



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA**

**FELIPE HENRIQUES CAVALCANTE  
KAIKE THIÊ DA COSTA GONÇALVES**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA NA  
PARAÍBA NO PERÍODO DE 2007 A 2017**

**CAMPINA GRANDE  
2019**

**FELIPE HENRIQUES CAVALCANTE  
KAIKE THIÊ DA COSTA GONÇALVES**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA NA  
PARAÍBA NO PERÍODO DE 2007 A 2017**

*Trabalho de Conclusão de Curso da  
Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde  
da Universidade Federal de Campina  
Grande com o objetivo de obtenção do  
título de Médico.*

**ORIENTADORA: PROFA. DRA. DEBORAH ROSE GALVÃO DANTAS**

**CAMPINA GRANDE**

**2019**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

C376a

Cavalcante, Felipe Henrique.

Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Visceral Humana na Paraíba no período de 2007 a 2017 / Felipe Henrique Cavalcante, Kaike Thié da Costa Gonçalves – Campina Grande, 2019.

46f.; gráf.; qd.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2019.

Orientadora: Deborah Rose Galvão Dantas, Dra.

1.Leishmaniose Visceral. 2.Epidemiologia. 3.Paraíba - Brasil. I.Gonçalves, Kaike Thié da Costa. II.Título.

BSHUAC/OCBS/UFCG

CDU 616.993.161(043.3)



ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

As 11:35 horas do dia 18/06/2019 nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Aspectos Epidemiológicos da Leishmaniose Visceral na Paraíba no Período de 2007 a 2017

de autoria do(s) aluno(s):

Felipe Henriques Cavalcante  
Kaíke Thiê da Costa Gonçalves

sendo orientados por:

Deborah Rose Galvão Dantas

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Deborah Rose Galvão Dantas  
Sonia Maria Barbosa de Sousa  
Berenice Ferreira Ramos

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Felipe Henriques Cavalcante  
passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 30 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu APROVAR o trabalho, conferindo a nota final de 10,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 18 de Junho 2019

Orientador

Deborah Rose Galvão Dantas

Titular 1

x Sonia Maria Barbosa de Sousa

Titular 2

x Berenice Ferreira Ramos

Suplente

\_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

Ser médico exige uma longa jornada de aprendizados, vivências e experiências gratificantes e engrandecedoras. Todas estas são exigências importantes para estarmos prontos a acolher aquele que sofre.

Como nada disso seria possível sozinhos, agradecemos, imensamente, a todos que diretamente ou indiretamente contribuíram de algum modo para que esse sonho se concretizasse.

Em especial à **Profa. Dra. Deborah Rose Galvão Dantas**, pela sua dedicação à docência, por suas indispensáveis notas de orientação cercadas de sábia paciência, expertise que nos possibilitou enfrentar os desafios da academia e que como exemplo de ser humano nos proporcionou valiosa lição de vida.

Ao ilustríssimo professor **Gilberto da Silva Matos**, que juntamente com sua equipe da Unidade Acadêmica de Estatística da Universidade Federal de Campina Grande, a saber: **Jerfson Bruno do Nascimento Honório; Caíque Marques de Almeida; Cássia Souza da Silva; Hélder Leitão de Farias Dias Barbosa e Jorge Luís de Moura Tenório**, abrilhantaram nosso trabalho com excelente análise estatística dos dados.

Aos nossos familiares, que no dia-a-dia nos fizeram fortes, nos ensinaram a trilhar o bom caminho e nos mantiveram persistentes para podermos alcançar os nossos anseios.

E por fim, porém não menos importante, à Universidade Federal de Campina Grande e à esta terra, pátria-mãe, que nos ofertou os recursos necessários à nossa formação.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Leishmaniose Visceral é considerada um problema de Saúde Pública no mundo e especialmente no Brasil, nas regiões Norte e Nordeste. **OBJETIVO:** Avaliar a prevalência e traçar o perfil epidemiológico da LV na Paraíba entre 2007 e 2017, comparando-a com dados encontrados no Brasil e no mundo, observando também a variação temporal nesse período. **MÉTODO:** Análise de dados publicados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação, através da Base de Dados do Sistema Único de Saúde (SINAM/DATA-SUS) sobre a doença, no período supracitado. **RESULTADOS:** Observou-se um total de 431 casos notificados no estado da Paraíba no período de 2007 a 2017. A média de casos notificados por ano no período estudado foi 39, havendo um crescimento desse número ano a ano, no mesmo período ( $p$ -valor: 3,262%), e comprovada a sazonalidade da doença, sendo a ocorrência mais frequente nos meses de janeiro, junho, julho e agosto, e menor no mês de dezembro de todos os anos. A maior incidência observada foi em 2014, com 1,53 casos por 100.000 habitantes, a menor incidência deu-se no ano de 2009 com 0,55 por 100.000 habitantes. Houve uma média da incidência no período estudado de 1,1 por 100.000 habitantes. A residência na *Zona urbana* prevaleceu (**60,2%**) com relação à *Zona rural* (**36,6%**), sendo mais acometidas as microrregiões de João Pessoa e Campina Grande, as duas maiores cidades do estado. O número de casos diagnosticados por métodos laboratoriais (85%) prevaleceu sobre o diagnóstico clínico. O perfil da população acometida pela doença caracterizou-se pelo sexo masculino (64%), faixa etária entre 1 a 4 (23,43%) ou 29 a 40 anos (**29,23%**), com baixa escolaridade (68,94% tinham *Ensino fundamental*, 15,26% eram *Analfabetos*, 14,73% tinham o *Ensino médio* e apenas 1,05% haviam concluído o *Ensino superior*). Em 68 casos dos notificados no total (15%) observou-se coinfeção com o HIV. O percentual de cura da doença foi de **58,9%**, os que evoluíram para óbito foram 6% **CONCLUSÃO:** A média de casos de LV notificados no período entre 2007 e 2017 no estado da Paraíba foi menor do que a observada em outros estados do Norte e Nordeste avaliados, no entanto houve aumento dos casos de LV notificados na Paraíba ano a ano, no mesmo período. Observou-se uma sazonalidade com relação à incidência da doença, maior no mês de janeiro, também elevada nos meses de junho, julho e agosto, e menor no mês de dezembro de todos os anos estudados. A

incidência de LV no estado da Paraíba foi menor do que em outros estados do Norte e Nordeste avaliados, como também menor do que a incidência relatada para o Brasil. A zona urbana prevaleceu sobre a zona rural em número de casos notificados, sendo as microrregiões de João Pessoa e Campina Grande aquelas com maior número desses casos, e o diagnóstico laboratorial prevaleceu sobre o clínico. A presença de coinfeção com o vírus HIV foi maior no estado da Paraíba do que nos outros estados da federação avaliados. A letalidade da doença foi maior no estado da Paraíba do que nos demais estados avaliados, mesmo naqueles com maior número de casos notificados. O perfil da população acometida pela LV na Paraíba foi caracterizado pelo maior acometimento do sexo masculino, faixas etárias entre 1 a 4 e 20 a 49 anos e menor escolaridade, de acordo com o que foi visto em outros trabalhos da literatura avaliados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Leishmaniose Visceral; Epidemiologia, Paraíba, Brasil.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Visceral leishmaniasis is a public health problem in the world and especially in Brazil, in the North and Northeast regions. **OBJECTIVE:** To evaluate and delineate the epidemiological profile of VL in Paraíba between 2007 and 2017, comparing the situation in Brazil and in the world, also observing the temporal evolution in this period. **METHOD:** Data analysis by the Sistema de Informação de Agravos de Notificação, through the Database of the Sistema Único de Saúde (SINAM / DATA-SUS) on the disease, in the above-mentioned period. **RESULTS:** A total of 431 cases were reported in the state of Paraíba in the period 2007 to 2017. The average number of cases reported per year in the period studied was 39, with a year-on-year increase in the same period (p-value: 3.262%), and the seasonality of the disease was confirmed, being most frequent in the months of January, June, July and August, and lowest in the month of December of all years. The highest observed incidence was in 2014, with 1.53 cases per 100,000 inhabitants, the lowest incidence occurred in 2009 with 0.55 per 100,000 inhabitants. There was an incidence average in the studied period of 1.1 per 100,000 inhabitants. Residence in the urban area prevailed (60.2%) in relation to the rural area (36.6%), being more affected the microregions of João Pessoa and Campina Grande, the two largest cities in the state. The number of cases

diagnosed by laboratory methods (85%) prevailed over the clinical diagnosis. The profile of the population affected by the disease was male (64%), aged between 1 to 4 (23.43%) or 29 to 40 years (29.23%), with low educational level (68.94% In Primary Education, 15.26% were Illiterates, 14.73% had High School and only 1.05% had higher education). Co-infection with HIV was observed in 68 of the total reported cases (15%). The percentage of cure of the disease was 58.9%, those who evolved to death were 6%. **CONCLUSIONS:** The average number of cases of LV reported in the period between 2007 and 2017 in the state of Paraíba was lower than the observed in others states of North and Northeast. However was an increase in LV cases reported in Paraíba year-over-year in the same period. There was a seasonality in relation to the incidence of the disease, the highest in January, and also high in June, July and August, instead December was the lowest of all the years studied. The incidence of LV in the State of Paraíba was lower than in other evaluated states of the North and Northeast, as well as lower than the incidence reported for Brazil. The urban area prevailed over the rural area in number of reported cases, with the microregions of João Pessoa and Campina Grande being those with the highest number of cases, and the laboratory diagnosis prevailed over the clinician. The presence of coinfection with the HIV virus was higher in the State of Paraíba than in the other analyzed states of the federation. The lethality of the disease was higher in the state of Paraíba than in the other evaluated states, even in those with the highest number of reported cases. The profile of the population affected by LV in Paraíba was characterized by the greater involvement of males, ages ranging from 1 to 4 and 20 to 49 years, and lower levels of schooling, according to what was seen in other literature studies.

**KEYWORDS:** Visceral Leishmaniasis; Epidemiology; Paraíba; Brazil.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>13</b>
<b>3 HIPÓTESE .....</b>	<b>13</b>
<b>4 OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICOS .....</b>	<b>14</b>
<b>5 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
<b>6 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>26</b>
<b>7 RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>8 DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>9 CONCLUSÃO. ....</b>	<b>39</b>
<b>10 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>40</b>
<b>11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>41</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

DATA-SUS	Base de Dados do Sistema Único de Saúde
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
SINAM	Sistema de Agravos de Notificação

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 : Casos de Leishmaniose visceral, segundo países com maior ocorrência de casos, Américas, 2001-2014.

Figura 2 - Distribuição de casos autóctones de Leishmaniose Visceral por município, Brasil, 2002

Figura 3: Distribuição da Leishmaniose visceral de 2005 a 2015 no Mundo.

Figura 4: Mapa da cidade de Palmas-TO, norte do Brasil. À esquerda, os pontos representam casos notificados de Leishmaniose neste município de 2007 a 2012. O mapa da mesma localidade é demonstrado à direita.

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 : Número de casos de LV por ano na Paraíba notificados ao SINAN no período de 2007 a 2017.

Gráfico 2 : Casos de LV humana na Paraíba em relação temporal no período estudado (2007 – 2017).

Gráfico 3 : Distribuição das notificações de LV na Paraíba por mês de notificação durante o período de 2007 a 2017. Cada *boxplot* corresponde a um mês, o primeiro a todos os janeiros, desde 01/07 até 01/17, o segundo, a todos os fevereiros de 02/07 até 02/17 e assim por diante.

Gráfico 4 : Distribuição das notificações de LV de acordo com critério confirmatório no estado da Paraíba, nos anos de 2007 a 2017

Gráfico 5 : Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral por zona de residência na Paraíba, nos anos de 2007 a 2017 (excluídas as notificações de zona peri-urbana e as notificações com zona desconhecida para uma melhor visualização).

Gráfico 6 : Distribuição dos casos de LV por sexo notificados na Paraíba, no período de 2007 a 2017.

Gráfico 7 : Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral por faixa etária no estado da Paraíba, entre 2007 e 2017

Gráfico 8 : Distribuição das notificações de LV por nível de escolaridade no estado da Paraíba, no período de 2007 a 2017

Gráfico 9 : Distribuição dos casos de LV em razão de situação de coinfeção com HIV no estado da Paraíba, entre 2007 a 2017

Gráfico 10 : Distribuição das notificações de LV na Paraíba conforme desfecho no período de 2007 a 2017.

Gráfico 12 : Índices pluviométricos (em mm) por mês no ano de 2014 na Paraíba.

Gráfico 13 : Distribuição das notificações de novos casos de LV na Paraíba por mês de notificação, no ano de 2014.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Distribuição das notificações de Leishmaniose Visceral, de acordo com o critério diagnóstico no estado da Paraíba, nos anos de 2007 a 2017. Fonte: SINAN, 2019.

Tabela 2 - Distribuição de casos de Leishmaniose Visceral no estado da Paraíba, por microrregiões segundo IBGE, no período de 2007 a 2017.

Tabela 3 - Distribuição dos casos de LV por níveis de escolaridade e ano de notificação no estado da Paraíba, no período de 2007 a 2017.

## 1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença infectocontagiosa crônica que afeta animais e seres humanos. Os microorganismos responsáveis pela doença são protozoários do gênero *Leishmania*. O vetor da doença, responsável pela transmissão ao ser humano, são mosquitos flebotomíneos fêmeas, que picam animais infectados (que funcionam como reservatórios do patógeno), e os inocula em seres humanos não contaminados, infectando-os (RIVITTI, 2018).

Há evidências de que a Leishmaniose vem acometendo a humanidade desde tempos remotos e abrange uma complexa e extraordinária correlação entre fatos geográficos, biológicos e grandes marcos históricos da humanidade. Não é exagero afirmar que é considerada uma doença que acompanha a humanidade há milênios (POINAR, 2004).

As Leishmanioses, tanto a visceral quanto a tegumentar, constituem-se em um problema de Saúde Pública global e de especial importância no Brasil, tanto pela situação precária de vida e moradia da parte menos favorecida da sua população, quanto pelo difícil controle do ciclo de transmissão da doença, principalmente nas regiões Norte e Nordeste (RIVITTI, 2018).

A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2010) define a Leishmaniose Visceral (LV) como um problema de Saúde Pública grave, que pode causar incapacidade e morte, principalmente no Brasil, onde ocorrem as maiores taxas de mortalidade.

Segundo a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS), a partir de 2014 foram registrados nos últimos 13 anos, mais de 48 mil casos de LV nas Américas, e desses, quase 47 mil casos foram dentro do território brasileiro. Além disso, a partir de 2009, houve um aumento do número de casos da doença nos países do cone sul, sendo o Brasil ainda protagonista desse fenômeno (OPAS/OMS, 2016).

De acordo com Conceição-Silva & Aires (2014), *L. infantum* e *L. chagasi* são espécies consideradas semelhantes e responsáveis pela LV nas Américas. As transformações que ocorrem, oriundas do grande processo migratório causado por fatores econômicos e sociais; a conseqüente vulnerabilidade das populações como distorções na distribuição de renda e o processo de urbanização crescente que

estimula o esvaziamento rural, acarretam o aparecimento de novas áreas endêmicas e o aparecimento de novos focos da doença. Assim, este conjunto de alterações também proporciona uma redução do espaço ecológico da doença, facilitando a ocorrência de epidemias (BRASIL, 2014).

A Leishmaniose tem várias apresentações clínicas, que podem estender-se de infecções assintomáticas a acometimentos fatais. A Leishmaniose tegumentar e a Leishmaniose Visceral (LV) são as de maior importância clínica epidemiológica. Essas apresentações diversas derivam de múltiplos fatores, como: a virulência do parasita, a predisposição genética humana e o estado nutricional do paciente acometido. (SINGH, 2014).

O quadro clínico variado e extenso pode levar à dificuldade diagnóstica, com consequências negativas para o efetivo tratamento e controle da doença. Assim sendo, o diagnóstico da Leishmaniose pode ser facilitado por métodos de análise histológica por microscopia, isolamento *in vitro*, detecção do DNA do agente etiológico e testes sorológicos como o ELISA e o de Imunofluorescência indireta (ARONSON *et al.* 2016).

A percepção das manifestações clínicas, associadas às corretas técnicas de diagnóstico, fornecem a possibilidade de estabelecer-se um tratamento correto e célere, para que a doença seja controlada antes do aumento da gravidade da sua evolução (ARONSON *et al.* 2016).

Tendo em vista a complexidade do quadro, além da terapêutica medicamentosa adequada, a abordagem ao paciente infectado deve conter medidas de suporte geral, visando a homeostase de fatores definidores do prognóstico, como: déficit nutricional, anemia, complicações hemorrágicas e infecções secundárias (OLIVEIRA *et al.* 2010).

A Leishmaniose constitui-se em grave problema de Saúde Pública para 18 países nas Américas, onde a doença é endêmica. Todos, com exceção de um país, possuem sistema de notificação obrigatória individual ou agregada para essa doença e mais de 240 milhões de pessoas que vivem nestes países estão expostas ao risco de adoecimento. Com relação apenas à LV, 12 países nas Américas destacam-se em situação de endemia, sendo classificados em três estágios

epidemiológicos. O Brasil é classificado como país com *transmissão em expansão* da doença, já a Venezuela, por exemplo, é classificada como país onde a transmissão da doença é controlada ou estável (OPAS/OMS, 2016).

Segundo a OPAS (2016) entre o ano de 2001 e 2014 foram registrados mais de 48 mil casos de LV nas Américas, e destes, quase 47 mil casos foram dentro do território brasileiro. Além disso, houve importante aumento no número de novos casos a partir de 2009 nos países do cone sul, e de 2012 a 2014 foi registrada nas Américas uma taxa de letalidade média de 6,6% para LV com número absoluto de 654 mortes neste período. Já em 2014 foram registrados 3624 casos, sendo 95% deles no Brasil sendo que em 234 casos, apresentou-se como comorbidade com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (OPAS/OMS, 2016).

## **2 JUSTIFICATIVA**

A Leishmaniose situa-se como um grave problema de Saúde Pública no mundo e especialmente no Brasil, que lidera em número de casos da doença. O controle do vetor e do parasita é difícil, sendo o seu quadro clínico muitas vezes inespecífico, e seu diagnóstico e terapêutica difíceis (OMS, 2010).

Estudos publicados pela OMS e OPAS, demonstram um possível aumento nos casos registrados de LV a partir de 2009 em diante, tendo como país protagonista o Brasil e maior prevalência de casos da doença nas regiões Norte e Nordeste, fato que precisa ser investigado (OPAS/OMS, 2016).

Destarte, é importante que se estude sobre o novo perfil da doença, uma vez que há poucos estudos recentes publicados sobre esse tema no Nordeste e na Paraíba para que os órgãos públicos competentes tenham dados atualizados sobre a epidemiologia da Leishmaniose na Paraíba, o que poderá contribuir para o maior controle da doença no estado, na região e no país.

## **3 HIPÓTESE**

Houve um aumento da prevalência da Leishmaniose Visceral no estado da Paraíba nos últimos anos (2007-2017), como reflexo do aumento dos casos que a literatura descreve para o Brasil.

#### 4 OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICOS:

Geral:

- Descrever o perfil epidemiológico da LV no estado da Paraíba no período entre 2007 e 2017

Específicos:

- Descrever o perfil epidemiológico da população acometida pela LV na Paraíba no período estudado;
- Comparar a prevalência e incidência observadas neste estudo com dados encontrados no Brasil;
- Verificar a variação temporal da prevalência dessa doença no estado da Paraíba para o período estudado;
- Verificar a existência de sazonalidade da doença.

#### 5 REVISÃO DE LITERATURA

##### **Histórico:**

A história da Leishmaniose abrange uma complexa e extraordinária correlação entre fatos geográficos, biológicos e grandes marcos históricos da humanidade. Não é exagero afirmar que é considerada uma doença que acompanha a humanidade há milênios. A descoberta de um espécime de um inseto fêmea já extinto, preservado em âmbar birmanês cretáceo de 100 milhões de anos, contendo em seu interior uma espécie de protozoário semelhante à do gênero *Leishmania* ou *leishmania-like*, é o marco da evidência da existência pré-histórica de espécies ancestrais desse protozoário (POINAR, 2004).

Há evidências de que a Leishmaniose vem acometendo a humanidade desde tempos remotos, como por exemplo, evidências de múmias do antigo Egito infectadas por *Leishmania donovani* (*L. donovani*), comprovado por haverem sido encontradas amostras do DNA do protozoário em seu interior. Outro curioso exemplo é o *Papiro Ebers*, um dos mais antigos documentos médicos, escrito por volta de 1500 A.C., nele há uma descrição da Leishmaniose. Antigas sociedades árabes já lidavam com a doença, que causava lesões faciais nas pessoas, apresentando um tipo de proteção para novas infecções após a cura dos ferimentos. Com esse conhecimento, estas

sociedades puderam desenvolver uma técnica de imunização ativa, inoculando-se exsudato das lesões ativas em nádegas de crianças, ou expondo as mesmas a picadas de insetos, com a finalidade de prevenir a desfiguração facial destas pessoas (STEVERDING, 2017).

A denominação da LV como “Calazar” deriva do hindu, [kala-azar], que em tradução livre significa “doença negra”, referindo-se à alteração progressiva da cor da pele das pessoas afetadas que se tornam acinzentadas no decorrer da história natural da doença (STEVERDING, 2017).

Segundo Steverding (2017), não existem relatos convincentes sobre a LV antes do século XIX. Um dos primeiros relatos sobre a doença foi feito pelo cirurgião militar William Twining (1790-1835) quando publicou um artigo em 1827 sobre pacientes em Bengala, na Índia, que se apresentavam emagrecidos, com esplenomegalia, anemia aguda e febre intermitente (STEVERDING, 2017).

O primeiro registro de um surto de LV que se tem conhecimento foi registrado em 1824, em uma aldeia próxima a Jessore, Índia. Nos anos seguintes houve avanço da doença para aldeias a oeste tornando-se epidemia, quando se espalhou para o norte de Bengala e Assam, também na Índia, sendo então considerada uma doença de alta virulência, com uma taxa de mortalidade próxima a 30% (GIBSON, 1983).

De acordo com Sterveding (2017), a partir do século XX houve grande contribuição de diversos pesquisadores para a melhor compreensão dos agentes causadores da doença. No Brasil, no ano de 1922, o médico brasileiro Henrique de Beurepaire Rohan Aragão (1879-1956) demonstrou que os flebotomíneos seriam responsáveis pela transmissão da doença na América do Sul.

Em 1930, foi feito o primeiro relato da doença no Brasil, por Aristides Marques da Cunha (1887-1949) e Evandro Serafim Lobo Chagas (1905-1940), que acreditaram ter descoberto uma nova espécie de parasita, a *Leishmania Chagasi* (*L.Chagasi*) pois seus espécimes, por razões ainda não elucidadas, não infectavam cobaias no laboratório. Estes achados foram publicados em 1937 (STEVERDING, 2017).

Um ano depois, no entanto, Cunha reportou ter conseguido infectar cobaias de laboratório, concluindo que a *L.Chagasi* encontrada no Brasil seria idêntica à *Leishmania infantum* (*L. infantum*) encontrada em outros países. De acordo citado por

Okumura (2018), há um relato da Leishmaniose nas Américas anterior ao relato de Chagas, feito por com Migone em 1913 no Paraguai, em um paciente originário do Brasil. Deane (Deane, 1956 *apud* Okumura, 2018), por sua vez, observou que nos locais onde havia ocorrência de LV no Brasil, também havia animais infectados servindo de reservatórios, entre eles, o cão e a raposa, o autor também reportou o primeiro surto de leishmaniose no Nordeste brasileiro, no município de Sobral-CE, em 1956.

Ainda nos dias atuais, vive-se no Brasil, uma intensa luta contra a LV. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), órgão vinculado à Organização Mundial de Saúde (OMS), essa doença segue como um problema de Saúde Pública, podendo causar incapacidade e morte (OPAS/OMS, 2016).

### **Transmissão da doença**

O agente causador

As leishmanioses são um conjunto de doenças infecciosas complexas causadas por várias espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Inicialmente, as leishmanioses foram classificadas de acordo com a relação entre as espécies de protozoários envolvidas na infecção do hospedeiro, com as diferentes manifestações clínicas observadas: mucocutânea, cutânea, cutânea difusa e visceral (Pacheco & Carvalho-costa, 2014).

De acordo com Conceição-Silva & Aires (2014), *L. infantum* e *L. chagasi* são espécies consideradas semelhantes e responsáveis pela LV nas Américas. Apesar de existir um impasse no meio acadêmico quanto à aceitação formal de que *L. infantum* e *L. Chagasi* são nomes para uma mesma espécie, existem evidências genéticas e enzimáticas suficientes que sustentam essa ideia. Vale ressaltar ainda que o nome *L. infantum* tem prioridade sobre *L. Chagasi* por ter sido descrito 29 anos antes (MAURÍCIO *et al.*, 2010).

Em comparação com outros tipos de leishmanioses, a visceral tem menos espécies de parasitas relacionados à infecção, e quando restringimos a discussão ao nível do continente americano, esse espectro é ainda menor: Em contraste com as leishmanioses cutânea e mucocutânea, para as quais um grande número de espécies de *Leishmania* foi implicado, apenas a *L. donovani* e *L. infantum* (*L. Chagasi*)

comumente causam Leishmaniose visceral. A primeira concentra-se na África e Ásia, e a última está presente nos países ao longo da bacia do Mediterrâneo, sendo também encontrada em partes da China, América do Sul e na antiga União Soviética (MURRAY *et al.*, 2014).

Com relação à estrutura, os protozoários do gênero *Leishmania* são seres digenéticos capazes de se apresentar sob duas formas distintas. A forma promastigota pode ser encontrada no trato digestório de insetos vetores da doença e possuem forma alongada e um flagelo livre de tamanho equivalente ou superior ao resto da célula, emergindo da região anterior do organismo. Possui dimensões que variam entre 1,5-3  $\mu\text{m}$  x 16-40  $\mu\text{m}$  incluindo o flagelo. Seu núcleo é arredondado ou oval, localizado na região mediana do corpo. Já a forma amastigota, possui forma arredondada e com um flagelo menor. Tem dimensões que variam entre 1,5-3  $\mu\text{m}$  x 3-6,5  $\mu\text{m}$ . Nesta última forma, o organismo é classificado como parasita intracelular obrigatório e é encontrado, portanto, dentro das células dos hospedeiros (SILVA *et al.*, 2014).

Neste contexto, fica claro que é um parasito interessante do ponto de vista de sua ultraestrutura, compreendendo organelas fundamentais para sua sobrevivência e adaptação ao meio hostil. Destaca-se, por exemplo, seu flagelo que responde pela adesão às células-alvo e sua alta mobilidade (Silva *et al.*, 2014)

Como bem definiu Miles e colaboradores (2009), o estudo da diversidade das populações parasitárias através de marcadores genéticos pode fornecer informações sobre as características de evolução das espécies, patogênese e suscetibilidade às drogas usadas no seu tratamento. Além disso a pluralidade de expressão genética destas espécies de protozoários e dos vetores das leishmanioses concede vantagem seletiva em situações de condições desfavoráveis durante o ciclo de transmissão (PACHECO & CARVALHO-COSTA, 2014).

Assim, preocupa o fato de que se trata de um organismo que possui mecanismos eficazes de escape do sistema imune do hospedeiro, isso porque, além do fato de ser um parasita intracelular, o que já lhe confere mais proteção contra o sistema imunológico, o principal modo de combate por parte do hospedeiro necessita da apresentação do antígeno do parasito, que por sua vez depende de moléculas do

complexo de histocompatibilidade principal II (MHC II) que são destruídos pelo *L. infantum* em sua forma amastigota (SILVA et al., 2014).

Cupolillo e colaboradores (2014) deixam claro que as cepas de protozoários do gênero *Leishmania* circulantes estão bem adaptadas, e evoluíram com meios complexos que permitem sua sobrevivência tanto na sua forma amastigota quanto na sua forma mastigota.

O vetor

A LV é mais uma moléstia infecciosa que se utiliza de vetores artrópodes como forma de transmissão. O *Lutzomyia longipalpis* (*L. longipalpis*) artrópode da família *Psychodidae*, pertencente à subfamília *Phlebotominae*, é a principal espécie transmissora de *L. Chagasi*, protozoário responsável pela doença no Brasil. Outros insetos de mesmo gênero *L. Cruzi* e *L. migonei*, são vetores atuantes em regiões específicas como nos Estado do Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, e algumas áreas de Pernambuco (OLIVEIRA et al. 2010)

A primeira vez que o *L. longipalpis* foi relacionado com a transmissão de LV deu-se em 1937, quando Evandro Chagas estudava a leishmaniose em cães. No entanto, o papel desse vetor da moléstia só foi consolidado em 1977. Percebemos assim, que a humanidade se debruça no estudo deste vetor há décadas, conseguindo, até agora, elucidar informações importantes sobre a biologia, morfologia, genética, fisiologia e interações com o parasita; deste inseto de larga importância para a saúde pública. (OKUMURA, 2018)

O *L. longipalpis* é caracterizado como um inseto holometabólico, isto é, passa por quatro estágios bem definidos de evolução, desde a fase embrionária (ou de ovo), passando por quatro estágios larvais, evoluindo para pupa, e posteriormente, atingindo o amadurecimento completo, a fase adulta. Os estágios intermediários tem como fonte de energia matéria orgânica proveniente do solo; já os insetos adultos, de ambos os sexos, podem alimentar-se de fontes vegetais. A fêmea, somente ela, quando adulta, necessita da ingestão de sangue para a ovoposição (SOARES, TURCO, 2003)

O comportamento sexual da espécie *L. longipalpis* é baseado na produção de feromônios, e atitudes específicas, como o fato de que os machos tendem a se

aproximar, atraindo as fêmeas de fontes de sangue, objetivando que além da cópula, a parceira possa alimentar-se de sangue. A postura dos ovos, geralmente, ocorre no quinto dia após a ingestão de sangue, os ovos eclodem seis a nove dias depois. Os estágios larvais perduram por dezenove dias, no máximo, e a pupa deve completar seu desenvolvimento em mais nove dias. Assim sendo, o ciclo completo de formação e um *L. longipalpis* adulto leva, em média, 34 dias (SOARES, TURCO, 2003).

O processo de transmissão do protozoário através do mosquito *L. longipalpis*, tem início quando a fêmea ingere sangue de animais infectados pela *Leishmania*. As raposas *Lycalopex ventulus* e *Cerdocyon thous*, são os hospedeiros selvagens. A disseminação do *L. Chagasi*, no meio urbano, fez com que os cães domésticos se tornassem importantes reservatórios. Assim sendo, a ingestão de sangue infectado levará à proliferação do protozoário no trato gastrointestinal do mosquito; migrando posteriormente para as glândulas salivares. A picada do inseto é sempre acompanhada de regurgitação de saliva, rica em peptídeos vasodilatadores, substâncias anti-inflamatórias, anti-histamínicas e até imunomoduladoras. Toda essa composição salivar propicia que a ingestão de sangue seja eficiente, porém, também facilita a infecção do novo hospedeiro pelo *L. Chagasi* (SOARES, TURCO, 2003).

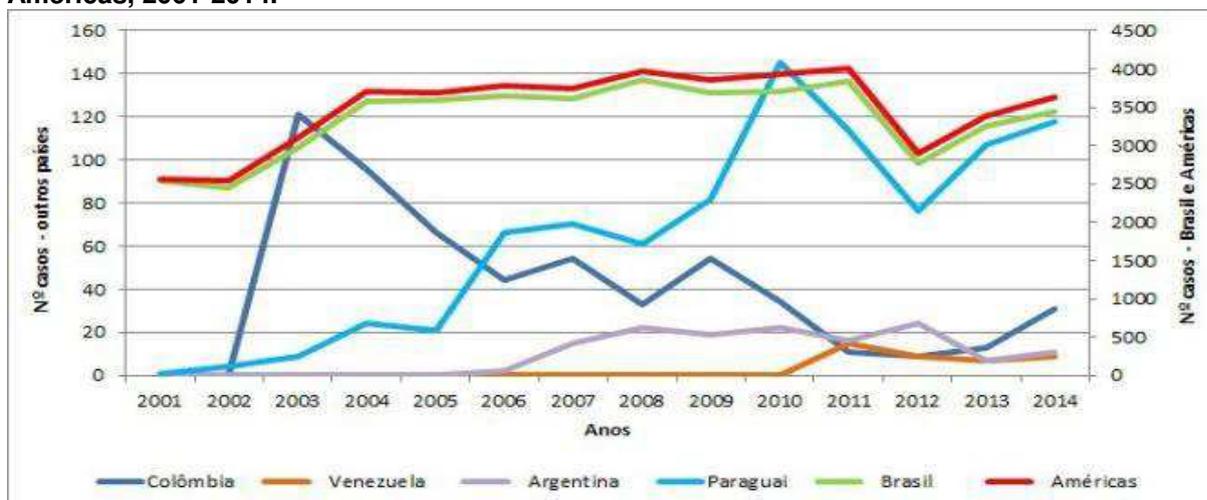
## **Epidemiologia**

A LV é uma doença de transmissão vetorial e de ciclo zoonótico no continente americano. É uma doença que faz parte de um conjunto complexo com amplo espectro de manifestações clínicas, podendo ocasionar graves lesões aos indivíduos ou mesmo a morte, sendo o Brasil detentor das maiores taxas de mortalidade (OMS, 2010).

Segundo a Organização Pan-americana da Saúde (2016) entre o ano de 2001 e 2014 foram registrados mais de 48 mil casos de LV nas Américas, e destes, quase 47 mil casos foram dentro do território brasileiro conforme pode ser visto na (**Figura 1**).

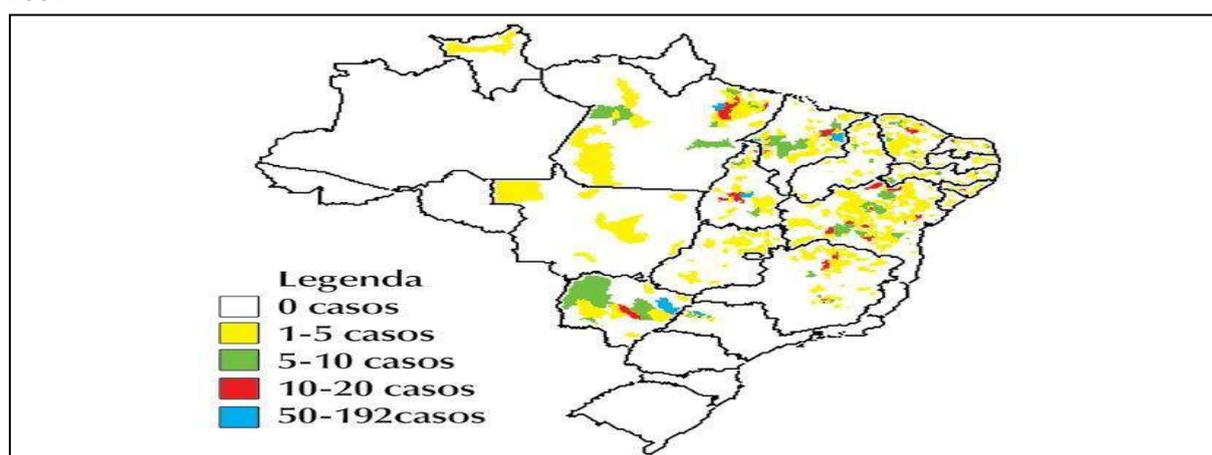
De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS) (2014) no período de 1984 a 2002, no Brasil, foram registrados 48.455 casos nestes 19 anos de notificação, Sendo que a grande maioria dos casos concentraram-se nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí (**Figura 2**).

**Figura 1 - Casos de Leishmaniose Visceral, segundo países com maior ocorrência de casos, Américas, 2001-2014.**



Fonte: Reproduzido de Informe Epidemiológico das Américas (OPAS/OMS 2016, p. 5).

**Figura 2 - Distribuição de casos autóctones de Leishmaniose Visceral por município, Brasil, 2002.**



Fonte: Reproduzido de Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral (BRASIL, 2014, p. 13)

No período entre 1990 e 1999, a região Nordeste liderava na lista de maior prevalência, com cerca de 90% de todos os casos notificados de LV. Nos últimos anos, tem sido observado um fenômeno de urbanização dos casos de LV, que vem se expandindo para médias e grandes regiões urbanas. Tal ocorrência tem causado alterações no quadro epidemiológico, como a redução da concentração de casos no Nordeste em 12% no período de 2000 a 2002. Segundo documento de 2014 do Ministério da Saúde (MS), a prevalência da LV é maior em crianças menores de 10 anos com maior predomínio em indivíduos do sexo masculino (BRASIL, 2014).

O processo de urbanização da LV também vem ocorrendo na Paraíba, conforme descrito por Okumura (2018): “[...] a Leishmaniose Visceral esteve com sua

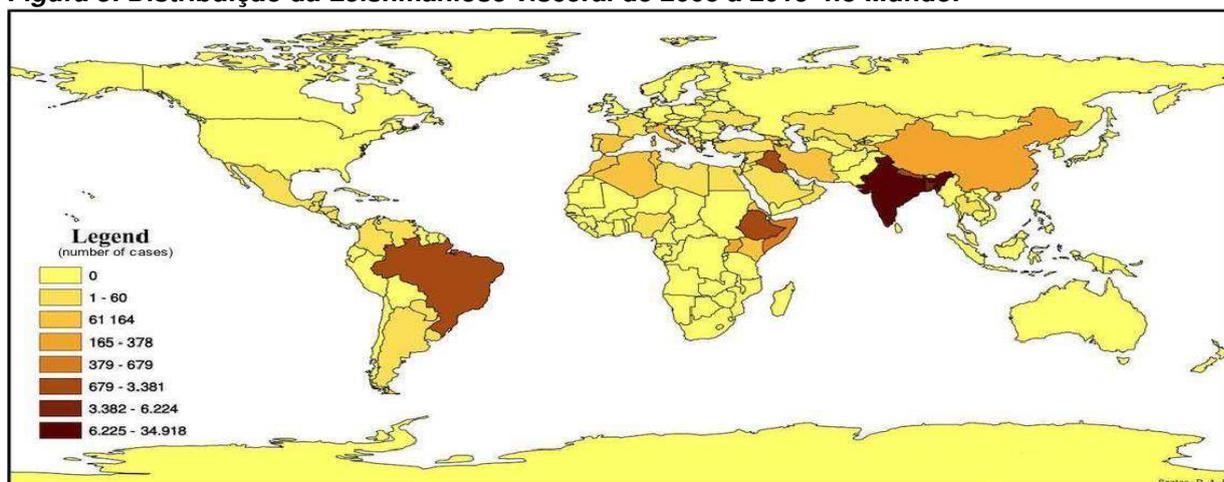
maior incidência nos centros Urbanos... 37% João Pessoa, 31% Campina Grande e seguido de 11% Cajazeiras e 10% Sousa, localizadas no alto sertão paraibano.” (OKUMURA, 2018, p. 17).

Para entendermos a dinâmica do fenômeno epidemiológico da LV nos últimos anos, é necessária uma compreensão das variáveis que interferem na disseminação da doença. Existem dois grandes grupos de variáveis implicadas, as geográficas e as relacionadas ao ambiente (Aversi-Ferreira *et al.*, 2015).

As transformações que ocorrem oriundas do grande processo migratório causado por fatores econômicos e sociais, a consequente vulnerabilidade das populações como distorções na distribuição de renda, além do processo de urbanização crescente que estimula o esvaziamento rural, acarretam o aparecimento de novas áreas endêmicas e o aparecimento de novos focos da doença. Assim este conjunto de alterações também proporciona uma redução do espaço ecológico da doença, facilitando a ocorrência de epidemias (BRASIL, 2014).

Ainda, como pode ser visto na **Figura 3**, fatores geográficos como o clima estão fortemente implicados: regiões de clima tropical e zonas localizadas próximas ao Equador, clima úmido e quente, nos quais o índice pluviométrico é regular, como também regiões quentes e secas, são áreas que estão associadas à maior prevalência da doença (REBELO, 2001).

**Figura 3: Distribuição da Leishmaniose visceral de 2005 a 2015 no Mundo.**



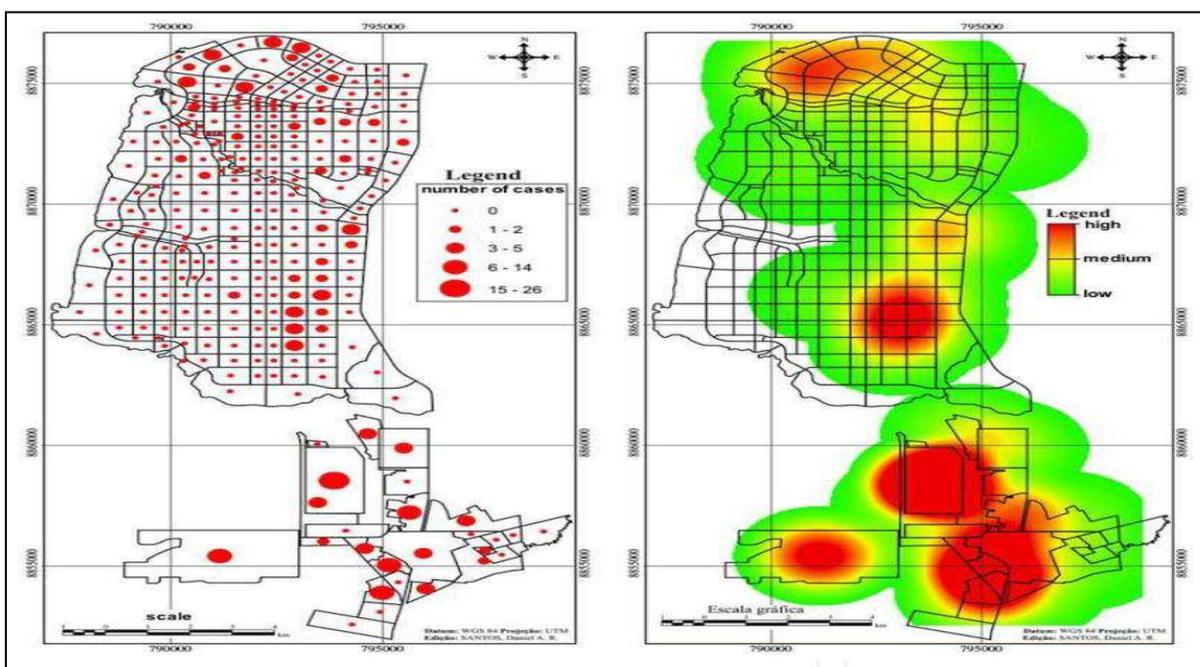
Fonte: Reproduzido de Geographical and environmental variables of leishmaniasis transmission (AVERSI-FERREIRA *et al.*, 2015, p. 109).

O clima pode estar relacionado a um tipo de vegetação nativa específica que funciona como nichos para o vetor, favorecendo o seu desenvolvimento. Consequentemente as mudanças climáticas pelas quais o planeta passa, podem justificar a aquisição de novas áreas (AVERSI-FERREIRA *et al.*, 2015).

A LV é uma doença própria de área de clima seco com precipitação pluviométrica anual inferior a 800mm, em regiões de ambiente composto por vales, serras e formações montanhosas, onde podem ser encontradas reservas de água como os chamados 'boqueirões' (BRASIL, 2014).

Com relação ao ambiente, entre os fatores biológicos que contribuem para a expansão está a associação entre reservatório e vetor, como é o caso dos cães infectados ou outros animais que também desempenham o papel de reservatórios biológicos, como os felinos, as aves (galinhas), os caprinos, ovinos, suínos e os flebotomíneos que habitam a mesma região (AVERSI-FERREIRA *et al.*, 2015).

**Figura 4:** Mapa da cidade de Palmas-TO, norte do Brasil. À esquerda, os pontos representam casos notificados de Leishmaniose neste município de 2007 a 2012. O mapa da mesma localidade é demonstrado à direita, onde a cor mais escura / forte indica o maior número de casos. Os pontos maiores (esquerda) e a distribuição de cor escura (direita) estão presentes na periferia da cidade, que está mais próxima da floresta.



**FONTE:** Reproduzido de Geographical and environmental variables of leishmaniasis transmission (AVERSI-FERREIRA *et al.*, 2015, p. 115).

A **Figura 4** representa a prevalência da LV na cidade de Palmas-TO, e demonstra que quanto mais próximo estiver o hospedeiro suscetível de locais onde há a presença de vetores e reservatórios, como em regiões de periferia das zonas urbanas e zonas rurais, maior o risco de contato com vetor, logo, maior risco de adoecimento. Outros fatores como pobreza, desnutrição, e migração de populações estão também relacionados (AVERSI-FERREIRA *et al.*, 2015).

### **Manifestações clínicas**

A Leishmaniose tem várias apresentações clínicas, que podem estender-se de infecções assintomáticas a acometimentos fatais. Essas apresentações diversas derivam de múltiplos fatores, como: a virulência do parasita, a predisposição genética humana e o estado nutricional do paciente acometido. (SINGH, 2014).

Faz-se importante notar a forma cutânea, também chamada tegumentar, da Leishmaniose. Essa caracteriza-se por lesão na pele que tem início no local da picada do vetor. Após um período aproximado de dez dias, a lesão se apresenta-se como uma pápula eritematosa que progride para nódulo. Estas lesões são polimórficas, no entanto, são frequentes as lesões ulceradas, com bordos elevados e tecido de granulação ao fundo. As lesões são indolores e geralmente não são associadas a sintomas sistêmicos (GONTIJO, CARVALHO, 2003).

O quadro clássico de LV tem como uma de suas principais características a febre, com evolução subaguda. A replicação do parasita no sistema reticulo-endotelial desencadeia uma série de alterações, como esplenomegalia, hepatomegalia e supressão medular, que em conjunto podem levar a uma anemia severa, leucopenia e hipergamaglobulinemia. Com a progressão da doença, outros sinais e sintomas podem ser observados: diarreia, vômito, disfunção hepática e edema generalizado (OLIVEIRA *et al.* 2010).

### **Diagnóstico**

O quadro clínico variado e extenso pode levar à dificuldade diagnóstica, com consequências negativas para o efetivo tratamento e controle da doença. Assim sendo, o diagnóstico da Leishmaniose pode ser facilitado por métodos histológicos,

isolamento *in vitro*, detecção do DNA do agente etiológico e testes sorológicos (ARONSON *et al.* 2016).

O diagnóstico definitivo é preferencialmente obtido a partir da demonstração do parasita em material histológico, em aspirado medular ou por biópsia de outros órgãos acometidos, como o baço, sendo a primeira a possibilidade mais segura, uma vez que a do baço pode levar à hemorragia esplênica. O diagnóstico pode ser dado a partir da visualização das formas amastigostas do parasita, que geralmente são fagocitadas por macrófagos, mas também podem ser encontradas no meio extra-celular (ARONSON *et al.* 2016).

As técnicas menos invasivas dependem de mais variáveis, como: estado clínico do paciente, métodos aplicados, experiência do laboratório e até origem geográfica do parasita (SUNDAR, RAI, 2002). Os métodos de cultura utilizam-se da inoculação do parasita em material biológico do paciente, geralmente medula óssea. O meio de cultura é checado semanalmente, sendo visualizadas formas promastigostas do protozoário após duas semanas. A sensibilidade da cultura (geralmente entre 60% a 80%) depende da carga parasitária e da coleta do material utilizado (SUNDAR, RAI, 2002).

Outra importante técnica diagnóstica utilizada em áreas endêmicas é a análise sorológica. Os testes imunoenzimáticos (ELISA) e o teste da imunofluorescência indireta (IFA) são preconizados pelo Ministério da Saúde do Brasil. No entanto, a possibilidade de um falso-negativo é elevada, tendo em vista que o resultado depende também da imunocompetência do indivíduo examinado (ARONSON *et al.* 2016).

O diagnóstico clínico-epidemiológico associado à confirmação laboratorial através de exames sorológicos, imunológicos e parasitológicos, vem sendo recomendado pelo Ministério da Saúde no Brasil. (BRASIL, 2014). A OPAS reconhece que o diagnóstico laboratorial é um melhor critério de confirmação diagnóstica. Em 2018 a organização afirmou que o diagnóstico da LV em países das Américas tem demonstrado melhora e relata que no ano de 2015 85,8% dos diagnósticos foram confirmados laboratorialmente, já no ano seguinte os diagnósticos laboratoriais passaram para 89,2% dos casos (OPAS, 2018).

No Brasil, um caso pode ser considerado confirmado por via laboratorial quando: há evidência do parasito nos exames parasitológicos direto ou cultura, ou

quando há título de 1:80 ou mais nas reações de imunofluorescência e excluídos outros diagnósticos, ou ainda quando há positividade em testes imunocromatográficos que são mais conhecidos como “testes rápidos” (BRASIL, 2011).

Em ocasiões onde o diagnóstico sorológico e/ou parasitológico não estiver disponível ou na demora da liberação dos mesmos, o início do tratamento não deve ser adiado (BRASIL, 2014).

## **Tratamento**

A percepção das manifestações clínicas, associadas às corretas técnicas de diagnóstico, fornecem a possibilidade de estabelecer-se um tratamento correto e célere, para que a doença seja controlada antes de uma evolução para óbito. A letalidade aumenta quando existem condições associadas, como desnutrição ou infecções bacterianas por *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* (OLIVEIRA *et al.* 2010).

Tendo em vista, a complexidade do quadro, além da terapêutica medicamentosa adequada, a abordagem ao paciente infectado deve conter medidas de suporte, manejo da condição nutricional, terapêutica hematológica para uma anemia concomitante e/ou para possíveis complicações hemorrágicas e controle de comorbidades ou infecções associadas (COLIN *et al.* 2004)

Uma das opções medicamentosas com maior eficácia terapêutica e maior segurança é a Anfotericina B lipossomal. A sua eficácia é comprovada em monoterapia, com doses entre 20 e 21 mg/kg. É a droga de escolha no continente Europeu e também nas Américas. Outros tipos de Anfotericina B são menos eficazes (BERN *et al.* 2006).

O antimoniato de N-metil glucamina, comercializado como *Glucantime*, configura-se ainda como principal alternativa medicamentosa na maior parte do Brasil; apesar da maior toxicidade e menor eficácia com relação à anfotericina B lipossomal. Utilizada nas formas de Leishmaniose cutânea, monocutânea e visceral, tem como objetivo a regressão rápida dos sintomas clínicos e a esterilização do parasita. Pode ser usado em pacientes hospitalizados ou em ambulatório (RATH *et al.* 2003).

Por fim, de acordo com a medicação utilizada e com a instituição e seguimento corretos da terapêutica, os sintomas tendem a ser controlados. Ainda há muito o que se debater, como por exemplo, a dose e esquemas preferenciais para pacientes coinfectados com HIV ou para pacientes pediátricos. Outra questão aborda o acesso e o custo da anfotericina B lipossomal, ainda de rara utilização em algumas áreas endêmicas (BERN *et al.* 2006).

## 6 MATERIAL E MÉTODOS

Tipo de estudo: Corte transversal

Local de estudo: arquivos digitais do Sistema de Agravos de Notificação (SINAN) sobre LV humana na Paraíba, na base de dados do DATASUS.

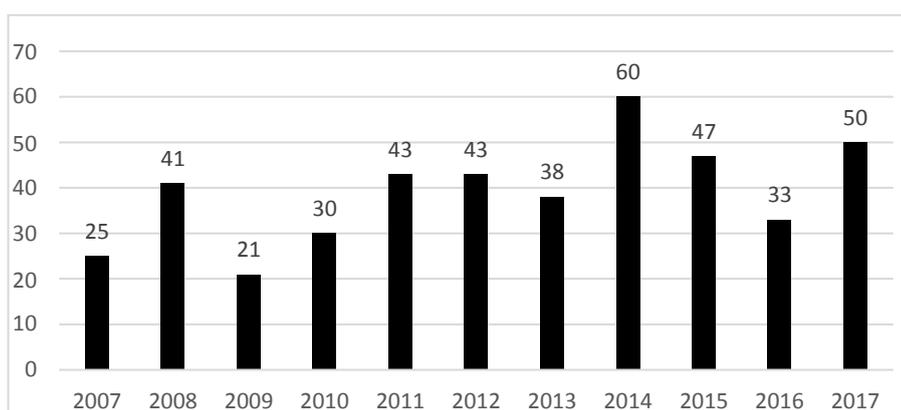
Período do estudo: serão incluídos neste estudo todos os casos notificados no período entre 2007 e 2017

Variáveis estudadas: Número de casos anuais no período estudado, incidência no estado da Paraíba, zona de incidência urbana ou rural, microrregiões de incidência, presença de sazonalidade, presença de coinfeção com HIV, letalidade da doença, perfil dos acometidos ( sexo, faixa etária, escolaridade ).

Análise estatística: Para a análise estatística foi utilizada uma planilha eletrônica no programa *Microsoft Office Excel Professional Plus 2016* (Microsoft Corp. Estados Unidos). Além desta, também foi utilizado o ambiente computacional R, com o objetivo de organizar conjuntos de dados para fazer análises estatísticas (teste de hipóteses) e representar esses dados graficamente. A análise estatística foi realizada na Unidade Acadêmica de Estatística (UAEST) da Universidade Federal da Paraíba (UFCG).

## 7 RESULTADOS

De acordo com o **Gráfico 1**, observa-se um total de 431 casos notificados no estado da Paraíba no período de 2007 a 2017, com pico em 2014 (60 casos notificados, equivalente a 13,9% do total). A média de casos para todo o período estudado foi de aproximadamente 39 casos por ano.

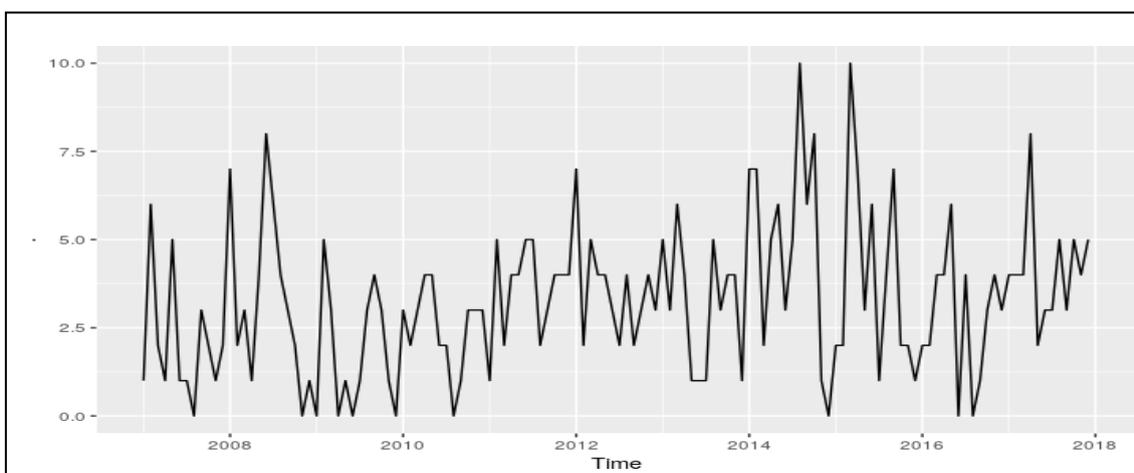


**Gráfico 1 - Número de casos de LV por ano na Paraíba notificados ao SINAN no período de 2007 a 2017.**

Fonte: SINAN, 2019.

A notificação dos casos de LV humana foi observada em todos os meses de todos os anos. Dessa forma, foi possível a elaboração de gráficos de série temporal (**Gráfico 2**), permitindo uma análise mais criteriosa de hipóteses como tendência e sazonalidade, no período estudado de 2007 a 2017.

A análise do gráfico da série permite observar que ao longo dos anos existe crescimento lento do número de casos de LV. Para confirmar tal hipótese, foi realizado um teste de *Wald-Wolfowitz* para verificar a tendência da série. As hipóteses para o teste são  $H_0$ : *Não há tendência* contra  $H_1$ : *Há tendência*. Através do teste, obtivemos o  $p$ -valor de 0,03262 (3,262%), como o  $p$ -valor é menor que 5%, rejeitamos a hipótese nula, ou seja, ao nível de 5% de significância, pode-se dizer *há tendência*, o que confirma que ao longo dos anos houve aumento do número de casos de LV no estado da Paraíba .



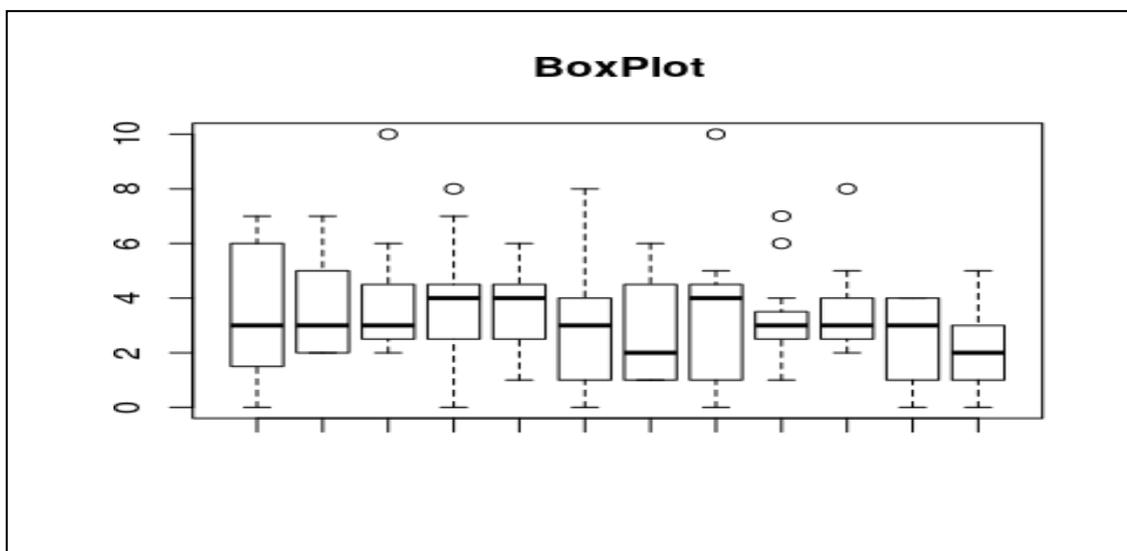
**Gráfico 2 - Casos de LV humana na Paraíba em relação temporal no período estudado (2007-2017).**

Fonte: SINAN, 2019.

Outro questionamento que se impõe, com a análise da série, é se há sazonalidade nos dados estudados. O teste de *Friedman* permite confrontar as seguintes hipóteses H-0: Não há sazonalidade, contra H-1: Há sazonalidade. Dessa forma, foi obtido o valor  $p= 0,02182$  (2,182%), portanto ao nível de confiança de 5% rejeitamos a hipótese nula, ou seja, a série em questão possui sazonalidade. Nesse caso, podemos dizer que em alguns meses o número de casos tendem a ser maior do que em outros, repetindo-se tal fenômeno a cada ano dos 10 anos analisados.

O **Gráfico 3** é composto por *boxplots*, ilustração derivada da série temporal que nos permite uma análise mais detalhada da distribuição de casos no decorrer do período estudado. Através dos *boxplots*, podemos dizer que o mês de janeiro apresenta maior número de casos de LV.

Em setembro e outubro temos valores que divergem em relação aos outros meses, mas como os *boxplots* de ambos são mais achatados, há indicações de baixa variabilidade e desvio padrão. Finalmente, podemos dizer que dezembro é o mês com a menor incidência.



**Gráfico 3** - Distribuição das notificações de LV na Paraíba por mês de notificação durante o período de 2007 a 2017. Cada *boxplot* corresponde a um mês, o primeiro a todos os janeiros, desde 01/07 até 01/17, o segundo, a todos os fevereiros de 02/07 até 02/17 e assim por diante. Fonte: SINAN, 2019.

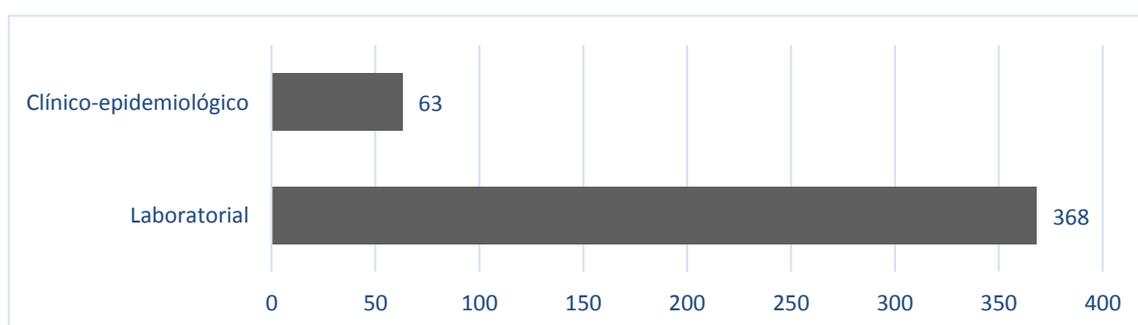
Na **tabela 1** e **gráfico 4**, observa-se o critério utilizado para o diagnóstico da LV. O método laboratorial de diagnóstico demonstrou-se predominante sobre o

clínico-epidemiológico, sendo 368 (85%) notificações confirmadas pelo primeiro e 63 (15%) confirmações pelo segundo.

**Tabela 1 - Distribuição das notificações de Leishmaniose Visceral, de acordo com o critério diagnóstico no estado da Paraíba, nos anos de 2007 a 2017.**

<b>Critério Confirmatório</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>TOTAL</b>
Laboratorial	23	31	14	26	34	38	33	50	42	32	45	<b>368</b>
Clínico-epidemiológico	2	10	7	4	9	5	5	10	5	1	5	<b>63</b>

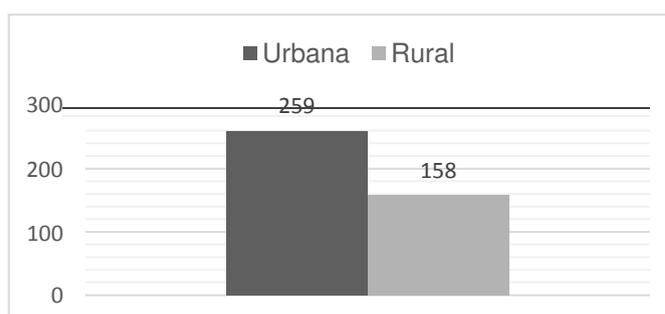
Fonte: SINAN, 2019



**Gráfico 4 - Distribuição das notificações de LV de acordo com critério confirmatório no estado da Paraíba, nos anos de 2007 a 2017**

Fonte: SINAN, 2019

Com relação à zona de residência, observou-se que 259 casos foram na zona urbana, 158 casos na zona rural e 1 caso na zona peri-urbana. Em mais 13 casos, esse dado não foi informado (**Gráfico 5**).



**Gráfico 5 - Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral por zona de residência na Paraíba, nos anos de 2007 a 2017 (excluídas as notificações de zona *peri-urbana* e as notificações com *zona desconhecida* para uma melhor visualização).**

Fonte: SINAN, 2019.

Segundos dados por microrregião paraibana, de acordo com mapeamento do IBGE, a maior prevalência de LV foi observada na microrregião de João Pessoa, contida a capital do estado (37,14%), seguida de Campina Grande (29,52%), a

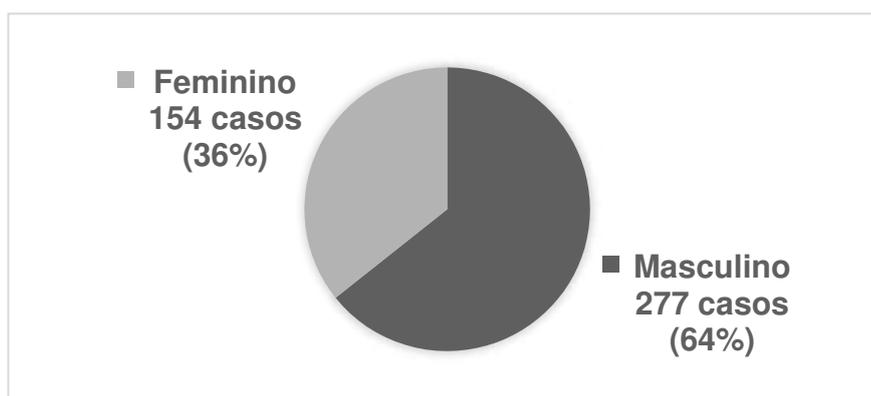
segunda maior cidade, situada no agreste paraibano. No entanto, microrregiões do sertão paraibano como Cajazeiras (11,42%) e Sousa (7,6%) também se destacaram neste cenário conforme pode ser visto na **Tabela 2**.

**Tabela 2 - Distribuição de casos de Leishmaniose Visceral no estado da Paraíba, por microrregiões segundo IBGE, no período de 2007 a 2017.**

Microrregiões	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Catolé do Rocha	1	4	-	1	-	4	1	-	1	5	-	17
Cajazeiras	5	2	-	1	8	1	3	9	7	4	8	48
Sousa	-	-	-	2	4	5	5	7	2	2	5	32
Patos	-	-	-	-	-	-	-	6	2	-	1	9
Piancó	-	-	-	1	1	-	3	-	-	1	1	7
Itaporanga	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Serra Teixeira	1	-	-	-	1	-	-	1	1	-	-	4
Seridó Ocidental	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Seridó Oriental	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Cariri Oriental	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Curimataú Oriental	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Brejo	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Campina Grande	4	4	-	13	12	3	13	18	20	20	17	124
Itabaiana	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Litoral Norte	2	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	7
João Pessoa	10	22	16	11	14	27	11	18	13	1	13	156
Litoral Sul	-	2	-	-	2	-	1	-	-	-	-	5

Fonte: SINAN, 2019

É possível observar no **Gráfico 6**, que com relação à variável sexo, a doença foi mais prevalente em indivíduos de sexo masculino correspondendo a 64% do total de casos notificados.

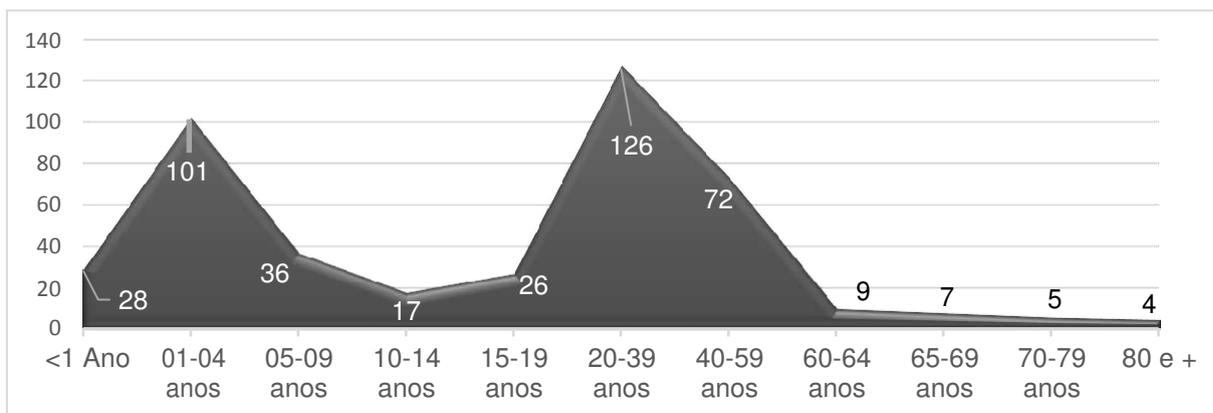


**Gráfico 6 - Distribuição dos casos de LV por sexo notificados na Paraíba, no período de 2007 a 2017.**

Fonte: SINAN, 2019

Com relação à faixa etária das pessoas acometidas pela doença, dois grupos da amostra estudada se destacaram: os indivíduos classificados nas faixas etárias de

01 a 04 anos e aqueles entre 20 e 39 anos de idade, sendo 101 casos (23,43%) na primeira e 126 casos (29,23%), na segunda, respectivamente (**Gráfico 7**).



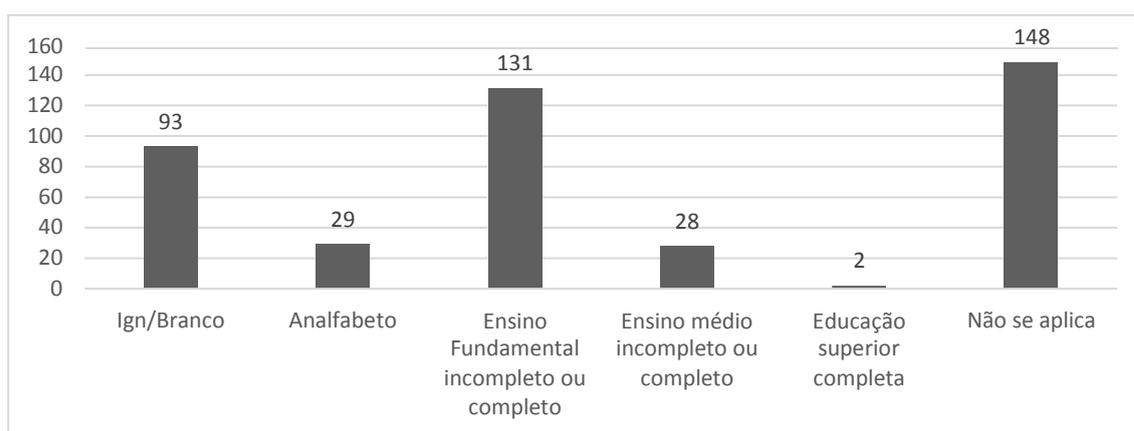
**Gráfico 7 - Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral por faixa etária no estado da Paraíba, entre 2007 e 2017**  
Fonte: SINAN, 2019

Considerando o nível de escolaridade dividido nos seguintes grupos: analfabetos; ensino fundamental incompleto ou ensino fundamental completo; ensino médio completo; e ensino superior completo; e desconsiderando as notificações marcadas como ignorado e não se aplica, a LV apresentou-se com prevalência de 15,26% para o grupo de analfabetos, 68,94% para o grupo de ensino fundamental incompleto ou completo, 14,73% para o grupo de ensino médio e apenas 1,05% para o grupo de indivíduos que concluíram o ensino superior (**Tabela 3, Gráfico 8**).

**Tabela 3 - Distribuição dos casos de LV por níveis de escolaridade e ano de notificação no estado da Paraíba, no período de 2007 a 2017.**

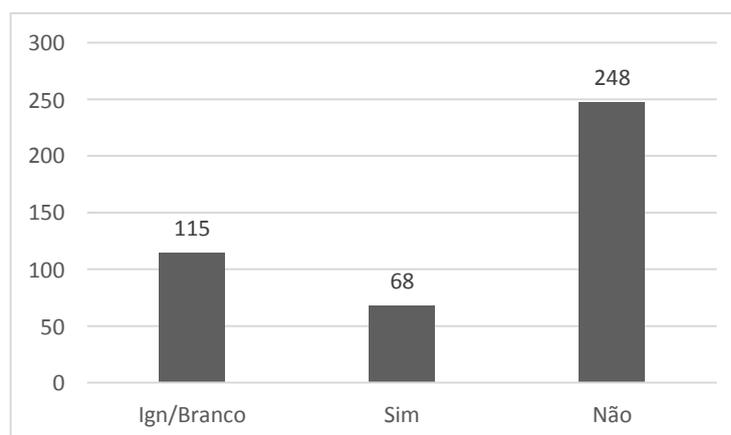
Escolaridade	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Ign/Branco	5	11	4	6	5	10	6	12	12	11	11	93
Analfabeto	1	1	3	4	2	5	1	6	3	1	2	29
Ensino Fundamental incompleto ou completo	9	8	4	11	16	20	18	14	10	6	15	131
Ensino médio incompleto ou completo	2	-	1	2	4	5	3	3	3	2	3	28
Educação superior completa	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	2
Não se aplica	8	21	9	6	16	3	9	25	19	13	19	148
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>41</b>	<b>21</b>	<b>30</b>	<b>43</b>	<b>43</b>	<b>38</b>	<b>60</b>	<b>47</b>	<b>33</b>	<b>50</b>	<b>431</b>

Fonte: SINAN, 2019.



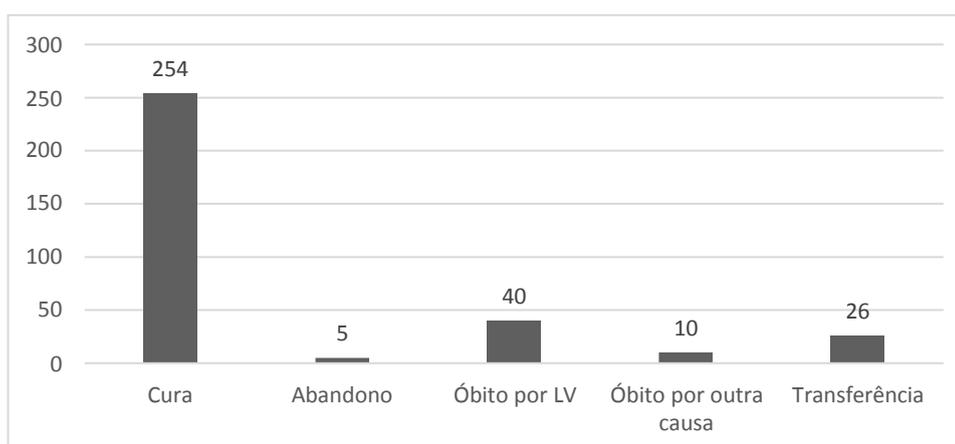
**Gráfico 8 - Distribuição das notificações de LV por nível de escolaridade no estado da Paraíba, no período de 2007 a 2017**  
 Fonte: SINAN, 2019.

Existe uma prevalência a ser considerada: entre os casos de LV que manifestam coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Neste estudo foi possível observar uma prevalência de 68 casos (15% do total) da população estudada, com notificação positiva para coinfeção com o HIV (**Gráfico 9**).



**Gráfico 9 - Distribuição dos casos de LV em razão de situação de coinfeção com HIV no estado da Paraíba, entre 2007 a 2017**  
 Fonte: SINAN, 2019

Com relação ao desfecho dos 431 casos de LV notificados, 254 (58,9%) obtiveram a cura da doença, 40 indivíduos (9,2%) vieram a óbito, 26 (6,0%) foram transferidos, 10 (2,3%) vieram a óbito por outra causa e 5 (1,1%) abandonaram o serviço de saúde, como se pode ver no **Gráfico 10**.



**Gráfico 10 - Distribuição das notificações de LV na Paraíba conforme desfecho no período de 2007 a 2017.**

Fonte: SINAN, 2019.

## 8 DISCUSSÃO

O número de casos notificados de LV encontrado neste estudo variou de 21 casos em 2009 a 60 casos em 2014, sendo observada uma média geral de 39 casos anuais. No Estado de Sergipe, outro estado do Nordeste brasileiro, foram notificados 1516 casos no período decorrido entre 1999 e 2015, o que perfaz uma média anual aproximada de 96 casos (SANTOS *et al.*, 2019). No Estado do Maranhão, situado também na região Nordeste, foram confirmados 1577 casos de LV, em um período de quatro anos, desde 2009 até 2012, com uma taxa anual de 394 casos (SALES *et al.*, 2017).

Segundo dados do IBGE o estado do Maranhão possui população estimada consideravelmente maior que a da Paraíba e naquele estado o número de casos notificados de LV é quase 10 vezes maior que no segundo (SALES *et al.*, 2017). Por outro lado, enquanto o estado de Sergipe, por sua vez, possui população menor que a da Paraíba, mas promove maior notificação anual de casos de Leishmaniose. (SANTOS *et al.*, 2019).

A ocorrência de LV é multifatorial, e os estados da região Nordeste são semelhantes, com relação ao clima e fatores pluviométricos, bem como aspectos socioeconômicos. Dessa forma, seriam necessários mais estudos comparativos para explicar as diferenças observadas neste trabalho, com relação a um menor número de casos anuais no estado da Paraíba. No entanto, levando-se em consideração as

semelhanças naturais e socioeconômicas, esse dado pode apontar para a subnotificação, nos estados da Federação com prevalência muito mais baixa.

Apesar de aparentemente haver uma discreta diminuição da média do número de casos no período analisado neste estudo, ao se comparar com o último, quando os dados foram tratados com as séries temporais, que são mais indicadas para a análise estatística desse tipo de estudo, observou-se um aumento progressivo do número de casos nos últimos anos no estado da Paraíba, o que pode ser preocupante.

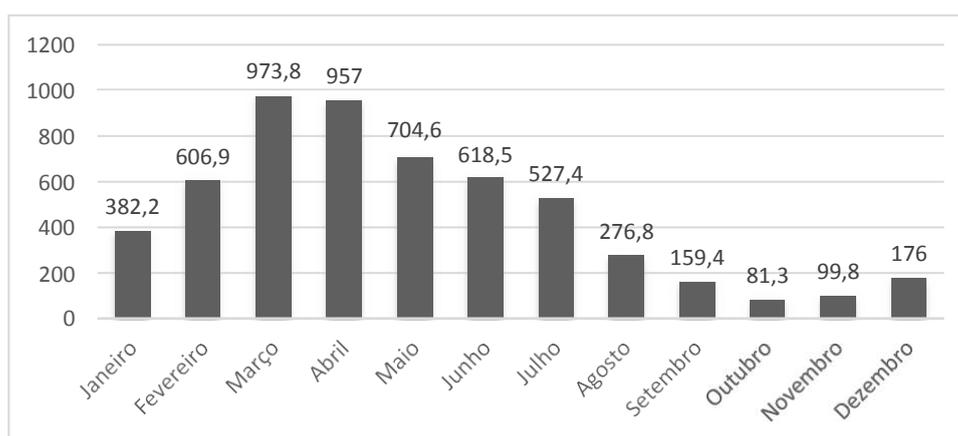
Por outro lado, a análise em *boxplots* revelou a presença de sazonalidade, sendo o mês de janeiro o de maior incidência da doença, sendo que os meses de junho, julho e agosto também apresentaram um maior número de casos. Tal fato pode dever-se a fatores climáticos, pluviométricos e outros, que precisam ser mais profundamente estudados.

Neste estudo, durante o período estudado o ano com maior incidência de LV foi o de 2014, com incidência de 1,53 casos por 100.000 habitantes, a menor incidência deu-se no ano de 2009 com 0,55 por 100.000 habitantes. Caso façamos uma média da incidência de cada ano desde 2007 até 2017 obteremos incidência de 1,1 por 100.000 habitantes. Quando comparamos a incidência encontrada com outras da literatura percebemos uma menor incidência na Paraíba quando comparada a outros estados. Em Sergipe, por exemplo, Santos *et al.* (2019) observaram uma incidência de 4,5 por 100 mil habitantes, no período de 1999 a 2015. Em Tocantins, estado da região Norte do país, foi observada uma incidência de 26,2 por 100 mil habitantes, a maior do Brasil, entre 2007 e 2014 (REIS *et al.*, 2019). Estudo brasileiro, que também utilizou como método a obtenção de dados no SINAN, realizado em 2014 observou uma incidência de 1,7 por 100 mil habitantes (CARVALHO *et al.*, 2019).

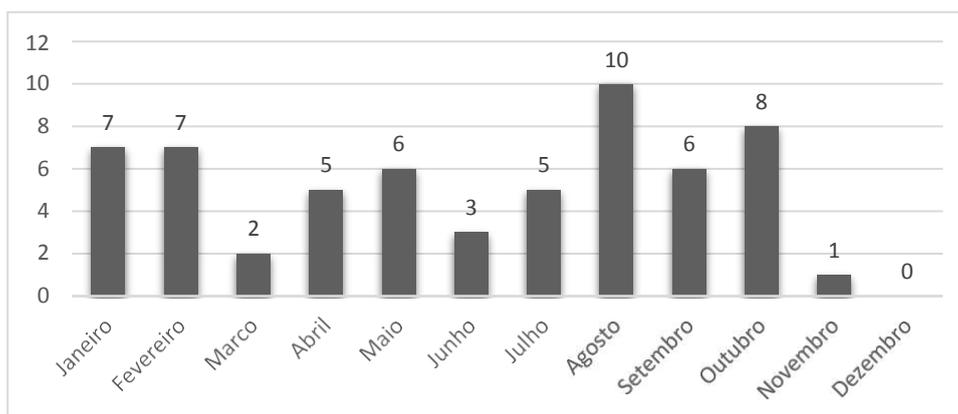
Flutuações na incidência de LV têm sido correlacionadas a fatores como o clima, dinâmica populacional do vetor e de reservatórios, comportamento humano e movimentos migratórios de populações. Períodos de secas prolongadas acarretam migração de pessoas para regiões metropolitanas; má nutrição diminui a imunidade e aumenta a suscetibilidade do hospedeiro; aquecimento do clima e índice pluviométrico levam a impactos na incidência da LV e ondas epidêmicas da doença (OMS, 2010).

A região Nordeste, na qual está inserido o estado da Paraíba, detém as maiores incidências de LV notificada do país, assim como a região Norte (REIS *et al.*, 2019). O amplo espectro de variáveis associadas à doença, bem como a escassez de estudos nas regiões supracitadas, dificulta a pesquisa das diferenças observadas entre estados de uma mesma região. Entre as razões possíveis, deve-se levar em conta a subnotificação, que é considerável para doenças de notificação compulsória, como a LV, em várias regiões do país, principalmente naquelas com menos recursos (MAIA-ELKHHOURY *et al.*, 2007).

Foi vista neste estudo uma concentração de casos nos meses de janeiro, junho, julho e agosto para o período de 2007 a 2017, como também um aumento do número absoluto de casos no ano de 2014. Tomando como exemplo o ano de 2014, pode-se observar no **Gráfico 11** e no **Gráfico 12** uma comparação entre os índices pluviométricos mensais naquele ano e as distribuições de casos de LV por mês de notificação no estado da Paraíba, concluindo-se que houve uma maior concentração pluviométrica no primeiro semestre do ano, o que não interferiu no número de notificações, sendo 30 casos notificados no primeiro semestre do ano e 30 no segundo semestre.



**Gráfico 11 - Índices pluviométricos (em mm) por mês no ano de 2014 na Paraíba.**  
Fonte: PARAÍBA, 2019.



**Gráfico 12 - Distribuição das notificações de novos casos de LV na Paraíba por mês de notificação, no ano de 2014.**

Fonte: SINAN, 2019.

Não fica clara uma correlação direta isolada entre o índice pluviométrico e a ocorrência de novos casos de LV nos meses do ano discutido. Observa-se, no entanto, neste estudo, que a LV possui uma distribuição sazonal, se concentrando marcadamente nos meses de janeiro, junho, julho e agosto no período entre 2007 e 2017 (**Gráfico 3**) e provavelmente influenciados pelos diversos fatores, entre eles aquecimento global, fatores sociais e comportamentais humanos, eficácia de medidas de prevenção e controle, entre outros (OMS, 2010).

De acordo com os dados obtidos neste estudo, observou-se um predomínio da zona urbana sobre a rural, fato que se confirma quando se estudam os dados obtidos nas microrregiões da Paraíba (**Tabela 2**). Destacam-se a capital do estado, João Pessoa, e o município de Campina Grande, o maior centro urbano do interior do estado, como havendo apresentado o maior número de casos notificados.

O fato de a maior quantidade de casos de LV se encontrar no território urbano não é exclusividade da Paraíba: No Estado do Maranhão, as cidades com mais de 100.000 habitantes são as mais envolvidas com os casos de LV (SALES *et al.*, 2017); em Sergipe, 64,1% dos casos de LV no período de 1999 a 2015 foram notificados na zona urbana (SANTOS *et al.*, 2018).

A presença da LV como uma doença também urbana, praticamente acompanha o próprio movimento de urbanização do Brasil: desde meados da década de 1970 a população brasileira tem migrado do campo para cidade em busca de melhores condições de vida. A partir de 1980 surgem casos de LV em grandes

centros, e a doença passa a não mais ser considerada apenas rural (CONTI *et al.*, 2016).

Costa *et al.*, (2008) referem que desde 1981, o Brasil vem passando pelo processo de urbanização da LV, inicialmente na cidade de Teresina, Piauí, e em seguida expandindo-se a várias outras grandes cidades. Ainda hoje a falta de planejamento urbano e a expansão desenfreada dos grandes centros determina o contato do humano com o patógeno, fazendo da LV um acometimento tanto rural como urbano (CONTI, 2016).

Com relação ao perfil epidemiológico das pessoas acometidas pela LV, Sousa *et al.*, (2018) em estudo realizado no município de Sobral, Ceará, observou dados semelhantes aos obtidos neste: houve maior prevalência na população masculina, como também nas faixas etárias de 20 a 39 anos e de 1 a 4 anos de idade, sendo maior a prevalência da doença entre pessoas de menor escolaridade. Este achado também pôde ser encontrado em estudo realizado no Maranhão, no período entre 2009 e 2012, no qual as faixas etárias de maior acometimento foram de 1 a 4 anos e de 20 a 49 anos (SALES *et al.*, 2017).

As crianças estariam mais susceptíveis à infecção pelo *L. Chagasi* tanto pela imaturidade da imunidade humoral e celular e pela desnutrição, condição não rara, principalmente entre as crianças pobres do Nordeste (RODRIGUES *et al.*, 2017). O outro grupo etário mais acometido é o dos homens em idade economicamente ativa: esse grupo é o principal grupo migrante, principalmente em busca de renda, o que favorece o contato e conseqüente infecção pelo patógeno (SANTOS *et al.*, 2019). A prevalência maior de LV no sexo masculino também foi descrita pelo Ministério da Saúde (2014), sendo esse predomínio significativo entre crianças menores de 10 anos de idade (BRASIL, 2014).

Estudos promissores foram desenvolvidos com modelos experimentais e demonstraram que os hormônios sexuais teriam um papel na regulação de fatores associados à resposta imune contra a LV, como citocinas e óxido nítrico (NO). Estes estudos sugerem que a maior suscetibilidade do sexo masculino à LV poderia ser explicada pela atuação da testosterona, que promove certo grau de imunossupressão, assim como a progesterona. Em contraste à progesterona e à testosterona, o 17 $\beta$ -estradiol (E2), hormônio sexual feminino, é considerado mediador pró-inflamatório, mas ainda há controvérsias quanto ao seu papel regulador (SNIDER *et al.*, 2009).

No presente estudo, observou-se um maior percentual de coinfeção HIV-LV no estado da Paraíba do que em outros estados do Nordeste, como o Ceará, mesmo sendo a prevalência geral maior no segundo: 15% versus 5,4%, respectivamente (CAVALCANTE & VALE, 2014).

Chaisson et al., em 1998, observaram que a LV vinha assumindo desde aquela data, caráter de doença oportunista em pacientes HIV soropositivos. Casos de coinfeção LV-HIV têm sido relatados em mais de 35 países. (SANTOS *et al.*, 2019).

Nas Américas, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS), relata que em 2016, que houve um aumento nos casos de coinfeção de LV-HIV, sendo 316 casos notificados no Brasil, 19 no Paraguai, 4 na Colômbia, e um caso na Venezuela (OPAS, 2018). Enquanto a prevalência da infecção por HIV cai globalmente, a prevalência de coinfeção LV-HIV aumenta, especialmente em países tropicais, variando nestes em regiões onde as pessoas tem menores recursos, nos estados menos desenvolvidos (SANTOS *et al.*, 2019).

As recentes mudanças na epidemiologia da LV como o fenômeno da urbanização, do aumento da incidência em indivíduos na faixa etária de 20-49 anos e a interiorização do HIV contribuem, quando presentes, para uma maior exposição dos indivíduos à coinfeção (Sousa-Gomes *et al.*, 2011).

De acordo com Oliveira *et al.*, (2010), pacientes em vigência de coinfeção têm maior risco de evoluir para óbito, devido a atuação sinérgica do vírus HIV com o protozoário *L. chagasi* no comprometimento da imunidade e estado de saúde do paciente.

Com relação ao desfecho da LV, observou-se neste estudo, um maior percentual de curas da doença (58,9%), mas um segundo percentual de casos que evoluíram para óbito (9,2%). Rocha *et al.*, (2018) observaram uma taxa de letalidade de 7,6% no estado de Alagoas no período de 2007 a 2013, enquanto Sousa *et al.*, (2018) observaram uma letalidade média de 6,2% no município de Sobral, Ceará, entre os anos de 2011 e 2015.

De acordo com o MS, a letalidade da LV para o primeiro episódio de infecção é de 10 a 19%, guardando relação com a presença e intensidade de plaquetopenia, presença de complicações como hemorragias e infecções e a positividade para coinfeção com o HIV (BRASIL, 2014; ANDRADE & ROCHA, 1990).

No Brasil, no período entre 2001 e 2008, a letalidade atingiu principalmente indivíduos menores de 1 ano de idade e maiores de 49 anos. O Ministério da saúde observou um incremento na taxa de letalidade de 3,4% em 1994 para 5,7% em 2009 com taxa de letalidade média de 5,8% de 2007 a 2011 (BRASIL, 2011). E em 2012 foram notificados 3038 casos de LV em humanos com uma taxa de letalidade de 7,1% (BRASIL, 2014).

Com relação ao relatado para a população brasileira, a taxa de letalidade observada na Paraíba no período estudado apresenta-se mais elevada. Dentro da região Nordeste, apesar do fato de haver na Paraíba um número de casos notificados menor do que outros estados, a coinfeção com o HIV e letalidade pela doença apresentam-se em percentuais mais elevados.

Uma explicação possível para esses dados é de que uma letalidade aumentada na Paraíba pode ser devida ao percentual aumentado de casos de coinfeção pelo HIV, que foi também observado, ou pela menor eficácia da atenção secundária à saúde no estado, com relação aos demais.

## 9 CONCLUSÃO

A média de casos de LV notificados no período entre 2007 e 2017 no estado da Paraíba foi **menor** do que a observada em outros estados do Norte e Nordeste avaliados;

Através da análise estatística mais aprofundada, houve **aumento dos casos de LV notificados na Paraíba** ano a ano, no período estudado;

Há uma **sazonalidade** com relação à incidência da doença, maior no mês de janeiro, também elevada nos meses de junho, julho e agosto, e menor no mês de dezembro de todos os anos estudados;

A **incidência** de LV no estado da Paraíba foi **menor** do que em outros estados do Norte e Nordeste avaliados, como também menor do que a incidência no Brasil;

A **zona urbana prevaleceu** sobre a zona rural em número de casos notificados, sendo as microrregiões de João Pessoa e Campina Grande aquelas com maior número desses casos;

A presença de **coinfecção com o vírus HIV** foi **maior** no estado da Paraíba do que nos outros estados da federação avaliados;

A **letalidade** da doença foi **maior** no estado da Paraíba do que nos demais estados avaliados, mesmo naqueles com maior número de casos notificados;

O perfil da população acometida pela LV na Paraíba foi caracterizado pelo maior acometimento do **sexo masculino**, faixas etárias **entre 1 a 4 e 20 a 49 anos e menor escolaridade**, de acordo com o que foi visto em outros trabalhos avaliados.

Vale destacar, que a **subnotificação** é uma realidade; sendo assim, necessário se faz maior investimento em estratégias de busca ativa e acolhimento, como as priorizadas pela atenção primária, a fim de viabilizar a notificação da totalidade dos casos de LV, no estado da Paraíba. É também de larga importância o investimento e incentivo à pesquisa científica visando a continuidade e o surgimento de trabalhos, que como este, busquem contribuir para o melhor entendimento de questões de saúde pública.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LV é uma doença difícil de prevenir, diagnosticar e tratar, assim como parece estar associada aos segmentos da população menos favorecidos e com menor conhecimento. Dessa forma, as principais medidas preventivas a serem tomadas referem-se à melhoria das condições de vida e maior conhecimento da população, erradicação do vetor e identificação e tratamento dos animais que atuam como reservatórios do protozoário.

Vale destacar que a **subnotificação** é uma realidade no Brasil, sendo assim necessário um maior investimento em estratégias de busca ativa e acolhimento, como as priorizadas pela atenção primária.

São necessários mais trabalhos sobre o tema, para que se conheça melhor o perfil epidemiológico da LV no Nordeste e no Brasil, visando à tomada de medidas preventivas, diagnósticas e curativas adequadas.

## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, C. E.; ROCHA, H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 162, n. 6. 1990. p. 1354-1359.

AVERSI-FERREIRA, R. A. G. M. F. et al. Geographical and environmental variables of leishmaniasis transmission. In: CLABORN, D. **Leishmaniasis – Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment**. Croácia: InTech, 2014. Cap. 5, p. 105-124.

ARONSON N., et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America (IDSA) and the american society of tropical medicine and hygiene (ASTMH). **Clinical Infectious Disease** advanced access published november, 14, 2016.

BERN C, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. **Clin Infect Dis**. 2006;43(7):917. Epub 2006 Aug 28.

BERNARDO GONTIJO E MARIA DE LOURDES RIBEIRO DE CARVALHO. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 36(1):71-80, jan-fev, 2003.

BRASIL. **Leishmaniose Visceral: Recomendações clínicas para redução da letalidade**. 1ª. ed. Brasil: 2011.

BRASIL. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1ª. ed. Brasil: Ministério da Saúde: 2014.

CAVALCANTE, I.J.M.; VALE, M.R. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. Out-Nov 2014; 17(4): pp 911 – 924.

CHAISSON, R. E. et al. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. **AIDS** 1998; Vol 12 No 1

COLLIN S, et al. Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. **Clin Infect Dis**. 2004;38(5):612. Epub 2004 Feb 12.

CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2014.

CONTI, R. V. et al. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. **Journal Of Vector Borne Diseases** June 2016; pp. 99-104.

COSTA, C. H. N. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Caderno de Saúde Pública** dezembro 2008; 24 (12); p 2959 – 2963.

CUPOLILLO, E; BOITÉ, M. C.; PORROZZI, R. Considerações sobre a taxonomia do gênero *Leishmania*. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2014. Cap. 2, p. 36-48

DEANE, L. M. **Leishmaniose visceral no Brasil: estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará**. Tese Doutorado - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo-SP, Brasil, 1956, 162p

FERREIRA, I. P. S. et al. Cost Of Visceral Leishmaniasis Care In Brazil. **Tropical Medicine and International Health**. volume 22 no 12 pp 1579–1589 december 2017.

GIBSON, M. E. The identification of kala azar and the discovery of *Leishmania*. **Medical History**, n. 27, p. 203-213, Abril 1983.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S. et al. Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura. **Revista Saúde Pública**. 41<sup>a</sup>. Ed. 2007, p. 931-7.

MAURÍCIO, I. L.; MILES, M. A.; STOTHARD, J. R. The strange case of leishmania chagasi. **Parasitology today**, Amsterdã, v. 16, n. 5, p. 188-189, Maio 2000.

Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169475800016379>>. Acesso em: 24 Janeiro 2019.

MILES, M. A. et al. The molecular epidemiology and phylogeography of *Trypanosoma cruzi* and parallel research on *Leishmania*: looking back and to the future.

**Parasitology**, n. 136, p. 1509-1528, Agosto 2009. Disponível em:

<<https://www.cambridge.org/core/journals/parasitology/article/molecular-epidemiology-and-phylogeography-of-trypanosoma-cruzi-and-parallel-research-on-leishmania-looking-back-and-to-the-future/EC2DEA60F31F27585D4B8F012C323646>>. Acesso em: 29 Janeiro 2019.

MIGONE, L. E. Un cas de Kalazar em Assuncion (Paraguay). **Bulletin de la Societé de Pathologie Exotique**. n. 6, p. 118-120, 1913.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**.

Tradução de Andreza Martins. 7 ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

OKUMURA, R. S. A. **Perfil epidemiológico de leishmaniose humana no estado da paraíba (2010 a 2015)**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Centro de Ciências Agrárias. Universidade Federal da Paraíba. Areia: Universidade Federal da Paraíba, 2018.

OLIVEIRA, J. M. et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 43<sup>a</sup>. Ed. Vol. 2. Mar-abr. 2010. p. 188-193.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS/WHO). Control of the leishmaniasis. **WHO Technical Report Series**. n. 949. Geneva: OMS, 2010.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OPAS) (OPAS/OMS). **Organização Panamericana da Saúde: Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas**. Washington: Organização Panamericana da Saúde, 2016.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OPAS) (OPAS/OMS). **Organização Panamericana da Saúde: Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas**. Washington: Organização Panamericana da Saúde, 2018. Disponível em : <http://www.paho.org/leishmaniasis>. Acesso em: 20 de Maio de 2019.

PACHECO, R. S.; CARVALHO-COSTA, F. A. Diversidade genética em parasitos do gênero *Leishmania*: uma abordagem molecular. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2014. Cap. 1, p. 25-35.

PARÁIBA, 2019. Agência executiva de gestão das águas (AESAs). Disponível em: <http://www.aesa.pb.gov.br/aesa-website/meteorologia-chuvas/>. Acesso em: 20 Maio 2019.

POINAR, G.; POINAR, R. Paleoleishmania proterus n. gen., n. sp., (Trypanosomatidae: Kinetoplastida) from Cretaceous Burmese Amber. **Protist**, Amsterdã, v. 155, n. 3, p. 305-310, Setembro 2004. ISSN ISSN 1434-4610. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1434461005701875?via%3Dihub>. Acesso em: 30 Janeiro 2019.

REBELO, J. M. M. et al. Sandflies (Diptera: Psychodidae) of the Amazônia of Maranhão. V. Seasonal occurrence in ancient colonization area and endemic for cutaneous leishmaniasis. **Rev. Bras. Biol.**, São Carlos, v. 61, n. 1, p. 107-115, Feb.2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71082001000100014>. Acesso em 09 de março de 2019.

REIS, L. L. et al. Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climáticos e ambientais no Estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014. **Cadernos de Saúde Pública** 2019; 35(1).

RIVITTI, E. A. **Dermatologia de Sampaio e Rivitti**. 4ª. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2018.

ROCHA, M. A. N., et al. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in State of Alagoas, Northeast, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**. Vol. 78. No. 4. 2018. p. 609-614.

RODRIGO P. P. SOARES AND SALVATORE J. TURCO. *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: psychodidae: phlebotominae): a review. **Anais da academia brasileira de ciências** (2003) 75(3): 301 – 330.

RODRIGUES, A.C.M. et al. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. **Pesquisa Veterinária Brasileira** outubro 2017; 37(10); p 1119 – 1124.

SALES, D. P. et al. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Visceral Canina e Humana no estado do Maranhão, Brasil (2009-2012). **Revista Brasileira de Ciência Veterinária** jul./set. 2017 p. 144-150, v. 24, n. 3.

SANTOS, G. O. et al. Prevalence of HIV and associated factors among visceral leishmaniasis cases in endemic área of Northeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** Feb. 2019, vol 52 e20180257.

SHYAM SUNDAR AND M. RAI. Laboratory Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. **Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology**, Sept. 2002, p. 951–958, Vol 9, No. 5.

SILVA, C. et al. Ultraestrutura de parasitos do gênero Leishmania. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2014. Cap. 3, p. 49-63.

BRASIL, 2019

SINGH OP, HASKER E, SACKS D, BOELAERT M, SUNDAR S. Asymptomatic Leishmania infection: a new challenge for Leishmania control. **Clin Infect Dis**. 2014;58(10):1424. Epub 2014 Feb 27.

SNIDER, H. et al. Sex Hormones and Modulation of Immunity against Leishmaniasis. **Neuroimmunomodulation** feb 2009; 16: p 106 – 113.

SOUSA, N. A. et al. **Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose visceral em Sobral-CE de 2011 a 2015**. Sobral-CE: Sanare. Vol 17. N. 01. 2018. p. 51-57.

SOUSA-GOMES M. L. Et al. Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Epidemiol Serv Saúde**. 20<sup>a</sup>. Ed. Vol. 4. 2011. p.519-26.

STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. **Parasites & Vectors**, v. 82, Fevereiro 2017. Disponível em:

<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-017-2028-5>

RATH, S. et al. Antiamoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Quim. Nova**, Vol. 26, No. 4, 550-555, 2003