

Reverendo a trajetória da leishmaniose visceral americana na Amazônia, Brasil: de Evandro Chagas aos dias atuais

Reviewing the trajectory of American visceral leishmaniasis in Brazilian Amazon: from Evandro Chagas to the current days

Fernando Tobias Silveira^{1,2}, Luciana Vieira do Rego Lima¹, Thiago Vasconcelos dos Santos¹, Patrícia Karla Santos Ramos¹, Marliane Batista Campos¹

¹ Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Seção de Parasitologia, Laboratório de Leishmanioses "Prof. Dr. Ralph Lainson", Ananindeua, Pará, Brasil

² Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Belém, Pará, Brasil

RESUMO

O presente estudo reviu a trajetória da leishmaniose visceral americana (LVA) na Amazônia, Brasil, desde os tempos do dr. Evandro Chagas, fundador do Instituto de Pathologia Experimental do Norte, em 1936, o qual, após a morte trágica do seu patrono, em 1940, passou a chamar-se Instituto Evandro Chagas até os dias atuais, objetivando melhor visibilidade a cerca do legado médico-científico deixado pelo ilustre personagem, além de descrever os caminhos que fizeram essa endemia sair do anonimato epidemiológico cinco décadas atrás, para surgir como um dos maiores agravos parasitários no início do século atual. Nesse contexto, Chagas e seus colaboradores deixaram três contribuições marcantes: i) descreveram a espécie parasitária responsável pela LVA, a *Leishmania chagasi* (= *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi*); ii) incriminaram a espécie flebotomínica *Phlebotomus longipalpis* como o provável vetor da LVA; e iii) postularam que a origem da doença humana deveria estar em algum animal silvestre. A situação da LVA na Amazônia brasileira não mudou muito nas décadas seguintes, porém, a partir dos anos 1980, assumiu um perfil novo, reaparecendo com maior frequência nos focos rurais e em zonas suburbanas e urbanas de cidades de médio porte, como Santarém, no Estado do Pará. Nas duas últimas décadas, o processo de expansão intensificou-se face aos fatores ambiental (desflorestamento), socioeconômico e a ocupação desordenada na periferia das cidades, onde a presença do vetor (*Lutzomyia longipalpis*) no peridomicílio humano, e do cão doméstico altamente suscetível à infecção, facilitaram sua disseminação. Hoje, a LVA já alcança a Região Metropolitana de Belém (ilha de Cotijuba), capital do Pará.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral Americana; *Leishmania (L.) infantum chagasi*; Amazônia; Brasil.

ABSTRACT

This study reviewed the trajectory of American visceral leishmaniasis (AVL) in Brazilian Amazon, since that time of Dr. Evandro Chagas, who founded the Instituto de Pathologia Experimental do Norte, in 1936, which following the tragic death of its patron, in 1940, was renamed Instituto Evandro Chagas till the actual days, aiming the best visibility on the medical-scientific legacy left by that distinguished person, as well as trying to describe the ways that made AVL leaves the epidemiologic anonymity five decades ago for arising as one of greatest parasitic disease at the beginning of this century. In this context, Chagas et al have left three marked contributions: i) described a new parasitic species responsible for AVL, *Leishmania chagasi*; ii) incriminated the phlebotomine species *Phlebotomus longipalpis* as the likely vector of AVL; and iii) postulated that the human disease origin should be in any forest animal. The AVL situation in Brazilian Amazon has not changed in the following decades, however, in the early 1980s the disease resurfaced with a greater frequency in rural foci and in the suburban and urban areas of medium-size cities as Santarém, Pará State. In the last two decades, the expansive process increased due to the deforestation, socio-economic factor and unorganized occupation in the outskirts of cities, where the presence of *Lutzomyia longipalpis* in the peridomiciliar human area and the domestic dog highly susceptible to infection have facilitated its dissemination. Actually, AVL has already arrived in the Metropolitan Region of Belém (Cotijuba island), capital of Pará.

Keywords: Trajectory; American Visceral Leishmaniasis; *Leishmania (L.) infantum chagasi*; Amazonia; Brazil.

Correspondência / Correspondence:

Fernando Tobias Silveira

Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Seção de Parasitologia, Laboratório de Leishmanioses "Prof. Dr. Ralph Lainson"

Rodovia BR-316, km 7, s/n. Bairro: Levilândia – CEP: 67030-000 – Ananindeua, Pará, Brasil

E-mail: fernandotobias@iec.pa.gov.br

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, as leishmanioses compreendem um grupo de doenças que estão entre as seis endemias mundiais, afetando cerca de 2 milhões de pessoas a cada ano¹. Estima-se que a prevalência das leishmanioses chegue a 12 milhões de casos, e que cerca de 360 milhões de pessoas vivam em área de risco, sendo uma das doenças emergentes mais relevantes no mundo. A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose que atinge populações dos cinco continentes, sendo conhecida, na América Latina, como leishmaniose visceral americana (LVA) ou "kala-azar neotropical"².

A LVA é doença infecciosa, não contagiosa, determinada por parasito protozoário da ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania* Ross 1903, espécie *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* Lainson & Shaw 2005 (= *Leishmania chagasi* Cunha & Chagas 1937)^{3,4}. Desenvolve-se, principalmente, em crianças na faixa de 1-10 anos de idade, porém, pode manifestar-se também nos adultos, sendo o sexo masculino o mais envolvido.

A doença apresenta quadro clínico súbito ou gradual, representado por febre diária, com duração de até dois meses, além de fraqueza, indisposição, perda do apetite, emagrecimento, palidez cutâneo-mucosa, diarreia e distensão abdominal. Essa última por aumento progressivo do fígado e baço, causando hepatoesplenomegalia devido à hiperplasia e hipertrofia do sistema fagocítico mononuclear no parênquima dessas vísceras (Figura 1). Na falta de diagnóstico e tratamento adequados, esse quadro pode evoluir a óbito, o que ocorre em até 98% dos casos. Do ponto de vista imunopatológico, sobressaem a pancitopenia – anemia, leucopenia e plaquetopenia – e a supressão da resposta imune de células T, principalmente do subtipo CD4⁺/Th1, sendo a última, a causa principal de infecções intercorrentes, broncopulmonares e intestinais, principalmente, que, juntamente com as hemorragias decorrentes das alterações da coagulação, respondem pelos óbitos nas fases avançadas da doença⁵.

No tocante aos aspectos ecoepidemiológicos, é considerada uma zoonose primária do canídeo silvestre ou raposa do campo (*Cerdocyon thous*), enquanto que, no ambiente peridoméstico, o cão doméstico (*Canis familiaris*) representa a principal fonte da infecção para o flebotômio vetor, *Lutzomyia longipalpis* (Psychodidae: Phlebotominae)⁶ (Figura 2). Atualmente, a LVA representa um dos principais problemas de saúde pública no Brasil, cujo controle tem sido preconizado por meio de três atividades: a) diagnóstico e tratamento precoces dos doentes; b) combate ao flebotômio vetor; e c) diagnóstico laboratorial e eliminação do reservatório doméstico da infecção, o cão doméstico⁷.

A transmissão da LVA se realiza durante o ato hematofágico das fêmeas de *Lu. longipalpis*, a principal espécie de flebotômio vetor no Brasil (Figura 3), inseto de origem silvestre, apelidado pelos indígenas de "tatuquira", mas com capacidade de se

estabelecer e procriar no ambiente peridoméstico, onde se alimenta do sangue de animais, principalmente do cão doméstico, que acaba envolvido no ciclo de transmissão, tornando-se a principal fonte de disseminação da doença^{8,9}.



Fonte: Acervo do Laboratório de Leishmanioses "Prof. Dr. Ralph Lainson".

Figura 1 – Caso de LVA em criança de 4 anos de idade apresentando distensão abdominal decorrente de hepatoesplenomegalia, emagrecimento e palidez cutânea



Fonte: Acervo do Laboratório de Leishmanioses "Prof. Dr. Ralph Lainson".

Figura 2 – A raposa (*Cerdocyon thous*), reservatório silvestre primário da *L. (L.) infantum chagasi* na natureza, sem apresentar nenhum sinal clínico que evidencie sofrimento pela infecção (A). O cão doméstico (*Canis familiaris*), hospedeiro secundário acidental da *L. (L.) infantum chagasi*, apresentando vários sinais clínicos que evidenciam sofrimento pela infecção: emagrecimento, onicogribose, ceratite periorbital, descamação e lesões ulcerativas de pele (B)



Fonte: Acervo do Laboratório de Leishmanioses "Prof. Dr. Ralph Lainson".

Figura 3 – Exemplar adulto (fêmea) de *Lu. longipalpis* (Psychodidae: Phlebotominae) exercendo hematofagia

HISTÓRICO

Nas Américas, a primeira suspeição da ocorrência da LVA se deu no Paraguai, onde Migone¹⁰, em 1913, detectou a presença de estruturas similares às formas de leishmânias em esfregaço de sangue periférico de indivíduo doente, apresentando quadro febril, o qual havia participado da construção de estrada ferroviária que ligava São Paulo (Estado de São Paulo) a Corumbá (Estado do Mato Grosso do Sul), Brasil, situação esta que só teve confirmação *post mortem*. Após 13 anos dessa ocorrência, a autoctonia da LVA foi confirmada por Mazza e Cornejo¹¹, que obtiveram êxito na realização do diagnóstico parasitológico da doença em duas crianças oriundas da Argentina.

Em território brasileiro, foi Penna¹² quem constatou, pela primeira vez, a ocorrência da LVA, de maneira quase accidental, quando investigava a presença da febre amarela no Brasil em fragmentos de fígado provenientes de viscerotomia, principalmente das Regiões Norte e Nordeste. Desse modo, Penna diagnosticou, acidentalmente, 41 casos de LVA, sendo a maioria em crianças da Região Nordeste, com predomínio do Estado do Ceará, e apenas três casos da Região Norte, em sua totalidade do Estado do Pará, procedentes dos Municípios de Moju e Abaetetuba. Com base nessa descrição, foi constituída a primeira comitiva para investigar a real situação da LVA no Brasil, presidida pelo dr. Evandro Chagas, originário do Instituto de Manguinhos no Rio de Janeiro. Assim, na busca de apoio logístico para desenvolver suas atividades de pesquisa sobre a LVA, Evandro Chagas só conseguiu apoio do governo do Estado do Pará, tendo à frente o então governador José da Gama Malcher. Dessa forma, em 1936, foi fundado em Belém, Estado do Pará, o Instituto de Pathologia Experimental do Norte (Ipen) (Figura 4), que serviu de base para Evandro Chagas e seus colaboradores desenvolverem suas pesquisas sobre a LVA (Figura 5).

Na Amazônia brasileira, Chagas e colaboradores¹³ publicaram um relatório contendo os resultados das primeiras pesquisas sobre a LVA, dos quais, merecem destaque os seguintes: i) a LVA apresentava-se de

forma esporádica, sendo confirmada em apenas oito oportunidades durante dois anos de investigação; ii) o inseto transmissor deveria ser uma espécie de flebotomíneo, que apresentava alta prevalência no peridomicílio humano, denominado *Phlebotomus longipalpis*; e iii) a origem da infecção no homem seria uma fonte animal silvestre, associada a um ciclo enzoótico do parasito, a *L. chagasi*, do inseto transmissor, *P. longipalpis*, e do hospedeiro primitivo, um animal silvestre, até então, não identificado.



Fonte: Acervo da Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz.

Figura 4 – O Ipen, fundado em 1936 pelo dr. Evandro Chagas, em Belém, Estado do Pará, Brasil



Fonte: Acervo do Arquivo/IEC.

Figura 5 – O dr. Evandro Chagas em atividade de pesquisa de campo sobre a leishmaniose visceral, realizando exame microscópico de amostra biológica (sangue), para confirmação diagnóstica no Município de Abaetetuba, Estado do Pará, Brasil

Além desses achados, Cunha e Chagas¹⁴ descreveram também a espécie do parasito responsável pelo desenvolvimento da LVA, denominada *L. chagasi*,

a qual, segundo revisão taxonômica do gênero, hoje recebe a denominação subespecífica de *L. (L.) infantum chagasi*⁶. Mais tarde, em 1940, a fatalidade veio, infelizmente, ceifar a vida de um médico sanitarista muito próspero e com olhar futurista, de grande vocação para a pesquisa científica, que, certamente, muito tinha a contribuir com a ciência médica e a saúde pública, não apenas na Amazônia, mas também no restante do Brasil e em outros países da América Latina. Em consequência de sua morte, provocada por um acidente aéreo na Cidade do Rio de Janeiro, o Ipen passou a designar-se Instituto Evandro Chagas (IEC). Hoje, 76 anos após sua morte, o sentimento unânime que paira na instituição que leva seu nome é o de que Evandro Chagas deixou não só uma lição de vida, mas também de coragem e pioneirismo nas pesquisas científicas de campo, as quais, até os dias atuais, norteiam a linha mestra das pesquisas científicas do IEC.

TRAJETÓRIA DA LVA NA AMAZÔNIA PÓS EVANDRO CHAGAS

A situação epidemiológica da LVA na Amazônia não mudou muito nas quatro décadas seguintes, de 1940 a 1970, período em que a doença era considerada estritamente rural, típica de ambientes silvestres. Até 1980, apenas 32 casos haviam sido diagnosticados, todos no Estado do Pará, não só na região nordeste do Estado, onde estão localizados os Municípios de Abaetetuba e Moju, como também, na região norte, na ilha de Marajó, nos Municípios de Soure, Salvaterra e Ponta de Pedras, e na região oeste, Baixo Amazonas, envolvendo o Município de Santarém¹⁵.

Entretanto, a partir do início da década de 1980, notou-se que a doença assumiu um perfil epidemiológico novo, deixando de ser uma endemia esporádica para reaparecer com maior frequência, não só nos focos rurais antigos, como também em zonas suburbanas e urbanas de cidades de médio porte, como em Santarém. A exemplo, cabe mencionar a ocorrência de um surto epidêmico ocorrido no ano de 1984, em alguns bairros da periferia da Cidade de Santarém, quando, somente naquele ano, foram diagnosticados 94 casos novos de LVA¹⁶. Atualmente, embora a situação epidemiológica em Santarém encontre-se, aparentemente, sob controle, vê-se, com certa aflição, a doença alargar suas fronteiras na Região Amazônica, inserindo-se em áreas quase primitivas de difícil acesso, tais como, os Municípios de Bonfim, Normandia e Boa Vista, no Estado de Roraima, atingindo, principalmente, a população indígena Yanomami, fato observado a partir do início dos anos 1990.

As razões para o aumento progressivo na casuística da LVA na Amazônia brasileira nos últimos 30 anos não são completamente conhecidas, porém, alguns fatores parecem desempenhar papel essencial no desenvolvimento desse fenômeno, tais como: i) o desequilíbrio ambiental provocado pelo intenso desflorestamento, resultando na invasão do ambiente peridoméstico pelo flebotômico vetor, *Lu. longipalpis*;

ii) o processo socioeconômico advindo da intensa imigração de indivíduos não imunes de outras regiões em busca de melhores condições de sobrevivência; iii) a urbanização desordenada na periferia das cidades com precárias condições sanitárias; iv) a presença de grandes populações do cão doméstico, animal altamente suscetível à infecção pelo parasito, a *L. (L.) infantum chagasi*, disseminando a infecção para o homem; v) o aprimoramento dos métodos de diagnóstico laboratorial; e vi) a melhora da performance no diagnóstico clínico da doença^{3,5,8,15}.

Esse processo se acentuou durante os anos 1990, assim como na primeira década deste século, de modo que, atualmente, a LVA encontra-se instalada de forma endêmica e/ou epidêmica em dezenas de municípios do norte (Soure, Salvaterra e Ponta de Pedras, na ilha de Marajó), nordeste (Barcarena, Bujaru, Moju, Acará, Oeiras do Pará, Igarapé-Miri, dentre mais de 20 envolvidos), oeste (Santarém, Juruti e Belterra), sudeste (Marabá e Parauapebas) e sul (Conceição do Araguaia e Redenção) do Estado do Pará. No período de 2009 a 2013, foram notificados 3.592 casos de LVA no Estado, correspondendo a 598 casos/ano, destacando-se os Municípios de Cametá, Conceição do Araguaia e Redenção entre os mais acometidos¹⁷.

Faz-se importante registrar ainda que a dispersão da LVA para regiões consideradas indenes pode ser atribuída à introdução de cães infectados em determinadas áreas, oferecendo a infecção de sua região original para insetos transmissores de novas áreas desmatadas e/ou periurbanas, fato recentemente observado na região sul do Estado do Pará, mais precisamente na zona periurbana das Cidades de Conceição do Araguaia e Redenção, onde uma situação, totalmente nova, veio surgir com a confirmação dos primeiros casos de LVA no final da década passada (2009). Nesta situação, a razão mais provável para explicar o surgimento da LVA nesses municípios foi a introdução de cães infectados trazidos de áreas endêmicas do Estado vizinho, Tocantins, face ao intenso fluxo de migrantes entre as populações residentes nos Municípios de Araguaína e Palmas, no Tocantins, e Conceição do Araguaia e Redenção, no Pará.

Mais recentemente, outra descoberta veio agravar ainda mais a situação epidemiológica da LVA no Estado do Pará, face à confirmação, em outubro de 2015, do primeiro caso humano da doença, assim como do primeiro caso canino na Região Metropolitana de Belém, capital do Estado, mais precisamente na ilha de Cotijuba, sendo a doença canina confirmada pelo Laboratório de Leishmanioses "Prof. Dr. Ralph Lainson", da Seção de Parasitologia do IEC. A partir desse achado, a Secretaria de Estado de Saúde Pública (SESPA) e a Secretaria Municipal de Saúde de Belém (SESMA), juntamente com o Laboratório de Leishmanioses "Prof. Dr. Ralph Lainson", realizaram inquérito epidemiológico com vistas à vigilância da infecção canina por *L. (L.) infantum chagasi*, cujos resultados apontaram elevada prevalência (60%) na

referida ilha, evidenciando uma situação bastante preocupante do ponto de vista epidemiológico, uma vez que a infecção canina já se encontra estabelecida na Região Metropolitana da Capital, requerendo medidas urgentes para conter sua expansão para a população humana¹⁸.

CONTRIBUIÇÕES DO LABORATÓRIO DE LEISHMANIOSES "PROF. DR. RALPH LAINSON" RELATIVAS ÀS DESCOBERTAS SOBRE A LVA NA AMAZÔNIA BRASILEIRA

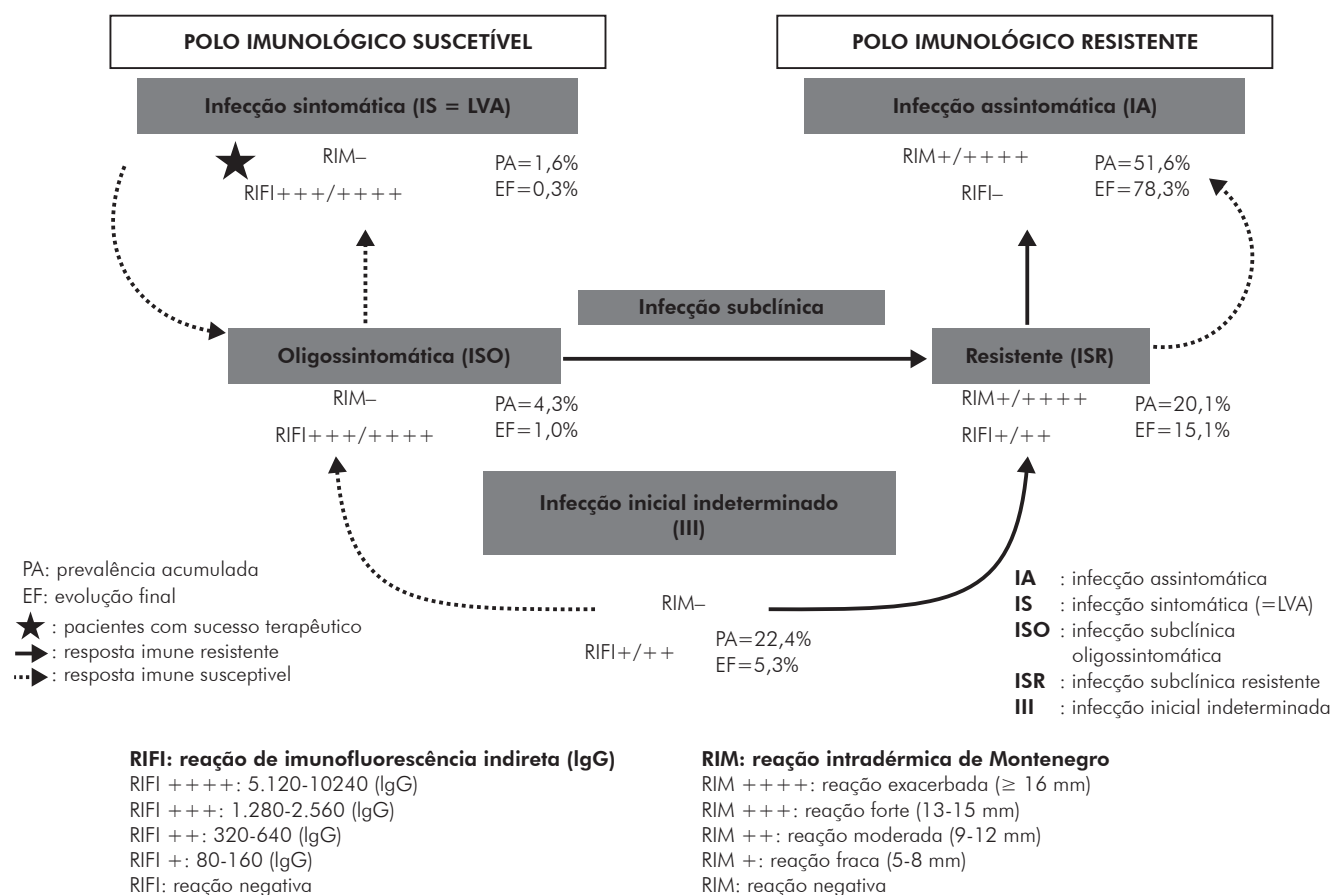
Conforme referido antes, Chagas et al¹³ publicaram os principais achados das suas pesquisas de campo sobre a origem da LVA em área rural do Município de Abaetetuba, Pará, dos quais, faz-se importante destacar os seguintes: i) o vetor provável da doença era a espécie flebotômica *P. longipalpis*, representada por alta prevalência no peridomicílio humano; e ii) a infecção humana teria sua origem em uma fonte animal silvestre, associada ao ciclo enzoótico do parasito entre a *L. chagasi*, o vetor *P. longipalpis* e o hospedeiro primitivo, um animal silvestre até então não identificado.

No tocante ao "vetor provável da LVA ser a espécie flebotômica *Phlebotomus longipalpis*"¹³, a confirmação da participação dessa espécie só foi possível 45 anos mais tarde, quando Ryan et al¹⁹ demonstraram a infecção natural de *Lu. longipalpis* (= *P. longipalpis*) por *L. (L.) infantum chagasi*, proveniente de um foco de LVA no Município de Salvaterra, ilha de Marajó, no norte do Pará. Em seguida, Lainson et al²⁰ observaram, durante um surto de LVA na periferia da Cidade de Santarém, que *Lu. longipalpis* foi a única espécie consistentemente presente no interior e no peridomicílio das residências dos pacientes, além de apresentar-se em grande quantidade. Nessa ocasião, o exame microscópico do tubo digestivo de 491 fêmeas possibilitou a confirmação de 35 (7,1%) portando a infecção natural por *L. (L.) infantum chagasi*, não deixando quaisquer dúvidas quanto ao papel vetorial de *Lu. longipalpis* na transmissão da LVA na Amazônia brasileira, conforme sugerido antes por Chagas et al¹³.

Por outro lado, com relação à afirmativa de que "a fonte da doença humana deveria estar em algum animal silvestre"¹³, passaram-se três décadas para que Lainson et al²¹ identificassem, pela primeira vez, na Amazônia brasileira, o reservatório silvestre da *L. chagasi*, a raposa do campo, *Cerdocyon thous*, capturada em área de periferia da capital do Pará, Belém, mais precisamente no Parque Ambiental do Utinga, sem que os animais exibissem, entretanto, nenhum sinal clínico que evidenciasse algum sofrimento relacionado à infecção natural pelo parasito. O estado absolutamente saudável dos três espécimes portadores da infecção refletia um convívio equilibrado, não hostil, e, certamente, de longa data, entre o parasito, *L. chagasi*, e seu hospedeiro primitivo, a raposa *Cerdocyon thous*, o que autorizou os autores incriminarem o canídeo silvestre como responsável pela manutenção do parasito na natureza. Em termos da relação de especificidade entre um parasito e seu

hospedeiro natural, é provável que o tempo requerido para que essa relação alcance um estágio harmônico entre ambos ultrapasse 1.000 anos. Mais tarde, Silveira et al²² confirmaram esse achado em um animal jovem, com menos de 1 ano de idade, capturado em um foco de LVA no Município de Salvaterra, ilha de Marajó, norte do Pará, mais uma vez apresentando aspecto saudável, em perfeitas condições de saúde. Nessa ocasião, a demonstração da infecção no canídeo silvestre foi feita pelo isolamento do parasito em laboratório, tanto por inoculação em "hamster" (*Mesocricetus auratus*), como também, em meio de cultura NNN modificado (Difco B₄₅), o que possibilitou a sua identificação específica por meio da eletroforese de isoenzimas. Por último, Lainson et al²³ também demonstraram pela reação sorológica de imunofluorescência indireta (RIFI-IgG) alta prevalência (60%) de reatividade de anticorpos específicos contra a *L. chagasi* em 16 animais capturados no foco de LVA em Salvaterra, reforçando, mais uma vez, o pressuposto por Chagas et al¹³.

Além dos aspectos ecoepidemiológicos comentados anteriormente, cabe ainda mencionar uma nova abordagem diagnóstica da infecção humana pelo agente causal da LVA, estabelecida pelo uso combinado da reação intradérmica de Montenegro (imunidade celular) e da reação de RIFI-IgG (imunidade humoral) associadas ao exame clínico dos indivíduos infectados, a qual tem proporcionado investigar não só a dinâmica da transmissão da infecção em área endêmica de LVA, incluindo as taxas de prevalência e incidência da infecção¹⁵, como também o leque espectral de perfis clínico-imunológicos da infecção (Figura 6), três deles já conhecidos da literatura – infecção assintomática (IA), infecção sintomática (IS = LVA) e infecção subclínica oligossintomática (ISO) – e dois absolutamente novos – infecção inicial indeterminada (III) e infecção subclínica resistente (ISR)^{24,25,26} – permitindo estudar também a dinâmica da evolução clínico-imunológica da infecção a partir dos casos mais precoces da infecção (perfil III), com a possibilidade de se realizar o diagnóstico pré-clínico da LVA²⁷. Completando essa abordagem diagnóstica, foi estudado também o papel das citocinas séricas, inflamatórias (TNF- α e IL-6) e anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10), no espectro clínico-imunológico da infecção humana por *L. (L.) infantum chagasi*, revelando um importante efeito patogênico da IL-6 e IL-10 no desenvolvimento da LVA²⁸. Por último, realizou-se a confirmação dessa abordagem clínico-imunológica da infecção humana por *L. (L.) infantum chagasi* por meio da reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) na urina dos indivíduos residentes em área endêmica de LVA no Estado do Pará (Conceição do Araguaia), evidenciando alta prevalência (66%) de reatividade na urina dos indivíduos do perfil III, confirmando que, desde as fases mais precoces, os indivíduos portadores da infecção inicial indeterminada (perfil III) – aqueles que podem evoluir para o polo de resistência (IA), ou para o polo de susceptibilidade (IS = LVA) – eliminam fragmentos de DNA do parasito pela urina, evidenciados pela qPCR²⁹.



Fonte: Barbosa RNP, Corrêa ZJC, Jesus RCS, Everdosa DE, Brandão JA, Coelho RN, et al. Novas evidências sobre o valor diagnóstico da reação de imunofluorescência indireta e reação intradérmica de hipersensibilidade tardia na infecção humana por *Leishmania (L.) infantum chagasi* na Amazônia, Brasil. Rev Pan-Amaz Saude. 2010 jan-mar;1(1):33-44.

Figura 6 – Dinâmica da evolução clínico-imunológica da infecção humana por *L. (L.) infantum chagasi* na Amazônia, Brasil

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, o cenário da LVA na Amazônia brasileira não parece diferente do restante do País, onde a doença é registrada em 21 dos 27 Estados brasileiros, com aproximadamente 1.600 municípios apresentando transmissão autóctone. A título de exemplo, no início dos anos 1990, a urbanização da LVA gerou novos surtos em cidades de médio e grande porte, como Belo Horizonte (Estado de Minas Gerais), Feira de Santana (Estado da Bahia), Várzea Grande (Estado de Minas Gerais), Araçatuba (Estado de São Paulo), Natal (Estado do Rio Grande do Norte), entre outras. A partir de 2000, outras cidades foram acometidas, tais como Palmas (Estado do Tocantins), Campo Grande (Estado do Mato Grosso do Sul) e Baurú (Estado de São Paulo).

Como se percebe, a expansão territorial da LVA não se trata de fenômeno apenas amazônico, mas algo de magnitude bem maior e complexa, comprometendo 77,7% dos Estados brasileiros, devido não somente aos fatores antes elencados, como: i) o desequilíbrio ambiental provocado pelo intenso desflorestamento; ii) o processo socioeconômico advindo da intensa imigração de indivíduos não imunes de outras regiões; iii) a urbanização desordenada

na periferia das cidades com precárias condições sanitárias; iv) a presença de grandes populações do cão doméstico, animal altamente suscetível à infecção pelo parasito; v) o aperfeiçoamento dos métodos de diagnóstico laboratorial; e vi) a melhora da performance no diagnóstico clínico da doença, mas, principalmente, a falta de políticas públicas nas esferas da saúde, educação, habitação e saneamento básico, para atender as demandas das populações que habitam a Amazônia e as outras regiões brasileiras.

Nesse contexto, é factível dizer que, mesmo que já estivesse disponível uma vacina para proteger o homem contra a LVA, não seria possível assegurar o controle efetivo da doença, uma vez que, para esse fim, há necessidade de um conjunto de ações públicas nos diferentes níveis, federal, estadual e municipal, as quais, juntamente com uma vacina eficaz, poderiam exercer um controle seguro da LVA. Em verdade, se esse conjunto de ações fosse realmente implementado, o resultado esperado teria, sem dúvida, um impacto positivo no controle não só da LVA, mas também de outros agravos de natureza infecciosa, tais como hanseníase, tuberculose, malária, doença de Chagas, esquistossomose mansônica e, mais recentemente, dengue, febre de Chikungunya e infecção pelo vírus Zika. É isso que a sociedade

brasileira clama, para ter um padrão de saúde menos penoso.

AGRADECIMENTOS

Aos técnicos do Laboratório de Leishmanioses "Prof. Dr. Ralph Lainson", Raimundo Nonato Pires, Zuíla de

Jesus Corrêa, João Brandão, Domingas Everdosa, João Batista Palheta, Roseli de Jesus, Raimundo Machado, Raimundo Negrão, Antonio Julio Monteiro, Antonio Martins, Lucivaldo Ferreira, Ana Camila Alves e Rodrigo Furtado, pelo excelente trabalho no campo e no laboratório.



REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis; 2010 Mar 22-26; Geneva, Switzerland. Geneva: WHO; 2010. 186 p. (WHO technical report series; 949).
- 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 May;7(5):e35671.
- Lainson R. Espécies neotropicais de *Leishmania*: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia. Rev Pan-Amaz Saude. 2010 jun;1(2):13-32.
- Silveira FT, Corbett CEP. *Leishmania chagasi* Cunha & Chagas, 1937: indigenous or introduced? A brief review. Rev Pan-Amaz Saude. 2010 Jun;1(2):143-7.
- Silveira FT, Lainson R, Souza AAA, Crescente JAB, Corbett CEP. Leishmaniose visceral americana. In: Leão RNG, editor. Medicina tropical e infectologia na Amazônia. Vol. 2. Belém: Samauma; 2013. p. 1245-74.
- Lainson R, Shaw JJ. New world leishmaniasis. In: Cox FEG, Wakelin D, Gillespie SH, Despommier DD, editors. Topley and Wilson's microbiology and microbial infections. 10th ed. Vol. 4, Parasitology. London: Hodder Arnold ASM Press; 2005. p. 313-49.
- Lima LVR, Carneiro LA, Campos MB, Chagas EJ, Laurenti MD, Corbett CEP, et al. Canine visceral leishmaniasis due to *Leishmania (L.) infantum chagasi* in Amazonian Brazil: comparison of the parasite density from the skin, lymph node and visceral tissues between symptomatic and asymptomatic, seropositive dogs. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2010 Sep-Oct;52(5):259-65.
- Lainson R, Rangel EF. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil – a review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005 Dec;100(8):811-27.
- Silveira FT, Carneiro LA, Ramos PK, Chagas EJ, Lima LV, Campos MB, et al. A cross-sectional study on canine *Leishmania (L.) infantum chagasi* infection in Amazonian Brazil ratifies a higher prevalence of specific IgG-antibody response than delayed-type hypersensitivity in symptomatic and asymptomatic dogs. Parasitol Res. 2012 Oct;111(4):1513-22.
- Migone LE. Un caso de kala-azar à Asuncion (Paraguay). Bull Soc Pathol Exotique. 1913;6(2): 118-20.
- Mazza S, Cornejo AJ. Primeros casos autóctonos de kala-azar infantil comprobados en el norte de la República. Bol Inst Clin Quir. 1926;11:140-4.
- Penna HA. Leishmaniose visceral no Brasil. Bras Med. 1934;18:949-50.
- Chagas E, Cunha AM, Ferreira LC, Deane L, Deane G, Guimarães FN, et al. Leishmaniose visceral americana: relatório dos trabalhos realizados pela comissão encarregada do estudo da Leishmaniose Visceral Americana em 1937. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1938 jun;33(1):89-229.
- Cunha AM, Chagas E. Nova espécie de protozoário do gênero *Leishmania* patogênico para o homem. *Leishmania chagasi* n.sp. Nota prévia. Hospital. 1937;11:3-9.
- Silveira FT, Lainson R, Pereira EA, Souza AAA, Campos MB, Chagas EJ. A longitudinal study on the transmission dynamics of human *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* infection in Amazonian Brazil, with special reference to its prevalence and incidence. Parasitol Res. 2009 Feb;104(3): 559-67.
- Lainson R, Shaw JJ, Ryan L, Ribeiro, RSM, Silveira FT. Presente situação da leishmaniose visceral na Amazônia, com especial referência a um novo surto da doença ocorrido em Santarém, Estado do Pará, Brasil. Bol Epidemiol. 1984 jul;16(no.esp);1-8.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância à Saúde. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Sistema de Informações de Agravos de Notificação – SINAN. leishmaniose visceral americana, Pará [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [citado 2016 jun 27]. Disponível em: <http://sinan.saude.gov.br/sinan/login/login.jsf>.
- Leishmaniose visceral avança no Pará e já alcança a RMB. Diário do Para. 2016 jun 19. Cad Negócios: E2.
- Ryan L, Silveira FT, Lainson R, Shaw JJ. Leishmanial infections in *Lutzomyia longipalpis* and *Lu. antunesi* (Diptera: Psychodidae) on the island of Marajó, Pará State, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1984;78(4):547-8.

- 20 Lainson R, Shaw JJ, Ryan L, Ribeiro RSM, Silveira FT. Leishmaniasis in Brazil. XXI. Visceral leishmaniasis in the Amazon Region and further observations on the role of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) as the vector. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1985;79(2):223-6.
- 21 Lainson R, Shaw JJ, Lins ZC. Leishmaniasis in Brazil: IV. The fox, *Cerdocyon thous* (L) as a reservoir of *Leishmania donovani* in Pará State, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1969;63(6):741-5.
- 22 Silveira FT, Lainson R, Shaw JJ, Póvoa MM. Leishmaniasis in Brazil: XVIII. Further evidence incriminating the fox *Cerdocyon thous* (L) as a reservoir of Amazonian visceral leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1982;76(6):830-2.
- 23 Lainson R, Dye C, Shaw JJ, Macdonald DW, Courtenay O, Souza AAA, et al. Amazonian visceral leishmaniasis - distribution of the vector *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva) in relation to the fox *Cerdocyon thous* (Linn.) and the efficiency of this reservoir host as a source of infection. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1990 Jan-Mar;85(1):135-7.
- 24 Crescente JAB, Silveira FT, Lainson R, Gomes CMC, Laurenti MD, Corbett CEP. A cross-sectional study on the clinical and immunological spectrum of human *Leishmania (L.) infantum chagasi* infection in the Brazilian Amazon region. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009 Dec;103(12):1250-6.
- 25 Silveira FT, Lainson R, Crescente JA, Souza AAA, Campos MB, Gomes CMC, et al. A prospective study on the dynamics of the clinical and immunological evolution of human *Leishmania (L.) infantum chagasi* infection in the Brazilian Amazon region. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010 Aug;104(8):529-35.
- 26 Silveira FT, Lainson R, Souza AAA, Campos MB, Carneiro LA, Lima LVR, et al. Further evidences on a new diagnostic approach for monitoring human *Leishmania (L.) infantum chagasi* infection in Amazonian Brazil. Parasitol Res. 2010 Jan;106(2):377-86.
- 27 Lima LVR, Ramos PKS, Campos MB, Santos TV, Gomes CMC, Laurenti MD, et al. Preclinical diagnosis of American visceral leishmaniasis during early onset of human *Leishmania (L.) infantum chagasi*-infection. Pathog Glob Health. 2014 Dec;108(8):381-4.
- 28 Ramos PK, Carvalho KI, Rosa DS, Rodrigues AP, Lima LV, Campos MB, et al. Serum cytokine responses over the entire clinical-immunological spectrum of human *Leishmania (L.) infantum chagasi* infection. Biomed Res Int. 2016;2016(6937980)1-8.
- 29 Gonçalves LP, Silveira FT, Alves ACO, Casseb SM, Ramos PKS. Avaliação da qPCR no diagnóstico molecular da infecção humana por *Leishmania (L.) infantum chagasi* na urina de indivíduos com diferentes perfis clínico-imunológicos. In: 18º Congresso Médico Amazônico; 2016 abr 24-27; Belém, Brasil. Belém: Sociedade Médico Cirúrgica do Pará; 2016.

Recebido em / Received: 27/6/2016
Aceito em / Accepted: 29/9/2016