



**UNIVERSIDADE DE CUIABÁ**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas Integradas**

**Área de Concentração Biociências**

**CRAUDELI MOREIRA**

**ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA  
E GEORREFERENCIAMENTO DOS CASOS, NO MUNICÍPIO DE TANGARÁ DA  
SERRA-MATO GROSSO**

CUIABÁ, 2015

**CRAUDELI MOREIRA**

**ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA E  
GEORREFERENCIAMENTO DOS CASOS, NO MUNICÍPIO DE TANGARÁ DA  
SERRA-MATO GROSSO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas Integradas da Universidade de Cuiabá – UNIC como requisito parcial, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Odontológicas Integradas, área de Concentração Biociências.

Orientador: Prof. Dr. Artur Aburad de Caralhosa.  
Coorientador: Profa. Dra. Tereza Aparecida Delle Vedove Semenoff

CUIABÁ, 2015

## FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais para Catalogação na Publicação (CIP)  
Bibliotecária Elizabete Luciano / CRB1-2103

M835a Moreira, Craudeli.

Análise da Prevalência da Leishmaniose Tegumentar Americana e Georreferenciamento dos Casos, no Município de Tangará da Serra-Mato Grosso. / Craudeli Moreira. Cuiabá-MT, 2015. 84p.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas Integradas da Universidade de Cuiabá – UNIC, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas – Área de Concentração Biociências.,

Orientador: Prof. Dr. Artur Aburad de Carvalhosa.

1.Revisão de Literatura. 2.Análise da Prevalência da Leishmaniose Tegumentar Americana e Georreferenciamento dos Casos, no Município de Tangará da Serra – Mato Grosso. 3.Materiais e Métodos. 4.Discussão. 5.Resultados.

CDU 616.314

**CRAUDELI MOREIRA**

**ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR  
AMERICANA E GEORREFERENCIAMENTO DOS CASOS, NO MUNICÍPIO  
DE TANGARÁ DA SERRA-MATO GROSSO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas Integradas, da Universidade de Cuiabá – UNIC como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Odontológicas Integradas – Área de Concentração Biociências.

**BANCA  
EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Artur Aburad de Carvalhosa

---

Membro Titular: Alex Semenoff Segundo

---

Membro Titular: Élcio Magdalena  
Giovani

Conceito Final: \_\_\_\_\_

Cuiabá, 23 de Março de 2015.

Dedico este trabalho a Leoni Zuchetto.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por mais esta relevante conquista e a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a efetivação deste trabalho, cujos nomes destaco a seguir;

Ao Professor Dr. Carlo Ralph de Musis;

A Luciana da Silva Estevam, Mestranda em Ciências Ambientais-UNIC; A Samira Amorim Pereira, Mestranda em Ciências Ambientais-UNIC;

Ao Reitor da Universidade de Cuiabá – UNIC, Rui Fava;

Ao Pró Reitor Acadêmico da Universidade de Cuiabá – UNIC, José Cláudio Perecin;

Ao Pró Reitor Administrativo e Diretor de Unidade da Universidade de Cuiabá – UNIC, Fernando Ciriaco Dias Neto;

Ao Diretor de Pós-Graduação Stricto Sensu da Kroton, Prof. Dr. Helio Sugimoto;

À Coordenadora de Pesquisa e Pós-Graduação - Stricto Sensu da Universidade de Cuiabá – UNIC, Lucélia de Oliveira Santos;

Ao Coordenador do Mestrado em Ciências Odontológicas Integradas da Universidade de Cuiabá – UNIC, Prof. Dr. Álvaro Henrique Borges;

Ao Diretor da Faculdade de Odontologia da Universidade de Cuiabá – UNIC, Fábio Luis Miranda Pedro;

Às secretárias do Programa de Mestrado da Universidade de Cuiabá, Josieire Marques Missias e Cátia Balduino Ferreira;

Aos Professores Doutores do Mestrado em Ciências Odontológicas Integradas da Universidade de Cuiabá – UNIC, Alessandra Nogueira Porto, Alex Semenoff Segundo, Alexandre Meireles Borba, Álvaro Henrique Borges, Andreza Maria Fábio Aranha, Artur Aburad de Carvalhosa, Cyntia Rodrigues de Araujo Estrela, Evanice Menezes Marçal Vieira, Fábio Luís Miranda Pedro, Luiz Evaristo Ricci Volpato, Mateus Rodrigues Tonetto, Matheus Coelho Bandéca, Orlando Aguirre Guedes, Suzane A Raslan e Tereza Aparecida D. V. Semenoff;

Aos eternos colegas, Andre Luis Fernandes da Silva, Andreia Santini, Ariane Liamara Brito Sala Braum, Craudeli Moreira, Fenanda Zanol Matos, Fernanda Silva de Assis, Grace Emanuelle Guerreiro Dias Rocatto, Heitor Simões Dutra Corrêa, Joao Milanez Moreira Júnior, Jussara Machado Pereira, Kadyja Assis Veiga, Laura Maria de Amorim Santana, Lorena Frange Caldas, Marcondes Paiva Serra, Maria Francisca Moretti, Marta Eloiza Zanelli, Pâmela Juara Mendes de Oliveira, Paulo Artur Andrade de Albuquerque, Regina Greyce da Silva Pereira Ribeiro, Rejane Cristina da Cruz;

Nascimento, Renata Meira Coelho, Sandra Regina Altoé, Sebastião Dias de Oliveira, Thiago Machado Pereira, Vanessa de Souza, Yolanda Benedita Abadia Martins de Barros.

*“O homem não teria alcançado o possível se, repetidas vezes, não tivesse tentado o impossível.”*

*Max weber*



## RESUMO



## RESUMO

Moreira, C. **Análise da prevalência de leishmaniose tegumentar americana e georreferenciamento dos casos, no município de Tangará da Serra - Mato Grosso**. 2015, 87f. Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas Integradas) Programa de Pós Graduação em Odontologia, Universidade de Cuiabá – UNIC, Cuiabá 2013.

A leishmaniose é considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma das cinco doenças infecto parasitárias endêmicas de maior relevância e configura na atualidade um problema de saúde pública mundial. O objetivo deste estudo é analisar a prevalência da Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Tangará da Serra, com georreferenciamento dos casos. Trata-se de um estudo observacional, transversal, descritivo e retrospectivo, realizado por meio de pesquisa documental, utilizando notificações do serviço de vigilância epidemiológica do município de Tangará da Serra/MT, com técnicas de georreferenciamento, no período de 2007 e 2013. A faixa etária prevalente foi de 21 a 30 anos com 86 casos (21,99%); o sexo predominante foi o masculino com 352 casos (90,02%). A forma clínica mais prevalente foi a Cutânea com 317 casos (81,07%), casos novos foram 369 (94,37%), 21(5,37%) casos de recidivas, cura com 383(97,95%), 4 abandonos (1,02%), 3 transferências (0,76%), 1 óbito por outras causas (0,25%). O exame mais utilizado no diagnóstico foi o parasitológico com 294 (75,19%), a predominância dos casos foi de região urbana com 276 (70,58%). A análise espacial mostrou predomínio de casos em locais, cuja vegetação predominante era pastagem e outros usos. Este estudo mostrou grande ocorrência de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana em regiões de pastagens e outros usos, sugerindo modificação na epidemiologia da doença no município estudado. Propõe inclusão do local provável da infecção na ficha de notificação, ações conjuntas entre a vigilância ambiental e medicina veterinária no controle da doença, pesquisa de captura de vetores da Leishmaniose Tegumentar Americana e seguimento de 2 anos do paciente após cura.

**Palavras-chave:** Doença. Doença Parasitária. Leishmaniose.

UNIVERSIDADE DE CUIABÁ



**ABSTRACT**

## ABSTRACT

Moreira, C. **Analysis of the cutaneous *leishmaniasis* prevalence and georeferencing of cases in Tangara da Serra city - Mato Grosso**. 2015. 87s. Dissertation (Master of Dental Integrated Sciences) Graduate Program in Dentistry, University of Cuiabá - UNIC, Cuiabá 2013.

The World Health Organization considers Leishmaniasis as one of five endemic infectious and parasitic diseases of greatest importance and configures today a problem of global public health. The objective of this study was to analyze the prevalence of American cutaneous leishmaniasis in the city of Tangará da Serra, with georeferencing of cases. This was an retrospective observational, cross-sectional, descriptive and conducted through desk research, using notifications surveillance service Tangará da Serra municipality / MT, with georeferencing techniques, from 2007 to 2013. The most prevalent age group was 21-30 years, with 86 cases (21.99%); the predominant sex was male with 352 cases (90.02%). The most prevalent clinical form was the Skin with 317 cases (81.07%), new cases were 369 (94.37%), 21 (5.37%) cases of recurrence, healing with 383 (97.95%), 4 dropouts (1.02%), 3 transfers (0.76%), 1 death from other causes (0.25%). The test most commonly used in the diagnosis was the parasitological with 294 (75.19%); the predominance of cases was urban area with 276 (70.58%). The spatial analysis showed a high concentration of cases in areas where the predominant vegetation are pastures and other uses. This study showed high incidence of ACL cases in areas of pastures and other uses, suggest a change in the epidemiology of the disease in the city studied. Proposes inclusion of the likely site of infection in the notification form, joint actions between environmental surveillance and veterinary medicine in disease control, vectors capture Search ACL and follow-up of 2 years of the patient after healing.

**Key words:** Disease. Parasitic disease. Leishmaniasis.



## **LISTA DE TABELAS**

## LISTA DE TABELAS

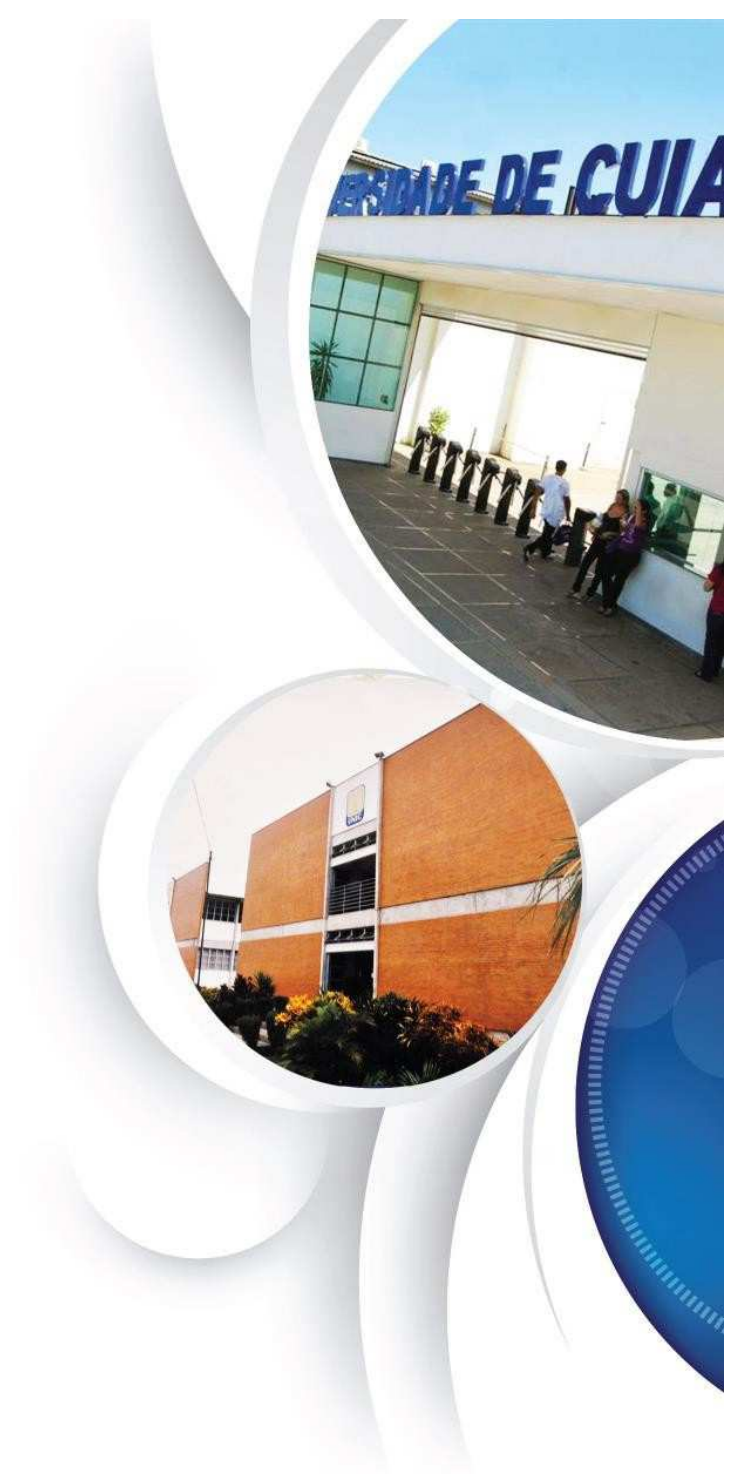
- Tabela 1** – Apresentação dos casos acometidos por LTA de acordo com o sexo e a faixa etária 65
- Tabela 2** – Mostra a relação das profissões acometidas por Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Tangará da Serra, no período de 2007 a 2013. 66
- Tabela 3** – Demonstra a frequência dos dados em relação as formas clínicas, aos critérios de confirmação, evolução e procedência dos casos da LTA (N da amostra=391). 67



## **LISTA DE FIGURAS**

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 –</b>	Figura demonstrativa da forma flagelada da Leishmaniose Tegumentar Americana.	28
<b>Figura 2 –</b>	Figura demonstrativa da forma aflagelada da Leishmaniose Tegumentar Americana.	28
<b>Figura 3 –</b>	Figura demonstrativa de Lesão cutânea localizada, ulcerada franca com bordas elevadas infiltradas com hiperemia ao seu redor.	33
<b>Figura 4 –</b>	Figura demonstrativa de Lesão úlcero-crostosa no lábio inferior, com infiltração local.	35
<b>Figura 5 –</b>	Figura demonstrativa da forma cutânea disseminada da Leishmaniose Tegumentar Americana.	36
<b>Figura 6 –</b>	Mostra a frequência e concentração da ocorrência dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana e local de origem.	68
<b>Figura 7 –</b>	Localização dos pontos em relação às estradas.	69
<b>Figura 8 –</b>	Frequência e distância dos pontos em relação a área urbana	69
<b>Figura 9 –</b>	Mostra a frequência de ocorrência dos casos em relação aos rios	70
<b>Figura 10 –</b>	Mostra os tipos de vegetação do município, os pontos de localização dos casos e áreas indígenas	70

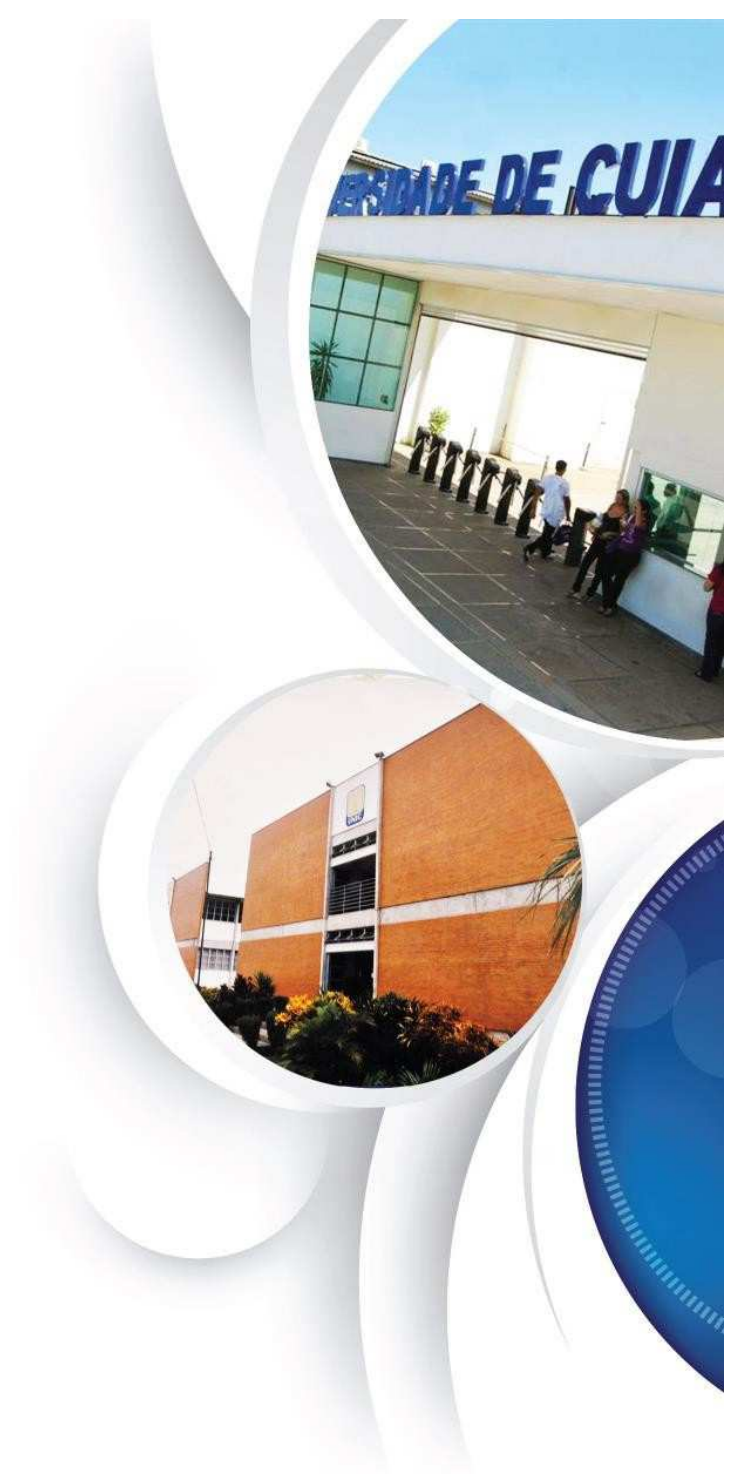


## **LISTA DE ABREVIATURAS**



(L) -	<i>Leishmania</i> - Subgênero <i>Leishmania</i>
(V) -	<i>Viannia</i> - Subgênero <i>Leishmania</i>
μ -	Micrômetro (Unidade de Medida)
ATP -	Adenosina Trifosfato
CNS -	Conselho Nacional de Saúde
CO <sub>2</sub> -	Dióxido de Carbono
CD4-	Grupamento de Diferenciação (do inglês, <i>cluster of differentiation</i> )
DNA -	Ácido Desoxirribonucleico
ELISA -	Ensaio Imuno Enzimático
G6PhD -	Glucose-6-Fosfato-Desidrogenase
GP63 -	Glicoproteína 63
GTP -	Guanosina Trifosfato
H -	Horas (Unidade de Medida de Tempo)
HIV -	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE -	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDRM -	Intradermorreação de Monte Negro
IFN-γ -	Interferon Gama
kDNA -	Cinetoplástico, rede de DNA, Contém Cópias do Genoma Mitocondrial, só é Encontrado em Protozoários da Classe Kinetoplastida
Kg -	Quilograma (unidade de Medida de Massa)
Km <sup>2</sup> -	Quilômetro Quadrado
L.-	Leishmaniose
LC -	Leishmaniose Cutânea
LCD -	Leishmaniose Cutânea Difusa
LM -	Leishmaniose Mucosa
LPG -	Lipofosfoglicose
LS -	Latitude Sul
LTA -	Leishmaniose Tegumentar Americana
Mg -	Miligrama (Unidade de Medida de Massa)
ML -	Mililitros (Unidade de Medida de Líquido)
MT -	Mato Grosso
NNN -	Neal, Novy e Nicolle (Ágar Sangue Modificado)
NK-	Células Citotóxicas Naturais (Natural killer)
OMS -	Organização Mundial da Saúde
PCR -	Reação em Cadeia de Polimerase

PCR-RLP - Reação em Cadeia da Polimerase-restrição Comprimentos Polimorfismo  
RNA - Ácido Ribonucleico  
Sb+5 - Abreviatura em Latim do Nome Stibium (Antimonial Pentavalente)  
SEPLAN - Secretaria Estadual de Planejamento  
SESAI - Secretaria Especial de Saúde Indígena  
SIG - Sistema de Informação Geográfica  
SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação  
SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde  
Th1- Linfócitos Ativadores da Resposta Imune Celular  
Th2- Linfócitos Ativadores da Resposta Humoral  
UNIC - Universidade de Cuiabá  
VDRL - Venereal Disease Research Laboratory (Laboratório de Pesquisa em Doenças Venéreas)



# SUMÁRIO

## SUMÁRIO

<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	22
1.1 HISTÓRICO .....	22
1.2 SINONÍMIA.....	23
1.3 LEISHMANIOSE-DOENÇA ZONÓTICA.....	23
1.4 GEOGRAFIA DO ESTADO DE MATO GROSSO E DO MUNICÍPIO DE TANGARÁ DA SERRA.....	25
1.5 MORFOLOGIA E BIOLOGIA DO PARASITA DA LEISHMANIOSE .....	26
1.6 PATOGÊNESE .....	29
1.7 HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS .....	32
1.8 CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA .....	32
1.8.1 Forma Cutânea .....	33
1.8.2 Forma Mucosa ou Mucocutânea .....	34
1.8.3 Forma Cutânea Difusa .....	35
1.9 MÉTODO DE DIAGNÓSTICO.....	36
1.9.1. Exames parasitológicos.....	37
1.9.2. Exames Imunológicos .....	38
1.9.3. Exames Moleculares: reação em cadeia de polimerase (PCR) .....	38
1.10 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	40
1.10.1 Diagnóstico Diferencial da Forma Cutânea .....	40
1.10.2 Diagnóstico Diferencial da Forma Mucosa .....	40
1.11 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE .....	40
1.11.1 Antimoniato de Meglumina .....	41
1.11.2 Mecanismo de Ação .....	41
1.11.3 Farmacocinética e Farmacodinâmica.....	42
1.11.4 Esquemas Alternativos .....	43
1.11.5 Critério de Cura para LTA .....	43
1.11.6 Acompanhamento Regular da Forma Mucosa .....	44
1.11.7 Recidiva.....	44
1.11.8 Abandono .....	44
1.12 EPIDEMIOLOGIA .....	45
1.13 GEORREFERENCIAMENTO .....	48
<b>REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	53

<b>2</b>	<b>CAPÍTULO 1 - ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA E GEORREFERENCIAMENTO DOS CASOS, NO MUNICÍPIO DE TANGARÁ DA SERRA-MATO GROSSO</b>	<b>56</b>
2.1	INTRODUÇÃO	58
2.2	OBJETIVOS	60
2.2.1	Objetivo Geral	60
2.2.2	Objetivos Específicos	60
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>62</b>
3.1	Aspectos Éticos	62
3.2	Desenho do Estudo	62
3.3	População	62
3.4	Análise dos Dados	62
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>65</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>81</b>
	<b>REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO 1</b>	<b>83</b>



# 1 REVISÃO DE LITERATURA

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 HISTÓRICO

A primeira descrição do parasito foi feita por William Leishman em 1903, na Índia, ao realizar uma autópsia em um cadáver de um soldado internado no Hospital de Netley em abril de 1900, proveniente da estação de Dum-Dum com disenteria e hepatoesplenomegalia. Três anos depois, em 1903, Charles Donovan confirmou a descrição de Leishman após examinar o baço de cadáveres com informação de mortes por malária crônica e, em 1904, isolou o parasito em cultivo, descrevendo as formas flageladas da *Leishmania Donovanii*. Em 1908, Charles Nicolle demonstrou o papel do cão como hospedeiro intermediário da *L. Donovanii*. Alguns anos após, em 1924, Robert Knowles, L. Napier e R. Smith identificaram as herpetomonas no intestino do *Phlebotomus argentipis*, contudo, somente em 1942 a transmissão da *L. Donovanii* foi definitivamente apontada como causa a picada do mosquito *P. Argentipis*, completando o ciclo desta zoonose<sup>1</sup>

A doença tornou-se conhecida, no Novo Mundo, no início do século XX, logo após a identificação do gênero *Leishmania*. As primeiras observações levaram os pesquisadores a denominá-la “leishmaniose americana das florestas”, uma vez que sua transmissão se relacionava com o ambiente silvestre<sup>1</sup>.

A incriminação dos animais silvestres como reservatórios da Leishmaniose Tegumentar nas Américas só foi comprovada em 1957 por um grupo de pesquisadores quando se demonstrou pela primeira vez a infecção em roedores silvestres, no Panamá. Passado três anos, foram encontrados animais silvestres novamente parasitados em áreas de florestas no estado de São Paulo por Oswaldo Paulo Forattini. Seguiram várias descobertas subsequentes que contribuíram para a definição do aspecto epidemiológico da zoonose, atualmente representado por um complexo de espécies de *Leishmania*, animais reservatórios e insetos transmissores, compondo diferentes ciclos de transmissão<sup>1,2</sup>.

## 1.2 SINONÍMIA

A Leishmaniose é uma doença que, apesar de ter sua primeira descrição no início do século XX, existem relatos da presença desta moléstia há milhares de anos e, devido à falta de conhecimentos específicos sobre a mesma, surgiram nomes que eram utilizados em diferentes localidades no mundo, como uma forma de caracterização vulgar, não científica, da *Leishmania Cutânea*. Em todo o Oriente Médio, oeste da Índia e norte da África, a *L. Tropica*, que causava pequena ulceração na pele, que em geral ocorria cura espontânea, era denominada “botão do oriente”. Essa forma da *Leishmania* também estava presente e de forma altamente endêmica na Algéria, Tunísia, Marrocos e Egito. Havia registros também em Creta, Sicília e no Sul da Itália. A lesão primária, com frequência, localizava-se de forma única na face e tal situação tornou-se um ditado persa comum que dizia que as filhas do Islã deviam ser olhadas de apenas um lado. A mesma doença era caracterizada por diferentes nomes, de acordo com a localização geográfica, sendo “Botão de Alep” na Síria, “Botão de Biskra” na Algéria, “úlcera de Bagdá” e “úlcera de Ashkabad” na Índia. Nas Américas, já houve descrições de vários tipos de ulcerações cutâneas acometidas por *Leishmanias* que, como no Velho Mundo, eram vulgarmente descritas de forma regional por: uta, espúndia, pian bois, úlcera de Bauru. A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), de forma geral, tem por característica surgimento de lesões de pele únicas ou múltiplas, frequentemente em áreas expostas do corpo. Essa forma é causada por diversas espécies de *Leishmania*, sendo que também as espécies de transmissores flebotomíneos são de grandes variedades. Algumas LTA são bastante agressivas, como o caso da Espúndia ou Úlcera de Bauru, que tem como agente causal a *L. braziliensis*<sup>1,3</sup>.

## 1.3 LEISHMANIOSE-DOENÇA ZOONÓTICA

As leishmanioses, na atualidade, representam um relevante problema de saúde pública mundial<sup>4</sup>. Representam um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica, com estimativas de aproximadamente 2 milhões de casos novos das diferentes formas clínicas da



doença anualmente. O cenário mundial é preocupante, pois a doença tem distribuição mundial, com maior incidência

De acordo com dados da PAHO<sup>6</sup>, as Leishmanioses nas Américas são consideradas doenças zoonóticas causadas por diversas espécies de *Leishmania* e protozoários, cuja transmissão aos seres humanos e animais se dá por meio de insetos da família *Psychodidae*. Nos seres humanos, hospedeiro acidental da doença, desenvolve um conjunto de síndromes clínicas que podem envolver a pele, membranas mucosas e vísceras. O parasita é um protozoário pertencente à família *Trypanosomatidae*. A divisão do gênero *Leishmania* é composta por dois subgêneros, *Leishmania* e *Viannia*, compreendendo 22 espécies patogênicas para o homem, destas,

15 foram identificadas nas Américas. Os vetores de parasitas *Leishmania* são Díptera hematófagos (família *Psychodidae*, subfamília *Phlebotominae*, gênero *Lutzomyia*), vulgarmente conhecidos como moscas da areia. Nas Américas, o gênero *Lutzomyia* é o mais importante, com registro de mais de 400 espécies identificadas. Entretanto, pouco mais de 50 espécies são consideradas envolvidas na transmissão da Leishmaniose na região.

É caracterizada como uma infecção zoonótica de animais silvestres e, menos frequente, domésticos, incluindo marsupiais, carnívoros e primatas (o homem apresenta-se como hospedeiro acidental). A transmissão é feita por inoculação das formas promastigotas na pele do hospedeiro vertebrado pela fêmea dos mosquitos flebotomíneos, pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomíneos*. É uma doença infecciosa de evolução crônica que pode apresentar-se como forma clínica visceral, cutânea, mucocutânea, mucosa e raramente difusa. O homem contrai a infecção ao entrar em contato com áreas florestais onde habitam as enzootias nas suas diferentes espécies de *Leishmania*<sup>7</sup>.

A literatura relata ao menos 14 espécies de parasitas causadoras da leishmaniose tegumentar no homem, enquanto que várias outras só foram encontradas em animais. No Novo Mundo, mais de 40 espécies de mamíferos foram encontradas parasitadas *in natura*; predominam pequenos roedores, marsupiais e desdentados, além de representantes dos primatas e carnívoros. Já os flebotomíneos, cerca de 500 espécies estão presentes em regiões Neotropicais, uma grande parte sem importância na transmissão da leishmaniose.

Acredita-se que ao menos 35 espécies estão incluídas como possíveis transmissores<sup>1</sup>.

A Leishmaniose Cutânea é causada mais comumente pelas espécies *Leishmania mexicana*, *Leishmania (Viannia) braziliensis* ou *L. panamensis* nas Américas e a *L. major* ou *L. trópica* em todos os outros países. A *L. major* e a *L. trópica* tendem a ser menos graves, com evolução de cura mais rápida<sup>8</sup>.

A Leishmaniose Mucosa é definida como uma forma clínica de Leishmaniose Tegumentar associada com a *L. braziliensis*, *L. panamensis* e, com menor frequência, com a *L. amazonensis*. Estudos epidemiológicos e clínicos têm demonstrado grande variação na frequência da doença. Apesar da mucosa nasal ser predileta da forma mucosa da doença, outras localidades como os lábios, boca, faringe e laringe podem ser acometidas, inclusive com morbidade elevada<sup>9</sup>.

A forma cutaneomucosa é caracterizada por lesões de mucosas de aspecto agressivo que acometem as regiões nasofaríngeas, resultante da extensão direta ou de metástase hematogênica de lesão cutânea primária e seu principal agente etiológico a *L. (Viannia) braziliensis*<sup>10</sup>.

A forma Cutânea Difusa, que no Brasil é causada pela *L. (Leishmania) amazonensis*, tem por característica lesões nodulares não-ulceradas, precedidas por ulcera única, que evolui com disseminação linfática do parasita. Essa forma está associada a estados de imunossupressão<sup>10</sup>.

#### 1.4 GEOGRAFIA DO ESTADO DE MATO GROSSO E DO MUNICÍPIO DE TANGARÁ DA SERRA

O estado de Mato Grosso tem seu histórico processo de atração migratória ligado à sua estrutura socioeconômica firmada no processo de colonização, a exploração de recursos naturais, políticas de ocupação e desenvolvimento regional no Estado<sup>11</sup>. Tal consequência da “acelerada colonização” fez surgir diversos novos municípios, que na atualidade ainda sofrem com escassa infraestrutura e serviços<sup>12</sup>. Em decorrência ao processo de expansão e de desenvolvimento, podemos citar a disseminação das doenças, também da LTA, que se propagam para novas fronteiras, provavelmente em decorrência do desmatamento de áreas situadas entre as cidades em função de projetos desenvolvimentistas<sup>13</sup>.

A visibilidade de Mato Grosso no cenário econômico nacional e internacional nas últimas décadas é de destaque, o que tem trazido significativas transformações para o estado<sup>11</sup>.

A economia de Mato Grosso baseia-se no agronegócio, com 108.369 estabelecimentos agropecuários, que somam um total de 37.807.933 hectares, de acordo com Censo Agropecuário do IBGE de 2006. A vegetação predominante é o cerrado e parte da planície do pantanal mato-grossense. Conta também com 141 municípios distribuídos em uma área territorial de 903.366,192 km<sup>2</sup>, com uma população de 3.035.122 pessoas, conforme censo de 2010<sup>14</sup>. O estado contempla três bacias hidrográficas: a Bacia do Rio Amazonas, a Bacia do Rio Tocantins e a Bacia do Rio Paraná<sup>11</sup>.

Mato Grosso está localizado entre as latitudes de 8 a 18° LS, dentro da faixa intertropical da porção central do Continente Sul-Americano. O comprimento do dia, através da insolação, assinala pequenas variações entre os solstícios de inverno e verão. Os climas predominantes são os Equatoriais e Tropicais Quentes com mínima variação térmica sazonal e anual. Em termos médios, amplitude diária varia de 10 à 14°C, enquanto que a amplitude térmica anual tem variação entre 1,5° e 4,0°C<sup>15</sup>.

O município de Tangará da Serra, localizado a uma latitude 14°37'08" Sul e uma longitude 57°29'09" Oeste, apresenta clima tropical chuvoso quente e úmido, divididos em dois períodos bem definidos: chuvas entre setembro e abril e estiagem entre maio e agosto. A temperatura média varia entre 16 e 36 graus Celsius. Contempla uma área de 11.565,976 km<sup>2</sup>, população de 90.252 habitantes, conforme estimativa do IBGE em 2013. Quanto ao seu Bioma, possui o cerrado e Amazônia<sup>16</sup>.

## 1.5 MORFOLOGIA E BIOLOGIA DO PARASITA DA LEISHMANIOSE

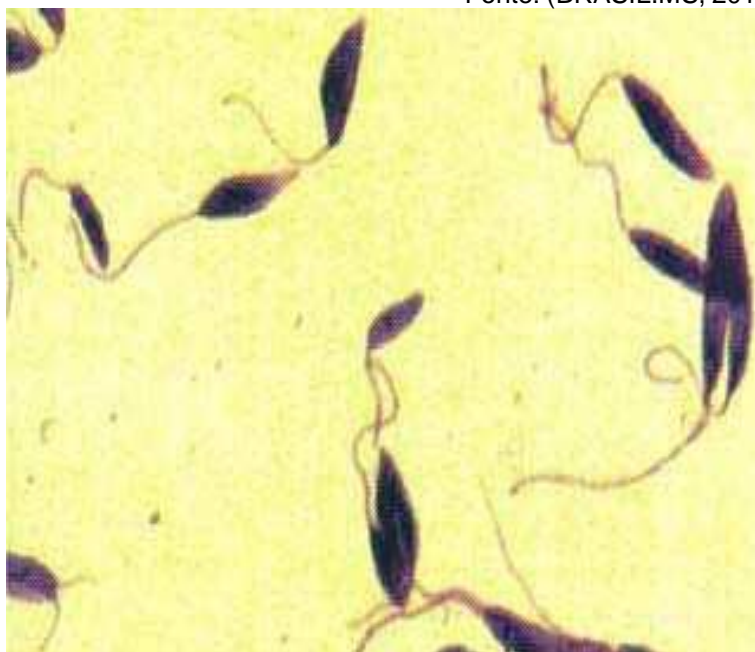
Atualmente, são conhecidas nas Américas em torno de 11 espécies dermatópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e 8 espécies descritas, exclusivamente em animais. Entretanto, já foram identificadas 7 espécies no Brasil, 6 delas do subgênero *Viannia* e 1 do subgênero *Leishmania*<sup>7</sup>.

As leishmanioses são parasitas intracelulares obrigatórios que se reproduzem dentro do sistema fagocítico mononuclear dos mamíferos suscetíveis. O dimorfismo é a marca desse gênero, contudo, na atualidade, admite-se a possibilidade de três estágios distintos do parasito. As formas amastigotas, em geral arredondadas, medem de 3 a 6  $\mu$  de diâmetro e não possui o flagelo exteriorizado. Nas colorações de Romanovsky, o citoplasma aparece em azul, o núcleo é relativamente grande, excêntrico, e tem coloração em vermelho. A estrutura mitocondrial é típica e contém uma quantidade substancial de DNA extracelular, que se apresenta organizado em mini ou máxicírculos justanucleares. A multiplicação é exclusivamente dentro dos vacúolos de macrófagos por divisão simples<sup>1</sup>.

No trato digestivo dos flebotomíneos, vetores da doença, as leishmanioses se desenvolvem por meio de vários estágios até atingirem uma forma flagelada denominada promastigota metacíclico, que migra para a probócida do inseto, sendo inoculada nos mamíferos por meio da regurgitação no repasto sanguíneo desses insetos. Já as promastigotas possuem uma forma losangular adelgada de 10 a 15  $\mu$  com um longo flagelo na extremidade, que emerge da base medindo de 15 a 28  $\mu$  de comprimento, com grande mobilidade, facilitando o impulso do parasito para a frente. A ocorrência da interação das promastigotas com os macrófagos no início da infecção tem sido objeto de amplo estudo e quantidades relevantes de receptores e substâncias interativas têm sido identificados<sup>1</sup>.

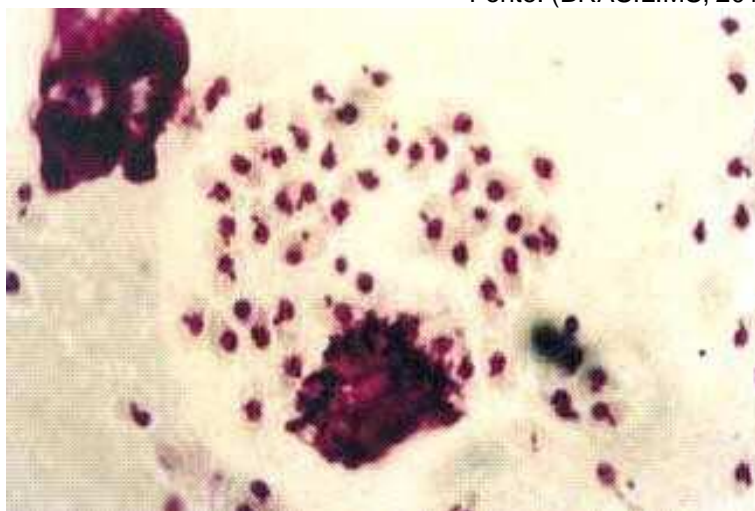
Duas moléculas importantes foram identificadas na superfície do parasito como essenciais para o acoplamento do parasito com o macrófago. São elas: uma protease neutra à glicoproteína 63 (gp63) e uma lipofosfoglicose (LPG). A *Leishmania donovani* somente ativa o complemento em presença de anticorpos. Conclui-se que ao aderir à membrana do macrófago, o parasito é fagocitado, perde o flagelo dentro dos vacúolos parasitóforos, fundi-se aos lisossomas e inicia-se sua replicação<sup>1</sup>.

Fonte: (BRASIL.MS, 2010)



**Figura 01** – *Leishmania* – Forma flagelada ou promastigota.

Fonte: (BRASIL.MS, 2010).



**Figura 02** – *Leishmania* – Forma aflagelada ou amastigota.

## 1.6 PATOGÊNISE

A Leishmaniose constitui um problema de saúde pública de elevada gravidade no Brasil e no mundo, sendo a segunda doença mais importante dentre as causadas por protozoários com relevância médica, superada apenas pela malária<sup>17</sup>.

O ciclo da infecção envolve dois estágios. A fase amastigota ocorre na forma de parasitas presentes em hospedeiros, que podem ser humanos, cães e roedores. Ao invadirem os macrófagos e outras células do reticuloendotelial, os parasitas multiplicam-se e provocam a ruptura da membrana celular, liberando-se na corrente sanguínea. Quando o inseto fêmea (flebotomíneo) alimenta-se do sangue de animais infectados, os parasitas presentes em seu organismo se desenvolvem e passam à fase promastigota. O ciclo se completa quando o inseto inocula outro hospedeiro, desenvolvendo a doença. A leishmaniose pode acometer a pele, vísceras ou áreas muco-cutâneas, variando conforme áreas geográficas e diferentes espécies de *Leishmania* e também da resposta do hospedeiro<sup>18</sup>.

A fisiopatologia da LTA tem como ponto principal o mecanismo da relação parasito-hospedeiro, que estimula a resposta imune específica. As formas promastigotas passam por um processo no intestino dos insetos vetores denominado metaciclo genese, situação em que essas formas deixam de se reproduzir e tornam-se infectantes (promastigotas metacíclicas). As formas não infectantes (procíclicas) aderem-se à parede do tubo digestivo do inseto vetor. Durante o processo da metaciclo genese, as promastigotas sofrem modificações bioquímicas na sua superfície, perdendo a capacidade de adesão ao epitélio do intestino médio do flebotomíneo. As promastigotas metacíclicas migram-se para a faringe e cavidade bucal do inseto de onde são transmitidas ao hospedeiro vertebrado no momento da picada do mosquito. Após a inoculação, as promastigotas necessitam sobreviver aos mecanismos inatos de defesa do hospedeiro. As mudanças bioquímicas ocorridas durante a metaciclo genese dão às promastigotas resistência aumentada à lise pelo complemento<sup>19</sup>.

Ocorre que no momento em que as promastigotas são introduzidas na pele, neste local encontram-se células do sistema imune (linfócitos T e B, macrófagos residentes, células de Langerhans, mastócitos), as quais formam um

compartimento bastante específico denominado sistema imune da pele. O parasito se adere à superfície dos macrófagos e células de Langerhans, utilizando um mecanismo ainda não totalmente conhecido, passando para o meio intracelular mediante um processo de fagocitose mediada por receptores, em que se transforma na forma amastigota, formas encontradas nos mamíferos parasitados<sup>19</sup>.

A localização da forma amastigota do parasito no interior dos macrófagos determina que o controle da infecção seja dependente da resposta imune mediada por células. A célula efetora principal na eliminação das amastigotas é o próprio macrófago, após sua ativação por linfócitos T auxiliares (helper). A comunicação das células do sistema imune ocorre por meio da secreção de mediadores solúveis denominados citocinas. As citocinas produzidas por linfócitos são denominadas linfocinas. Os linfócitos T ativam os macrófagos, tornando-os com capacidade para destruir as amastigotas por meio da secreção de linfocina denominada Interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). Sabe-se que os mecanismos de eliminação das formas amastigotas pelos macrófagos ativados envolvem a síntese de intermediários tóxicos de oxigênio e nitrogênio, como o óxido nítrico. Curiosamente, na fisiopatogenia das leishmanioses, os macrófagos são ao mesmo tempo células hospedeiras apresentadoras de antígeno para o sistema imune e efetoras para a destruição do parasito<sup>19</sup>.

As principais manifestações clínicas da Leishmaniose Tegumentar Americana podem ser definidas em Lesões Cutâneas e Mucosas. A primeira, com maior frequência, apresenta-se como uma lesão ulcerada única, com bordas elevadas, em moldura, em geral indolor. O fundo da lesão é granuloso, com ou sem exsudação. Na forma difusa, menos frequente, apresentam-se lesões papulosas ou nodulares, deformante e de elevada gravidade, distribuindo-se amplamente na superfície corporal semelhante à hanseníase Virchoviana. A forma difusa, comumente, tem má evolução, pois não responde bem à terapêutica. Já as Lesões Mucosas da LTA, na maioria das vezes, são secundárias às lesões cutâneas. As localidades do corpo mais acometidas são as cavidades nasais, seguidas da faringe, laringe e cavidade oral. O acometimento nasal, frequentemente, geram queixas de obstrução nasal, epistaxe, rinorreia e crostas; na faringe, odinofagia; na laringe, rouquidão, tosse e na cavidade oral, ferida na boca<sup>7</sup>.

Não bastasse a morbidade própria da Leishmaniose Tegumentar Americana, na atualidade a co-infecção por LTA em indivíduos portadores de HIV tem sido motivo de discussões clínicas relevantes, no Brasil e em diversos países. Um estudo de caso- controle realizado na Guiana francesa mostrou que os 10 pacientes co-infectados tiveram contagem de CD4 + acima de 200 células/mm<sup>3</sup> e diagnóstico confirmado de *L. (V.) Guyanensis* e que os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram menor taxa de cura e maior taxa de recorrência, quando comparados com pacientes não infectados pelo HIV<sup>20</sup>.

Observa-se que a infecção por *Leishmania*, por ser um parasita intracelular, dificulta a resposta do hospedeiro e ainda apresenta outros mecanismos de escape imunológico que podem favorecer sua persistência e multiplicação no organismo do hospedeiro, tais como: 1) inibição da estimulação de linfócitos Th1, produtores de citocinas como interleucina 2 e interferon gama, os quais são responsáveis pela defesa celular; 2) diminuição da atividade de células citotóxicas naturais (NK); 3) redução da expressão de antígenos do complexo de histocompatibilidade principal classe II que dificulta o seu reconhecimento pelas células do sistema imunológico; 4) inibição da expressão da enzima óxido nítrico sintetase, favorecendo a sobrevivência intracelular do parasito. De forma objetiva, na infecção por HIV, pode-se observar no sistema imunológico uma progressiva desregulação, com desvio da resposta celular tipo Th1 para a humoral tipo Th2, sendo favorável à replicação e disseminação de organismos intracelulares como o da *Leishmania*<sup>21</sup>.

A cura da Leishmaniose não é estéril. A literatura relata caso em que foi possível isolar parasitos viáveis de cicatrizes de LTA em indivíduos curados há vários anos, fatos comprovados em estudos experimentais usando modelo animal. Tal fato poderia ser um pano de fundo para explicar o aparecimento de recidivas tardias como também o surgimento da doença em indivíduos imunocomprometidos, como, por exemplo, pessoas com Aids. A perda ou fraca eficiência do sistema imune do indivíduo poderia comprometer o equilíbrio entre parasito e hospedeiro, possibilitando a multiplicação do protozoário e produzindo as lesões. A manutenção da resposta imune celular específica por longo período após a cura se deve, provavelmente, em decorrência da permanência desses parasitos latentes no organismo do hospedeiro<sup>19</sup>.



É importante considerar a questão da LTA como um todo, composto do parasito, das condições peculiares de cada pessoa e do estado de seu sistema imune. A resultante de tal associação é que poderá determinar a evolução da referida doença. Em casos de pacientes com dificuldade terapêutica, devem ser investigadas questões referentes ao seu estado imunológico, pois, na atualidade, existem estudos que destacam o comprometimento imunológico como fator importante para a cura ou o agravamento da doença nos indivíduos infectados<sup>19</sup>.

### 1.7 HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS

A interação reservatório-parasito é considerada um sistema complexo, na medida em que é multifatorial, imprevisível e dinâmico, possibilitando a formação de uma unidade biológica que poderá estar em constante modificação em função das alterações do meio ambiente. São considerados reservatórios da LTA, as espécies de animais que garantam a circulação de *Leishmanias* na natureza dentro de um período de tempo e espaço. As infecções por *Leishmanias* que causam a LTA podem ser encontradas descritas na literatura em diversas espécies de animais silvestres, sinantrópicos e domésticos (canídeos, felídeos e equídeos), este último ainda não tem sido conclusivo seu papel na manutenção do parasito no meio ambiente. Há registros de algumas espécies de roedores, marsupiais, edentados e canídeos silvestres como hospedeiros e possíveis reservatórios naturais da LTA<sup>7,19</sup>.

Animais domésticos são encontrados frequentemente infectados por LTA, contudo ainda não há estudos que comprovam o papel desses animais como sendo reservatórios das espécies de *Leishmanias*, sendo apenas considerados hospedeiros acidentais da doença. A infecção da LTA nesses animais apresenta-se como uma doença crônica com manifestações semelhantes em humanos<sup>1,19</sup>.

### 1.8 CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma zoonose que tem como características manifestações polimórficas de pele e mucosas de humanos e animais reservatórios da doença. A doença é transmitida por diversas espécies de protozoários do gênero *leishmania*, sendo mais comuns no Brasil *leishmania*

(*viannia*) *guyanensis*, *L. (v) braziliensis*, e *L. (l) amazonensis*. Os vetores da doença são insetos hematófagos da subfamília *plebotominae*, sendo o *lutzomya* o gênero mais comum<sup>10</sup>.

### 1.8.1 Forma Cutânea

A forma cutânea apresenta um período de incubação variável, que pode ser de uma semana a um mês. O estado imunológico pode ser determinante para o desenvolvimento da doença, possibilitando diversas formas de manifestação clínica como lesões cutâneas autolimitadas ou até mesmo formas mucocutâneas desfigurantes. A lesão típica da forma cutânea localizada é indolor, o bordo é elevado com fundo granuloso, que pode ser única ou múltipla. Na forma disseminada, as úlceras são múltiplas e pequenas, causadas pela disseminação hematogênica ou por via linfática, o que sugere imunossupressão. As espécies responsáveis por essas formas clínicas são, na sua maioria, a *L. (V) braziliensis*, *L. (V) guyanensis*, *L. (V) lainsoni* e a *L. (L) amazonensis*<sup>10</sup>.

Fonte: (<http://www.jornaldiariodonorte.com.br/>).



**Figura 03** – Lesão cutânea localizada, com bordas elevadas, infiltradas e com hiperemia ao seu redor – Estágio inicial da ulceração.

### 1.8.2 Forma Mucosa ou Mucocutânea

Estima-se que em torno de 3 a 5% dos casos de LC possam desenvolver lesão de mucosa. A expressão clínica dessa forma é caracterizada por lesões destrutivas localizadas nas mucosas das vias aéreas superiores. A forma clássica de LM é secundária à lesão cutânea. Estudos têm inferido a possibilidade de que a lesão de mucosa metastática ocorra por disseminação hematogênica ou linfática, que em geral surge após a cura clínica da LC, com início insidioso e pouca sintomatologia. A maioria dos casos são resultantes de LC de evolução crônica, curada sem tratamento ou com tratamento inadequado<sup>19,22</sup>.

Estudos realizados em área endêmica de Três Braços-BA mostraram que a LM é possível ocorrer em até 264 meses posterior à lesão cutânea. Contudo, apenas 7% das pessoas desenvolveram a doença de mucosa após mais de 10 anos do acometimento pela lesão cutânea<sup>9</sup>.

Pessoas acometidas por lesões cutâneas múltiplas, extensas e com mais de um ano de evolução, localizadas acima da cintura, são as que apresentam maior risco de desenvolver metástases para mucosa. A maioria dos casos com LM apresentam cicatriz indicativa de LC anterior. Há casos que ocorrem, concomitantemente, lesões cutâneas e mucosa. Algumas pessoas com LM não apresentam cicatriz sugestiva de LC. Nesses casos, supõe-se que a lesão inicial tenha sido fugaz. Já em outros casos, a lesão de mucosa pode ocorrer por extensão de lesão cutânea adjacente (contígua) e também há os indivíduos cuja lesão se inicia na semimucosa exposta, como o lábio. Em geral, a lesão de mucosa é indolor e inicia-se na região septal anterior do nariz, cartilaginosa, próximo ao introito nasal, o que sugere fácil visualização<sup>19,22</sup>.

Evidências têm sugerido que entre as pessoas infectadas por LC com evolução para LM, 90% ocorrem em um período de 10 anos. Destes, 50% ocorrem nos primeiros dois anos após a cicatrização das lesões cutâneas. No Brasil, o agente etiológico incriminado como causador da LM é a *L. (V) braziliensis*, contudo, há citações na literatura de casos atribuídos a *L. (L) amazonensis* e *L. (V) guyanensis*. Essa forma da doença tem por característica apresentar IDRM fortemente positiva, todavia de difícil confirmação parasitológica devido à escassez parasitária. Quanto à resposta terapêutica, esta não responde bem aos Antimoniais, o que exige doses maiores da droga, apresentando recidivas com

maior frequência, um percentual de 7,5% enquanto que a forma cutânea está em torno de 4,3% de recidivas. Apresenta maior susceptibilidade às complicações, principalmente infecciosas, podendo evoluir para o óbito em 1% dos casos<sup>19,22</sup>.

Fonte: (BRASIL.MS., 2010).



**Figura 4 – Lesão úlcero-crostosa no lábio inferior**

### **1.8.3 Forma Cutânea Difusa**

A Leishmaniose cutânea difusa (LCD) é uma forma rara da doença que tem sido relatada em indivíduos infectados por *L. aethiopica*, *L. mexicana* e *L. amazonensis*. Essa característica clínica da leishmaniose pode ser observada em pacientes imunossuprimidos, cujas lesões frequentemente tornam-se difusas e envolvem áreas extensas da pele, com características pápulo-nodular com grande quantidade de parasitas e dificilmente evoluem com ulcerações. A resposta clínica dessa doença aos antimoniais não é satisfatória<sup>23</sup>.



Figura 5 – Forma cutânea disseminada – Lesões em placa infiltrada extensa com crostas no local, algumas áreas com aspectos impetigóide e nódulo infiltrativo.  
Fonte: (BRASIL.MS., 2010).

### 1.9 MÉTODO DE DIAGNÓSTICO

O uso de métodos de diagnóstico laboratorial na detecção da Leishmaniose visa não somente a confirmação dos achados clínicos, mas também tem a capacidade de fornecer importantes informações epidemiológicas, pois ao identificar uma espécie de *Leishmania* circulante, pode orientar medidas epidemiológicas importantes a serem adotadas para o controle da doença. O diagnóstico certo de um processo infeccioso realizado pelo encontro do parasito ou de seus produtos nos tecidos ou fluídos biológicos é certamente de extrema importância para um serviço de saúde. Dessa forma, recomenda-se a confirmação do diagnóstico por método parasitológico previamente ao início do tratamento, de forma especial nos possíveis casos com evolução clínica fora do habitual e/ou resposta insuficiente a tratamento anterior. É importante também que se investigue, nesses casos, a co-infecção pelo HIV. Vale ressaltar que a sensibilidade de cada método de diagnóstico pode variar com a experiência de cada serviço, a qualidade do equipamento e dos insumos utilizados, o tempo de evolução das lesões, as formas clínicas e as diferentes espécies de *Leishmania* envolvidas<sup>19</sup>.

O diagnóstico laboratorial da Leishmaniose é constituído basicamente de três grupos de exames:

### 1.9.1. Exames parasitológicos

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

- **Demonstração direta do parasito:** É o procedimento de primeira escolha por ser de maior rapidez, menor custo e de fácil execução. A probabilidade de encontro do parasito é inversamente proporcional ao tempo de evolução da lesão cutânea, que é rara após um ano. A infecção secundária contribui para a diminuição da sensibilidade do método, situação que deve ser tratada previamente. Na pesquisa direta são utilizados os seguintes procedimentos: escarificação, biópsia com impressão por aposição e punção aspirativa. A sensibilidade da referida técnica pode apresentar-se aumentada pela repetição do exame;
- **Isolamento em cultivo *in vitro* (meios de cultivo):** Este método permite a confirmação do agente etiológico com posterior identificação da espécie de *Leishmania*. É feita retirada de fragmentos cutâneos por meio de biópsia da borda da lesão e feita inoculação em meios de cultivo NNN- Neal, Novy e Nicolle (Agar sangue modificado). Após cinco dias, é possível encontrar formas promastigotas do parasito, contudo a cultura deve ser mantida até um mês sob observação, antes da liberação do resultado negativo;
- **Isolamento *in vivo* (inoculações em animais):** O material obtido por biópsia ou raspado da lesão é triturado em solução salina estéril e inoculado via intradérmica, no focinho e/ou patas de hamster (*Mesocricetus auratus*). As lesões em hamster geralmente têm desenvolvimento tardio, a partir de um mês. O acompanhamento desses animais deve ser de três a seis meses. Este método apresenta elevada sensibilidade, comparado aos demais métodos parasitológicos, contudo, devido sua complexidade e alto custo, é pouco utilizado.

### **1.9.2. Exames Imunológicos**

#### **a) Teste intradérmico (Intradermorreação de Montenegro)**

Este exame fundamenta-se na visualização da resposta de hipersensibilidade celular retardada. O teste geralmente persiste positivo após o tratamento, cicatrização da lesão cutânea tratada ou curada espontaneamente, podendo negatizar nos indivíduos fraco-reatores e nos precocemente tratados. Em áreas endêmicas, a IDRМ positiva pode ser interpretada como Leishmaniose anterior ou mesmo aplicação previa de antígeno de IDRМ, exposição ao parasito sem doença, alergia ao diluente do teste ou ainda reação cruzada com outras doenças tais como: doença de Chagas, Esporotricose, Hanseníase Virchowiana, Tuberculose, Cromomicose, entre outras. Em populações de áreas endêmicas, na ausência de lesão ativa ou cicatriz, a positividade varia entre 20 e 30%. A IDRМ poderá ser negativa nas primeiras quatro a seis semanas após o surgimento da lesão cutânea e testes repetidos com poucas semanas de intervalo, isso pode produzir um “efeito reforço”, dessa forma os resultados devem ser interpretados com cuidado. Após a cura clínica a IDRМ também pode permanecer positiva por anos, por tal motivo, tem limitado valor no diagnóstico de reativação. Além disso, pacientes infectados por LM costumam apresentar IDRМ exacerbada, com vários centímetros de endureção e presença de vesiculação na região central da reação, o que pode ocasionar ulceração e necrose local. Na forma cutânea difusa da Leishmaniose a IDRМ é frequentemente negativa<sup>7,19</sup>.

#### **b) Teste Sorológico (ELISA)**

Este teste é capaz de detectar anticorpos anti-leishmania circulantes no soro dos pacientes com títulos geralmente baixos. A técnica de ELISA (Ensaio Imuno Enzimático) até o momento não se encontra disponível comercialmente, seu uso ainda está restrito a pesquisa<sup>7</sup>.

### **1.9.3. Exames Moleculares: reação em cadeia de polimerase (PCR)**

A PCR é um método que na atualidade vem sendo amplamente utilizado para fins de pesquisa. Na rotina, apesar de acrescentar em sensibilidade quando

utilizado com os métodos parasitológicos tradicionais, tem sido pouco utilizado. Atualmente estão disponíveis diferentes técnicas:

- **PCR por hibridização (minicírculos):** apresenta sensibilidade de 80 a 94% (a fresco ou congelado a -20°C) e 69 a 75% em parafina, podendo apresentar 25% de contaminação em ambos os casos. Constitui uma técnica de custos elevados e sofisticada, pois requer duas salas (uma para extração de DNA e outra para hibridização) e utiliza material radioativo.
- **PCR-RLP:** uma nova técnica de PCR (usa a região conservada dos minicírculos do kDNA). Concorda com a hibridização (91,5%). É confiável, rápido e fácil. Utilizam-se amostras biológicas de hospedeiros, reservatórios e vetores infectados. Este método é capaz de identificar as espécies *L.(V) braziliensis* e *L. (L) amazonensis*.
- **PCR (G6PhD):** com base no método de isoenzimas (Glucose-6-Phosphato-Desidrogenase), apresenta vantagens em ser confiável, possível de ser feito em amostras transportadas em temperatura ambiente e de fácil visualização do resultado positivo ou negativo. É também capaz de diferenciar o gênero *Leishmania* de *Trypanossoma*, os subgêneros *Leishmania* e *Viannia*, também as espécies do subgênero *Viannia*.
- **PCR Real Time:** é capaz de detectar a transcrição reversa-RNA, que sugere infecção ativa, por meio de qualquer uma das técnicas conhecidas de PCR. Esta técnica tem como vantagens a utilização de dados computadorizados, não necessitar de técnico especializado em parasitologia, identificar e quantificar a espécie do parasito, medir as variações sazonais do parasito no hospedeiro silvestre e, quiçá, para determinar a eficácia das drogas contra a Leishmaniose humana e experimental. A sua desvantagem está no alto custo por necessitar de termociclador especial e realizar um volume pequeno de reações<sup>7,19</sup>.



## 1.10 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### 1.10.1 Diagnóstico Diferencial da Forma Cutânea

O diagnóstico diferencial com outras possíveis doenças deve ser considerado, principalmente com as seguintes: sífilis, hanseníase, tuberculose, micobacterioses atípicas, paracoccidiodomicose, histoplasmose, lobomicose, esporotricose, cromoblastomicose, piodermites, rinoscleroma, granuloma facial de linha média, sarcoidose, lúpus eritematoso discoide, psoríase, infiltrado linfocítico de Jessner, vasculites, úlceras de estase venosa, úlceras decorrentes da anemia falciforme, picadas de insetos, granuloma por corpo estranho, ceratoacantoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, histiocitoma, linfoma cutâneos, outros tumores, etc<sup>19</sup>.

### 1.10.2 Diagnóstico Diferencial da Forma Mucosa

Neste caso, o diagnóstico diferencial é feito com: paracoccidiodomicose, carcinoma epidermóide, carcinoma basocelular, linfomas, rinofima, rinosporidiose, entomoforomicose, hanseníase virchoviana, sífilis terciária, perfuração septal traumática ou por uso de drogas, rinite alérgica, sinusite, sarcoidose, granulomatose de Wegner e outras doenças mais raras. No diagnóstico diferencial com hanseníase, é importante ressaltar que os testes de sensibilidade de pele, pesquisa de bacilos na linfa e o exame histopatológico ajudarão na confirmação do diagnóstico. Já a sífilis terciária pode-se confirmar por meio de exame histopatológico, o qual evidenciará lesões vasculares e riqueza plasmocitária, o VDRL poderá ser positivo<sup>7,19</sup>.

## 1.11 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE

O tratamento mais utilizado para Leishmaniose utiliza os antimoniais pentavalentes, considerados o padrão-ouro para o tratamento da Leishmaniose<sup>24</sup>. Entretanto, existem outras alternativas que são utilizadas na prática com sucesso variável. Incluem as drogas parenterais como a anfotericina B, aminosidine, tratamentos orais com miltefosina e tópicos com paromomicin (aminosidine) e

aminoglicosídeos entre outros como imunoterapia e termoterapia. Os antimoniais pentavalentes como droga de primeira escolha, seu uso tem demonstrado um grande número de efeitos adversos, fato que tem provocado discussões relevantes sobre a necessidade de maiores investimentos no sentido de buscas por drogas alternativas<sup>25</sup>.

### 1.11.1 Antimoniato de Meglumina

Os antimoniais pentavalentes (Sb+5) são drogas de primeira escolha no tratamento das Leishmanioses. Com o objetivo de padronizar o esquema terapêutico, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a dose desta droga seja calculada em mg Sb+5/kg/dia, havendo dois tipos de antimoniais pentavalentes que podem ser utilizados, o antimoniato de N-metilglucamina e o estibogluconato de sódio, este último não encontra-se comercializado no Brasil.

A apresentação comercial do antimoniato de N-metilglucamina é em frascos de 5 ml e contém 1,5g do antimoniato bruto, correspondendo a 405 mg de Sb+5 e cada mL contém 81 mg de Sb+5. Esta droga está indicada para o tratamento de todas as formas clínicas da LTA, contudo as formas mucosas dependem de maior cuidado, podendo apresentar respostas mais lentas e maior possibilidade de recidivas<sup>19</sup>.

### 1.11.2 Mecanismo de Ação

Os antimoniais pentavalentes são considerados drogas leishmanicidas devido sua interferência na bioenergética das formas amastigotas de Leishmania. Tanto a glicólise, quanto a oxidação dos ácidos graxos, processos localizados em organelas peculiares, são inibidos, processo que é acompanhada da redução na produção de ATP e GTP. Observou-se que a exposição das formas amastigotas por quatro horas, nas doses de 150 a 500 mg de Sb<sub>+5</sub>/mL, resultaram em um decréscimo de certos substratos, dose dependente de CO<sub>2</sub>. Se expostos a 500 mg de Sb<sub>+5</sub>/mL, observou-se a queda no nível de produção de CO<sub>2</sub> a partir da glicólise, possibilitando a destruição do parasito. Já os compostos de antimônio pentavalente, como estibogluconato de sódio, atuam pouco efeito sobre as formas promastigotas que crescem em culturas de tecidos. O evidente contraste entre as atividades *in vitro* e *in vivo* do composto, sugere que, para exercer a

atividade leishmanicida, é necessária a redução de  $Sb^{+5}$  para  $Sb^{+3}$ . Há possibilidade de outros mecanismos também estarem envolvidos<sup>20</sup>.

Os antimoniais encapsulados em lipossomos foram utilizados no tratamento de infecções por *Leishmania donovani* em hamsters e em humanos. A droga com esta apresentação é seletivamente incorporada por meio de endocitose, chegando até os fagolisossomos dos macrófagos, região onde estão os parasitos. Questiona-se a possibilidade de estimularem mecanismos imunológicos do indivíduo parasitado<sup>19</sup>.

### 1.11.3 Farmacocinética e Farmacodinâmica

Os  $Sb^{+5}$  ligam-se aos eritrócitos, dessa forma atingem concentrações expressivas no plasma maiores que os compostos trivalentes e, por conseguinte, são excretados mais rapidamente pelos rins. Por via parenteral, alcançam picos sanguíneos dentro de uma hora, em concentrações plasmáticas elevadas. A via intramuscular proporciona níveis levemente menores e relativamente mais tardios que a via endovenosa. Seis horas após a administração da droga via intramuscular de  $10\text{mg}/Sb^{+5}/\text{Kg}$ , os níveis sanguíneos estão baixos, menores que 1% do valor do pico e mais de 80% da droga já foi excretada na urina. Após administração da medicação endovenosa, o nível comparável é superior a 95%, indicando que a droga não é metabolizada de forma desejável, mais de 12% da dose do antimônio fica retido, com uma meia vida de  $32,8\text{h}\pm 3,8\text{h}$ . Com injeções repetidas do antimonial pentavalente, vai-se aumentando os níveis de retenção do mesmo, situação observada após cinco primeiros dias do seu uso. Ocorre que parte desse antimônio será reduzida a antimônio trivalente e grande parte do que foi retido fica concentrado no fígado e baço do paciente. Todavia, não se tem estudos que determinem com exatidão a quantidade de antimônio que fica concentrado na pele e mucosa<sup>19</sup>.

A retenção do antimônio nos tecidos é responsável pelos efeitos tóxicos. De forma comparativa, os compostos trivalentes têm maior toxicidade que os antimoniais pentavalentes, pois se ligam mais aos tecidos, em geral às células vermelhas, enquanto que os últimos são eliminados rapidamente na urina. Por tal razão, tem sido utilizado em altas doses, desde o início da sua utilização no

tratamento das Leishmanioses. A absorção do antimoniato de N-metilglucamina e de todos os antimoniais pentavalentes é considerada baixa pelo trato digestivo. Por via parenteral sua ação é considerada boa, atingindo no plasma níveis bem mais elevados que os registrados com os antimoniais trivalentes. Grandes concentrações de  $Sb^{+5}$  são encontradas no fígado e no baço, sendo a eliminação feita pela urina. Quanto à questão funcional dos rins, o  $Sb^{+5}$  tem sido bem tolerado. Contudo, há descrição de casos de disfunção tubular renal caracterizada por problema na capacidade renal durante o seu uso<sup>19</sup>.

#### **1.11.4 Esquemas Alternativos**

Algumas drogas têm sido utilizadas como alternativas para os casos de recidivas ou com contra-indicação aos esquemas tradicionais. Há que se ressaltar que mesmo que tais indicações façam sentido, não foram documentadas por ensaios clínicos controlados que possam dar respaldo a sua aprovação. As drogas são as seguintes: antimonais pentavalentes em doses baixas ou elevadas ou por via intralesional, associação do antimonial pentavalente+alopurinol, antimonial pentavalente+sulfato de aminosidina, antimonial pentavalente+sulfato de paramomicina, antimonial pentavalente+imunoterápicos<sup>19</sup>.

#### **1.11.5 Critério de Cura para LTA**

O critério de cura clínica da LTA está indicado o acompanhamento regular do paciente por 12 meses. Contudo, para o encerramento do caso no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), não há necessidade de aguardar o término do acompanhamento<sup>19</sup>.

Na forma Cutânea, o critério de cura é definido pela epitelização das lesões ulceradas, redução total das infiltrações e eritema em aproximadamente três meses após a conclusão do esquema terapêutico. Porém, nos pacientes com cicatrização progressiva das lesões, sem preencher por completo os requisitos acima referidos, poderá ser necessário o prolongamento da observação até completar seis meses. Já na forma Mucosa, o seguimento é mais criterioso e a cura é definida pela regressão de todos os sinais e comprovação por exame otorrinolaringológico, até seis meses após a conclusão do esquema terapêutico.

Em caso de ausência de especialista, recomenda-se que o clínico seja treinado para realizar ao menos a rinoscopia anterior e oroscopia. Em caso de ausência de clínico, o paciente deverá ser encaminhado ao serviço de referência para avaliação de cura<sup>19</sup>.

#### **1.11.6 Acompanhamento Regular da Forma Mucosa**

Recomenda-se que o paciente retorne mensalmente a consulta durante três meses consecutivos após o término do esquema terapêutico para ser avaliada a cura clínica. Constatada a cura, o mesmo deverá ser acompanhado a cada dois meses até completar 12 meses do tratamento<sup>19</sup>.

#### **1.11.7 Recidiva**

Define-se como recidiva o ressurgimento de lesão leishmaniótica em qualquer parte do corpo em um período de até um ano após a cura clínica, excluída a possibilidade de reinfecção, considerando-se o histórico da doença atual e a realidade epidemiológica de transmissão da doença, também os possíveis deslocamentos do paciente<sup>19</sup>.

#### **1.11.8 Abandono**

Configura abandono o caso de LTA em que não houve constatação de cura clínica e não compareceu ao serviço de saúde em até 30 dias após o terceiro agendamento para avaliação. O terceiro agendamento refere-se ao terceiro mês após o término do esquema terapêutico<sup>19</sup>.

Na busca por evidências atuais sobre a eficácia e os eventos adversos dos tratamentos disponíveis para a Leishmaniose, os autores<sup>25</sup> propuseram-se a realizar uma Revisão Sistemática que avaliou os efeitos de intervenções terapêuticas para as LC e LM. Foram analisados estudos de Ensaio Clínico Randomizados publicados de Janeiro de 2009 a Julho de 2012, sem restrições de idioma. O resultado observado pelos autores revelou que muito trabalho precisa ser feito para alcançar uma forte evidência quanto às recomendações de tratamentos específicos para a Leishmaniose Cutânea Tegumentar Americana.

Somando-se a isso, é preciso considerar as evidências regionais, levando em conta a diversidade de espécies de parasitas e outros fatores prognósticos para que sejam propostas valiosas recomendações baseadas em evidências. Além disso, a doença com envolvimento de mucosa é a forma mais negligenciada da LTA e um estudo multicêntrico deve ser urgentemente considerado.

## 1.12 EPIDEMIOLOGIA

A Leishmaniose é um grupo de doenças infecciosas, cujas causas são por protozoários parasitas intracelulares obrigatórios, pertencentes ao gênero *Leishmania*. Essa doença causa significativa morbidade em todo o mundo, sendo, portanto, seu estudo de grande relevância epidemiológica. O aumento de pessoas com doenças imunossupressoras, depressão imunológica secundária à doença crônica, neoplasias, transplantes, tratamentos imunossupressores e infecção por HIV, tem sido algo de preocupação cada vez maior da presença da Leishmaniose como doença oportunista, constituindo um importante problema de saúde pública mundial<sup>26</sup>.

As Leishmanioses estão presentes em todos os continentes, com exceção da Antártida e Oceania, e são endêmicas em 98 países, com número superior a 350 milhões de pessoas em risco. Nas Américas, a doença representa um relevante problema de saúde pública devido à sua alta morbidade e grande distribuição geográfica. O ciclo de transmissão complexo inclui diversas espécies de parasitas, vetores e reservatórios. As populações pobres e de difícil acesso aos serviços de saúde são as mais afetadas.<sup>27,28</sup>

A leishmaniose é considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma das cinco doenças infectoparasitárias endêmicas de maior relevância e configura na atualidade um problema de saúde pública mundial. Estima-se que a prevalência de leishmaniose no mundo seja em torno de 12 milhões<sup>7</sup>. O Brasil vivencia uma situação de extrema importância epidemiológica para a doença em conjunto com o Afeganistão, Algéria, Colômbia, Irã, Síria, Etiópia, Sudão do Norte, Costa Rica e Peru representam cerca de 70 a 75% da incidência global estimada da LC.<sup>29</sup>

Sabe-se que o Brasil é um país tropical com alta incidência da LTA, apresentando uma prevalência da doença maior do continente Americano, com estimativas de 600.000 novos casos por ano<sup>7</sup>.

Essa doença é uma zoonose típica de áreas tropicais e, entre os estados brasileiros, o Mato Grosso tem ocupado as primeiras posições quanto à incidência de Leishmaniose em comparação com outros estados da federação. Tem-se registrado, nos últimos anos, uma situação de endemia persistente da Leishmaniose; sua posição oscila entre os primeiros quanto à incidência da doença em relação aos outros estados da federação. Dados do Ministério da Saúde<sup>19</sup> mostram que no ano de 2012 Mato Grosso teve 2.639 casos novos registrados de Leishmaniose Tegumentar Americana, ocupando a terceira posição, atrás apenas do estado da Bahia com 4.244 e do Pará com 4.076 casos da doença.

Não existem nas Américas dados seguros para se avaliar o número real de incidência da doença<sup>1</sup>. No Brasil, fontes do Ministério da Saúde relatam alta incidência da doença anualmente. Em 2012, foram registrados 23.547 casos novos de Leishmaniose Tegumentar Americana<sup>19</sup>. Tais dados podem não condizer com a realidade, considerando as deficiências no sistema de notificação das doenças transmissíveis. Somando-se a isso, a precariedade dos serviços médicos nas regiões rurais faz com que muitos doentes não procurem ou demorem a procurar o serviço de saúde, não havendo registro da doença.<sup>1,25</sup>

A Leishmaniose é uma zoonose típica de áreas tropicais, onde os insetos dos gêneros *Lutzomyia* nas Américas e *Phlebotomíneos* no Velho Mundo são documentados vetores que transmitem a doença ao homem<sup>1</sup>.

Atualmente, a OMS reconhece a leishmaniose como um grande problema de saúde pública mundial, sendo notificada por 27 países do Novo Mundo e 67 países nos continentes do Velho Mundo<sup>1</sup>.

Nas Américas, atualmente, são conhecidas 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras da doença em humanos e 8 espécies descritas somente em animais. Entretanto, foram identificadas no Brasil 7 espécies, sendo 6 do subgênero *Viannia* e 1 do subgênero *Leishmania*. As 3 principais espécies são as seguintes:

1 - a *Leishmania (Leishmania) amazonensis* - com distribuição pelas florestas primárias e secundárias da Amazônia (Amazonas, Pará, Rondônia,

Tocantins e sudoeste do Maranhão), principalmente em áreas de igapó e de floresta tipo “várzea”. Sua presença amplia-se para o Nordeste (Bahia), sudeste (Minas Gerais e São Paulo) e Centro-Oeste (Goiás)<sup>1,7</sup>.

2 - A *Leishmania (Viannia) guyanensis* - tem presença aparentemente limitada ao norte da Bacia Amazônica (Amapá, Roraima, Amazonas e Pará) estendendo-se às Guianas. Pode ser encontrada principalmente em florestas de terra firme, em áreas não alagadas, em períodos de chuvas;

3 - A *Leishmania (Viannia) braziliensis* tem ampla distribuição, sendo registrada sua incidência do sul do Pará ao Nordeste, atingindo também o centro-sul do país e algumas áreas da Amazônia Oriental. A detecção dessa doença na Amazônia é comum em áreas de terra firme. Quanto ao subgênero *Viannia*, existem outras espécies de *Leishmania* recentemente descritas: *Leishmania (V) lainsoni*; *Leishmania (V) naiffi*, com escassos números de casos em humanos no Pará; já a *Leishmania (V) shawi* há registros de casos em humanos nos estados do Pará e do Maranhão. Mais recentemente, foram registrados casos das espécies *L. (V) lainsoni*, *L. (V) naiffi*, *L. (V) lindenberg* e *L. (V) shawi* em estados das regiões Norte e Nordeste<sup>7</sup>.

Apesar da grande maioria de autores relatarem estudos que demonstram predominância de casos acometidos por LTA do sexo masculino e procedentes de áreas rurais, estudo realizado por Brito *et al.* (2008) em que tratava de analisar o perfil clínico-epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana na região metropolitana de Recife/Pernambuco/Brasil) mostrou que 53% do total da amostra estudada foram pessoas do sexo feminino e com predomínio de ocupações que não eram ligadas a agricultura, representando um percentual de 25% contra 23% denominados agricultores. Tal situação sinaliza para possíveis modificações no perfil epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil, sugerindo adaptação no habitat dos insetos vetores da doença.

No Estado de Mato Grosso, estudo<sup>13</sup> sobre a distribuição geográfica de *Lutzomyia (Nyssomyia) whitmani*, espécie de relevância na transmissão da LTA, observou que este vetor pode ser considerado totalmente adaptado a áreas urbanas, sendo capaz de se reproduzir nesses ambientes, e que a LTA pode ser transmitida tanto no peridomicílio quanto no intradomicílio. Também, conforme o estudo realizado, o *Lutzomyia whitmani* é considerado vetor da *Leishmania*



(*Viannia braziliensis*) no nordeste, sudeste, centro-oeste e sul do Brasil, sendo também um vetor da *Leishmania (Viannia) shawi* no norte e da *Leishmania (Viannia) guianensis* na Amazônia. Foi observado presença desse inseto vetor na grande maioria dos municípios do estado de Mato Grosso, sendo confirmada sua presença em áreas de floresta, cerrado e pantanal. Essa espécie apresentou ampla e uniforme distribuição, registrada em ambiente intra e peridomiciliar, sendo possivelmente a mais adaptada do estado.

O estado do Mato Grosso vive uma situação preocupante no que se refere à manutenção da Leishmaniose. Dados<sup>19</sup> dão conta de que no ano de 2009 Mato Grosso registrou o maior número de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana do país (3.900), distribuídos em 95% dos municípios, com coeficiente de detecção de 129,9 casos por 100.000 habitantes. O sexo masculino representou 82,6% dos casos e 94,8% ocorrem em pessoas maiores de 10 anos, e o percentual de cura clínica foi de 81,8%, sendo que 89,4% dos casos foram confirmados por critério laboratorial.

Pode-se afirmar que o referido estado vivencia um momento de epidemia crônica e persistente da Leishmaniose Tegumentar Americana. Dados do Ministério da Saúde<sup>19</sup> mostram que nas últimas duas décadas o estado manteve-se nas primeiras posições no que se refere aos números de casos registrados da doença, o que sugere influências de fatores ambientais e demográficos tais como o desmatamento exacerbado e o êxodo rural como causas fortuitas para o desenvolvimento e manutenção da referida epidemia.

Tangará da Serra, na atualidade, tem registrado números significativos da Leishmaniose, entretanto não tem sido possível identificar na literatura dados comparativos quanto à incidência da doença no município em relação a outros municípios do estado de Mato Grosso; dessa forma, uma análise epidemiológica mais precisa do município no âmbito estadual torna-se um desafio para este estudo.

### 1.13 GEORREFERENCIAMENTO

A leishmaniose é uma parasitose de grande relevância epidemiológica na América do Sul e especialmente no Brasil. A devastação de florestas expõe os

seres humanos a um maior contato com animais silvestres infectados, bem como facilita o aumento do contágio de animais domésticos por insetos vetores<sup>7</sup>. Na atualidade, estudiosos e epidemiologistas tem se preocupado com o crescente desequilíbrio ecológico, fator que pode contribuir para que muitos agravos possam aumentar sua incidência em humanos, devido à mudança no habitat natural dos vetores da doença e sua adaptação em outros ambientes antes não apropriados para os mesmos. Tal situação impõe aos pesquisadores a busca por auxílio de novas tecnologias com o intuito de entender o comportamento das doenças, as possíveis intervenções no meio ambiente. Dentre os diversos modelos de sistemas de informação, o Sistema de Informação Geográfica-SIG possui a capacidade de gerenciar dados complexos, pautados no componente geográfico do território. O SIG constitui-se numa estrutura de processamento eletrônico de dados que permite a captura, armazenamento, manipulação, análise, demonstração e relatos de dados referenciados geograficamente<sup>31</sup>.

O geoprocessamento pode ser caracterizado como um conjunto de técnicas computacionais necessárias para manipular informações espacialmente referidas. Sua aplicação na Saúde Coletiva permite o mapeamento de doenças, avaliação de riscos, planejamento de ações, políticas de saúde e avaliações de redes de atenção. Já o termo Geoprocessamento pode ser entendido como um conjunto de técnicas de coleta, tratamento, manipulação e apresentação de dados espaciais. Entende-se que é uma área de conhecimento que envolve diversas disciplinas, como a Cartografia, Computação, Geografia e Estatística. Algumas das técnicas do Geoprocessamento mais utilizadas são: o sensoriamento remoto, a cartografia digital, a estatística espacial e os Sistemas de Informações Geográficas<sup>32</sup>.

Pode-se afirmar que do ponto de vista espacial, os riscos à saúde ocorrem com o encontro entre populações vulneráveis e fontes de risco. Considerando tal afirmativa, têm-se dois caminhos para identificar esses riscos: o indicador epidemiológico para identificar áreas com problemas sociais e ambientais e os indicadores socioambientais para averiguar se existe uma concentração de eventos adversos sobre a saúde. Caso exista uma concentração de casos ou óbitos no espaço, provavelmente existe naquele ponto específico fonte de riscos. Essa foi a lógica que levou à construção do mapa de John Snow, na cidade de Londres em 1854, que partiu da distribuição espacial de mortes por cólera e encontrou os poços

de água contaminados como fonte de risco<sup>33</sup>. O SIG tem sido cada vez mais utilizado na área da saúde, pois otimiza a análise da situação de saúde e das condições de vida da população e do ambiente, de maneira que possibilita trabalhar com informações de diferentes origens e formatos. O crescente acesso aos computadores e o aumento da disponibilidade de dados são fatores que estão impulsionando a sua incorporação na Saúde Pública<sup>32</sup>.

As técnicas de geoprocessamento vêm sendo utilizadas no planejamento, monitoramento e avaliação das ações de saúde, além de serem consideradas como ferramentas importantes de análise das relevantes relações entre o ambiente e os eventos relacionados à saúde. É importante ressaltar que o geoprocessamento pode ser utilizado na análise dinâmica de difusão espacial das doenças e suas implicações com o ambiente com alta resolução gráfica, na avaliação da situação da saúde de populações e na identificação de regiões e grupos sob risco de adoecer<sup>31</sup>.

O georreferenciamento de um dado com endereço define-se como o processo de associação desse dado a um mapa e pode ser feito de três formas básicas: associação a um ponto, a uma linha ou a uma área. O resultado de tal processo é a criação de elementos gráficos que podem ser usados para a análise espacial<sup>34</sup>.

O uso das técnicas dos SIG pela Saúde tem história relativamente recente, e nos últimos anos tem-se observado uma crescente disponibilidade e facilidade de acesso e análise de dados mediante sistemas computacionais simples<sup>34</sup>, por essa razão, observa-se o crescimento do número de estudos utilizando essa metodologia<sup>35-37</sup>.

Sabe-se que uma alternativa para analisar o comportamento de padrões de pontos é estimar a intensidade pontual do processo em toda a região de estudo. Para tal, pode-se ajustar uma função bi-dimensional sobre os eventos considerados, compondo uma superfície em que o valor será proporcional à intensidade de amostras por unidade de área. A referida função realiza uma contagem de todos os pontos dentro de uma região de influência, ponderando-os pela distância de cada um à localização de interesse, denominada de estimador de Kernel<sup>38</sup>.

O estimador de Kernel é um estimador de intensidade de padrões que trabalha somente sobre as áreas onde a densidade de amostragem é grande,

identificando sobre estas áreas as maiores incidências da variável<sup>39</sup>. Ele inicia-se como um conjunto de pontos de eventos de interesse. Caso haja mais de um caso no mesmo ponto, eles estarão sobrepostos no mapa. Para estimar a densidade de casos numa posição  $(x,y)$ , conta-se o número de eventos dentro de um raio  $r$  em torno de  $(x,y)$ . Essa contagem é ponderada pela distância de cada evento ao ponto de referência  $(x,y)$  por meio da função de suavização<sup>39</sup>. Esse é um método de grande utilidade para fornecer uma visão geral da distribuição de primeira ordem dos eventos, seu uso e sua interpretação é relativamente fácil<sup>38</sup>.



# REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

## REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Veronesi R, focaccia R. Tratado de Infectologia. Rio de Janeiro: Atheneu. 2010;4.
2. Lainson R. The Neotropical *Leishmania* species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. Rev Pan-Amaz Saude 2010 Jun;1(2):13-32.
3. Camargo LMA, Barcinski MA. Leishmanioses, Feridas bravas e Kalazar. Cienc. Cult. 2003 Mar;55(1):34-37.
4. de Macedo-Silva ST, Urbina JA, de Souza W, Rodrigues JC.. In vitro activity of the antifungal azoles itraconazole and posaconazole against *Leishmania amazonensis*. Plos One 2013 Dec;8(12):1-14.
5. Pellicoli, A. C. A. et al. Leishmaniasis with oral mucosa involvement. Gerontology, v. 29, p. e1168-71, 2011.
6. Pan American Health Organization (PAHO). Leishmaniasis: epidemiological report of the Americas. Report Leishmaniasis.2013;1(1):1-4.
7. Mota LAA, Miranda RR. Dermatologic and otorhinolaryngologic manifestations in leishmaniasis. Arq Int Otorrinolaringol. 2011;5(3):376-381.
8. David C. V, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Dermatologic Therapy. 2009;22:491-502.
9. Lessa MM, Lessa 20HA, Castro TWN, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, et al. Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. Rev Bras Otorrinolaringol. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2007 Nov/Dec;73(6):843-847.
10. Murback NDN, Filho GH, Nascimento RAF, Nakazato KRO, Dorva MEMC. Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. An. Bras. Dermatol.2011 Jan/Feb;86(1):55-63.
11. Camargo L. (org.). Atlas de Mato Grosso: abordagem socioeconômico-ecológica. Cuiabá: Entrelinhas, 2011.
12. Cunha JMP. Migratory dynamics and the occupation process in central-western Brazil: the case of the State of Mato Grosso. Rev. bras. estud. popul. 2006 Jan/Jun;23:(1)87-107.
13. Missawa NA, Maciel GBML, Rodrigues H. Geographical distribution of *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *whitmani* (Antunes & Coutinho, 1939) in the State of Mato Grosso. Rev Soc Bras Med Tropical, 2008 Jul/Ago;41(4):369-373.
14. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE). Mato Grosso. Brasília, DF, 2010.
15. Tarifa, J. R. Mato Grosso: clima, análise e representação cartográfica. Cuiabá: Entrelinhas, 2011.

16. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE). Tangará da Serra, MT. Brasília, DF, 2013.
17. Santos MESM, Nogueira EFC, Lopes PHS, Torress BCA. Leishmaniose mucocutânea facial: desafios do diagnóstico ao tratamento. *Rev Cir Traumatol Buco- Maxilo-Facial* 2013 Abr/Jun 13(2):15-20.
18. Gomes ACA, Silva EDO, Neto ICP, Bezerra TP. Leishmaniose muco-cutânea: relato de caso clínico. *Rev. Cir. Traumatol Buco-Maxilo-Facial*, 2004 Out/Dez;4(4):223-228.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília, DF: Ed. Ministério da Saúde. 2010;2:180.
20. Guerra, J. A. et al. American Tegumentary Leishmaniasis and HIV-AIDS Association in a Tertiary Care Center in the Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85(3):524-7.
21. Sampaio RNR, Salaro CP, Resende P, de Paula CDR. Leishmaniose tegumentar americana associada à AIDS: relato de quatro casos. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002 Dez;35(6):651-4.
22. Leite PM, Gomes RS, Figueiredo AB, Serafim TD, Tafuri WL, de Souza CC, et al. Ecto-nucleotidase activities of promastigotes from *Leishmania (Viannia) braziliensis* relates to parasite infectivity and disease clinical outcome. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Oct;6(10):1-16.
23. Khandelwal K, Bumb RA, Mehta RD, Kaushal H, Lezama-Davila C, Salotra P. et al. A Patient Presenting with Diffuse Cutaneous Leishmaniasis (DCL) as a First Indicator of HIV Infection in India. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Jul;85(1):64-65.
24. Martins ALGP, Cleto NG, Martins ACGP, Teixeira LO, Silva CMGCH, Soares CT. Mucocutaneous leishmaniasis: diagnostic difficulties in chronic injury. *Hansen Int.* 2011 Jun 36(1):47-50.
25. Reveiz, L. et al. Interventions for American cutaneous and Mucocutaneous leishmaniasis. *A Systematic Review Update* *Yadon.* 2013;8(4):1-14.
26. Pellicoli AC, Martins MA, Sant'ana Filho M, Rados PV, Martins MD. Leishmaniasis with oral mucosa involvement. *Gerodontology* 2012 Jun;29(2):e1168-71.
27. Nunes WS, Araújo SR, Calheiros CML. Epidemiological profile of leishmaniasis at a reference service in the state of Alagoas, Brazil, from january 2000 to september 2008. *Braz J Infect Dis.* 2010 Jul/Ago;14(4):342-345.
28. Silva, A. V. M. et al. Ecological study and risk mapping of leishmaniasis in an endemic area of Brazil based on a geographical information systems approach. *Geospatial Health.* 2011;6(1):33-40.
29. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One.* 2012;7(5):e35671

30. BRITO, M. E. F. et al. Clinical epidemiological profile of American tegumentary leishmaniasis at the pinto sugar mill in moreno municipality, greater metropolitan Recife, Pernambuco State, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v. 24, n. 10, p. 2445-8, out. 2008.
31. Müller EPL, Cubas MR, Bastos LC. Geoprocessing of data as a management tool in a family health unit. *Rev Bras Enferm*. 2010 Nov/Dec;63(6):978-982.
32. BRASIL. Ministério da Saúde. *Abordagens espaciais na saúde pública*. Brasília, DF: Sec. de Vigilância em Saúde. 2006;85:334-1181.
33. Vandenbroucke JP. Commentary: Snow's paper on 'offensive trades'--with the benefit of 150 years of hindsight. *Int J Epidemiol*. 2013 Oct;42(5):1235-8.
34. Barcellos C, Ramalho WM, Graciel R, Magalhães MAFM, Fontes MP, Skaba D. Georreferenciamento de dados de saúde na escala submunicipal: algumas experiências no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2008 Mar;17(1):59-70.
35. Chiesa AM, Westphal MF, Kashiwagi NM. Geoprocessing and health promotion: social and environmental inequalities, Brazil. *Rev Saúde Pública*, 2002 Dec;36(5):559-67.
36. Moreira RS, Nico LS, Tomita NE. O risco espacial e fatores associados ao edentulismo em idosos em município do Sudeste do Brasil. *Cad Saúde Pública* 2012;27(10):2041-2053.
37. Correa FGS. Spatial analysis of cases of disseminated histoplasmosis associated with AIDS in Fortaleza. *Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.*
38. Carvalho, M. S.; Câmara, G. Análise de eventos pontuais. In: DRUCK, S. et al. *Análise espacial de dados geográficos*. Brasília, DF: EMBRAPA.2004:2-15.
39. Oliveira, C. F.; Santos, R. L. *Mapeamento e aplicação de estatística espacial dos deslizamentos em Salvador, BA. Feira de Santana: Geotecnologia e Interdisciplinaridade*. 2011.





**2 CAPÍTULO 1 - ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA E GEORREFERENCIAMENTO DOS CASOS, NO MUNICÍPIO DE TANGARÁ DA SERRA-MATO GROSSO**



FACULDADE DE CIÊNCIAS



## 2.1 INTRODUÇÃO

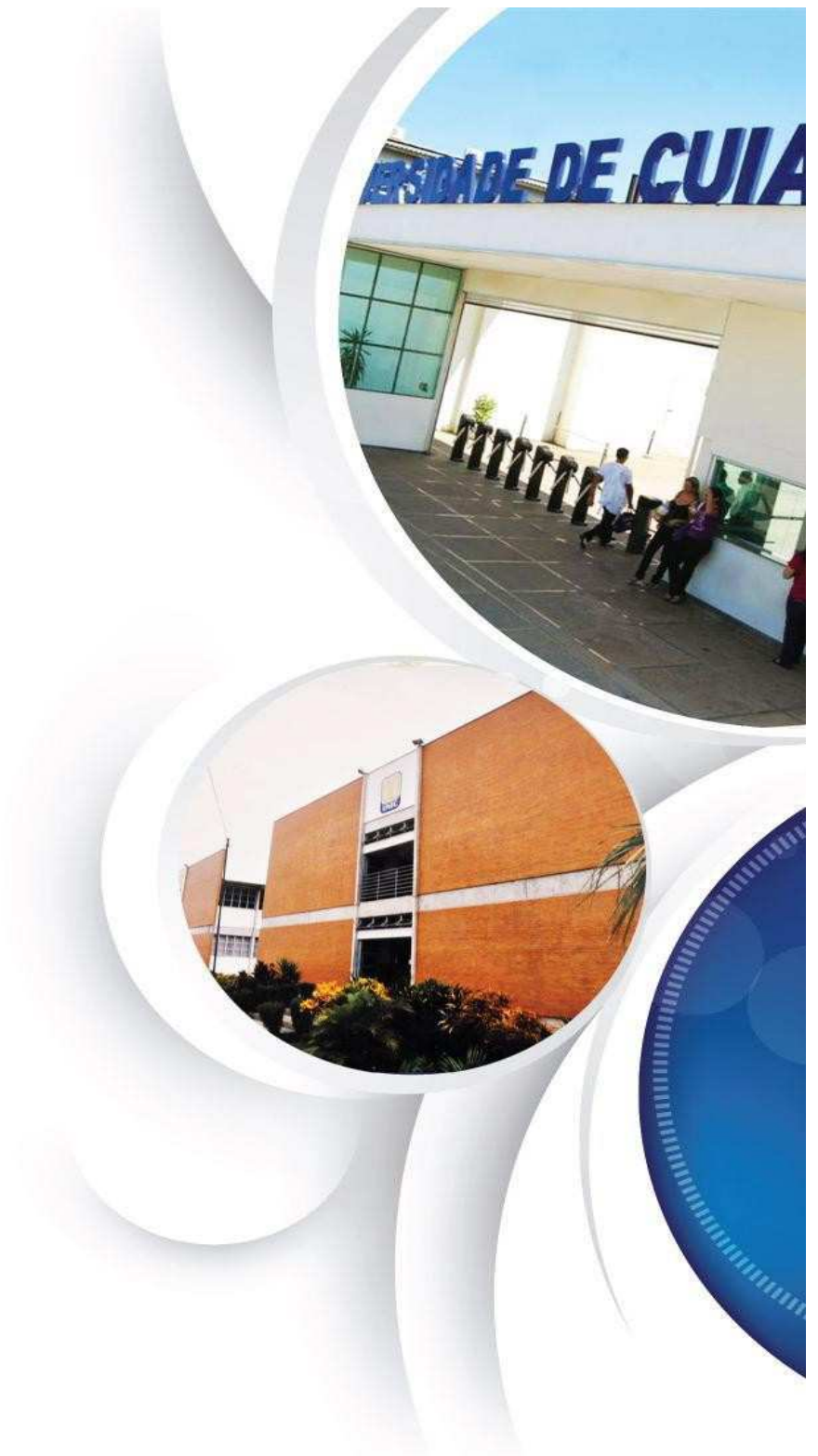
## 2.1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose é considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma das cinco doenças infectoparasitárias endêmicas de maior relevância e configura, na atualidade, um problema de saúde pública mundial<sup>1</sup>. Estima-se que a prevalência da leishmaniose no mundo seja em torno de 12 milhões<sup>2</sup>.

No Brasil, a prevalência da doença é a maior do continente Americano, estimando-se 65.000 novos casos por ano<sup>1</sup>. Sabe-se que a Leishmaniose encontra-se presente em todos os continentes, com exceção da Antártida e Oceania, e são endêmicas em 98 países, com número superior a 350 milhões de pessoas em risco<sup>3,4</sup>. Nas Américas, a doença representa um relevante problema de saúde pública devido à sua alta morbidade e grande distribuição geográfica. O ciclo de transmissão complexo inclui diversas espécies de parasitas, vetores e reservatórios. As populações pobres e de difícil acesso aos serviços de saúde são as mais afetadas<sup>1</sup>.

O Estado de Mato Grosso tem registrado, nos últimos anos, uma situação de endemia persistente da Leishmaniose, sua posição tem oscilado entre os primeiros quanto à incidência da doença em relação aos outros estados da federação<sup>5</sup>. Tangará da Serra, atualmente, tem registrado números relevantes da Leishmaniose, fator que evidencia a importância deste estudo<sup>6</sup>.

O georreferenciamento não é feito pelos órgãos governamentais responsáveis pela vigilância epidemiológica do município de Tangará da Serra, esse permite o detalhamento dos pontos das áreas onde residem os pacientes em questão, demonstrando áreas onde deve ter uma maior busca ativa e maior controle do mosquito e das zoonoses, detectando áreas onde não tem paciente diagnosticado com leishmaniose, indicando que a região ou tem um controle adequado do mosquito e da zoonose ou poderá haver falha no diagnóstico.



## 2.2 OBJETIVOS

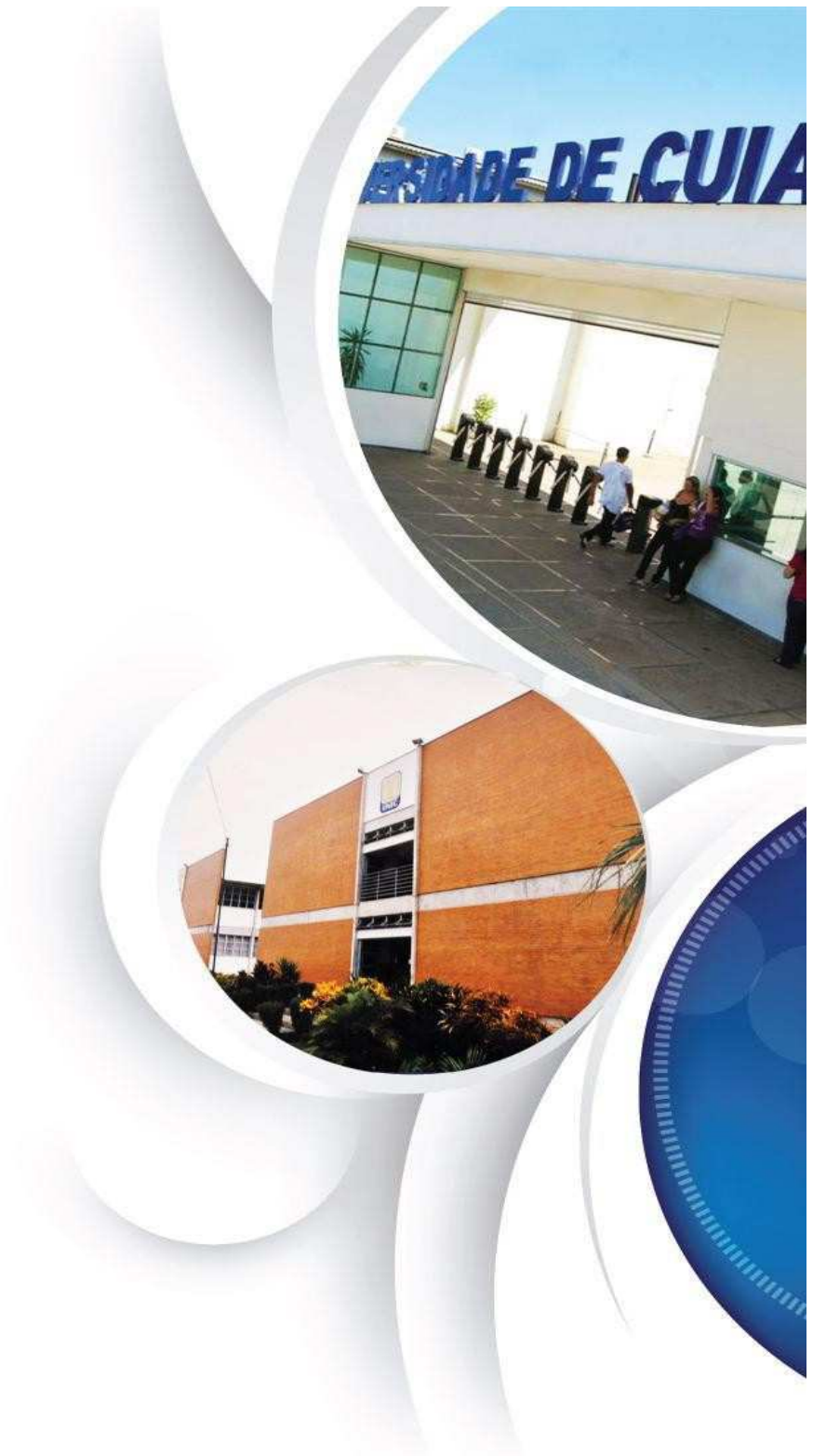
## 2.2 OBJETIVOS

### 2.2.1 Objetivo Geral

Realizar análise espacial e georreferenciamento dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Tangará da Serra, Mato Grosso, buscando identificar características ambientais envolvidas nos locais de ocorrência da doença.

### 2.2.2. Objetivos Específicos

- Traçar o perfil dos casos acometidos por Leishmaniose Tegumentar Americana;
- Analisar a distribuição espacial dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana, correlacionando-os com as características ambientais e fatores sociais e geográficos dos locais de procedência dos casos, mediante o uso de técnicas de geoprocessamento.



## **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

## 3 MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1 Aspectos Éticos

O presente trabalho cumpriu com todas as exigências da Resolução do CNS. Nº 196/96, sendo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Cuiabá-UNIC, por meio do parecer nº 575.009.

### 3.2 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal, descritivo e retrospectivo, realizado por meio de pesquisa documental.

### 3.3 População

Foram incluídos todos os casos notificados com residência no município em questão, sendo excluídos os casos residentes em outros municípios, transferidos após notificados em seus municípios de procedência ou que não contemplavam as formas clínicas da doença propostas no objetivo deste estudo. As formas clínicas estudadas foram: Cutânea, Muco-cutânea, Cutânea Difusa e Mucosa da Leishmaniose. O período de estudo foi de 2007 a 2013.

### 3.4 Análise dos Dados

O processo de análise da distribuição espacial dos casos de Leishmaniose no município de Tangará da Serra foi realizado por meio da ferramenta do estimador de intensidade de Kernel, com localização de maior ou menor concentração dos fenômenos no espaço. A metodologia utilizada baseou-se na aplicação de técnicas de estatística espacial e de geoprocessamento, por meio de ferramentas computacionais dos SIG's. A utilização da técnica do estimador de Kernel gerou uma grade com células e com processos pontuais da ocorrência dos casos de Leishmaniose.

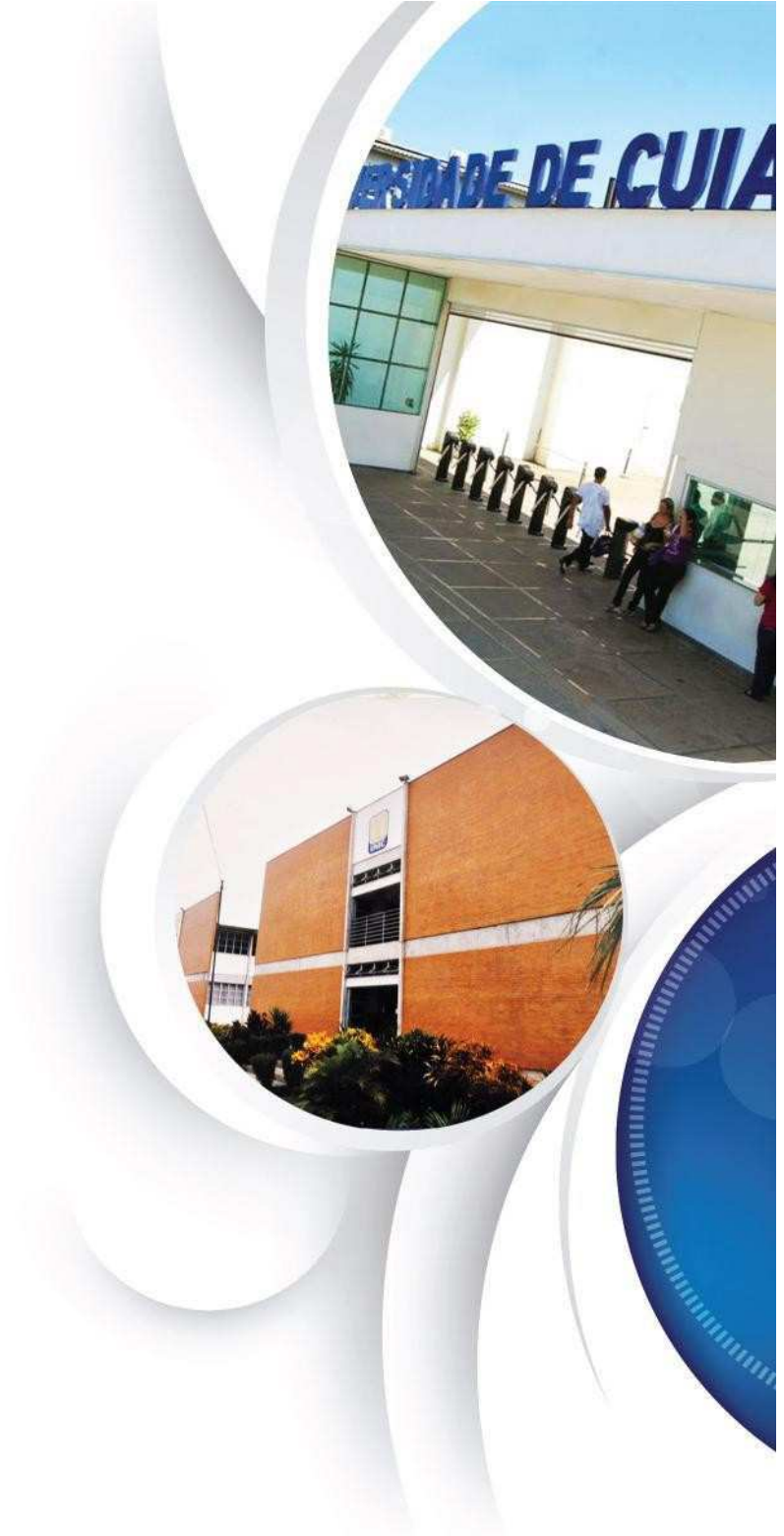
Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva dos dados obtidos no serviço de Vigilância Epidemiológica do município de Tangará da Serra. As variáveis analisadas foram: forma clínica da Leishmaniose, idade, sexo, local de residência, ocupação laborativa, exame complementar para o diagnóstico, evolução

do caso (cura, abandono, mudança de diagnóstico, transferência, óbito pela doença ou por outras causas), distribuição espacial dos casos, características ambientais e fatores sociais e geográficos do local de procedência dos casos. Após coleta e consolidação dos dados, foi realizada sua tabulação e análise descritiva. Os dados foram inseridos em bases de dados eletrônicas (Microsoft Excel, 2010 e SPSS. USA. Califórnia, edição 20.0) e feita a análise estatística utilizando-se do teste Qui Quadrado ( $p < 0,05$ ), com significância de 5%.

O georreferenciamento dos pontos de ocorrência foi feito a partir dos endereços presentes nas notificações com o suporte do software Google Earth. Os pontos coleta, juntamente com os limites dos municípios, foram importados para o software ArcGIS versão 10.2 (ESRI) para formatação e modelagem estatística. A modelagem da distribuição dos pontos utilizou o estimador não-paramétrico de Kernel, que permitiu gerar mapas de 'áreas quentes' relacionadas com a prevalência dos casos, sendo adotada como parâmetro uma largura de banda de 200m.

A base de dados dos casos de Leishmaniose foi construída e cruzada com a base de dados espacial. A análise espacial utilizou o *software ArcGIS 10.2* (ESRI, Redlands, Califórnia, E.U.A).





## **4 RESULTADOS**

#### 4 RESULTADOS

Os resultados referem-se ao número de casos diagnosticados de Leishmaniose Tegumentar Americana, no período entre 2007 a 2013, correspondentes às notificações da vigilância epidemiológica de Tangará da Serra, Mato Grosso, Brasil.

Em relação ao gênero, em um total de 391 (tabela 1), os indivíduos do sexo masculino 352 (90,02%) foram maioria, diferindo estatisticamente do público feminino, 39 (9,97%), ( $p < 0,05$ ). Deste público, em relação à faixa etária, a grande maioria dos infectados tinha a idade entre 21 a 50 anos, perfazendo 252 (64,46%) da totalidade da amostra. Destes, entre 21-30 85 (21,7%); 31-40 86 (22%); 41-50 (20,7%). Atenta-se que estes dois últimos grupos, jovens e acima de 50 anos, diferiram estatisticamente, comparados com os grupos com idade entre 21 a 50 anos ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 1 - Apresentação dos casos acometidos por LTA de acordo com o sexo e a faixa etária**

SEXO	Frequência	
		%
Masculino	352a	90,02
Feminino	39b	9,97
FAIXA ETÁRIA	Nº	%
≤ 10 anos	10d	2,6
11 a 20 anos	35c	9
21 a 30 anos	85a	21,7
31 a 40 anos	86a	22
41 a 50 anos	81a	20,7
51 a 60 anos	54bc	13,8
61 ou mais anos	40bc	10,2
<b>Total</b>	<b>391</b>	
<b>100</b>		

Para as profissões (tabela 2), a maioria dos casos acometidos pela LTA é de origem urbana 149 (38,1%). As profissões rurais apresentam menor acometimento pela doença 109 (27,9%) quando comparada com a urbana,  $p < 0,05$ .

**Tabela 2 - Mostra a relação das profissões acometidas por Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Tangará da Serra, no período de 2007 a 2013.**

*Rural inválido		**Urbano		***Não Determinadas		#Código	
n	%	n	%	n	%	n	%
109 b	27,9	149 a	38,1	07 c	1,8	126 ab	32,2
<b>Total:109</b>		<b>Total: 149</b>		<b>Total: 07</b>		<b>Total: 126</b>	
<small>n Número de pacientes; % porcentagem; *Profissões rurais: pecuarista, pescador, vaqueiro, agricultor, índio, peão, boiadeiro, trabalhador volante da agricultura, operador de máquinas agrícolas, agrônomo, mecânicos de máquinas agrícolas entre outras;  **Profissões Urbanas: padeiro, Pintor, militar, operador de caixa, técnico em saúde bucal, topógrafo, assistente administrativo, pedreiro</small>							

O critério de confirmação da doença mais utilizado foi o laboratorial, com 367(93,86%), já o critério clínico-epidemiológico, houve somente 24(6,13%) registros. A forma clínica com maior acometimento dos casos pela LTA, em sua maioria, foi de característica cutânea 317(81,07%). A forma mucosa apresentou apenas 74(18,92%) casos (tabela 3).

Para a evolução dos casos de LTA no município de Tangará da Serra (tabela 3), no que se refere a óbitos diretos pela infecção da doença, não houve registro; óbitos por outras causas, 01 (0,25%); abandono do tratamento, 04(1,02%); transferência, 03 (0,76%) cura da doença, com 383 (97,99%). Já para a procedência dos casos, a maioria ocorreu na região urbana, totalizando 352(64,45%), com  $p < 0,05$ .

A frequência e concentração das ocorrências dos casos de LTA com os respectivos locais de origem, ilustrado na figura 6, mostrou presença de três aldeias indígenas com casos da doença, apenas 1 registro por aldeia. A maior concentração de pessoas infectadas por LTA foi em região de assentamento rural e urbana (figura 6).

A distribuição dos pontos de ocorrência dos casos em relação às estradas, os rios e as distâncias dos pontos de concentração dos casos em relação à região urbana do município representados nas figuras 7, 8 e 9 não parece existir relação entre a doença.

Considerando a vegetação (figura 10), observa-se predominantemente a presença de ocorrências de LTA no mapa em sua maioria por vegetação predominante de pastagens, apesar dos pontos estarem localizados, em sua maioria, em regiões urbanas.

**Tabela 3. Demonstra a frequência dos dados em relação as formas clínicas, aos critérios de confirmação, evolução e procedência dos casos da LTA (N da amostra=391).**

<b>Itens</b>	<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Formas Clínicas</b>	Cutânea	317a	81,07
	Mucosa	74b	18,92
<b>Critério de confirmação dos casos</b>	Laboratorial	367a	93,86
	Clínico-Epidemiológico	24b	6,13
<b>Evolução dos Casos</b>	Cura	383a	97,95
	Abandono	4 b	1,02
	Transferência	3b	0,76
	Óbito por LTA	0b	0,0
	Óbito por Outras Causas	1b	0,25
	Mudança de Diagnóstico	0b	0,0
<b>Região de Procedência dos Casos</b>	Zona Urbana	252a	64,45
	Zona Rural	115b	29,4
	Não Identificado	24 c	6,1

Letras diferentes em coluna demonstram diferença estatística para o teste Qui-quadrado  $p < 0,05$ .

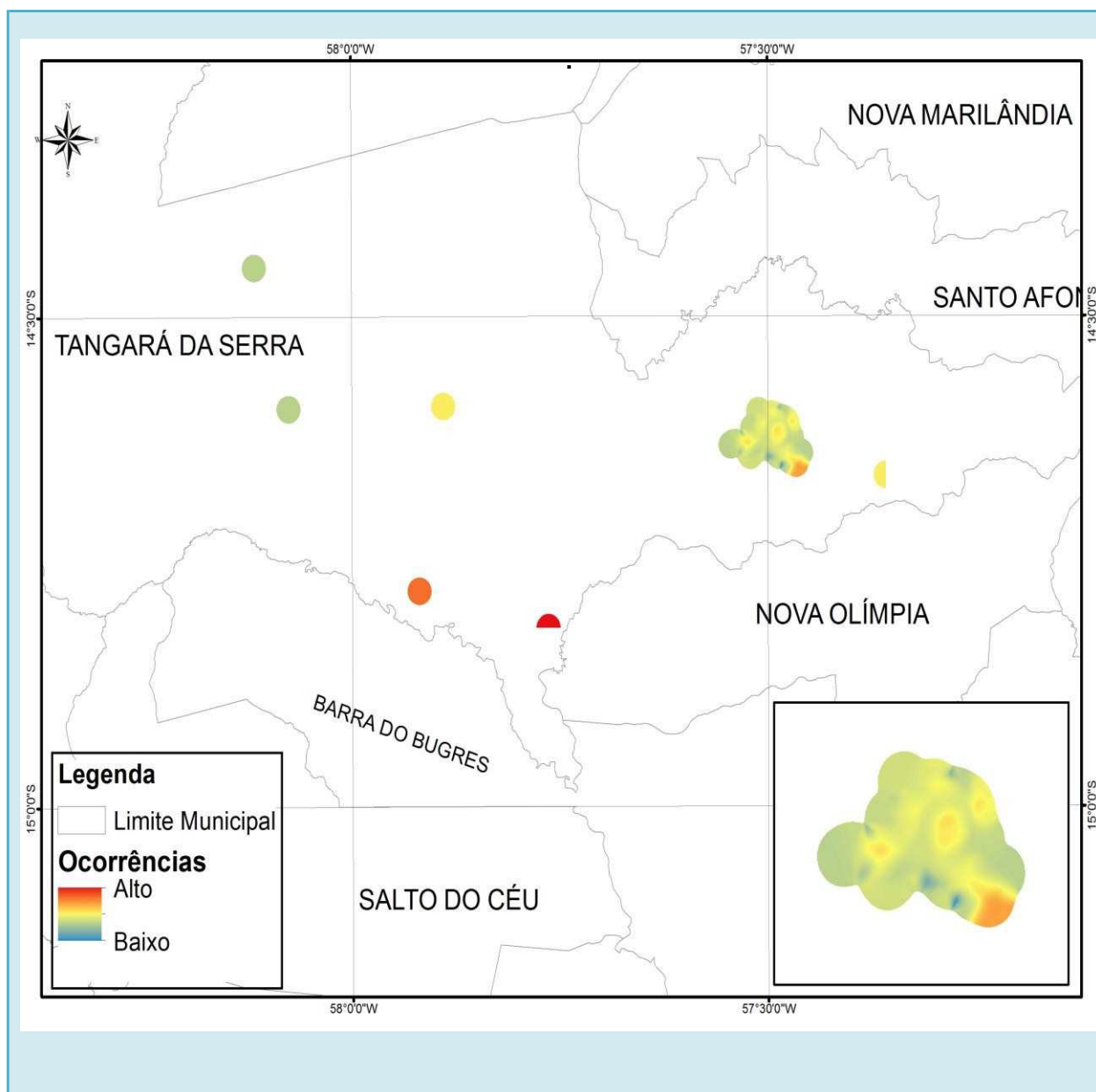


Figura 6 – Mostra a frequência e concentração da ocorrência dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana nos locais de origem.

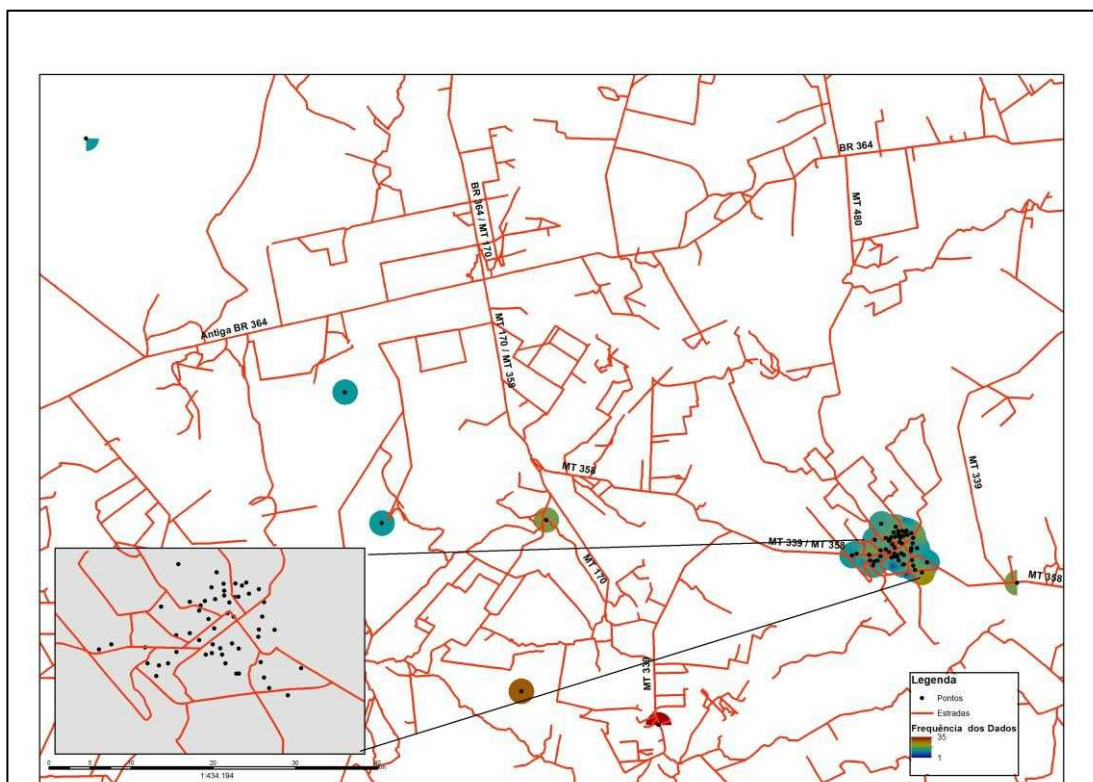


Figura 7 – Localização dos pontos em relação às estradas.

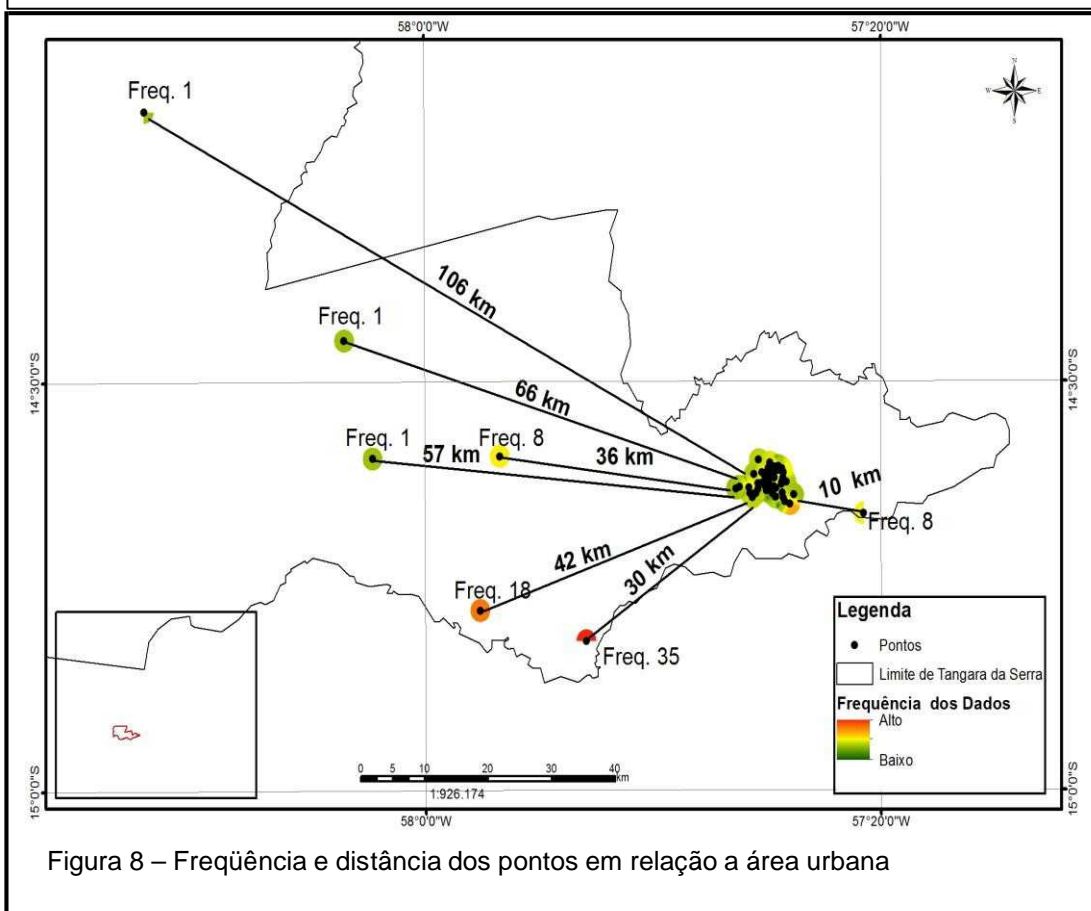


Figura 8 – Frequência e distância dos pontos em relação a área urbana

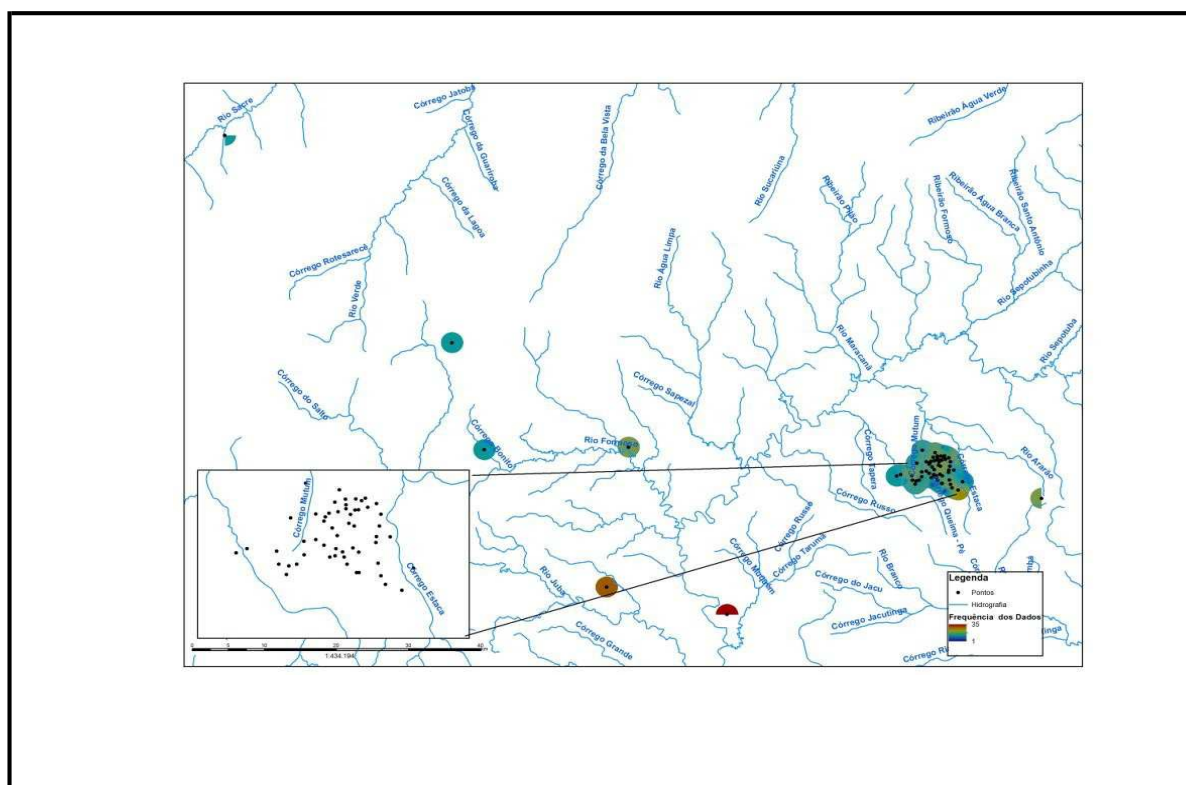


Figura 9 – Mostra a frequência de ocorrência dos casos em relação aos rios

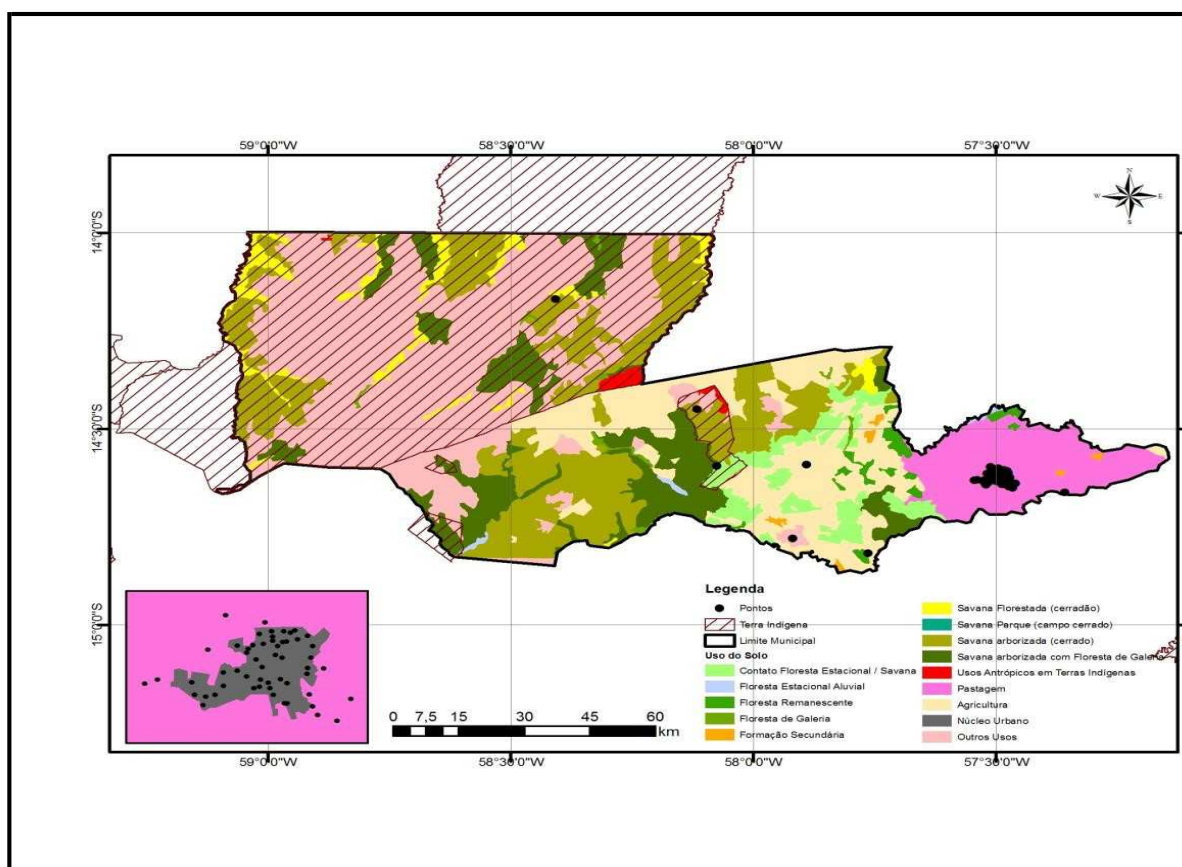


Figura 10 – Mostra os tipos de vegetação do município, os pontos de localização dos casos e áreas indígenas.

ESTADO DE CUIABÁ



## 5 DISCUSSÃO



## 5 DISCUSSÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana está entre as principais doenças infectoparasitárias do mundo, sendo considerada como um importante problema de saúde pública mundial, com estimativas em torno de 1.5 milhão de casos novos por ano. O Brasil, Afeganistão, Algéria, Colômbia, Iran, Síria, Sudão, Etiópia, Nicarágua e Perú, juntos, são responsáveis por 70% da incidência da LTA no mundo<sup>3</sup>. O Brasil, no ano de 2012, registrou números importantes da LTA, com 23.547 casos novos da doença. As regiões norte, nordeste e centro-oeste do país foram as mais acometidas pela presença da Leishmaniose Tegumentar Americana<sup>5</sup>.

A doença LTA é típica de países tropicais. Exatamente por este motivo há uma alta relação com a vegetação, por meio dos Biomas cerrado, caatinga e amazônico<sup>7</sup>. Outro item que interfere diretamente são os costumes da população, dentre eles o hábito dos cuidados com o meio ambiente e principalmente sua relação com os animais<sup>8</sup>, que podem ser reservatórios da patogênese que passa pela proliferação dos vetores<sup>9</sup>. A cidade de Tangará da Serra, na região Centro Norte do Brasil, é uma cidade pequena, afastada dos grandes Centros e relativamente próxima de áreas de risco, como a região norte do Brasil - Venezuela, Colômbia, Peru e Bolívia, todas têm em comum a linha do equador na América do Sul. Ao observar publicação no ano de 2013, dados coletados em 2011, percebe-se, mediante o georreferenciamento, várias áreas de pastagens, cidades e condição socioeconômica em comum<sup>10</sup>, o que parece ser um fator fundamental para a proliferação da doença e compatível com os achados deste estudo.

Os resultados do estudo realizado no município de Tangará da Serra, região central do Brasil, mostrou que a Leishmaniose Tegumentar Americana acometeu, na sua maioria, pessoas do sexo masculino, na faixa etária entre 21 a 50 anos, caracterizando pessoas economicamente ativas; os indivíduos com profissões ligadas ao setor rural tiveram relevância na infecção pela doença. A maior concentração de casos de LTA foi verificada em região urbana e locais de assentamentos rurais em que predominam vegetação de pastagens, fato que torna interessante o comportamento da LTA.

O sexo masculino foi o mais acometido pela LTA, com 352 (90,02%) casos; já o sexo feminino teve apenas 39 (9,97%) registros da doença. Estudo realizado em outra região do nordeste brasileiro, tendo em comum a condição socioeconômica, apresentou resultados próximos aos encontrados<sup>11</sup>. Parece que em relação ao sexo não existe variação de proliferação da doença associado a bioma e a condição socioeconômica, pois em levantamento na região do norte do Paraná os resultados foram próximos aos encontrados neste estudo<sup>12</sup>. Outros países demonstram semelhanças em suas descrições de vigilância epidemiológica<sup>13,14</sup>.

Este trabalho mostrou que a faixa etária de maior ocorrência da Leishmaniose Tegumentar Americana foi de 31-40 anos, 86 casos (22%), seguida das faixas etárias de 21-30 anos, 85 casos (21,7%) e 41-50 anos com 81 casos (20,7%) do total dos casos estudados; apresentando semelhança com estudo realizado por Castro *et al* (2002)<sup>15</sup>, no estado do Paraná, que mostrou faixa etária atingida pela doença de 15 a 49 anos, representando um total de 70,8% dos casos totais. Resultados semelhantes também foram encontrados nos estudos de Sarkari *et al.*, (2014)<sup>16</sup> no sul do Iran e por Monteiro *et al.*, (2008)<sup>17</sup> no estado do Paraná, Brasil.

O grande número de acometimento de pessoas do sexo masculino por LTA nas faixas etárias de 21-30, 31-40 e 41-50 anos mostra predominância de pessoas em idades economicamente produtivas. Devido o setor agrícola do município de Tangará da Serra ser um dos mais importantes da economia do município, torna-se também um importante setor que oferece oportunidades de emprego. Grande parte dos trabalhadores é de pessoas residentes da zona urbana oriundos da região rural que, em face da baixa qualificação profissional, enfrentam dificuldades para ingressar no restrito mercado de trabalho urbano. Tal fato poderia justificar a prevalência de acometimento de LTA no sexo masculino, sendo este ainda predominante no setor, todavia, ao comparar as profissões diretamente ligadas ao setor rural, estas não são maioria.

Neste estudo, os resultados diferiram da literatura para a procedência dos casos de LTA, havendo prevalência de casos da doença em região urbana, com 352 casos (64,45%), e 115 casos registrados de procedência da zona rural (29,4%). Acredita-se que este fato pode ter ocorrido devido o município, objeto deste estudo, ter como característica econômica o agronegócio, que demanda

consideráveis forças de trabalho das pessoas residentes na zona urbana, tais como trabalhadores volantes da agricultura, tratoristas, agrônomos, mecânicos de máquinas agrícolas e outros<sup>18</sup>.

Há um fator limitante no presente estudo, uma vez que a infecção pode ter ocorrido em região rural, mesmo o indivíduo morando em zona urbana; pois a pessoa que reside na zona urbana pode ter freqüentado a zona rural através de pescarias, caçadas, camping e mesmo em suas propriedades, e pode ter sido infectada nessas situações; sendo que na ficha de notificação não contém a seguinte questão: você esteve em zona rural nos últimos 3 meses? O período de incubação da doença no ser humano é, em média, de dois a três meses<sup>19</sup>. A presença do referido item na notificação poderia dar maior confiabilidade aos resultados desta pesquisa<sup>20</sup>.

Estudo realizado por Brito *et al.*, (2008)<sup>18</sup> - em que tratava de analisar o perfil clínico-epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana na região metropolitana de Recife, Pernambuco, Brasil - mostrou semelhança com o presente estudo, pois houve predomínio de ocupações que não eram ligadas a agricultura, representando um percentual de 25% contra 23% denominados agricultores. Tal situação evidencia uma possível modificação no perfil epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil, sugerindo possível adaptação no habitat dos insetos vetores da doença.

Não existe um serviço sistematizado de busca por pacientes com Leishmaniose no município de Tangará da Serra. O diagnóstico da doença ocorre normalmente por meio de demanda espontânea, em que o paciente busca o serviço de saúde após ser infectado pela Leishmaniose. Dessa forma, pode haver subnotificações de casos, prejudicando assim uma avaliação mais precisa da prevalência da doença.

As deficiências no sistema de notificação das doenças transmissíveis ainda vivenciadas no Brasil fazem com que haja dúvidas quanto à verdadeira situação da Leishmaniose em nosso país ou a característica de seu comportamento nos principais grupos acometidos por ela<sup>21</sup>. Tal fato foi evidenciado neste estudo por meio de dados incompletos no sistema de notificação, tais como profissão, escolaridade e classe social, que poderiam ajudar a definir melhor o comportamento da LTA na região estudada.

O município de Tangará da Serra foi criado em 13 de maio de 1976 e, apesar de ser relativamente novo, na atualidade, destaca-se pelo rápido crescimento populacional e econômico, sendo um dos mais progressistas do interior do estado de Mato Grosso. Sua economia é baseada na agricultura, agroindústria e prestação de serviços, destacando-se pela produção de soja e cana-de-açúcar. As intervenções do homem no meio ambiente, como as devastações das florestas em consequência do desenvolvimento econômico, podem facilitar a expansão das doenças, bem como da LTA.

Estudo realizado por Missawa; Maciel e Rodrigues (2008)<sup>22</sup> mostrou que há presença do vetor *Lutzomyia Nyssomyia whitmani*, cuja capacidade de adaptação é grande a variados tipos de vegetação e até mesmo regiões urbanas e intradomiciliar. Este é considerado o principal vetor da LTA no estado de Mato Grosso. A presença do referido vetor foi registrada na grande maioria dos municípios do estado, o que revela a alta capacidade migratória do mosquito.

Nesse sentido, é de fundamental importância que se estabeleça uma política efetiva de controle das zoonoses no município de Tangará da Serra, com atuação mais ativa da vigilância ambiental, quiçá com envolvimento da medicina veterinária no controle dos animais reservatórios, como cães e gatos, causas possíveis da manutenção da LTA em regiões urbanas<sup>23</sup>. Estudo de Pedrosa & Ximenes (2009)<sup>8</sup> realizado em Alagoas, Brasil, mostrou risco de transmissão da LTA em região peridomiciliar e intradomiciliar e que as causas da manutenção da doença estariam ligadas aos animais e aves domésticas.

O referido estudo pontua questões que são de grande relevância para a justificativa do que a presente pesquisa considera uma possível modificação da epidemiologia da transmissão da LTA no município de Tangará da Serra, que possui dois biomas, o Cerrado e Amazônia - tipos de vegetações presentes na grande maioria dos municípios nos quais foram relatados como áreas de achados do vetor *Lutzomyia (Nyssomyia) whitmani*, mosquito com grande potencial de adaptação. Outro fator que chama a atenção no estudo de Missawa; Maciel e Rodrigues (2008)<sup>22</sup> é a detecção do referido vetor da LTA nos municípios de Campo Novo dos Parecis e Diamantino. Esses municípios estão muito próximos a Tangará da Serra, não podendo desconsiderar a possível migração desse vetor,

considerando que a vegetação e o clima desses municípios são muito semelhantes ao clima e vegetação de Tangará da Serra.

O município de Tangará da Serra contempla uma população indígena considerável, com 1.235 habitantes e uma área territorial de 5.952.268,791 hectáres, que representa mais de 50% da área territorial do referido município onde, curiosamente os registros de casos de LTA têm sido insignificantes<sup>24,25</sup>.

As aldeias indígenas têm um serviço de saúde prestado por profissionais ligados à Secretaria Especial de Saúde Indígena, SESAI, órgão ligado ao Ministério da Saúde, que é responsável por acompanhar os povos das aldeias em suas necessidades de saúde e, se necessário, o Hospital Municipal de Tangará da Serra é uma referência para casos de serviços de atenção terciária em saúde. Apesar dessa rede de serviços de saúde para atender as aldeias indígenas contar com atenção básica e atenção terciária, cabe-se a indagação se há subnotificações da LTA ou se realmente os poucos registros são fidedignos.

Estudo realizado na Argentina em 2006 por Quintana *et al.* (2013)<sup>26</sup> com técnicas de Georreferenciamento na construção de mapas de risco, mostrou relevância para políticas de controle e prevenção da Leishmaniose Tegumentar Americana. Dados do Ministério da Saúde (2012)<sup>5</sup> mostram que a LTA está presente em todas as regiões do Brasil. Também em estudo realizado no noroeste do Paraná, com uso das mesmas técnicas, mostrou relação com áreas vegetadas e locais prováveis de infecção dos pacientes por LTA<sup>27</sup>.

Também com intuito semelhante<sup>27</sup> Arraes *et al.*, (2008) no Estado do Paraná, utilizou técnicas de sensoriamento remoto para análise do tipo de vegetação e dos locais de ocorrência de LTA, sendo observado forte correlação entre o número de pacientes e a relação de área territorial municipal vegetada. O resultado do georreferenciamento realizado na presente pesquisa levanta questões semelhantes aos resultados encontrados pelo autor supracitado no que se refere a vegetação local e os casos de LTA.

Estudo feito por De Luca; Wasconcelos e Barrett (2003)<sup>28</sup> em Alta Floresta, Mato Grosso, apontam que os principais vetores encontrados em regiões de pastagens e florestas remanescentes foram o (*L. lainsoni*) e o (*L. Whitmani*),

mostrando concordância com o presente estudo quanto a presença de vetores da doença em regiões de pastagens.

O presente estudo analisou a ocorrência da Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Tangará da Serra em um período de sete anos, 2007 a 2013, sendo possível identificar registros de 391 casos da doença. Tangará da Serra faz parte de uma região sabidamente de grande ocorrência da Leishmaniose, pois, somente no ano de 2009, Mato Grosso registrou 3.900 casos de LTA, liderando em primeiro lugar entre todos os estados do Brasil<sup>5</sup>. Ressalta-se que, apesar dos esforços da Vigilância Epidemiológica, pode haver subnotificações. Tal fato pode ocorrer mesmo em países desenvolvidos que possuem uma saúde pública mais eficiente que o Brasil, independente da doença. O estado de Mato Grosso apresenta alguns agravantes: é pouco populoso, pouco povoado e com áreas de difícil acesso, como as zonas rurais e áreas indígenas, áreas onde costuma-se ter pacientes portadores da Leishmaniose<sup>6</sup>.

Tangará da Serra registrou 122 casos de LTA no ano de 2009, uma incidência maior que em 11 estados da federação. Tal situação demonstra preocupação e a necessidade de ações em saúde para o controle e prevenção da LTA, pois os números registrados da doença no município, comparados a nível nacional, são preocupantes<sup>5</sup>. Mato Grosso é um estado agrícola que apresenta inúmeras áreas de reserva florestal, áreas indígenas, e com uma fauna peculiar. Frente a tais características, a localização de residências dos pacientes portadores da leishmaniose deve ser confrontada com os mapas da região. Desta forma, a análise espacial ajudou compreender melhor o ciclo da zoonose, assim as ações políticas propostas serão mais efetivas e até possibilitando menor custo para a saúde pública.

Apesar do número de caso em trabalhadores volantes da agricultura ter chamado a atenção, não parece representar grande relevância para este estudo, considerando que a totalidade dos casos no período estudado foi de 391. Ressalta-se que os hábitos sociais e de higiene dessa população são de maior risco se comparados às outras, pois dormem em habitações sem telas de proteção em portas e janelas, o que facilita a entrada de mosquitos; locais abertos com uso de redes para dormir, alojamentos próximos a regiões de matas e convívio com animais domésticos, como cães e gatos. Devido a grande

migração desses trabalhadores, há considerável dificuldade em chegar a maiores conclusões sobre o ciclo desta zoonose, correlacionando-a com o local de sua incidência.

O critério de confirmação dos casos deste estudo, em sua grande maioria, predominou o critério laboratorial com 367 casos confirmados por este critério, o que representou 93,86% do total dos casos; enquanto que o critério clínico-epidemiológico registrou 24 casos, representando 6,13% do total geral dos casos. Sabe-se que o padrão ouro é o critério de diagnóstico laboratorial e a maioria dos diagnósticos dos casos notificados de Leishmaniose Tegumentar Americana seguiu este critério.

Apesar da recomendação do Ministério da Saúde sobre o acompanhamento regular do paciente tratado por infecção da Leishmaniose, tal acompanhamento não é feito nas unidades de saúde do município de Tangará da Serra, talvez por falta de conhecimento dos profissionais sobre o correto tratamento e as recomendações do Ministério da Saúde. Orienta-se que o paciente retorne mensalmente à consulta durante três meses consecutivos após o término do esquema terapêutico para ser avaliada a cura clínica. Constatada a cura, o seguimento do mesmo deverá ser a cada dois meses até completar 12 meses após o tratamento, no caso da LM<sup>19</sup>.

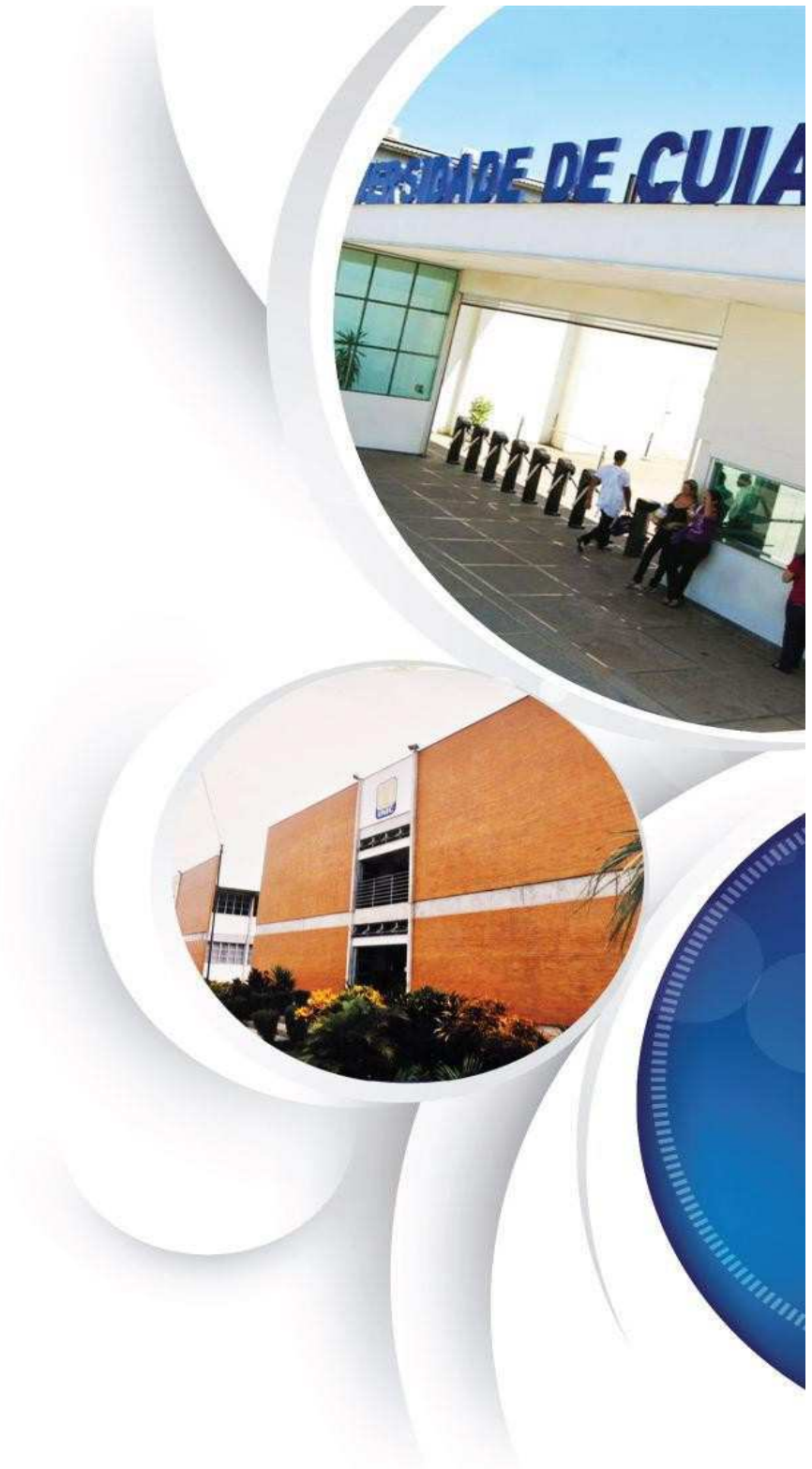
Na forma Cutânea, o critério de cura é definido pela epiteliização das lesões ulceradas, redução total da infiltração e eritema em aproximadamente três meses após a conclusão do esquema terapêutico; não preenchidos tais requisitos, poderá ser necessário o prolongamento da observação até completar seis meses. O percentual de recidiva neste estudo foi de 5,37%, não sendo considerada alta no período estudado. Estudo realizado por Viana *et al.* (2012)<sup>29</sup> em Montes Claros-Minas Gerais, Brasil, mostrou um quantitativo de recidiva de 2,24% em pessoas acometidas por LTA. Já outro estudo feito por Fantauzzi *et al.* (2012)<sup>30</sup> em Belo Horizonte, Brasil, revelou um percentual bem maior, 33% de recidivas da doença.

Considerando a possibilidade de paciente tratado por infecção pela Leishmaniose Cutânea possa ter recidiva apresentando a forma Mucosa, cuja morbidade é bem maior que a forma Cutânea, torna-se de grande relevância o acompanhamento pós-tratamento de todos pacientes acometidos por LTA. O Ministério da Saúde preconiza seguimento do paciente por um ano pós-tratamento.

Contudo, estudo realizado por Fantauzzi *et al.* (2012)<sup>30</sup>, em Belo Horizonte, Minas Gerais, demonstrou ser insuficiente tal período para o monitoramento de recidivas em pacientes que foram tratados contra infecção por Leishmaniose, principalmente a forma Mucosa. O referido estudo mostrou que todas as recidivas detectadas ocorreram após 12 meses do tratamento com Antimoniato de N-metilglucamina. Dessa forma, o estudo sugere um segmento com avaliações anuais por cinco anos após a cura clínica, fator considerado relevante para os autores desta pesquisa. Contudo, considerando as deficiências dos serviços de saúde do município estudado para manter um acompanhamento ideal aos pacientes tratados por LTA, este estudo propõe seguimento de, ao menos, dois anos após cura clínica do paciente.

O novo paradigma que a LTA apresentou nesta pesquisa assemelha com alguns estudos de alguns autores como o de Souza *et al.* (2014)<sup>31</sup> e Vilela *et al.* (2011),<sup>32</sup> que mostram fatores como o desmatamento e as alterações ambientais, que favorecem cada vez mais o aumento da ocorrência de infecção por LTA, principalmente em regiões urbanas e em locais de vegetações diversas, o que mostra uma capacidade de adaptação dos vetores da doença. Tal situação torna-se um novo desafio para os serviços de saúde no que se refere a prevenção e controle da Leishmaniose Tegumentar Americana.





## **6 CONCLUSÕES**

## 6 CONCLUSÕES

Este estudo mostrou uma inversão da casuística, hoje predominantemente urbana, ao contrário do que se esperava a priori. Houve grande prevalência de casos de LTA em regiões de pastagens, sugerindo possível modificação no perfil epidemiológico da LTA no município estudado, com presença de insetos vetores adaptados.

O grupo de pessoas mais acometidas pela LTA é do sexo masculino e na faixa etária economicamente produtiva, resultado que pode orientar políticas públicas de prevenção da doença à esta população. A área urbana teve maior registro de casos, o que sugere maior risco das pessoas se infectarem pela doença em área urbana ou próximo dela.

Ações com participação efetiva da Vigilância Ambiental, com contribuição da medicina veterinária no controle dos reservatórios domésticos, contribuiriam para o controle da doença. Quanto ao seguimento do paciente após término do tratamento com Antimonial Pentavalente, o presente estudo propõe seguimento por, ao menos, 2 anos após a cura clínica; pois estudos tem apontado números relevantes de recidivas, principalmente da LM, após 1 ano do término do tratamento da doença.

Apesar deste estudo não ter feito mapeamento dos principais vetores da LTA de importância epidemiológica na região, reconhece como um importante fator a ser estudado a fim de que se proponham estratégias de prevenção e controle da doença com maior propriedade no município em questão.



## **REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO 1**

## REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO 1

1. Mota LAA, Miranda RR. Dermatologic and otorhinolaryngologic manifestations in leishmaniasis. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2011;5(3):376-381.
2. Lessal MM, Lessa HA, Castro TWN, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, et al. Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2007 Nov/Dec;73(6):843-847.
3. Reveiz, L. et al. Interventions for American cutaneous and Mucocutaneous leishmaniasis. A Systematic Review Update *Yadon*. 2013;8(4):1-14.
4. de Macedo-Silva ST, Urbina JA, de Souza W, Rodrigues JC.. In vitro activity of the antifungal azoles itraconazole and posaconazole against *Leishmania amazonensis*. *Plos One* 2013 Dec;8(12):1-14.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana: Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2012. Brasília, DF, 2012. Disponível em: <[https://docs.google.com/file/d/0B\\_ieuwKaDYqvQjJvQngyNGVta1k/edit](https://docs.google.com/file/d/0B_ieuwKaDYqvQjJvQngyNGVta1k/edit)>. Acesso em: 16 jul. 2014.
6. BRASIL. SINAN. Prevalência da Leishmaniose Tegumentar Americana. Tangará da Serra, Mato Grosso, 2013.
7. Souza LWF, Souza SVT, Botelho ACC. Comparative analysis of the geographic distribution of the histopathological spectrum and *Leishmania* species of American cutaneous leishmaniasis in Brazil. *An. Bras. Dermatol* 2012 May/Jun;86(3): 369-74
8. Pedrosa FA, Ximenes RA. Sociodemographic and environmental risk factors for American cutaneous leishmaniasis (ACL) in the State of Alagoas, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009 Aug;81(2):195-201.
9. Baneth G, Zivotofsky D, Nachum-Biala Y, Yasur-Landau D, Botero AM. Mucocutaneous *Leishmania tropica* infection in a dog from a human cutaneous leishmaniasis focus. *Parasit Vectors*. 2014 Mar 24;7:118.
10. Casaril AE, Monac NZN, de Oliveira EF, Eguchi GU, Filho ACP, Pereira LE. Spatiotemporal analysis of sandfly fauna (Diptera: Psychodidae) in an endemic area of visceral leishmaniasis at Pantanal, central South America. *Parasites & Vectors*. 2014, 7:364
11. Jirmanus L, Glesby MJ, Guimarães LH, Lago E, Rosa ME, Machado PR et al. Epidemiological and clinical changes in American tegumentary leishmaniasis in an area of *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* transmission over a 20-year period. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Mar 86;(3):426-33.
12. Junior RP, Gon AS, Ogama A. American cutaneous leishmaniasis: epidemiological profile of patients treated in Londrina from 1998 to 2009. *An Bras Dermatol*. 2013 Sep- Oct; 88(5): 748–753.

13. Signorini M, Cassini R, Drigo M, Frangipane di Regalbono A, Pietrobelli M, Montarsi F, Stensgaard AS. Ecological niche model of *Phlebotomus perniciosus*, the main vector of canine leishmaniasis in north-eastern Italy. *Geospat Health*. 2014 Nov;9(1):193-201.
14. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012;7(5):e35671
15. de Castro EA, Scoccol VT, Membrive N, Luz E. Epidemiological and clinical study of 332 cases of cutaneous leishmaniasis in the north of Parana State from 1993 to 1998. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2002 Oct;35(5):445-452
16. Sarkari B, Qasem A, Shafaf MR. Knowledge, attitude, and practices related to cutaneous leishmaniasis in an endemic focus of cutaneous leishmaniasis, Southern Iran. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2014 Jul;4(7):566-9
17. Monteiro WM, Neitzke HC, Lonardoni MVC, Silveira TGV, Ferreira MEMC. Distribuição geográfica e características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em áreas de colonização antiga do Estado do Paraná, Sul do Brasil. 2008 Jun;24(6):1291-1303
18. Brito ME, Silva CJ, Silva CM, Salazar PR, Coutinho JS, Reis Lde C et al. Clinical epidemiological profile of American tegumentary leishmaniasis at the Pinto Sugar Mill in Moreno Municipality, Greater Metropolitan Recife, Pernambuco State, Brazil. 2008 Oct;24(10):2445-8.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília, DF: Ed. Ministério da Saúde. 2010;2:180.
20. Masmoudi A, Hariz W, Marrekchi S, Amouri M, Turki H. Old World cutaneous leishmaniasis: diagnosis and treatment. *J Dermatol Case Rep*. 2013 Jun 30;7(2):31-41.
21. Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. Rio de Janeiro: Atheneu. 2010;4.
22. Missawa NA, Maciel GBML, Rodrigues H. Geographical distribution of *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *whitmani* (Antunes & Coutinho, 1939) in the State of Mato Grosso. *Rev Soc Bras Med Tropical*, 2008 Jul/Ago;41(4):369-373.
23. Curi NHA, Paschoal AMO, Massara RL, Marcelino AP, Marcelino AP, Ribeiro AA, et al. Factors Associated with the Seroprevalence of Leishmaniasis in Dogs Living around Atlantic Forest Fragments. *PLoS ONE* 2014; 9(8):e104003
24. BRASIL. Fundação Nacional do Índio. Dados territorial indígena em Tangará da Serra, Mato Grosso, 2014.
25. BRASIL. Secretaria Especial da Saúde Indígena. Dados populacional dos povos indígenas de Tangará da Serra, Mato Grosso, 2014.

26. Quintana M, Salomón O, Guerra R, De Grosso ML, Fuenzalida A. Phlebotominae of epidemiological importance in cutaneous leishmaniasis in northwestern Argentina: risk maps and ecological niche models. *Med Vet Entomol.* 2013 Mar;27(1):39-48.
27. Arraes SM, Veit RT, Bernal MV, Becker TC, Nanni MR. American cutaneous leishmaniasis in municipalities in the northwestern region of Paraná State: use of remote sensing for analysis of vegetation types and places with disease occurrence. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008 Nov-Dec;41(6):642-7.
28. De Luca AS, Vasconcelos HL, Barrett TV. Distribution of sandflies (Diptera: Phlebotominae) in forest remnants and adjacent matrix habitats in Brazilian Amazonia. *Braz J Biol.* 2003 Aug;63(3):401-10.
29. Viana AG, de Souza FV, de Paula AMB, Silveira MF, Botelho ACC. Aspectos clínicos-epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana em Montes Claros, Minas Gerais. *Rev. Med. Minas Gerais.* 2012;22(1):1-128.
30. Fantauzzi RS, Gonçalves DU, de Melo FM, Lima FVV. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose mucosa no município de Belo Horizonte, Brasil. *Rev Méd Minas Gerais,* 2012 Out;22(4):369-73.
31. De Souza CF, Quaresma PF, Filho JDA, Bevilacqua PD. Phlebotomine fauna in the urban area of Timóteo, State of Minas Gerais, Brazil. *Acta Tropica* 134(2014) 72- 79.
32. Vilela ML, Azevedo CG, Carvalho BM, Rangel EF. Phlebotomine fauna (Diptera:Psychodidae) and putative vectors of leishmaniasis in impacted area by hydroelectric plant, State of Tocantins, Brazil. *Plos One* 2011 Dec. 6(12): 1-7.