesões, e é capaz de invadir habitações próximas às matas a mais de cem metros de distância. Existe possibilidade de eventualmente ser encontrada no estado do Maranhão, norte do Mato Grosso, Acre e Rondônia.

A *L. (L.) amazonensis*, relativamente infrequente, e também de transmissão silvestre, produz úlceras cutâneas localizadas, mas com potencial de produzir em indivíduos com deficiência imunológica inata quadro muito grave de lesões difusas e deformantes, anérgicas e, até o momento, incuráveis, felizmente raras. A transmissão está associada, em geral, à presença de roedores silvestres (*Proechimys* sp., *Orizomys* sp.) e marsupiais (*Didelphis* sp.), sendo a infecção humana incomum porque o vetor, *Lu. flaviscutellata*, de hábitos noturnos e voo baixo, é pouco antropofílico. Entretanto, a infecção pode ocorrer em diferentes ambientes de todas as regiões do Brasil, provavelmente associada a ciclos enzoóticos de matas residuais.

Outras leishmânias dermatópicas descritas de ocorrência silvestre, como a *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi* e *L. (V.) lindenbergui*, acometem o homem na região amazônica, estando também associadas a vetores e reservatórios silvestres (Silveira, Lainson & Corbett, 2004).

Já a *Leishmania (V.) braziliensis* destaca-se como o agente mais relevante de leishmaniose tegumentar considerando sua ampla distribuição – da Amazônia ao Sul do país –, frequência e potencial de morbidade humana e animal. Causa lesões cutâneas – localizadas, múltiplas ou disseminadas. Acomete mais frequentemente mucosas – metastáticas (secundárias) após períodos variáveis da lesão cutânea. Essa espécie, como outras dermatópicas, pode também acometer mucosas por contiguidade de área cutânea e por inoculação direta em mucosas expostas a picadas (primárias); as lesões mucosas secundárias, mais graves e mais raras (cerca de 3% a 7% dos casos), acometem o trato respiratório superior (oronasofaringolaríngeo) com lesões destrutivas cuja intensidade depende do tempo de evolução. Contudo, as lesões cutâneas e até mesmo as mucosas secundárias podem evoluir para a cura espontânea, após vários meses, ou recidivar, mesmo as tratadas. *L. (V.) braziliensis* abrange tanto áreas de colonização recente da Amazônia (Pará, Amazonas, Acre, Rondônia), quanto antiga do Nordeste (Bahia, Pernambuco, Ceará), Centro-Oeste (Mato Grosso, Goiás), Sudeste (Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo) e Sul (Paraná, Santa Catarina e, mais recentemente, Rio Grande do Sul) (Fagundes *et al.*, 2007).

A transmissão de *L. (V.) braziliensis* pode ser silvestre, rural, periurbana e eventualmente urbana, veiculada por diversas espécies do gênero *Lutzomyia*. Na Região Norte, a transmissão silvestre pode se dar por intermédio de *Lu. welcomei* – altamente antropofílica, picando o homem mesmo durante o dia e com grande atividade na estação chuvosa –, *Lu. davizi*, *Lu. complexa* e outras. No Nordeste, estado da Bahia, o flebotomíneo envolvido é *Lu. withmani*, encontrado nas proximidades ou invadindo as casas nas imediações de plantações de bananeiras e cacau, admitindo-se a transmissão nos ambientes peridomiciliares e também florestais. No estado do Ceará (serra do Baturité), onde é mais frequente a transmissão periurbana e peridomiciliar, associada à *Lu. withmani* e *Lu. migonei*, também ocorre a florestal, associada a *Lu. wellcomei*. Nos estados do Centro-Oeste, Sudeste e Sul, a transmissão pode ser rural e periurbana, em ambiente peridomiciliar, associadas à *Lu. intermedia*, *Lu. withmani* e *Lu. neivai*. Em geral, nas áreas rurais modificadas da caatinga, cerrado e mata atlântica, de Minas Gerais para o norte, a transmissão está associada principalmente à *Lu. withmani*. E nas áreas litorâneas e vales de grandes rios dos estados do Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná e Santa Catarina, a transmissão é peridomiciliar e está associada à *Lu. intermedia* e *Lu. neivai*, de hábitos predominantemente peridomésticos, e provavelmente também à *Lu. whitmani*, *Lu. migonei*, *Lu. fischeri* e *Lu. pessoai* (Rangel & Lainson, 2003; Marcondes, 1996; Marzochi & Marzochi, 1994).

Ciclos enzoóticos naturais da *L. (V.) braziliensis* ainda não estão bem definidos, tanto silvestres como em ambientes alterados extra-amazônicos (Marzochi & Marzochi, 1994). Contudo, no sul do Pará, em área de transmissão silvestre, foram encontrados como reservatórios suspeitos roedores, dos gêneros *Orizomys*, *Akodon*, *Proechymis*, *Rhipidomys* e *Rattus rattus*, e marsupial, *Didelphis* (Lainson *et al.*, 1994). E na zona da mata de Pernambuco, em ambiente rural, foi isolada *L. (V.) braziliensis* em animais sinantrópicos, marsupial – *Didelphis albiventris* – e roedor – *Rattus rattus* –, bem como em roedores silvestres – *Necromys*, *Nectomys* e *Akodon* (Brandão-Filho *et al.*, 2003). Ao contrário das áreas amazônicas, em outros biomas os achados de reservatórios silvestres e vetores infectados têm sido excepcionais. Por sua vez, ainda se discute a participação do cão doméstico no aumento do risco da infecção humana, não só no Brasil, como na Argentina, no Peru, Equador, na Colômbia e Venezuela (Reithinger *et al.*, 2003; Santos *et al.*, 1998; Travi, Tabares & Cadena, 2006; Pirmez, Marzochi & Coutinho, 1988; Falqueto *et al.*, 1986; Cunha, Lima & Pompeu, 2006).

Nos animais domésticos – cães, assim como equinos e eventualmente gatos –, as manifestações clínicas da LT são semelhantes à doença humana, com evolução crônica e lesões ulceradas únicas ou múltiplas, podendo acometer mucosas (Marzochi & Marzochi, 1994), com baixa letalidade, mas relevante por sua frequência, morbidade, além de possível papel na transmissão.

Quanto à leishmaniose visceral, zoonose doméstica, é, em geral, associada a um único agente biológico, a *Leishmania (L.) chagasi*, e a uma espécie principal de flebotomíneo, *Lutzomyia longipalpis*.

Diferentes quadros clínicos de LV podem ser observados na criança e no adulto associados principalmente ao tempo de doença e às condições prévias de nutrição e outras que afetem a imunidade, embora seja classicamente considerada como doença consuntiva crônica, que leva à morte se não tratada. O calazar no homem é expresso por febre irregular, anemia, hepatoesplenomegalia, micropoliadenia, manifestações intestinais, evoluindo com fenômenos hemorrágicos e caráter consuntivo caracterizado por progressivo e acentuado emagrecimento, com aumento crescente de volume abdominal, edema e outras manifestações, sendo a anemia, a febre e a hepatoesplenomegalia o pano de fundo dessa afecção (Marzochi, Marzochi & Schubach, 1999).

A LV no cão, à semelhança do que ocorre nas áreas endêmicas do Mediterrâneo, quanto à patogenicidade pode variar de aparente estado sadio ao grave estágio final de doença sistêmica e crônica. Apenas 40% a 60% dos cães infectados apresentam sinais clínicos da doença (Marzochi *et al.*, 1985), o que parece estar associado a determinadas raças; assemelha-se também à doença humana, com febre irregular, palidez de mucosas (anemia) e emagrecimento progressivo até à caquexia intensa na fase terminal, acompanhada de apatia, diarreia, hemorragia intestinal, paresia do trem posterior, edema e vômitos. Destacam-se as alterações cutâneas e de fâneros, como perda de pelos, descamação fina, ulcerações com crostas e localizadas nas extremidades. O longo período de evolução da doença, até mais de um ano, e a pouca mobilidade do cão devido à apatia, levam ao alongamento exagerado das unhas. Não responde a tratamento com o antimonial e constitui uma doença de depressão imunológica de origem parasitária (Marzochi *et al.*, 1985).

A transmissão da LV por intermédio de *Lu. longipalpis* é a mais estudada. No Brasil, *Lu. longipalpis*, de grande distribuição geográfica, e ainda em expansão, desde Roraima, tem sido progressivamente encontrada em novos locais, e mais recentemente ao sudoeste do Rio Grande do Sul, fronteira com a Argentina (Brasil, 2010c). *Lu. longipalpis* coloniza facilmente os boqueirões, pés de serra e encostas, mas também vales dos rios no Nordeste, adaptando-se a variadas temperaturas, sendo o período de maior transmissibilidade durante e após a estação chuvosa – quando alcança maior densidade populacional. Muito adaptada ao hábitat humano de áreas rurais, periurbanas ou urbanas, pode picar o homem tanto no interior do domicílio como fora dele. É encontrada também no ambiente silvestre (Lainson & Rangel, 2005). De preferência alimentar eclética entre homens e animais, o período de atividade máxima inicia-se cerca de uma hora após o crepúsculo, terminando ao redor das 23 horas (Deane, 1956; Quinnell, Dye & Shaw, 1992; De Souza *et al.*, 1981). No intradomicílio, as fêmeas permanecem em repouso durante o dia, principalmente nas paredes

dos dormitórios, e se evadem no horário matinal. No peridomicílio, encontram-se nos abrigos dos animais domésticos como galinheiros, chiqueiros, canis, estábulos, também em paióis, de onde invadem o interior das residências. Os machos são os primeiros a serem notados quando os criadouros estão próximos, porque passam, antes das fêmeas, de pupa a alado. O encontro predominante das fêmeas, que partem em busca de alimento, sugere que os criadouros devam estar mais distantes.

Maior ou menor antropofilia estaria relacionada aos feromônios da *Lu. longipalpis*, associados a variações morfológicas (manchas no tegumento) do inseto (Ward *et al.*, 1983).

O deslocamento da *Lu. longipalpis* para a área urbana e periurbana ou rural, onde antes não havia sido observada, seguido ou precedido da introdução da fonte de infecção, pode explicar o aparecimento de novos focos de LV. Contudo, a taxa de infecção natural no flebotomíneo é sempre baixa, mesmo nas áreas endêmicas, e a transmissão dependerá da sua elevada densidade, como se pode observar durante surtos da doença (Deane, 1956).

O período de incubação da LT no homem é de uma semana a dois anos, com média variável entre dois e três meses, sendo desconhecido no cão. Na LV, esse período é também muito variável, de 10 dias a 24 meses, mas em média de duas a seis semanas; no cão, mais variável ainda, pode ir de três meses a vários anos, com média de três a sete meses.

EXPANSÃO GEOGRÁFICA E PERFIS DE DISTRIBUIÇÃO DAS LEISHMANIOSES

No Brasil, entre 1940 e 2010, a população urbana cresceu de 31,2% a aproximadamente 85% (IBGE). Em decorrência da falta de políticas sociais e econômicas, que gerou nas áreas rurais imensas desigualdades sociais, elevado grau de desemprego, pobreza e desnutrição consequente, cresceram os movimentos migratórios nas classes menos favorecidas, com grande afluxo de pessoas às periferias urbanas, em geral do Nordeste para o Sudeste. E assim, surgia uma ruralização de periferias das grandes metrópoles resultante de uma ocupação desordenada de área urbana. Por sua vez, outros fluxos migratórios se davam do Sul e Sudeste para a Amazônia e o Centro-Oeste, com a perspectiva de novas atividades (extrativistas, agropastoris e outras ligadas ao desenvolvimento do interior do país), vindo a ocorrer, em paralelo, a semiurbanização de áreas rurais ou silvestres e se criando ali novos modos de vida. Em comum nessas diferentes regiões, eram e continuam sendo as graves carências de investimentos estruturais em saneamento, atenção à saúde e educação básica. Esses contextos sociodemográficos propiciaram, entre muitos outros males, nas regiões de semiurbanização, o aumento de casos de LT, e nas áreas periurbanas ruralizadas, e mais tarde também em urbanas, a introdução da LV.

Leishmaniose tegumentar

Ao analisar a evolução da LT no Brasil, caracteriza-se uma expansão geográfica da autoctonia, que, no início da década de 1980, verificada em 19 estados brasileiros, passa a se confirmar, no ano de 2003, em todas as unidades federadas. No período de 2000 a 2010 registraram-se 282.554 casos de LT no país, com média anual de 25.687 casos. Porém, em números absolutos, observam-se nesses anos decréscimo dos registros (33.720 para 21.981 casos). No ano de 2010 a região Norte respondeu pela maioria dos casos de LT (38,8%), seguida pelas regiões Nordeste (32,4%), Centro-Oeste (16,1%), Sudeste (9,5%) e Sul (2,4%), mas o Centro-Oeste (estados de Mato Grosso e Goiás) tem apresentado maior expansão, seguido pela região Nordeste. A doença foi detectada no estado do Rio Grande do Sul a partir de 2000 (Brasil, 2010b).

Por meio de análise da distribuição espacial dos casos de LT no Brasil, no período de 2001 a 2003, foram definidos 24 'circuitos de produção' da doença (delimitação geográfica de áreas de municípios contínuos com maior

densidade de casos por km² num período de três anos) (Sabroza, 2002), de importância epidemiológica. Nessas áreas, foram notificados 75% (21.537 casos) do total registrado em 2004, e os circuitos abrangeram 35% (1926) dos municípios brasileiros (Brasil, 2010b). Tais circuitos são decorrentes de processos socioambientais particulares e dinâmicos, que em razão desses determinantes, podem apresentar tendência à expansão ou retração geográfica (Sabroza, 2002).

EVOLUÇÃO HISTÓRICA E EPIDEMIOLÓGICA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

Representações em vasos de cerâmica de mutilações semelhantes às provocadas pela leishmaniose mucosa, por povos pré-colombianos, denunciam a antiguidade dessa afecção nas Américas (Vale & Furtado, 2005; Altamirano-Enciso *et al.*, 2003).

No Brasil, a LT é referida desde 1884 (Rabello, 1925). Epidemias e casos de LT foram registrados no noroeste de São Paulo desde fins do século XIX até a década de 1930; na cidade do Rio de Janeiro, nas décadas de 1910 e 1920; em áreas agrícolas do Vale do Rio Doce – Minas Gerais –, entre os anos de 1920 e 1940, e em zona urbana de Magé (município do Rio de Janeiro) em 1947 (Rabello, 1925; Nery-Guimarães & Bustamante, 1954; Pessoa, 1949; Orsini, 1940; Aragão, 1927).

Essa expansão da endemia no Sudeste coincidiu com o grande movimento de imigração humana do Nordeste (sobretudo do estado do Ceará) para a Amazônia, atraídos pelo ciclo amazônico de exploração da borracha durante os períodos das grandes secas nordestinas (1877-1880, 1888 e 1889), ao que, porém, seguiu-se, pelo declínio do ciclo da borracha (1912-1932), um retorno em parte para o Nordeste e um refluxo migratório para estados em desenvolvimento do Sudeste pela expansão da cultura cafeeira em São Paulo (1850-1930). Paralelamente, na Amazônia, desde a década de 1870, a extração do látex se mantém nos afluentes da margem direita do rio Amazonas (rios Juruá, Purus, Madeira, Tapajós), onde se estabeleceram os principais seringais e onde já existia ali a *L. (V) braziliensis*, certamente em focos naturais enzoóticos (ainda não definidos), e onde também continua predominando a LT por esse parasito, diferentemente da margem esquerda do Amazonas, em que prevalece a doença por *L. (V) guyanensis* (Pessoa, 1949; Marzochi & Marzochi, 1994).

Aragão, em 1921, descreveu um surto de LT de cerca de cinquenta casos em “gente rica e pobre”, de ambos os sexos, “em plena cidade do Rio de Janeiro”, bairro de Águas Férreas (atual Laranjeiras), referindo casos anteriores em outros bairros (ruas); então considerou que apenas um homem doente em área com grande quantidade de flebotomíneos geraria um foco de LT (cinco dezenas de casos secundários em três a quatro meses), razão pela qual os pacientes foram isolados e tratados debelando-se o surto, embora tenha admitido que cães, nos quais reproduziu a doença, poderiam ser também “depositários” do agente (Aragão, 1927). Takaoka (1928) também defendia a transmissão domiciliar e urbana dessa doença, estudando a topografia da LT em São Paulo. Devem-se destacar outros registros da ocorrência da LT em bairros, nas cidades do Rio de Janeiro – como Realengo e Bangu (D’Utra & Silva, 1915; Cerqueira & Vasconcelos, 1922), Laranjeiras e Cosme Velho (Aragão, 1927) –, de Salvador (Rabello, 1925) e de São Paulo (Pessoa & Barreto, 1948).

Na década de 1950, a LT foi considerada um agravo em extinção, associado à diminuição dos desmatamentos no Sudeste e Sul. No entanto, em anos precedentes e concomitantes, o DDT e o BHC (inseticidas organoclorados) eram utilizados, respectivamente, no controle da malária e doença de Chagas, e ambos em extensas áreas agrícolas.

A partir de 1974 reiniciam-se os registros de casos na cidade do Rio de Janeiro em áreas periurbanas – de Jacarepaguá e bairros vizinhos, até a atualidade –, e de alguns municípios do estado – Nova Iguaçu (Oliveira-Neto *et al.*, 1988), Paracambi (Santos *et al.*, 2005), Paraty (Barbosa *et al.*, 1999), São José do Vale do Rio Preto (Marzochi *et al.*, 1991), entre outros, assim como em área periurbana de Belo Horizonte (Passos *et al.*, 1993).

Nas décadas de 1970 e 1980, intensificam-se também relatos de transmissão da LT em áreas rurais e periurbanas de estados do Sudeste, Nordeste e Sul – surtos no fim da década de 1980 no norte e oeste do Paraná e, com menor expressão, em Santa Catarina (Marzochi & Marzochi, 1994).

Coincidentemente, em região de influência da hidrelétrica de Itaipu que recebera grande número de imigrantes da Amazônia em 1970-80, foi referido aumento de casos no sul do Brasil – Paraná (Monteiro *et al.*, 2009) –, no Paraguai (Villar, 1993; Pacheco *et al.*, 1999) e na Argentina (Salomon *et al.*, 2009).

Em paralelo, surtos continuam ocorrendo, sobretudo na Amazônia, associados à derrubada de matas e ainda de transmissão sazonal em áreas próximas a matas residuais no ambiente rural, acometendo trabalhadores das atividades extrativistas, agrícolas, de mineração, ecoturismo e militares em treinamento (Brasil, 2010a).

O ressurgimento da LT a partir de 1970 (e a intensificação da LV na década de 1980 no Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste) coincide com ou sucede a suspensão da utilização intradomiciliar dos inseticidas organoclorados no controle da malária e doença de Chagas e com a proibição de uso desses mesmos inseticidas de ação residual nas lavouras – quando se utilizava aviões com dispersores em ultrabaixo volume, contaminando o ar, o solo e as águas (Marzochi *et al.*, 1976) –, bem como com os intensos movimentos migratórios associados ao ciclo de mineração do ouro e extração de madeiras na região amazônica, construção de estradas e de barragens (Marzochi & Marzochi, 1994).

Nesse amplo contexto, os surtos focais de LT humana são acompanhados da LT canina, equina e em roedores sinantrópicos, em grande número de estados, do Nordeste ao Sudeste (Marzochi & Marzochi, 1994; Cunha, Lima & Pompeu, 2006).

IMPLICAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS ASSOCIADAS À DISPERSÃO DA *LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS*

Acreditamos como provável que, fora da Amazônia, local de origem da *Leishmania (V.) braziliensis* – espécie de maior distribuição geográfica no país e de transmissão predominantemente rural (Brandão-Filho *et al.*, 1999, 2003; Vasconcelos *et al.*, 1987) e peridomiciliar (Aragão, 1927; Cunha, Lima & Pompeu, 2006; Sabroza, 1981) –, esta não participe originalmente de focos naturais (envolvendo vetores e reservatórios silvestres); mas que tenha sido introduzida pelo homem ou por animais domésticos e sinantrópicos infectados (cães, equídeos, roedores) nos ambientes alterados, antigos ou recentes, cuja transmissão seria facilitada por uma população maior de flebotomíneos, pré-adaptados a novas situações por provável ausência de predadores naturais e maior oferta de alimentos e abrigos (Marzochi & Marzochi, 1994).

A *L. (V.) braziliensis*, na Amazônia, apresenta uma infinidade de variantes genéticas (zimodemos), porém uma variabilidade menor em outras regiões (Cupolillo *et al.*, 2003; Gomes *et al.*, 1995; Lopes *et al.*, 1984), com predomínio do zimodemo 27 nos ambientes modificados ou extra-amazônicos (Cupolillo *et al.*, 2003). Contudo, Ishikawa e colaboradores (2002) verificaram entre alguns isolados da Amazônia (Pará) e da Região Sul do Brasil (Paraná) e de país andino (Peru), idêntico perfil genético de *L. (V.) braziliensis* (Ishikawa *et al.*, 2002).

Tais achados nos fazem acreditar que diferentes padrões de deslocamento (vetores e/ou hospedeiros animais e humanos) implicariam variações nas distribuições clonais dessa leishmânias. E que a dispersão clonal de uma mesma linhagem (geneticamente correlata) por distâncias continentais, como observada, estaria mais dependente do deslocamento do hospedeiro humano que de possíveis outros animais reservatórios ou insetos vetores.

Recolocando assim antigas questões já referidas (Rabello, 1925; Aragão, 1927; Takaoka, 1928; Pessoa, 1949), admitimos que novos dados possam corroborar a possibilidade de o homem e animais domésticos servirem de fonte de infecção da *L. (V.) braziliensis*, tais como:

- grande homogeneidade genética dessa leishmânia em focos distantes da Amazônia, onde, no entanto, ela tem grande heterogeneidade, como demais leishmânias dermatóricas estudadas;
- dificuldade de demonstração de reservatórios silvestres da *L. (V.) braziliensis*;
- ocorrência de transmissão em distintos biomas, portanto em diferentes situações ecológicas (Amazônia, cerrado, mata atlântica, caatinga) pela provável facilidade de adaptação a diferentes espécies de vetores;
- ausência de LT na Região Sudeste, durante o desmatamento da mata atlântica primária na construção da rodovia Rio-Santos, nos anos 70 – vindo os surtos a ocorrer mais de uma década após, em áreas periurbanas de Paraty e municípios do litoral norte de São Paulo;
- imensa diversidade de vetores e hospedeiros para a mesma espécie de *Leishmania*, diferentemente das demais espécies dermatóricas; e, a par disso, no homem;
- positividade ao xenodiagnóstico com flebotomíneos sobre a borda da lesão e na pele sã em pacientes de *L. (V.) braziliensis* (Rojas & Scorza, 1989; Montoya-Lerma *et al.*, 1998);
- isolamento de *L. (V.)* em pele íntegra e sangue de ex-pacientes (Coutinho, Pirmez & Cruz, 2002; Oliveira Camera *et al.*, 2006; Guevara *et al.*, 1994; Vergel *et al.*, 2006);
- reisolamento de *L. (V.) braziliensis*, de cicatrizes de lesões, após vários anos do tratamento (Vergel *et al.*, 2006; Mendonça *et al.*, 2004; Schubach *et al.*, 1998a, 1998b).

Assim, tais dados sugerem a possibilidade de *L. (V.) braziliensis* continuar introduzindo-se pela presença humana em novas áreas onde existam flebotomíneos em densidade adequada, dando origem a novos focos da endemia (Marzochi & Marzochi, 1994), cujo longo período de incubação, que torna imperceptíveis os casos secundários, pode, a nosso ver, mascarar a evidência de introdução da *L. (V.) braziliensis* pelo homem.

O papel do homem, certamente, inclui não só o doente, mas também o portador (caso subclínico), o qual pode apresentar o parasito tanto em cicatrizes, como na pele sã, ou no sangue periférico, por período indeterminado – enquanto tentativas de isolamento de outras espécies de leishmânias dermatóricas no sangue (hemocultura) e na pele (xenodiagnóstico) não obtiveram êxito (Montoya-Lerma *et al.*, 1998; Silveira *et al.*, 1989) –, além da positividade à PCR associada à IDRMs positiva sem presença de lesão (Fagundes *et al.*, 2007; Coutinho, Pirmez & Cruz, 2002; Oliveira Camera *et al.*, 2006; Follador *et al.*, 2002). Em vizinhos de domicílios com caso humano, a resposta daqueles à IDRMs é mais exacerbada e o risco de adoecimento é 7,5 vezes maior (Oliveira *et al.*, 2004); também uma positividade maior da IDRMs ocorre nos conjuntos familiares em que há casos de lesão em mucosas (Castellucci *et al.*, 2005).

A persistência, no homem, da *L. (V.) braziliensis* (como infecção subclínica ou após cura espontânea ou terapêutica), poderia torná-lo potencial fonte de infecção natural para os vetores, ou iatrogênica por doação de sangue, órgãos e tecidos, ou acidental por compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas (Marzochi & Marzochi, 1994, 1997), principalmente com a dispersão para áreas periurbanas e urbanas. A eventual aquisição de HIV/Aids poderia levar da situação subclínica ao aparecimento da LT com maior gravidade clínica.

Estudo com xenodiagnóstico, no cão, mostra a potencialidade do mesmo em infectar flebotomíneos (Bezerra *et al.*, 1997).

É plausível admitir que, fora da Amazônia, a expansão da transmissão de *L. (V.) braziliensis* deva depender não só do crescimento populacional de flebotomíneos em áreas periflorestais logo após o desmatamento (efeito borda), como, sobretudo, da pré-adaptação de certas espécies aos ambientes há muito alterados em áreas rurais, periurbanas e urbanas ainda pouco estudadas (Marzochi & Marzochi, 1994), associadamente a fontes de infecção ali introduzidas.

Leishmaniose visceral

No período de 2000 a 2010 registraram-se 38.331 casos, e um crescimento de notificações em todas as regiões. A média de casos foi de 3.484/ano, e de 220 óbitos/ano. Comparando quinquênios, houve um aumento de 15.120 casos (2001-2005) para 19.434 (2006-2010). Atualmente está distribuída em 21 unidades federadas, atingindo as cinco regiões brasileiras. Observa-se tendência a variações de ocorrência, com picos quinquenais e decenais.

Até a década de 1990 a região Nordeste representava 90% dos casos. Proporcionalmente, porém, essa concentração reduziu-se com a expansão da doença às demais regiões. Assim, entre 2006 e 2010, o Nordeste contribuiu com metade dos casos (48,4%), seguido pelas Regiões Norte (20,01%), Sudeste (18,4%), Centro-Oeste (8,2%) e Sul (0,1%) (Brasil, 2010a). Porém, a mais alta taxa de incidência média foi registrada na região Norte (4,8/100.000), seguindo-se a Nordeste (3,4/100.000), Centro-Oeste (2,2/100.000), Sudeste (0,8/100.000) e Sul (Brasil, 2010c).

É mais frequente no sexo masculino (64%) e em crianças menores de 10 anos (49%), sendo que, em áreas de implantação recente, pode predominar em adultos (Brasil, 2010c; Marzochi *et al.*, 2009). Levando em conta a considerável letalidade geral (5-10%), têm maior risco os pacientes com diagnóstico tardio, tratados inadequadamente, imunossuprimidos como na coinfeção com HIV, e/ou que apresentam resistência medicamentosa. Essa taxa se eleva a 70-90% para os doentes não tratados.

EVOLUÇÃO HISTÓRICA E EPIDEMIOLÓGICA DA LEISHMANIOSE VISCERAL

A LV vem se modificando de zoonose rural para zoonose ou mesmo antroponose periurbana e urbana (Marzochi & Marzochi, 1997).

O primeiro relato de caso humano no Brasil ocorreu em 1913, seguindo-se a confirmação sucessiva de centenas de casos por meio de exames histopatológicos em amostras de fígado de pacientes, supostamente falecidos de febre amarela, que procediam predominantemente do Norte e Nordeste (Penna, 1934). Essa distribuição geográfica prevaleceu até a década de 1950, quando então se iniciaram os programas de controle da leishmaniose visceral como endemia rural do estado do Ceará, apesar de casos esparsos ocorrerem na zona rural de vários outros estados (Alencar, 1961). Anos mais tarde a doença propagou-se às regiões Norte (Roraima), Centro-Oeste e Sudeste do país.

Na década de 1960, casos urbanos ocorreram na cidade de Santarém (PA) (Alencar, Pessoa & Costa, 1962). Em fins da década de 1970 e início de 1980, no rastro da mobilidade de grupos sociais, fugindo das secas do Nordeste brasileiro, que levam à fome com possível queda de resistência imunológica humana e canina, a endemia começa a aparecer na periferia de grandes cidades como Rio de Janeiro (RJ), Corumbá (MS), Teresina (PI), Aracaju (SE), Natal (RN), São Luís (MA), Fortaleza (CE), simultaneamente; e, no fim da década de 1980, a urbanização plena da endemia se caracteriza em Teresina (PI), e depois em Belo Horizonte e Montes Claros (MG), Camaçari (BA) e Recife (PE). Na segunda metade dos anos 90, surge a LV já urbanizada em Campo Grande (MS), Palmas (TO) e Araçatuba (SP), associada a intercâmbios comerciais entre produtores rurais.

Até 2008 a região Sul era considerada indene de LV humana e canina. Em novembro desse mesmo ano apareceu o primeiro caso suspeito em cão, no município de São Borja (RS) (fronteira com a Argentina), e em janeiro de 2009 confirmou-se o primeiro caso humano (Brasil, 2010c). Em 2010, a LV canina foi detectada em Florianópolis (SC) (Estado de Santa Catarina, 2010).

IMPLICAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS DA URBANIZAÇÃO DA *LEISHMANIA (L.) CHAGASI*

A leishmaniose visceral, em franco processo de urbanização, está associada à adaptação da *Lu. longipalpis* às condições peridomésticas de áreas degradadas, sem saneamento e habitadas por animais domésticos como aves e por

vezes suínos, fontes de alimento para esses insetos hematófagos e geradores de resíduos orgânicos que servem de criadouros aos mesmos insetos, além do cão, este com o agravante de, quando infectado, constituir fonte de infecção para os vetores. A enzootia canina, nas áreas de implantação recente, precede a ocorrência da doença humana, sendo estimada uma relação de vinte casos caninos para cada caso humano (Brasil, 2006; Monteiro, Lacerda & Arias, 1994).

Pelo fato de a urbanização da LV ser um fenômeno relativamente novo, pouco se conhece sobre a epidemiologia dos focos urbanos. As relações entre os componentes da cadeia de transmissão no cenário urbano são mais complexas e variadas que no ambiente rural clássico. Assim, à maior densidade de pessoas vivendo no contexto peculiar dos aglomerados urbanos de baixo nível de desenvolvimento social – com problemas de moradia, falta de saneamento básico, subnutrição sobretudo de crianças, dependências químicas entre adultos, baixa acessibilidade ao sistema de saúde e à educação, e outros – se associam a maior proximidade dos animais reservatórios, e mesmo de pacientes como possíveis fontes de infecção, e a adaptação dos vetores com suas variantes genéticas aos ambientes modificados, ao que se soma a insuficiência e descontinuidade das ações de controle e as prováveis mudanças climáticas e ambientais que podem ter papel de relevo.

Por sua vez, a persistência dos movimentos migratórios familiares rural-urbanos à procura de locais com maior potencial econômico, principalmente quando dentro das mesmas regiões – em que se podem fazer acompanhar de seus animais domésticos, notadamente o cão eventualmente infectado –, continuam levando as famílias a se instalar nas periferias das cidades. E ali, tornam-se suscetíveis se existir o vetor.

O vetor também poderia ser introduzido por transporte rodoviário e ferroviário, proveniente de zonas endêmicas, junto com resíduos orgânicos como fezes de animais e restos de cereais contendo ovos, larvas ou pupas de *Lu. longipalpis*, os quais também poderiam estar presentes em adubo para fertilização do solo, jardins e vasos ornamentais; e o alado, ainda, poderia abrigar-se em veículos de transporte de grandes animais (Marzochi & Marzochi, 1997).

Em populações urbanas as infecções subclínicas humanas tendem a criar novas situações de riscos: possibilidade de transmissão por doação de sangue e órgãos; entre usuários de drogas endovenosas (Marzochi *et al.*, 1993); evolução à doença induzida por imunossupressão medicamentosa ou associada à Aids (quando ambos os agravos se superpõem endemicamente) (Marzochi & Marzochi, 1994; Costa *et al.*, 2000; Michel *et al.*, 2011). Em presença da coinfeção com Aids, varia o padrão clínico da LV com resposta irregular ao tratamento, grande tendência a recidivas, e maior letalidade, e do diagnóstico com redução do nível de anticorpos e aumento da parasitemia (Brasil, 2006). É esperada a tendência de aumento de casos de coinfeção *Leishmania*/HIV em áreas urbanas do Brasil. Estudo de 7.556 notificações de LV mostrou 278 casos de coinfeção por HIV, com 3,1% em 2007 e 4,2% em 2008, predominando em homens (78,1%) e adultos entre 20 e 49 anos (77,7%), com letalidade de 23,9% em maiores de 50 anos e distribuição geográfica de 7,2% dos casos na Região Norte, 38,1% no Nordeste, 16,2% no Centro-Oeste, 38,1% no Sudeste e 1,1% no Sul (Sousa-Gomes *et al.*, 2011).

OS CONTEXTOS DE TRANSMISSÃO DAS LEISHMANIOSES: UMA SISTEMATIZAÇÃO VISANDO AO CONTROLE

A interação com os focos enzoóticos e com os diferentes graus de modificações antropogênicas podem transformar o homem em: hospedeiro acidental; principal ou único hospedeiro; um entre vários hospedeiros em uma estável anfixenose; ou exposto ao aumento do risco de transmissão em consequência da rápida multiplicação de vetores e reservatórios. Cada um desses quatro tipos de interação pode ocorrer em vários cenários ecológicos e afetar a população humana, que exhibe uma diversidade de condições culturais e socioeconômicas (Alexander & Maroli, 2003).

As estratégias de controle dependem tanto do tipo de transmissão observado em cada região particular, como também dos antecedentes migratórios de grupos humanos nas comunidades envolvidas. As ações de controle devem ser específicas conforme as situações ecoepidemiológicas de cada local ou região, sendo fundamental a identificação do maior número

de casos suspeitos, diagnóstico e tratamento dos casos confirmados, identificação do agente biológico circulante na área, conhecimento dos locais de transmissão, das espécies de vetores e dos possíveis reservatórios (domésticos, sinantrópicos ou comensais, e silvestres), e, sobretudo, redução do contato homem-vetor, por meio de medidas específicas, com base nos padrões de transmissão. Ressalta-se, na LT, que o grande número de vetores, reservatórios e agentes biológicos se reduz à medida que a transmissão caminha do ambiente silvestre ao urbano (ver Quadro 1).

Na cadeia de transmissão das leishmanioses o elo a ser 'eliminado' para a redução dessas doenças é o vetor, sendo o controle químico a medida mais objetiva atualmente disponível, ainda que insuficiente e complexa.

De forma geral, parece bem aceito pela população o controle de vetores por inseticidas, e especificamente de flebotomíneos (Dye, 1996).

As experiências controladas e mais bem-sucedidas de inseticidas contra flebotomíneos, no mundo e no Brasil, foram desenvolvidas com o uso do diclorodifeniltricloroetano (DDT), composto organoclorado, em razão de sua elevada efetividade pela ação residual em habitações humanas e abrigos de animais, com efeitos localizados e bem delimitados. Iniciaram-se a partir de 1944 contra *Lu. verrucarum*, em áreas de bartonelose no Peru (Hertig & Fairchild, 1948) e, no Brasil, na Amazônia em 1945, no combate à malária (D'amato, Torres & Malm, 2002), e em 1947, contra a *Lu. intermedia* em área de LT no Rio de Janeiro (Nery-Guimarães & Bustamante, 1954), seguindo-se contra a *Lu. longipalpis* em áreas de LV no Nordeste (Alencar, 1961, Deane, Deane & Alencar, 1955; Sherlock & Almeida, 1970) e Sudeste (Magalhães *et al.*, 1980). Somente na Índia detectou-se resistência ao DDT, em três espécies de flebotomíneos (*Ph. papatasi*, *Ph. argentipes* e *Sergentomyia shorti*) (Alexander & Maroli, 2003).

Também grande impacto contra mosquitos anofelinos e drástica redução da malária, no mundo, verificou-se nas décadas de 1950 e 1960 com o uso desse inseticida, embora, mais recentemente, refram-se evidências de tolerância ou resistência nesses vetores (Alexander & Maroli, 2003). A partir de 1971, medidas restritivas foram sendo impostas contra o uso do DDT e outros organoclorados, como o BHC utilizado no controle da doença de Chagas, por evidências de graves implicações em seres humanos, animais e meio ambiente (Bouwman, van den Berg & Kylin, 2011), sendo contestadas por alguns (Edwards, 2004).

Embora praticamente banido pela Convenção de Estocolmo (Unep, 2002), e não mais permitido o DDT na maioria dos países (WHO, 2001), substituído principalmente pelos piretroides sintéticos e outras abordagens ecologicamente indicadas, sua alta efetividade e as necessidades de controle de doenças de transmissão vetorial ante seus graves efeitos adversos permanece polêmica (Bouwman, van den Berg & Kylin, 2011). A OMS permite sua produção e uso no controle da malária, desde que sob sua supervisão, quando localmente seguro e efetivo e as alternativas não sejam possíveis (WHO, 2007). Para esse fim, cresce em países africanos o uso do DDT e coincidentemente se reduz a transmissão da malária, o que, porém, é atribuído a outros métodos não químicos associados às estratégias de controle integrado, "aumentando a sustentabilidade dos esforços de controle e ajudando a alcançar os objetivos de eliminação da malária" (van den Berg, 2009).

Os piretroides foram introduzidos no mercado em 1976 e, embora mais caros por unidade de peso que os outros praguicidas, têm sido bastante empregados na área da saúde e na agricultura. Para erradicação de vetores ou insetos domiciliares, seu uso está restrito aos aplicadores profissionais, sendo mais utilizados a cipermetrina e a deltametrina (UFRJ, 2012).

No Brasil, os organoclorados DDT e BHC foram utilizados até 1992, e os piretroides, introduzidos em 1989. Porém, enquanto os efeitos do DDT contra insetos vetores perduram até nove meses, os piretroides atuam por períodos muito variáveis, entre dias, semanas, meses (Alexander & Maroli, 2003), em média de três meses (Brasil, 2010b), sendo pouco efetivos no ambiente extradomiciliar (Falcão *et al.*, 1991; Gontijo & Melo, 2004) e – possivelmente por isso – sejam mais

efetivos no ambiente urbano que no rural (Alexander & Maroli, 2003). No entanto, apresentam baixa a moderada toxicidade para mamíferos, baixa volatilidade e elevada ação inseticida, sendo úteis também contra mosquitos, pulgas e percevejos (Curtis, 1990). Suas propriedades físicas e químicas superiores também garantem maior estabilidade à luz e ao calor (UFRJ, 2012).

O piretro é um inseticida natural obtido da trituração das flores de algumas plantas do gênero *Chrysanthemum* (*Pyrethrum*) e espécie *cinerariaefolium*, um dos mais antigos inseticidas conhecidos pelo homem. A síntese do ácido crisantêmico abriu novos caminhos para a obtenção de piretroides sintéticos, obtidos com base em estudos que modificaram a estrutura química das piretrinas naturais, alcançando muito mais vantagens. Contudo, ainda podem causar intoxicações em indivíduos potencialmente expostos às suas diversas apresentações (em espirais, *sprays* ou vaporizadores).

Em cães, a utilização de coleiras impregnadas com deltametrina impede a picada por ação repelente e inseticida com duração de até seis meses. No Brasil, foi testada em áreas de *Lu. longipalpis* (LV) e *Lu. migonei* (LT), tendo se obtido cerca de 50% de proteção (David, 2001). No Mediterrâneo e Oriente Médio, apresenta grande eficácia em áreas de LV (mais de 80% de proteção), onde o vetor, *Ph. Perniciosus*, é mais cinofílico e a transmissão se dá apenas no verão, enquanto em território brasileiro *Lu. longipalpis* tem hábitos mais ecléticos e a transmissão ocorre praticamente durante todo o ano (Deane, 1956).

O controle químico vetorial requer: dispor-se de diferentes formulações de inseticidas para alternância ou a substituição, quando indicada; treinamento diferenciado de pessoal para uso de equipamentos de segurança destinados à borrifação do interior das casas e dos abrigos de animais e para orientação aos moradores; domínio de técnicas de monitoramento e interpretação de indicadores de avaliação do inseticida; dispor-se de suprimentos de insumos com qualidade controlada e quantidade adequada para a continuidade de sua aplicação e avaliação (Alexander & Maroli, 2003).

Padrões de transmissão na leishmaniose tegumentar

Objetivando contribuir para a especificação das abordagens de controle, Marzochi e Marzochi (1997) as correlacionam com os diferentes padrões epidemiológicos de transmissão definidos principalmente pelos ambientes de infecção do vetor (ver Quadro 1). Quaisquer que sejam esses padrões, são medidas básicas a vigilância clínica, laboratorial e notificação dos casos, além do tratamento dos pacientes (WHO, 2010). E, portanto, a educação com informações sobre o contexto de desenvolvimento da doença e a acessibilidade à atenção à saúde.

- Transmissão silvestre: intraflorestal – adquirida no interior da mata, como observada caracteristicamente na Amazônia durante incursões na selva por exposições ocupacionais, treinamentos militares, incidentais, sob forma de surtos ou casos isolados, acometendo prioritariamente adultos masculinos; periflorestal – em áreas situadas dentro do raio de voo de vetores silvestres, de desmatamentos e instalação de povoados rurais, ou de assentamentos com urbanização recente, quando as cidades se expandem em direção à floresta (como no crescimento da cidade de Manaus, ocupando áreas antes florestais), em que insetos infectados nos reservatórios silvestres transmitem a infecção humana fora do ambiente florestal.

Como alternativas de controle, nas áreas de transmissão silvestre-intraflorestal, onde apenas uma vacina humana seria efetiva, se disponível, uma vez que o combate aos insetos vetores e reservatórios silvestres é inviável, são recomendáveis cuidados individuais como uso de repelentes e proteção por roupas, e, sobretudo, atentar para lesões de pele compatíveis com LT. O uso de repelentes químicos como a dietiltoluamida (Deet) confere ação protetora por até quatro horas na pele ou em roupas, limitado a apenas situação temporária de risco. Nas áreas de transmissão silvestre-periflorestal, além das medidas mencionadas antes, é recomendada a construção de moradias distantes,

mais de quatrocentos metros, dos limites da floresta, além do controle dos vetores nas casas por meio da aspersão de inseticidas nas paredes externas e internas, uso de mosquiteiros de malha fina impregnados de inseticidas piretróides, telagem de portas e janelas, atentando-se para a proteção das casas e pessoas contra os vetores nos horários de crepúsculo e noturno. Repelentes para insetos como essências de citronela, linalol, geraniol, eucalipto e óleo de *Neem* indiano podem ser utilizados e até produzidos pela população, aplicados em áreas desprotegidas da pele e mesmo em roupas (Alexander & Maroli, 2003). Nessas áreas endêmicas a vacinação humana, se disponível, estaria indicada como rotina.

- Transmissão rural: em áreas agropastoris, porém de colonização próxima a matas primárias e residuais extra-amazônicas, podendo ser rural-periflorestal – como provavelmente foi implantada, no início do século XX, por migrantes da região amazônica com persistência parasitária clínica ou subclínica, que desmataram áreas da mata atlântica (onde somente existiriam os vetores, possivelmente sem reservatórios naturais) e se estabeleceram no oeste paulista, com a provável introdução antropogênica do parasito –, transmitida a outro homem e a animais sinantrópicos e silvestres, encadeando novas fontes de infecção para os vetores silvestres (fenômeno certamente repetido em outras áreas) e produzindo grandes surtos em assentamentos humanos, com predomínio no sexo masculino; ou rural-peridomiciliar – como ocorre em algumas áreas do Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste –, em que a transmissão se dá no peridomicílio onde se desenvolvem atividades agrícolas, e onde se encontram os criadores dos flebotomíneos adaptados, animais domésticos e sinantrópicos, predominando a ocorrência esporádica em ambos os sexos, com surtos sazonais dependentes da flutuação da densidade populacional dos vetores.

Nas áreas de transmissão rural está indicado o controle de vetores com inseticidas de ação residual nos domicílios e abrigos dos animais domésticos, além do combate aos roedores sinantrópicos nos depósitos de produtos agrícolas. Tanto os abrigos de animais como esses depósitos devem ser construídos longe dos domicílios. A remoção de resíduos orgânicos, com manutenção de limpeza em torno do domicílio, deve ser recomendada. Quando disponível, estaria indicada a vacinação da população humana e dos animais domésticos, sobretudo no ambiente rural-peridomiciliar, de rotina em área endêmica.

- Transmissão periurbana – em áreas semiurbanizadas com algumas características rurais, tendo como fonte de infecção suspeita para o vetor, adaptado ao peridomicílio, os animais domésticos (cães e equinos, principalmente) e também os sinantrópicos, e ainda o próprio homem, como se admite na Região Sudeste e em algumas localidades do estado do Ceará (Região Nordeste), podendo a transmissão ser peridomiciliar ou mesmo dentro do domicílio por invasão do vetor, ocorrendo em todas as idades e em ambos os sexos, esporádica ou endemicamente.

- Transmissão urbana – em áreas mais centrais de cidades, pode ocorrer como casos esporádicos, acometendo todas as idades e ambos os sexos, no peridomicílio ou domicílio, admitindo-se o cão ou o homem como fonte de infecção, com criadouros do vetor em parques, praças e terrenos arborizados.

Nessa forma de transmissão, em geral esporádica, não há conduta previsível como rotina para o controle de vetores e reservatórios. Tampouco a vacinação humana e canina, se disponível, estaria indicada como rotina.

Seria recomendável triagem diagnóstica de LT em doadores de sangue e órgãos.

Padrões de transmissão da leishmaniose visceral

A distribuição e dinâmica populacional do vetor, a *Lu. longipalpis*, assume papel relevante na LV por ser praticamente o único incriminado, elo essencial entre os indivíduos infectantes e suscetíveis. Por sua raridade em áreas florestais, a transmissão silvestre não ocorre. Definem-se três situações de transmissão (Marzochi & Marzochi, 1997) (ver Quadro 1):

- Transmissão rural-peridomiciliar (Nordeste e Sudeste) – era a mais frequente e continua relevante no Nordeste, sobretudo em crianças de ambos os sexos, envolvendo como reservatórios principalmente o cão, mas também animais sinantrópicos como a raposa e marsupiais. Os quintais, galinheiros, chiqueiros e outros abrigos de animais são colonizados pela *Lu. longipalpis*, sendo a cobertura vegetal propícia ao seu desenvolvimento.
- Transmissão periurbana-peridomiciliar (Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste) – nas áreas de instalação recente surge em adultos, com predomínio do sexo masculino, e progressivamente prevalecendo em crianças, sendo o cão o mais importante reservatório, com envolvimento eventual de sinantrópicos marsupiais, sem excluir o homem como fonte de infecção; além disso, o vetor também coloniza os abrigos de animais, principalmente galinheiros e canis, em áreas arborizadas.
- Transmissão urbana-domiciliar (Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste) – evento mais recente, porém crescente, podendo ocorrer em todas as idades, com predomínio em crianças e em ambos os sexos, tendo o cão como reservatório, mas em que o homem pode também atuar como fonte de infecção. A produção de criadouros do vetor pode não ter as características habituais, e pode ser importante a proximidade de áreas públicas arborizadas em graus variáveis.

Nessas três formas de transmissão, está indicada a busca ativa de casos suspeitos em áreas endêmicas para tratamento precoce, a identificação dos cães doentes ou sorologicamente positivos e ainda a eutanásia dos mesmos, o controle de vetores – com inseticida – nos domicílios e abrigos de animais, associadamente ao saneamento ambiental. A vigilância epidemiológica por meio do georreferenciamento das áreas de ocorrência dos casos humanos e caninos de LV e da *Lu. longipalpis* torna-se necessária, objetivando racionalizar o uso de inseticidas residuais. Quando disponível, a vacinação humana e canina estaria indicada nas três formas de transmissão, em áreas endêmicas.

Principalmente no controle da LV, periurbana e urbana, seria recomendável considerar a triagem diagnóstica em doadores de sangue e órgãos.

Quanto à dinâmica epidemiológica da LV, Costa e colaboradores (1990) definiram para a Região Meio-Norte (Piauí e Maranhão) os seguintes padrões:

- Endêmico-epidêmico – associado à presença de casos humanos em ambientes rurais, apresentando o cão e a raposa como reservatórios e o fenômeno das secas acompanhando a migração de pessoas e animais para outras áreas.
- Epidêmico – associado à precariedade das condições de vida nas periferias urbanas, propiciando a eclosão de surtos pela proliferação do vetor, abundância de fontes alimentares, proximidade de criadouros e circulação do agente etiológico em cães e pessoas infectadas.
- Epidêmico rural dos vales e dos rios – principalmente no Nordeste, onde nas escassas coleções de água acumulam-se reservatórios domésticos (cães) e silvestres (raposas e marsupiais), além dos animais domésticos infectados e suscetíveis, propiciando o aparecimento de casos de LV humana. A maior suscetibilidade das crianças é explicada pela relativa imaturidade imunológica, agravada pela desnutrição comum em áreas endêmicas (dieta pobre em proteínas, vitamina A, ferro e zinco), além de maior exposição ao vetor no peridomicílio. O envolvimento do adulto tem também significativo papel na epidemiologia da LV, igualmente com apresentação de todas as manifestações clínicas (forma leve ou oligossintomática, moderada e grave) a partir da infecção inaparente ou subclínica.

Medidas complementares de controle das leishmanioses

Devem ser aplicadas a áreas de transmissão endêmica.

No controle da LV de transmissão periurbana (associada a *L. (V.) braziliensis*), e, sobretudo, da LV de transmissão periurbana e urbana, deveriam ser avaliados e afastados esses diagnósticos nos doadores de sangue e de órgãos de tais procedências.

Tanto na LT como na LV, exceto na transmissão da LT silvestre, deve ser enfatizado o saneamento ambiental como medida exequível, sendo relevante a participação da comunidade. Busca-se, assim, evitar a formação de criadouros e atração de animais comensais – potenciais reservatórios – pela remoção de lixo orgânico, fezes secas de animais e vegetais em decomposição, mantendo-se o mais limpa possível a área em torno do domicílio.

A eliminação de cães doentes na LT não é recomendada, exceto quando esses animais evoluem para o agravamento das lesões cutâneas e para o surgimento de lesões mucosas com infecções secundárias, o que, conseqüentemente, trará mais sofrimento (Brasil, 2010a).

Recomenda-se à população o controle de cães errantes, a posse responsável de animais, o uso de telas em canis individuais ou coletivos e também coleiras impregnadas com deltametrina a 4%. É contraindicado o tratamento de animais com LT ou LV, infectados ou doentes, com drogas de uso humano, a fim de se evitar resistência do parasito (Brasil, 2006).

Quanto aos vetores, nenhum método isoladamente é sustentável para controlar a população de flebotomíneos. O controle integrado pela combinação de diferentes métodos adequados a cada situação epidemiológica e local, é considerado uma alternativa ao controle químico (van den Berg, 2009).

SITUAÇÃO DE TRANSMISSÃO E O CONTROLE DAS LEISHMANIOSES DEFINIDOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Na LT, o Ministério da Saúde (MS) considera os seguintes padrões epidemiológicos:

- Silvestre – quando a transmissão ocorre em área de vegetação primária; fundamentalmente uma zoonose de animais silvestres que pode acometer o ser humano quando este entra em contato com o ambiente silvestre onde esteja ocorrendo a enzootia;
- Ocupacional ou de lazer – quando a transmissão está associada à exploração desordenada da floresta e à derrubada de matas para construção de estradas, usinas hidrelétricas, instalação de povoados, extração de madeira, desenvolvimento de atividades agropecuárias, treinamentos militares ou a ecoturismo;
- Rural e periurbano – em áreas de colonização, encontra-se relacionada ao processo migratório, ocupação de encostas e aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais (Brasil, 2010a).

Na LV, o Ministério da Saúde considera os padrões rural e urbano.

A operacionalização detalhada do controle da LT e da LV encontra-se definida pelos respectivos *Manuais de Controle* editados pelo próprio MS.

Orientações do Ministério da Saúde dirigidas para o controle químico de vetores nas leishmanioses

O controle químico por meio da utilização de inseticidas de ação residual é a medida de controle vetorial recomendada no âmbito da proteção coletiva. Tal medida é dirigida apenas para o inseto adulto. A indicação do controle químico deverá ser determinada pelas análises conjuntas dos dados epidemiológicos e entomológicos de cada localidade. Não há indicação do controle químico para ambiente silvestre.

Os produtos mais empregados atualmente no controle dos vetores são: a cipermetrina, na formulação pó molhável (PM) e a deltametrina, em suspensão concentrada (SC), usados nas doses, respectivamente, de 125 mg i.a./m² e de 25 mg i.a./ m².

A borrifação deve ser feita nas paredes internas e externas do domicílio, incluindo o teto, quando a altura deste for de até três metros. Nos abrigos de animais ou anexos, quando os mesmos forem feitos com superfícies de proteção (parede) e possuam cobertura superior (teto).

Para aplicação do inseticida, são indicados equipamentos de compressão constante (25-55 lbs). O bico indicado para uso em saúde pública é o Tee Jet 8002E, que proporciona uma vazão de 757 mL/minuto e deposição uniforme nas laterais do leque de aplicação. Em decorrência da erosão, os bicos que apresentarem uma vazão maior que 900 mL/minuto deverão ser descartados.

Os agentes deverão usar equipamentos de proteção individual (EPI), indicados para aplicação de inseticida.

A avaliação das ações de controle químico é de fundamental importância para verificar o impacto das mesmas, devendo ser avaliada a persistência do inseticida nas superfícies tratadas e a efetividade do produto em relação à mortalidade do vetor. Essa atividade deverá ser executada pela Secretaria Estadual de Saúde (SES).

O método utilizado para tal tipo de avaliação foi padronizado pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1970). No entanto, por se tratar de uma atividade específica, essa atribuição deve ser de competência dos estados, quando os mesmos reunirem as condições necessárias.

No que refere às ações de vigilância e controle vetorial, caberá ao MS garantir o fornecimento de inseticidas para os estados e municípios, às SES a aquisição e distribuição de EPIs quando indicado, e aos municípios os pulverizadores, conforme determina a portaria n. 1.172, de 15 de junho de 2004.

Caberá às SES, por meio do núcleo de entomologia ou setor afim, a execução da atividade de vigilância entomológica, tendo o município como colaborador. Nesse sentido, o estado se responsabilizará pela capacitação dos recursos humanos, assessoria técnica para definição de estratégias e de áreas a serem trabalhadas e o acompanhamento da execução das ações de controle químico. Também caberá ao estado a realização das provas de persistência do inseticida nas superfícies tratadas, quando da borrifação, e a efetividade do produto em relação à mortalidade do vetor. Caberá ao município apoiar o estado nas atividades de coletas e identificação de flebotômíneos, bem como na execução das atividades de borrifação quando indicadas.

Os defensivos químicos para combater os insetos transmissores de doenças são considerados insumos estratégicos, e o seu fornecimento para os estados e municípios está garantido pelo MS, conforme determinado na portaria n. 1.399, de 15 de dezembro de 1999.

Segundo indicações obtidas em pesquisas operacionais, realizadas pelo MS, o efeito residual dos piretroides em superfícies de parede tem duração aproximada de três meses (excetuando-se as superfícies de madeira, nas quais esse efeito poderá ser mais duradouro).

Os cuidados no manuseio, transporte e aplicação de praguicidas no controle de vetores, bem como os EPIs, estão descritos no *Manual de Controle de Vetores – “Procedimentos de Segurança”*, da Fundação Nacional de Saúde, 2001.

ORIENTAÇÕES DIRIGIDAS PARA O CONTROLE QUÍMICO DE VETORES NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

O controle químico dirige-se para áreas com:

- ocorrência de mais de um caso humano de LT num período máximo de seis meses do início dos sintomas, em áreas novas ou em surto, associadamente a evidências de que a transmissão venha ocorrendo no ambiente domiciliar – isto é, de que haja a adaptação das espécies *L. intermedia*, *L. pessoai*, *L. whitmani*, *L. migonei* e *L. fischeri* ao ambiente domiciliar;
- ocorrência de casos humanos de LT na faixa etária inferior a 10 anos, num período máximo de seis meses do início dos sintomas entre a ocorrência de um caso e outro, associadamente a evidências de que a transmissão venha ocorrendo no ambiente domiciliar – isto é, de que haja a adaptação das espécies *L. intermedia*, *L. pessoai*, *L. whitmani*, *L. migonei* e *L. fischeri* ao ambiente domiciliar.

A área a ser borrifada deverá compreender um raio inicial de 500 metros em torno dos domicílios onde ocorreram os casos humanos. Em áreas rurais em que os domicílios estejam muito dispersos, tal distância deverá ser ampliada para um quilômetro. Quando esses domicílios estiverem próximos à mata, o raio de um quilômetro deverá ser obedecido excluindo-se as áreas da mata (WHO, 1990).

Em áreas de surto de LT, é recomendado que o controle químico tenha aplicação imediata, entendendo-se que um surto é caracterizado pela ocorrência de mais de um caso em uma mesma área delimitada, num período de seis meses, ou quando o número de casos for superior ao número anualmente detectado em determinada localidade. O ciclo deverá ocorrer no período que antecede as chuvas ou imediatamente após, período este favorável ao aumento da densidade vetorial. A aplicação de um novo ciclo dependerá da ocorrência de novos casos na mesma área e da presença de qualquer espécie suspeita ou incriminada como vetora no intradomicílio.

ORIENTAÇÕES DIRIGIDAS PARA O CONTROLE QUÍMICO DE VETORES NA LEISHMANIOSE VISCERAL

As recomendações propostas para cada área estão descritas conforme a classificação epidemiológica, sendo importante salientar que as ações de controle deverão sempre ser realizadas de forma integrada.

O controle químico é recomendado em áreas com registro do primeiro caso autóctone de LV humano, imediatamente após a investigação entomológica.

Em áreas com transmissão moderada e intensa, se a curva de sazonalidade do vetor for conhecida, a aplicação do inseticida de ação residual deverá ser realizada no período do ano em que se verifica o aumento da densidade vetorial. Caso contrário, o primeiro ciclo de tratamento deverá ser efetuado ao final do período chuvoso e o segundo, três a quatro meses após o primeiro ciclo.

Entende-se por ciclo de borrifação o período necessário para cobrir a área delimitada a ser borrifada no menor espaço de tempo.

Em áreas com surto de LV, uma vez avaliada e delimitada a área para o controle químico, deverá ser cumprido imediatamente um ciclo de tratamento com inseticida de ação residual. A programação de novo ciclo de aplicação do inseticida deverá ser de acordo com a curva de sazonalidade do vetor. Se conhecida, a aplicação do inseticida deverá ser executada no período do ano em que se verifica o aumento da densidade vetorial. Caso contrário, o primeiro ciclo de tratamento deverá ser efetuado ao final do período chuvoso e três a quatro meses após o primeiro ciclo. Sendo assim, é recomendado que nas áreas selecionadas para controle químico, de acordo com a classificação epidemiológica, deverão ser feitos dois ciclos de borrifação durante o ano, com intervalo de três a quatro meses. O início do ciclo deverá seguir as orientações já descritas.

Na zona rural, o controle químico será efetivado em todos os domicílios da localidade onde ocorreu a transmissão. Na zona urbana, para o controle deverá ser considerada a área previamente delimitada conforme classificação epidemiológica.

Orientações dirigidas para o controle do reservatório canino na leishmaniose tegumentar e visceral

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

Não são recomendadas ações objetivando o controle de animais silvestres e nem ações destinadas ao controle de animais domésticos. E a eutanásia será indicada somente quando os animais doentes evoluírem para o agravamento das lesões cutâneas, com surgimento de lesões mucosas e infecções secundárias que poderão conduzir o animal ao sofrimento.

O tratamento de animais doentes com drogas utilizadas para o tratamento de casos humanos não é uma medida aceita para o controle da LT, pois poderá conduzir ao risco de selecionar parasitos resistentes.

LEISHMANIOSE VISCERAL

A prática da eutanásia canina é recomendada a todos os animais sororreagentes ou parasitológico positivos, com base nos inquéritos caninos, amostrais ou censitários, conforme os critérios definidos pelo Ministério da Saúde. Para a realização da eutanásia deve-se ter como base a resolução n. 714, de 29 de junho de 2002, do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), que dispõe sobre os procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências.

Orientações relacionadas aos cadáveres dos animais estão previstas na resolução RDC, n. 33, de 25 de fevereiro de 2003, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

As ações relacionadas aos inquéritos de avaliação de infecção canina são específicas para cada área epidemiológica – Áreas sem casos e Áreas com casos – que se subdividem em Áreas com primeiro caso de LV humana; Áreas de transmissão esporádica; Áreas de transmissão moderada e intensa; Áreas com surto.

O detalhamento dessas ações se encontra no *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral*, 2006 (Brasil, 2006).

Atividades de educação em saúde na leishmaniose tegumentar e visceral

As atividades de educação em saúde devem estar inseridas em todos os serviços que desenvolvam as ações de vigilância e controle, requerendo o envolvimento efetivo das equipes multiprofissionais e multi-institucionais, com vistas ao trabalho articulado nas diferentes unidades de prestação de serviços. Tais atividades deverão ser:

- Divulgação à população sobre a ocorrência de casos na localidade, orientando para o reconhecimento de sinais clínicos e a procura dos serviços para o diagnóstico e tratamento, quando houver caso suspeito.
- Adoção de medidas preventivas, considerando o conhecimento da doença, atitudes e práticas da população, relacionadas às condições de vida e trabalho das pessoas.
- Desenvolvimento de atividades de educação em saúde na comunidade.
- Capacitação das equipes dos Programas de Agentes Comunitários de Saúde (Pacs), Saúde da Família (PSF), Vigilâncias Ambiental e Epidemiológica e de outros profissionais, bem como de áreas afins, visando ao diagnóstico precoce e tratamento adequado, e à incorporação das atividades de educação em saúde dentro de um processo de educação continuada.
- Estabelecimento de parcerias interinstitucionais, visando à implementação das ações de interesse sanitário, principalmente a limpeza pública e o destino adequado de lixo orgânico.
- Implantação de programa de educação em saúde, desenvolvendo atividades de informação, educação e comunicação em âmbito local, regional e municipal.

DESAFIOS PARA O CONTROLE DAS LEISHMANIOSES NO BRASIL

O caráter focal e diferenciado de transmissão das leishmanioses tegumentar e visceral impede uma melhor comparação entre os coeficientes de incidência das mesmas (Marzochi & Marzochi, 1994). Entretanto, ambas continuam em expansão pelas condições de ordem social e ambiental que se mantêm, contribuindo para seu reaparecimento e o surgimento de diferentes perfis epidemiológicos dessas afecções e expondo ampla parcela da população nas diferentes

regiões do Brasil. A tais condições vêm somar-se a falta de elementos de grande impacto no combate a ambas as endemias, como a imunização, para a prevenção da infecção no homem e no animal, e a disponibilidade de inseticidas de longa ação residual para o controle dos vetores nas áreas de transmissão rural, periurbana e urbana, que, porém, é a única ferramenta de ação direta contra os flebotomíneos em uso.

O controle químico das leishmanioses merece discussão aprofundada, com base em experiências e estudos sobre efeitos adversos e benefícios da aplicação de inseticidas nos domicílios e seus anexos. Uma associação temporal entre a suspensão do uso de DDT para o controle da malária a partir da década de 1970 e o reaparecimento dos casos de LT de transmissão peridoméstica e doméstica, evidenciado na região Sudeste, parece indicar esse benefício. Deane (1956) considerou que a aplicação do DDT nas paredes do domicílio e anexos reduz drasticamente a transmissão de LV. Por equivalência, afirma-se que o reaparecimento da malária na América do Sul deve-se ao fato de os países terem deixado de utilizar esse inseticida nos programas de controle, sendo que os dois únicos países onde a malária não reapareceu foram Equador e Venezuela, onde o DDT não foi proibido (D'Amato, Torres & Malm, 2002). Alguns malariologistas argumentam que sua aplicação dentro de residências não é prejudicial à saúde humana (D'Amato, Torres & Malm, 2002).

No entanto, há uma gama de efeitos adversos muito graves relacionáveis ao uso do DDT, sobretudo na lavoura, onde era feito abusivamente, aspergido até por avião, ou diretamente em grandes quantidades por agricultores, eles próprios sem equipamentos de proteção. Verificou-se contaminação ambiental, da biota e de ecossistemas marinhos e de água doce (D'Amato, Torres & Malm, 2002).

A contaminação humana e animal, pelo DDT, dá-se por via digestiva ou respiratória. São citados, na intoxicação aguda, cefaleia, vertigem, parestesia da língua, lábios e membros inferiores, desorientação, hiperexcitabilidade, convulsões, insuficiência respiratória, depressão central grave, coma e até morte, dependendo da dose e tempo de exposição; nas intoxicações crônicas, neuropatias periféricas, paralisias, discrasias sanguíneas, lesões hepáticas, renais e arritmias; clorácnes também podem ocorrer. Além disso, o longo efeito residual no meio ambiente (meia-vida de 15 anos nas regiões temperadas e de três a seis meses em regiões tropicais), agregação à cadeia alimentar, acúmulo no tecido adiposo humano e de animais e eliminação pelo leite materno, são associáveis a outros efeitos adversos como câncer de mama, diabetes, imunotoxicidade, perda e malformação fetal, infertilidade, leucemia, câncer de pâncreas, déficit de desenvolvimento neurológico, entre outros admitidos (Bouwman, van den Berg & Kylin, 2011). Contudo, a maioria desses últimos efeitos é contestada (Edwards, 2004).

Por tais razões, foi abolido o uso do DDT na larga maioria dos países, com qualquer fim, a partir de 1970. Em 1985 foi proibido no Brasil seu uso na agricultura; e a partir de 1991 deixou de ser usado no controle da malária (D'Amato, Torres & Malm, 2002). Porém, em 1995, a OMS declara que o DDT pode ser usado contra a malária – contanto que sob sua supervisão – desde que dentro das casas, com os cuidados indicados, e avaliados custo e benefício, incluindo aquisição de resistência e inseticidas alternativos.

Atualmente, no controle de vetores, em nosso país, os inseticidas químicos são restritos ao grupo dos piretroides, que teriam excelente ação direta sobre os flebotomíneos, porém com efeito residual pouco seguro e ainda menor nos anexos das casas (de poucos dias a seis meses; com média de três meses, segundo o Ministério da Saúde). Seus efeitos adversos podem ser dermatites, desde eritema, vesículas ou bolhas com prurido intenso, edema, queimação e parestesia; irritação nos olhos; alergia respiratória, desde rinite a broncoespasmo e choque anafilático, e pneumonite se aspirado. Tem a grande vantagem de não se acumular em tecidos e seus metabólitos são inativos, sendo de rápida eliminação urinária (UFRJ, 2012).

Entretanto, potencialmente, qualquer inseticida pode levar ao desenvolvimento de resistência dos insetos e a algum tipo ou grau de toxicidade humana e animal, requerendo cuidados especiais e vigilância permanente em sua aplicação e acompanhamento.

Boas perspectivas do controle vetorial ainda estão a depender do desenvolvimento de novas formulações de inseticidas sintéticos com grande ação residual e eficácia específica para insetos hematófagos como potenciais vetores de doenças, de mínima toxicidade para o homem, animais e o ambiente em geral.

Contudo, valendo para qualquer inseticida, principalmente os de menor ação residual, sua eficácia será prejudicada sempre que o processo de aplicação não obedecer a um planejamento severo no aspecto operacional, com continuidade e avaliação de desenvolvimento de resistência dos insetos, na dependência da valorização da saúde humana, animal e ambiental, considerando investimentos e ações integradas tendo por base a educação.

Em nossa opinião, a principal razão dos insucessos observados em diferentes regiões do país tem sido a falta de continuidade de medidas em conjunto, mesmo das tradicionalmente preconizadas, adaptadas a cada situação e local de ocorrência (Marzochi & Marzochi, 1997; Nunes *et al.*, 2010).

Outras medidas, como drogas de ação de repelência ou de ação inseticida sistêmica deveriam ser avaliadas, a exemplo da ivermectina, já utilizada na prevenção da dirofilariose canina para evitar a infecção em cães (Marzochi & Marzochi, 1994; Kassem, Tewfick & El Sawat, 2001).

Para o diagnóstico tanto da LV como da LT são requeridos o desenvolvimento de métodos práticos e sensíveis que possam ser utilizados pelos profissionais da saúde em locais onde essas doenças ocorram, seja pela pesquisa de DNA por PCR das diferentes espécies de leishmânias, ou por anticorpos específicos mediante métodos dotados de grande sensibilidade e especificidade, tais como os imunocromatográficos com antígenos recombinantes com aplicação no homem e no animal.

Quanto ao tratamento humano, impõe-se o desenvolvimento de drogas seguras e efetivas que possam ser administradas oralmente nas infecções por *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) chagasi*, ou de uso tópico nas infecções por *L. (V.) guyanensis* e outras espécies dermatrópicas. Para cães (e outros animais domésticos), drogas capazes de curá-los ao negativar os exames parasitológicos, até hoje inexistentes, também seriam essenciais ao controle e para poupá-los da morte pela eutanásia ou pela própria doença. Trata-se de aspectos relevantes, não só na LV, em áreas endêmicas.

Em áreas de transmissão urbana e periurbana, paralelamente às formas clínicas cresce a frequência de infecções subclínicas ou inaparentes decorrentes da permanente exposição do homem às leishmânias dermatrópicas e viscerotrópicas, denunciadas nas áreas endêmicas pelas elevadas taxas de positividade da IDRM. Essas taxas são indicadores não só de presença do agente biológico circulante da LT ou da LV, além de risco de doença em novos suscetíveis que se incorporam – seja em humanos (crianças, novos moradores), seja em animais. Constituem também um novo problema associado à circulação crescente do vírus HIV superposta nessas áreas, transformando as leishmanioses em potenciais parasitoses oportunistas (Marzochi, 1992). Portanto, não se deve ignorar, nessas endemias, o predomínio dos portadores assintomáticos de leishmânia dermatrópica ou viscerotrópica como potenciais fontes de infecção – natural, acidental (uso de drogas injetáveis) ou iatrogênica (doação de sangue ou órgãos) –, propiciando o surgimento de LT ou de LV – e sob formas mais graves em imunodeprimidos –, e/ou como receptores do HIV suscitando o desenvolvimento clínico de ambas as doenças. Assim, deve ser avaliada a indicação de testes diagnósticos de leishmanioses na rotina dos processos de doação de sangue e/ou de órgãos e em pessoas a serem submetidas à imunossupressão.

Aspectos específicos da leishmaniose tegumentar

A grande complexidade epidemiológica da LT resulta em maior desafio tanto para a prevenção como para o devido controle dos vários agentes etiológicos, vetores, fontes de infecção e ambientes, de modo que ainda não existe adequado consenso sobre indicadores a serem adotados e medidas recomendáveis em cada situação e local de transmissão (Marzochi & Marzochi, 1994; Gomes & Neves, 1998).

Especialmente quanto ao diagnóstico, todos os testes imunológicos são incapazes de distinguir infecções antigas de recentes, e muitas vezes de confirmar o diagnóstico clínico, com resultados limítrofes altamente frequentes. Quanto à IDR, ainda mais usada na suspeição de LT, é paradoxalmente mais conclusiva quando o resultado é negativo (ausência de infecção passada ou recente) em pacientes de área endêmica, onde a permanente possibilidade de exposição a picadas infectantes explica elevadas taxas de positividade, certamente por infecções subclínicas. Tal fato pode prejudicar a acurácia do teste como meio de diagnóstico, sendo o diagnóstico de certeza relativamente complexo por requerer a demonstração do parasito ou seu DNA.

As leishmanioses cutâneas são as candidatas mais promissoras ao desenvolvimento de vacinas, tendo em vista que a 'leishmanização', que induz a produção de resistência natural pela inoculação do agente em outras áreas do corpo, causando uma ulceração benigna e autorresolutiva, sugere que uma efetiva imunidade pode ser gerada (Davies *et al.*, 2003). Na LT, a vacinação humana seria prioritária para grupos de mais elevado risco de transmissão – silvestre e rural. Em áreas de transmissão periurbana e urbana, menos frequente e com grande população envolvida, mas pouco caracterizada geograficamente, essa vacinação teria menos impacto na morbidade, além de insatisfatório custo-benefício. Contudo, a caracterização dos "circuitos de transmissão" (Sabroza, 2002) pode ter relevante papel na política de prevenção e controle, por definir espacialmente a população de maior risco.

Impõe-se também a busca de imunização canina contra LT visando à prevenção da infecção e doença, assim como da possibilidade da transmissão.

Para que medidas mais eficazes de prevenção e controle sejam desenvolvidas, é necessário um acúmulo maior de conhecimentos sobre a identificação das diferentes espécies de leishmânias dermatóricas, de flebotomíneos e de reservatórios ou fontes secundárias de infecção envolvidas. Para isso, quanto aos flebotomíneos, o conhecimento da dinâmica populacional, dispersão, grau de zoonose e antropofilia, infecção natural, fontes alimentares e demais aspectos biológicos dos mesmos são de extrema importância. O emprego do xenodiagnóstico pode melhor sugerir possíveis reservatórios da doença, incluindo o homem e o cão, doente ou subclínico, caracterizando o tipo de transmissão e definindo as medidas a serem adotadas.

Aspectos específicos da leishmaniose visceral

Apesar de o Programa de Vigilância e Controle da LV, no Brasil, ter como principal objetivo a redução de casos e de óbitos, o número de ocorrências tem aumentado em todas as regiões, com a média de letalidade mantendo-se em torno de 6% (2001-2010), porém, com expressivas diferenças regionais – 5,1% no Nordeste para 9,2% no Sudeste, em 2010 (Brasil, 2010c). O maior desafio na prevenção e controle da LV no país decorre da adaptação da *L. longipalpis* aos ambientes urbanos a partir da década de 1980 (Marzochi & Marzochi, 1994).

Não há dúvida de que as ações de controle devem ter como principal alvo a redução ou eliminação do inseto vetor peridomiciliado, pelas implicações envolvidas na eliminação dos reservatórios caninos, ainda preconizada, e pela importância menor admitida com relação ao hospedeiro humano, que deve ser sujeito de busca ativa, sempre que possível, para o diagnóstico e tratamento precoces. A estratégia de eliminação dos cães tem produzido resultados conflitantes sobretudo quando adotada separadamente do controle vetorial (Ashford *et al.*, 1998), o qual tem sido considerado mais efetivo que outras medidas (Deane, 1956; Alencar, 1961; Costa, 2011).

Embora o cão e o homem, além de suscetíveis, poderem se tornar, ao adoecer, fontes secundárias de infecção, e o cão atue como a principal fonte de infecção para homem e para outro cão (Deane & Deane, 1955), estudo entre cães sororreagentes revelou que, dos 40% que apresentavam sinais clínicos da doença, e que foram acompanhados no período de um ano, 88% evoluíram ao óbito e 8% permaneceram estáveis; e entre os 60% 'assintomáticos', após um ano

de observação, 52% apresentaram negatificação sorológica, 12% continuaram estáveis, 18% tornaram-se doentes e 18% morreram ao final do período (Pozio *et al.*, 1981). Lamentavelmente, metade dos cães soropositivos assintomáticos, mas com indicação de eutanásia, podem se tornar soronegativos, sendo difícil de definir se por falso-positividade ao teste ou por cura espontânea. No entanto, sabemos que animais assintomáticos, mas positivos à sorologia, albergam *Leishmania* na pele aparentemente sã (Madeira *et al.*, 2004; Marzochi *et al.*, 1985).

Outra questão, portanto, relaciona-se aos testes sorológicos realizados para diagnóstico da infecção canina e indicação da eutanásia. A sorologia é um método indireto de avaliar a infecção, não definindo o grau de parasitismo, a presença de doença ou o potencial de transmissão do cão para o inseto vetor, ocorrendo ainda uma proporção de resultados falso-positivos que pode variar de 5% a 10%, dependendo dos testes adotados (Fabiano Figueiredo – informação pessoal). Além disso, os cães retirados são habitualmente substituídos por cães mais jovens, mais suscetíveis à infecção natural. Os testes clássicos, reação de imunofluorescência indireta (Rifi) e ensaio imunoenzimático (Elisa), disponibilizados pelo Ministério da Saúde, podem apresentar reações cruzadas com as infecções caninas por *L. (V) braziliensis*, cujas endemias se superpõem no Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil, assim como pelo *Trypanosoma cruzi* e o recém-descoberto *Trypanosoma caninum*, cuja distribuição geográfica de ambos parece ser bastante ampla (Alves *et al.*, 2012; Madeira *et al.*, 2004, 2009).

Atualmente, para triagem de cães suspeitos nos inquéritos, dispõe-se de método imunocromatográfico, o Dual-Path Plataforma (DPP®). De leitura rápida – com antígenos recombinantes rK26 e rK39 de elevada sensibilidade e especificidade (Grimaldi *et al.*, 2012; Alves *et al.*, 2012). No entanto, a retirada dos animais positivos, para eutanásia, só deve ser feita após confirmação pelo Elisa.

A eliminação do cão infectado ainda é considerada fundamental para o controle, pela observação de que a enzootia canina precede a epidemia e contribui para sua manutenção e propagação, sobretudo não havendo tratamento canino esterilizante para a *Leishmania*, com absoluta contra-indicação de drogas de uso humano pela possível indução à resistência do parasito, e nem vacina que o impeça de ser fonte de infecção. No entanto, em algumas áreas de LV urbana e periurbana, o cão não parece desempenhar papel de relevo no risco da infecção humana, como observado em Teresina, Piauí (Costa, Pereira & Araujo, 1990; Amendoeira, Marzochi & Pereira, 1989) e em Pancas, no Espírito Santo (Dietze *et al.*, 1991). Contudo, no ambiente urbano, a maior densidade populacional humana, assim como a proximidade entre as residências e a intensa circulação de cães dificultam a demonstração de associação entre a infecção canina e a humana. Já no ambiente rural, tal associação parece muito mais forte, por conta da formação de aglomerados habitacionais com maior distanciamento geográfico. Entretanto, estudo teórico, baseado em modelos matemáticos de transmissão da LV para humanos, indica que a eliminação de cães tem o pior desempenho quando comparada com outras estratégias de controle, como uso de inseticidas, vacinação dos cães e melhoria das condições nutricionais das crianças (Dye, 1996). Além disso, no ambiente urbano, a permanência residual de cães infectados antes e após os inquéritos caninos, pela excessiva demora de retirada dos mesmos, associadamente à resistência dos proprietários à eutanásia dos cães positivos, torna essa medida pouco efetiva e pode levar à rejeição das demais condutas de controle pela população (Marzochi & Marzochi, 1997).

A imunoprevenção da população canina, por meio de uma vacina eficaz anti-*Leishmania* (evitando a infecção) ou ‘antiflebotômico’ (atuando sobre componentes da saliva do vetor), poderia redundar em importante medida complementar de proteção à população humana nas áreas de risco (Marzochi & Marzochi, 1997). As vacinas caninas atualmente disponíveis no mercado não demonstraram efetividade, uma vez que os cães vacinados de áreas endêmicas se infectam, apresentando *Leishmania* na pele. Do ponto de vista do controle pode ser mais um agravante, pois, ao não evitar a infecção e a doença se manifestar de forma mais branda, permanece o cão vacinado como fonte da infecção; além do que, agrada aos proprietários, remunera os veterinários e confere lucro aos laboratórios produtores. Já há, pelo menos, três formulações (duas brasileiras: Leishmune® – a partir de fração glicoproteica de *L. chagasi*,

contendo um ligante fucose-manose (FML) – e Leish-Tec® – antígeno recombinante de *L. chagasi*; e uma europeia – CaniLeish® – de proteínas excretadas e secretadas de *L. infantum*. As duas formulações comerciais de origem nacional tiveram suas comercializações autorizadas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa), mas não recomendadas para uso em campanhas de saúde pública pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2010c). Para os cães imunizados com as vacinas atuais, a recomendação do MS é de que, caso apresentem nos inquéritos caninos sorologia positiva, sejam retirados e submetidos à eutanásia (Brasil, 2010c).

O papel específico do cão ou relativo a outros elementos (humanos, outros animais domésticos, sinantrópicos e silvestres) no controle da LV suscita questões a serem devidamente avaliadas: presença dos cães nos primeiros estágios da infecção, eventualmente soronegativos, e dos outros assintomáticos soropositivos, que podem ser igualmente infectantes para os vetores; presença de outras fontes de infecção, como marsupiais e raposas – que passam da condição de hábitos silvestres para sinantrópicos –, além do próprio homem infectado ou doente; sensibilidade inadequada dos testes de diagnóstico para a identificação de cães infectantes; substituição dos cães infectados retirados, por outros, suscetíveis; grande espaço de tempo decorrido entre o diagnóstico e a retirada dos cães infectados; elevada prevalência da infecção canina, na ausência de tratamento e de vacinas eficazes (Marzochi *et al.*, 2009; Gontijo & Melo, 2004; Costa & Vieira, 2001; Werneck *et al.*, 2008; Courtenay *et al.*, 2002b).

Para a LV humana, a possibilidade de obtenção de uma vacina eficaz parece ser mais remota que na tegumentar.

Pelo potencial de urbanização da LV, grandes contingentes populacionais podem se tornar cada vez mais vulneráveis ao risco de adoecer e/ou vir a ser fonte de infecção e participar de novos mecanismos da transmissão, além do natural (Costa *et al.*, 2000; Michel *et al.*, 2011).

Pelas dificuldades de evitar a doença, torna-se fundamental o diagnóstico precoce. A incorporação da busca ativa de casos de LV na rotina das atividades da equipe de Saúde da Família é vital para a prevenção dos óbitos. São suspeitos os adultos ou crianças com febre contínua ou variável por período superior a 14 dias, com ou sem outras manifestações, os quais devem ser encaminhados a serviço de saúde para esclarecimento diagnóstico, principalmente em locais com notificação de caso humano ou canino. A atuação do médico-veterinário na atenção básica à saúde e em especial nos Núcleos de Apoio à Saúde da Família (Nasf) deveria ser incluída, considerando-se a importância de zoonoses endêmicas no país.

CONCLUSÕES

Deve ser considerado como desafio permanente para o controle das leishmanioses a ação do homem sobre o meio ambiente, capaz de produzir o aparecimento de uma fauna adaptada ao espaço ocupado pelas atividades humanas. Essa fauna deve envolver espécies de animais domésticos e comensais sinantrópicos em associação a espécies de flebotomíneos em elevada densidade, nos ambientes alterados, os quais lhes oferecem abrigo e alimento em maior abundância que nos ambientes naturais, criando, com isso, o potencial contexto de transmissão (Marzochi & Marzochi, 1994). Outro desafio é a efetuação de todo o conjunto de medidas de prevenção indicadas com continuidade e avaliação. Devem ser enfatizadas as ações intersetoriais que envolvem aspectos políticos e sociais para a saúde. Além destas, garantir controle ambiental, planejamento urbano, saneamento, educação e atenção à saúde, considerando o crescimento das populações – sobretudo nas periferias das cidades.

Impõem-se investimentos financeiros adequados ao serviço e à pesquisa objetivando estudos de novas abordagens gerenciais de prevenção e controle, pelo desenvolvimento de técnicas inovadoras, metodologicamente avaliadas, que integrem níveis biomédicos e sociais e considerem a participação das comunidades envolvidas. Tais abordagens devem ter como focos principais a melhoria do sistema de saúde, e neste as vigilâncias clínica, epidemiológica e sanitária,

que deverão atuar para o georreferenciamento dos casos, reservatórios e vetores; para o diagnóstico e o tratamento precoces dos pacientes, com inclusão sistemática da busca ativa; para a continuidade e análises de métodos de assistência e controle (operacionalização de processos, desempenho de inseticidas e drogas terapêuticas, inquéritos epidemiológicos, entre outros), além da melhoria da educação para os profissionais da saúde e para a população.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, J. Profilaxia do calazar no Ceará, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 3: 175-180, 1961.
- ALENCAR, J.; PESSOA, E. & COSTA, O. Calazar em Santarém, Estado do Pará. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 14: 371-377, 1962.
- ALEXANDER, B. & MAROLI, M. Control of phlebotomine sandflies. *Medical and Veterinary Entomology*, 17(1): 1-18, 2003.
- ALTAMIRANO-ENCISO, A. J. *et al.* On the origin and spread of cutaneous and mucosal leishmaniasis, based on pre- and post-Colombian historical source. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, 10(3): 852-882, 2003.
- ALVES, A. *et al.* Evaluation of serological cross-reactivity between canine visceral leishmaniasis and natural infection by *Trypanosoma caninum*. *Research in Veterinary Science*, 93(3): 1.329-1.333, 2012.
- AMENDOEIRA, M. R. R.; MARZOCHI, M. C. A. & PEREIRA, H. F. Relação entre a infecção humana e a canina pela *Leishmania donovani chagasi* em área endêmica de leishmaniose visceral - Teresina, Piauí. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 22: 32, 1989.
- ARAGÃO, H. B. Leishmaniose tegumentar e sua transmissão pelos flebotomos. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 20: 177-185, 1927.
- ASHFORD, D. A. *et al.* Studies on control of visceral leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59(1): 53-57, 1998.
- BARBOSA, G. M. *et al.* Epidemiological aspects of canine American tegumentary leishmaniasis in the Municipality of Paraty, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 15(3): 641-646, 1999.
- BEZERRA, H. S. S. *et al.* Experimental infection of *Lutzomyia migonei* (França, 1924) with *Leishmania braziliensis* in experimentally infected dogs. *Acta Parasitologica Turcica*, 21, supl. 1: 70, 1997.
- BOUWMAN, H.; VAN DEN BERG, H. & KYLIN, H. DDT and malaria prevention: addressing the paradox. *Environmental Health Perspectives*, 119(6): 744-747, 2011.
- BRANDÃO-FILHO, S. P. *et al.* Epidemiological surveys confirm an increasing burden of cutaneous leishmaniasis in north-east Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93(5): 488-494, 1999.
- BRANDÃO-FILHO, S. P. *et al.* Wild and synanthropic hosts of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(3): 291-296, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_leish_visceral2006.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana*. 2. ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2010a.
- BRASIL. Leishmaniose tegumentar americana, 2010b. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1560>. Acesso em: 27 abr. 2012.
- BRASIL. Leishmaniose visceral, 2010c. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1561>. Acesso em: 27 abr. 2012

- CASTELLUCCI, L. *et al.* Familial aggregation of mucosal leishmaniasis in northeast Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73(1): 69-73, 2005.
- CERQUEIRA, A. & VASCONCELOS, A. A leishmaniose nesta capital. *Boletim Sanitário*, 1: 35, 1922.
- COSTA, C. H. N. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? a critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44(2): 232-242, 2011.
- COSTA, C. H. N. & VIEIRA, J. B. F. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 34(2): 223-228, 2001.
- COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F. & ARAUJO, M. V. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 24(5): 361-372, 1990.
- COSTA, C. H. N. *et al.* Competence of the human host as a reservoir for *Leishmania chagasi*. *The Journal of Infectious Diseases*, 182(3): 997-1000, 2000.
- COURTENAY, O. *et al.* Low infectiousness of a wildlife host of *Leishmania infantum*: the crab-eating fox is not important for transmission. *Parasitology*, 125(5): 407-414, 2002a.
- COURTENAY, O. *et al.* Infectiousness in a cohort of Brazilian dogs: why culling fails to control visceral leishmaniasis in areas of high transmission. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(9): 1.314-1.320, 2002b.
- COUTINHO, S. G.; PIRMEZ, C. & CRUZ, A. M. Parasitological and immunological follow-up of American tegumentary leishmaniasis patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 96, supl. 1: S173-S178, 2002.
- CUNHA, J. C. L.; LIMA, J. W. O. & POMPEU, M. M. L. Transmissão domiciliar de leishmaniose tegumentar e associação entre leishmaniose humana e canina, durante uma epidemia na Serra de Baturité, no estado de Ceará, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 9: 425-435, 2006.
- CUPOLILLO, E. *et al.* Genetic polymorphism and molecular epidemiology of *Leishmania (Viannia) braziliensis* from different hosts and geographic areas in Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(7): 3.126-3.132, 2003.
- CURTIS, C. F. Pyrethroid impregnation of bed nets and curtains against malaria mosquitoes. *Pesticide Outlook*, 1: 8-11, 1990.
- D'AMATO, C.; TORRES, J. P. M. & MALM, O. DDT (dicloro difenil tricloroetano): toxicidade e contaminação ambiental - uma revisão. *Química Nova*, 25(6a): 995-1.002, 2002.
- DAVID, J. R. *et al.* Deltamethrin-impregnated dog collars have a potent anti-feeding and insecticidal effect on *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia migonei*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96(6): 839-847, 2001.
- DAVIES, C. R. *et al.* Leishmaniasis: new approaches to disease control. *BMJ*, 326(7.385): 377-382, 2003.
- DEANE, L. M. *Leishmaniose Visceral no Brasil: estudo sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará*. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1956.
- DEANE, L. M.; DEANE, M. P. & ALENCAR, J. E. Observações sobre o combate ao *Phlebotomus longipalpis* pela dedetização domiciliar em focos endêmicos de calazar, Ceará. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 7: 131-141, 1955.
- DE SOUZA, M. A. *et al.* Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro. 1. Phlebotomineae from an endemic area of indigenous human cases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 76(2): 161-168, 1981.
- DEANE, M. P. & DEANE, L. M. Observações preliminares sobre a importância comparativa do homem, do cão e da raposa (*Licálopex vetulus*) como reservatórios de *Leishmania donovani* em áreas endêmicas de Calazar no Ceará. *O Hospital*, 48: 61-70, 1955.
- DIETZE, R. *et al.* Leishmaniose visceral no Espírito Santo: tentativa de controle da infecção humana através da eliminação de cães. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 24: 105, 1991.
- D'UTRA E SILVA, O. Sobre a leishmaniose tegumentar e seu tratamento. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 7: 213-248, 1915.
- DYE, C. The logic of visceral leishmaniasis control. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 55(2): 125-130, 1996.

- EDWARDS, G. E. DDT: a case study in scientific fraud. *Journal of American Physicians and Surgeons*, 9(3): 83-88, 2004.
- ESTADO DE SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde, Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Gerência de Controle de Zoonoses. Nota técnica n. 007/2010/DIVE/SES, 2010. Disponível em: <www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/Noticias/2010/Nota_Tecnica_LVC_Fpolis.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2012.
- FAGUNDES, A. *et al.* First encounter of subclinical human *Leishmania (Viannia)* infection in State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 102(8): 1.003-1.005, 2007.
- FALCÃO, A. L. *et al.* Effect of deltamethrin spraying on the sandfly populations in a focus of American cutaneous leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 86(4): 399-404, 1991.
- FALQUETO, A. *et al.* Participation of the dog in the cycle of transmission of cutaneous leishmaniasis in the municipality of Viana, State of Espírito Santo, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 81(2): 155-163, 1986.
- FOLLADOR, I. *et al.* Epidemiologic and immunologic findings for the subclinical form of *Leishmania braziliensis* infection. *Clinical Infectious Diseases*, 34(11): E54-E58, 2002.
- GOMES, A. C. & NEVES, V. L. Strategy and perspectives for the control of cutaneous leishmaniasis in the state of Sao Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 31(6): 553-558, 1998.
- GOMES, R. F. *et al.* *Leishmania (Viannia) braziliensis*: genetic relationships between strains isolated from different areas of Brazil as revealed by DNA fingerprinting and RAPD. *Experimental Parasitology*, 80(4): 681-687, 1995.
- GONTIJO, C. M. F. & MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 3: 338-349, 2004.
- GRIMALDI JR., G. *et al.* Evaluation of a novel chromatographic immunoassay based on Dual-Path Platform technology (DPP(R) CVL rapid test) for the serodiagnosis of canine visceral leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 106(1): 54-59, 2012.
- GUEVARA, P. *et al.* Presence of *Leishmania braziliensis* in blood samples from cured patients or at different stages of immunotherapy. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1(4): 385-389, 1994.
- HERTIG, M. & FAIRCHILD, G. B. The control of Phlebotomus in Peru with DDT. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 28: 207-230, 1948.
- ISHIKAWA, E. A. *et al.* Genetic variation in populations of *Leishmania* species in Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 96, supl. 1: S111-S121, 2002.
- KASSEM, H. A.; TEWFICK, M. K. & EL SAWAF, B. M. Evaluation of avermectins as sandfly control agents. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 95(4): 405-411, 2001.
- LAINSON, R. & RANGEL, E. F. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 100(8): 811-827, 2005.
- LAINSON, R. & SHAW, J. J. Evolution, classification and geographical distribution. In: PETERS, W. & KILLICK-KENDRICK, K. (Eds.). *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*. London: Academic Press, 1993.
- LAINSON, R. *et al.* The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to the eco-epidemiology of the disease in Amazonia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 89(3): 435-443, 1994.
- LEWIS, D. J. The biology of Phlebotomidae in relation to leishmaniasis. *Annual Review of Entomology*, 19: 363-384, 1974.
- LOPES, U. G. *et al.* Schizodeme and zymodeme characterization of *Leishmania* in the investigation of foci of visceral and cutaneous leishmaniasis. *The Journal of Parasitology*, 70(1): 89-98, 1984.
- MADEIRA, M. F. *et al.* Identification of *Leishmania (Leishmania) chagasi* isolated from healthy skin of symptomatic and asymptomatic dogs seropositive for leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 8(6): 440-444, 2004.
- MADEIRA, M. F. *et al.* *Trypanosoma caninum n. sp. (Protozoa: Kinetoplastida)* isolated from intact skin of a domestic dog (*Canis familiaris*) captured in Rio de Janeiro, Brazil. *Parasitology*, 136(4): 411-423, 2009.

- MAGALHÃES, P. A. *et al.* Kala-azar in the Rio Doce, Minas Gerais area. Results of prophylactic measures. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22(4): 197-202, 1980.
- MARCONDES, C. B. A redescription of *Lutzomyia (Nyssomyia) intermedia* (Lutz & Neiva, 1912), and resurrection of *L. neivai* (Pinto, 1926) (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 91: 457-462, 1996.
- MARZOCHI, K. B. F. *et al.* Prospective evaluation of human visceral leishmaniasis after treatment in Rio de Janeiro, 1979-1993. In: BRANDÃO FILHO, S. (Ed.). *Research and Control of Human Leishmaniasis in Brazil*. Recife: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 1993.
- MARZOCHI, M. C. A. Leishmanioses no Brasil: as leishmanioses tegumentares. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 63: 82-104, 1992.
- MARZOCHI, M. C. A. & MARZOCHI, K. B. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. *Cadernos de Saúde Pública*, 10, supl. 2: 359-375, 1994.
- MARZOCHI, M. C. A. & MARZOCHI, K. B. F. Leishmanioses em áreas urbanas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 30: 162-164, 1997.
- MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F. & SCHUBACH, A. Leishmaniose visceral americana (calazar americano ou neotropical). In: CIMERMAN, B. & CIMERMAN, S. (Eds.). *Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais*. São Paulo: Atheneu, 1999.
- MARZOCHI, M. C. A.; SCHUBACH, A. & MARZOCHI, K. B. F. Leishmaniose tegumentar americana. In: CIMERMAN, B. & CIMERMAN, S. (Eds.). *Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais*. São Paulo: Atheneu, 1999.
- MARZOCHI, M. C. A. *et al.* Carcinogênese hepática no norte do Paraná e uso indiscriminado de defensivos agrícolas. *Ciência & Cultura (SBPC)*, 28(8): 893-901, 1976.
- MARZOCHI, M. C. A. *et al.* Leishmaniose visceral canina no Rio de Janeiro – Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 1(4): 432-446, 1985.
- MARZOCHI, M. C. A. *et al.* Leishmaniose tegumentar americana por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em Município da Região Serrana do Estado do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 24, supl. II: 100, 1991.
- MARZOCHI, M. C. *et al.* Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil: eco-epidemiological aspects and control. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42(5): 570-580, 2009.
- MENDONÇA, M. G. *et al.* Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? *The Journal of Infectious Diseases*, 189(6): 1.018-1.023, 2004.
- MICHEL, G. *et al.* Importance of worldwide asymptomatic carriers of *Leishmania infantum (L. chagasi)* in human. *Acta Tropica*, 119(2-3): 69-75, 2011.
- MONTEIRO, P. S.; LACERDA, M. M. & ARIAS, J. R. Controle da leishmaniose visceral no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27, supl. III: 67-72, 1994.
- MONTEIRO, W. M. *et al.* Population mobility and production of American tegumentary leishmaniasis in the State of Parana, southern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42(5): 509-514, 2009.
- MONTOYA-LERMA, J. *et al.* Further evidence of humans as source of *Leishmania viannia* for sandflies. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 93(6): 735-736, 1998.
- NERY-GUIMARÃES, F. B. & BUSTAMANTE, F. M. A aplicação domiciliária do DDT como base da profilaxia das leishmanioses. Estudo de um foco de leishmaniose muco-cutânea cinco anos depois da aspersão periódica com aquele inseticida. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 6: 127-130, 1954.
- NUNES, C. M. *et al.* Relationship between dog culling and incidence of human visceral leishmaniasis in an endemic area. *Veterinary Parasitology*, 170(1-2): 131-133, 2010.
- OLIVEIRA, C. C. *et al.* Changing epidemiology of American cutaneous leishmaniasis (ACL) in Brazil: a disease of the urban-rural interface. *Acta Tropica*, 90(2): 155-162, 2004.

- OLIVEIRA CAMERA, P. *et al.* Haematogenous dissemination of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in human American tegumentary leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(12): 1.112-1.117, 2006.
- OLIVEIRA-NETO, M. P. *et al.* An outbreak of American cutaneous leishmaniasis (*Leishmania braziliensis braziliensis*) in a periurban area of Rio de Janeiro city, Brazil: clinical and epidemiological studies. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 83(4): 427-435, 1988.
- ORSINI, O. Leishmaniose em Minas. *Brasil Médico*, 54: 762-766, 1940.
- PACHECO, R. S. *et al.* Epidemiological and genotypical mapping of human *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Paraguay. *The Journal of Protozoology Research*, 9: 76-87, 1999.
- PASSOS, V. M. *et al.* Epidemiological aspects of American cutaneous leishmaniasis in a periurban area of the metropolitan region of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 88(1): 103-110, 1993.
- PENNA, H. A. Leishmaniose visceral no Brasil. *Brasil Médico*, 48: 949-950, 1934.
- PESSÔA, S. B. & BARRETTO, M. P. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde e Educação, Serviço de Documentação, 1948.
- PESSOA, S. B. *Problemas Brasileiros de Higiene Rural*. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1949.
- PIRMEZ, C.; MARZOCHI, M. C. & COUTINHO, S. G. Experimental canine mucocutaneous leishmaniasis (*Leishmania braziliensis braziliensis*). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 83(2): 145-151, 1988.
- POZIO, E. *et al.* Leishmaniasis in Tuscany (Italy): VI. Canine leishmaniasis in the focus of Monte Argentario (Grosseto). *Acta Tropica*, 38(4): 383-393, 1981.
- QUINNELL, R. J.; DYE, C. & SHAW, J. J. Host preferences of the phlebotomine sandfly *Lutzomyia longipalpis* in Amazonian Brazil. *Medical and Veterinary Entomology*, 6(3): 195-200, 1992.
- RABELLO, E. Contribuição ao estudo da leishmaniose tegumentar no Brasil. História e sinónmia. *Annaes Brasileiros de Dermatologia e Syphilographia*, 1: 3-29, 1925.
- RANGEL, E. F. & LAINSON, R. *Flebotomíneos do Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2003.
- REITHINGER, R. *et al.* Domestic dog ownership: a risk factor for human infection with *Leishmania (Viannia)* species. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(2): 141-145, 2003.
- ROJAS, E. & SCORZA, J. V. Xenodiagnosis using *Lutzomyia youngi* in Venezuelan cases of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 84(1): 29-34, 1989.
- SABROZA, P. C. *O Domicílio como Fator de Risco na Leishmaniose Tegumentar Americana: estudo epidemiológico em Jacarepaguá, município do Rio de Janeiro*, 1981. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
- SABROZA, P. C. Vigilância e monitoramento da Leishmaniose Tegumentar Americana em unidades territoriais – Brasil, 1994-2001. *Boletim Eletrônico Epidemiológico*, 2002. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano02_n05_ve_lta_br.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2012.
- SALOMON, O. D. *et al.* Epidemiological aspects of cutaneous leishmaniasis in the Iguazu falls area of Argentina. *Acta Tropica*, 109(1): 5-11, 2009.
- SANTOS, E. G. *et al.* Epidemiological survey on canine population with the use of immunoleish skin test in endemic areas of human American cutaneous leishmaniasis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 40(1): 41-47, 1998.
- SANTOS, G. P. *et al.* Prevalence of canine infection from endemic areas of American cutaneous leishmaniasis in Paracambi District, Rio de Janeiro State, between 1992 and 1993. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38(2): 161-166, 2005.
- SCHUBACH, A. *et al.* Detection of *Leishmania* DNA by polymerase chain reaction in scars of treated human patients. *The Journal of Infectious Diseases*, 178(3): 911-914, 1998a.

- SCHUBACH, A. *et al.* Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 58(6): 824-827, 1998b.
- SHERLOCK, I. A. Notas sobre a transmissão da leishmaniose visceral no Brasil. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 16: 19-26, 1964.
- SHERLOCK, I. A. & ALMEIDA, S. P. Observações sobre calazar em Jacobina, Bahia. V. Resultados de medidas profiláticas. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 22(1): 175-182, 1970.
- SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R. & CORBETT, C. E. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil: a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 99(3): 239-251, 2004.
- SILVEIRA, F. T. *et al.* Sensitivity of the culture of circulating leukocytes in the detection of *Leishmania* in the peripheral blood of patients with tegumentary leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 22(3): 143-146, 1989.
- SOUSA-GOMES, M. L. *et al.* Coinfecção *Leishmania*-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 20: 519-526, 2011.
- SOUZA, M. B. *et al.* Absence of *Lutzomyia longipalpis* in some endemic visceral leishmaniasis areas in Rio de Janeiro municipality. *Cadernos de Saúde Pública*, 19(6): 1.881-1.885, 2003.
- TAKAOKA, S. Estudo topográfico sobre a prevenção contra a 'leishmaniose americana'. *Boletim da Sociedade de Medicina & Cirurgia de São Paulo*, 11: 32-47, 1928.
- TITUS, R. G. & RIBEIRO, J. M. Salivary gland lysates from the sand fly *Lutzomyia longipalpis* enhance *Leishmania* infectivity. *Science*, 239(4.845): 1.306-1.308, 1988.
- TRAVI, B. L.; TABARES, C. J. & CADENA, H. *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection in two Colombian dogs: a note on infectivity for sand flies and response to treatment. *Biomedica*, 26, supl. 1: 249-253, 2006.
- UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs). Geneva: Unep/Chemicals, 2002.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ). Inseticidas piretróides, 2012. Disponível em: <<http://lct.nutes.ufrj.br/toxicologia/mXII.piret.htm>>. Acesso em: 19 abr. 2012.
- VALE, E. C. S. & FURTADO, T. Tegumentary leishmaniasis in Brazil: a historical review related to the origin, expansion and etiology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 80: 421-428, 2005.
- VAN DEN BERG, H. Global Status of DDT and its alternatives for use in vector control to prevent disease. *Environmental Health Perspectives*, 117(11): 1.656-1.663, 2009.
- VASCONCELOS, I. A. B. *et al.* Reservoir hosts of *L. b. Braziliensis* in a peculiar coastal-sited focus of cutaneous leishmaniasis in Ceara state. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 82, supl. 1: 200, 1987.
- VERGEL, C. *et al.* Evidence for *Leishmania (viannia)* parasites in the skin and blood of patients before and after treatment. *The Journal of Infectious Diseases*, 194(4): 503-511, 2006.
- VILLAR, J. R. A. *Leishmaniasis Tegumentar Americana en la Region Oriental del Paraguay: localidad de Limoy, Naipi y Panchole Departamentos de Alto Parana y San Pedro*, 1993. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
- WARD, R. D. *et al.* Reproductive isolation between different forms of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva), (Diptera: Psychodidae), the vector of *Leishmania donovani chagasi* Cunha & Chagas and its significance to kala-azar distribution in South America. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 78(3): 269-280, 1983.
- WERNECK, G. L. *et al.* Avaliação da efetividade das estratégias de controle da leishmaniose visceral na cidade de Teresina, Estado do Piauí, Brasil: resultado do inquérito inicial - 2004. 2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 17(2): 87-86, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Insecticide resistance and vector control, 1970. (WHO Technical Report Series)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Control of Leishmaniases: report of a WHO Expert Committee*. Geneva: World Health Organization, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO) & WATER, SANITATION AND HEALTH TEAM. *Action Plan for the Reduction of Reliance on DDT in Disease Vector Control*. Geneva: World Health Organization, 2001. Disponível em: <www.who.int/water_sanitation_health/resources/ddt.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO). *The Use of DDT in Malaria Vector Control*. Geneva: World Health Organization, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Control of the leishmaniases, 2010. (WHO Technical Report Series)

