

## LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DE MINAS GERAIS: PANORAMA, DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Guilherme Malafaia<sup>1</sup>.

### RESUMO

As leishmanioses são doenças causadas por protozoários intracelulares do gênero *Leishmania*. Na forma mais grave da doença, denominada leishmaniose visceral (LV), os parasitos invadem células do sistema mononuclear fagocitário localizadas principalmente no fígado, baço e medula óssea dos hospedeiros vertebrados. No Brasil esta doença é causada pelo parasito *Leishmania (L.) chagasi*, o qual induz alterações tipicamente patológicas e é responsável por altos índices de morbidade e mortalidade sendo a LV considerada um importante problema de saúde pública. Este trabalho apresenta os aspectos descritivos da doença no Estado de Minas Gerais e os fatores envolvidos na transmissão, tratamento e controle da LV. Além disso, discute os processos de expansão da doença devido à urbanização e destaca algumas estratégias que podem ser usadas no controle da doença no Brasil e em Minas Gerais. Outro aspecto importante abordado é o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a doença. Neste contexto, a valorização e incentivo de novas pesquisas sobre o tema têm papel relevante na erradicação da doença.

**Palavras-chave:** *Leishmaniose Visceral. Leishmania chagasi. Lutzomyia longipalpis. Minas Gerais. Vacinas.*

### VISCERAL LEISHMANIASIS IN THE STATE OF MINAS GERAIS: PANORAMA, CHALLENGES AND PERSPECTIVES

### ABSTRACT

Leishmaniasis are diseases caused by intracellular protozoan parasites of the genus *Leishmania*. In the most severe form of disease, named visceral leishmaniasis, the parasites invade cells of mononuclear phagocyte lineage located mainly in the liver, spleen and bone marrow of their vertebrate hosts. In Brazil this disease caused by *L. (L.) chagasi* induces typical pathological alterations in humans and causes significant morbidity and mortality. Thus, it has been considered an important public health problem. This study shows the descriptive aspects of the disease in the State of Minas Gerais and the factors involved in transmission, treatment and control of visceral leishmaniasis. In addition, it discusses about the processes of expansion of the disease due to the urbanization and it demonstrates some strategies that may be used to control the disease in Brazil and in Minas Gerais. Other important aspect discussed includes the development of an effective vaccine against the disease. Thus, in this context, the support and promotion of new researches play an important role in eradication of the disease.

**Key words:** *Visceral Leishmaniasis. Leishmania chagasi. Lutzomyia longipalpis. Minas Gerais. Vaccine.*

## INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas a leishmaniose visceral (LV) reapareceu no mundo como um importante problema de saúde pública. Cerca de 90% dos casos estão concentrados nas áreas rurais e suburbanas de países como Índia, Sudão, Bangladesh, Nepal e Brasil. Aproximadamente 350 milhões de pessoas estão sob o risco de contrair a doença e estima-

se que um aumento significativo de casos poderá ocorrer nos próximos anos, principalmente em regiões tropicais e subtropicais (1). De acordo com Gontijo & Melo, em 19 dos 27 estados brasileiros já foram registrados casos autóctones de LV e, de 1999 a 2004 ocorreram cerca de 3.500 casos humanos (2).

De acordo com o Ministério da Saúde, epidemias urbanas de LV têm sido observadas em várias cidades brasileiras (3). Essa

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, Laboratório de Imunoparasitologia, Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, MG.

expansão da doença que acomete principalmente grupos de indivíduos mais jovens ou com co-morbidades tem ocasionado um número elevado de óbitos. Nos últimos anos a letalidade da LV vem aumentando gradativamente, passando de 3,6% no ano de 1994 para 6,7% em 2003, o que representa um incremento de 85% (3).

Segundo Resende (4), em Minas Gerais a LV ocorre desde 1940, quando foram detectados os primeiros casos humanos na região Norte do Estado. Nessa época, a doença era tipicamente rural, diferentemente do que se observa atualmente, em que 84% dos casos confirmados são de pacientes residentes em zonas urbanas. Em 1989, a doença passou a ser notificada na Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH), ocorrendo em Sabará o primeiro caso humano e posteriormente em Belo Horizonte, em 1991 (4).

A LV considerada uma doença potencialmente fatal quando não tratada, na qual é verificada uma disseminação generalizada de parasitos no sistema mononuclear fagocitário (SMF) e em órgãos como fígado, baço, linfonodos e medula óssea, tem provocado números consideráveis de mortes em Minas Gerais. A doença apresenta os seguintes sinais clínicos: hepatoesplenomegalia, pancitopenia, febres intermitentes, perda de peso, ativação policlonal de linfócitos B e hipergamaglobulina (5). Quanto às manifestações clínicas da LV, estas refletem o equilíbrio entre a multiplicação dos parasitos nas células do SFM, a resposta imunológica do indivíduo e as alterações degenerativas resultantes desse processo. Desse modo, observa-se que muitos dos infectados apresentam forma inaparente ou oligossintomática da doença e que o número de casos graves ou com o cortejo de sintomatologia manifesta é relativamente pequeno em relação ao de infectados (6).

De acordo com a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) 2.727 casos humanos foram confirmados entre os anos de 2000 a 2006. Entre esses anos foram notificados 246 óbitos por LV com taxa de letalidade média de 9%. De acordo com Resende, o ano de 2004 foi endêmico, com 692 casos humanos confirmados em 81 municípios e 75 óbitos em Minas Gerais (4). Os municípios de Belo Horizonte, Montes Claros, Ribeirão das Neves, Janaúba, Santa Luzia e Paracatu corresponderam a 56% das notificações no Estado. No ano de 2007, foram notificados 544 casos da doença, com 47 óbitos. A doença está

presente em 23 dos 37 municípios que compõem a RMBH, contribuindo para que a capital mineira seja um dos centros urbanos com maior incidência de casos humanos no país (7).

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo apresentar os aspectos descritivos da doença no Estado de Minas Gerais e os fatores envolvidos na transmissão, tratamento e controle da LV. Além disso, discute os processos de expansão da doença devido à urbanização e destaca algumas estratégias que podem ser utilizadas a fim de controlar a doença no Brasil e principalmente, em Minas Gerais.

## LEISHMANIOSE VISCERAL: AGENTES ETIOLÓGICOS, VETOR E TRATAMENTO

A LV, também conhecida como Calazar, é uma doença causada por protozoários constituintes do complexo *Leishmania donovani* que inclui três espécies de *Leishmania*: *Leishmania (Leishmania) donovani* e *Leishmania (Leishmania) infantum* em países do Velho Mundo e *Leishmania (Leishmania) chagasi*, em países do Novo Mundo (8). Nas Américas, a *L. (L.) chagasi* é a espécie responsável pelas formas clínicas da LV e a sua identidade tem sido objeto de questionamento desde 1999, com base nos estudos de Maurício et al. (9) Desde então, muitos autores têm considerado *L. (L.) chagasi* e *L. (L.) infantum* como sendo a mesma espécie. No Brasil, a LV é causada pela *L. (L.) chagasi*, como descrito primeiramente por Evandro Chagas em 1936 (10) e apenas um estudo no Estado da Bahia, relatou casos de visceralização provocada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (11).

Em Minas Gerais, o *Lutzomyia longipalpis* é a espécie envolvida na transmissão da LV (4). Insetos de hábitos noturnos, denominados flebotomíneos, medem de 1 a 3 mm, têm coloração clara, voos curtos, são saltitantes e sem fase evolutiva no meio aquático, diferenciando-se do mosquito e do pernilongo. Além disso, possuem capacidade adaptativa a ecótopos urbanos, transformando domicílios e peridomicílios em ambientes favoráveis como criadouros.

Durante o repasto sanguíneo sobre o hospedeiro infectado, a fêmea do flebotomíneo ingere formas amastigotas do parasito, que em

seguida adquirem a forma promastigota e iniciam sua reprodução. Após alguns dias no interior do inseto, o parasito torna-se infectante e passa a se localizar na região do esôfago, faringe e válvula estomodeal do vetor. Após cada novo repasto sanguíneo o relaxamento dos músculos responsáveis pela sucção provoca o refluxo dos parasitos, infectando o novo hospedeiro (12). A figura 1 ilustra de maneira esquemática o ciclo de vida dos parasitos do gênero *Leishmania* causadores da LV.

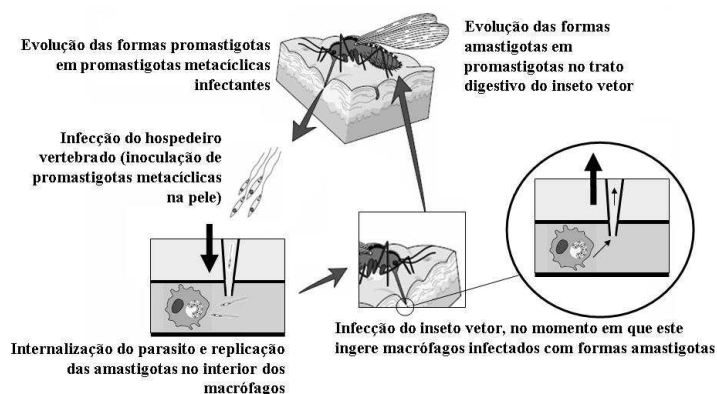


Figura 1 – Ciclo de vida dos parasitos do gênero *Leishmania* causadores da leishmaniose visceral. Modificado de Malafaia (13).

Com relação ao tratamento da doença, sabe-se que por mais de 60 anos ele vem sendo realizado com antimoniais pentavalentes (Sb5+), como o antimoniato de metilglucamina (14). O composto é obtido sinteticamente a partir do ácido antimônico e da N-metil-glucamina, sendo a última obtida previamente a partir da aminaçãõ redutora da glicose em presença de metilamina. O medicamento provoca regressão rápida das manifestações clínicas da doença, além de causar a morte do parasito. É observado um índice de cura alto, podendo alcançar mais de 95% (15).

Outra opção terapêutica usada é a anfotericina B (14), um antifúngico derivado de uma cepa de *Streptomyces nodosus*, considerada a primeira escolha para grávidas e, desde 2002, quando surgiram os critérios de LV grave, esse medicamento é a primeira opção para pacientes com risco de evolução desfavorável. Além disso, em algumas situações, podem ser utilizadas em pacientes com LV aguda ou refratários aos antimoniais pentavalentes, drogas imunorreguladoras, como o IFN- $\gamma$  humano recombinante (rHINF- $\gamma$ ) em associação com os antimoniais (16).

## EXPANSÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM MINAS GERAIS

Sabe-se que os principais fatores ligados à expansão da LV nos municípios mineiros devem-se às transformações no ambiente, provocadas pelo processo de urbanização crescente, pelo esvaziamento rural e pelas secas periódicas que podem acarretar o aparecimento de novos focos e levar à redução do espaço ecológico da doença, facilitando a ocorrência de epidemias (17).

Para Barata et al., (17) a urbanização da LV se deve possivelmente a uma mudança de comportamento do vetor, embasada em modificações sócioambientais, como o desmatamento, que reduz a disponibilidade de animais, que podem servir de fonte alimentar do flebotomíneo transmissor (*Lu. Longipalpis*), colocando o cão e o homem como alternativas mais acessíveis e ao processo migratório, que trouxe para a periferia das cidades, populações humana e canina originárias de áreas rurais onde a doença era endêmica (17). No caso específico da introdução de cães infectados trazidos de regiões endêmicas, tem-se com o tempo, o estabelecimento oportunista da doença em humanos (4).

Durante estudos pioneiros realizados no estado do Ceará, Deane (18) já alertava sobre a expansão da LV em áreas urbanas, que se concretizaram em meados da década de 1980, quando a transformação drástica na distribuição geográfica da doença se consolidou. A partir de então, a doença aos poucos veio adquirindo características periurbanas e atualmente se configura como uma endemia em franca ampliação geográfica já instalada definitivamente em muitas cidades de grande porte como Belo Horizonte (19).

Especificamente na capital mineira é nítido o processo de urbanização da LV, o que pode ser extrapolado para todas as cidades brasileiras de grande porte. Desde 1993, a população convive com a LV, introduzida a partir de municípios vizinhos. A proximidade entre as habitações e a alta densidade populacional contribuiu para a rápida expansão da LV no ambiente urbano. De fato, na RMBH o percentual de municípios com notificação elevou-se de 6, no biênio 1994/1995, para 15 no biênio 1998/1999 (2). As medidas de controle implementadas foram ineficientes tanto na eliminação da transmissão quanto na prevenção de novas epidemias.

Recentemente, Moreno et al., (20) com o objetivo de identificar os determinantes da infecção humana por *L. (L.) chagasi* em uma área urbana da RMBH, através de um estudo seccional de base populacional, utilizando-se de métodos moleculares e sorológicos para identificar a infecção, verificou que os fatores de risco estão associados principalmente às condições das moradias, presença de animais e probabilidade de contato com o flebotômico transmissor.

Borges (19), além de demonstrar a importância das condições das moradias no contexto epidemiológico da LV na área urbana de Belo Horizonte, verificando que as residências que apresentam paredes rebocadas oferecem quase 3 vezes mais proteção aos seus moradores do que em um domicílio não rebocado, demonstrou que outro parâmetro de grande importância é a coleta do lixo doméstico. De acordo com a autora, a importância deste parâmetro consiste no seu potencial, em servir de criadouro ao inseto vetor (19). Na ocasião, o estudo de Borges (19) constatou um incremento de aproximadamente 10 vezes nas chances de moradores de locais onde não há coleta de lixo contrair a LV. Além disso, foi observada uma tendência crescente do risco de se contrair a LV perante a presença de cães, vindo a confirmar a importância desse animal na epidemiologia da LV, seja como atrativa fonte alimentar para o vetor, seja pelo potencial de servir de reservatório do parasito causador dessa parasitose.

Nesse contexto, os processos de expansão geográfica e urbanização da LV em Minas Gerais levam à necessidade de um estabelecimento de medidas de controle mais eficientes. No caso específico da disseminação da LV por meio de cães infectados, segundo Araújo (21), a correta identificação dos animais infectados constitui uma medida importante entre as estratégias de um programa de controle<sup>13</sup>. Embora não haja concordância entre os pesquisadores de que a LV canina é causa necessária para a LV humana, alguns autores consideram o cão responsável pela manutenção de focos endêmicos (22-25). Já o manejo ambiental, que consiste de ações básicas que os cidadãos devem fazer nos domicílios para reduzir as condições ambientais favoráveis ao abrigo e à proliferação das formas imaturas do flebotômico, constitui também uma medida essencial no combate à doença.

Recentemente duas ações que se destacaram no Estado de Minas Gerais e que

produziram impacto positivo no controle da LV foram: a elaboração e implementação do plano de intensificação das ações de controle da doença e a organização laboratorial para o diagnóstico sorológico canino. Na implementação do plano de intensificação das ações de controle da doença proposto pela SES/MG (26) em 2004 e colocado em prática entre os anos de 2005 e 2007, estabeleceu-se um investimento suplementar ao Teto Financeiro de Vigilância em Saúde (TFVS). Na ocasião a SES/MG ateu-se ao perfil epidemiológico e às características de cada município, considerando particularidades geográficas, sociais e econômicas dos municípios eleitos como prioritários ao controle da transmissão da LV. Como resultado foi verificado que em 18 dos 25 municípios prioritários houve redução de 230 casos humanos entre os anos de 2004 a 2006. Investiu-se na capacitação de médicos, em campanhas de educação populacional sobre a doença e visitas técnicas com equipes multidisciplinares, envolvendo entomólogos e profissionais da área de saúde.

É importante ressaltar que o entendimento das interações entre mudanças no meio ambiente urbano e os vetores flebotômicos constitui um quesito essencial ao desenvolvimento de ações apropriadas de prevenção e estratégias de controle contra a LV. De acordo com Gontijo & Melo (2), a exposição ao inseto vetor é um dos fatores de risco mais importantes na aquisição da LV e neste caso, o uso de spray residual no interior das casas aliado ao uso de inseticidas e armadilhas de captura do inseto são medidas profiláticas importantes no combate ao Calazar (27).

Por outro lado, essas ações, no Brasil, sempre foram descontínuas devido a problemas orçamentários e escassez de recursos humanos adequadamente treinados, o que de certa forma impossibilita o sucesso do controle da doença nos centros urbanos e permite a re-infestação dos ambientes e ressurgimento de casos humanos e caninos de LV (21). Assim, tendo em vista a dificuldade do estabelecimento definitivo e eficiente de medidas de prevenção e controle da doença dos municípios mineiros, destaca-se a importância dos estudos na busca de vacinas eficientes contra a LV.



## VACINAS CONTRA A LEISHMANIOSE

Como já descrito, os antimoniais pentavantes (Sb5+) são a primeira opção terapêutica utilizada no Brasil em casos de LV, assim como, na maioria dos países em que a doença é prevalente. Porém, as doses desses medicamentos indicadas no tratamento da doença podem ser cardiopáticas (28). Além do mais, falhas no tratamento usando tais drogas têm sido relatadas e frequentemente associadas à resistência dos parasitos aos antimoniais pentavalentes (29-33). A segunda linha de tratamento, a anfotericina B, também apresenta falhas e muitas vezes, provoca prejuízos ao funcionamento dos rins, órgãos alvo para a toxicidade deste fármaco (34).

Dessa forma, pode-se notar que a quimioterapia utilizada no tratamento específico da LV não é completamente eficiente no combate à doença. Portanto, a adoção de medidas terapêuticas alternativas, aliadas à vacinação, é um ponto crucial e importante a ser considerado. Diversas preparações têm sido propostas e estudos conduzidos com a finalidade de se desenvolver uma vacina que apresente resultados satisfatórios na proteção contra a infecção por parasitos do gênero *Leishmania*.

De um modo geral, pode-se dividir a busca por uma vacina eficaz contra as leishmanioses em 3 gerações, no que se refere ao processo de produção (35,36,37). A primeira geração se inicia com o primeiro estudo de vacinação desenvolvido por Salles-Gomes (38), contra a leishmaniose cutânea humana e se estende até os dias atuais. Essa geração é caracterizada pelo emprego de preparações antigênicas tipicamente constituídas por antígenos brutos, obtidos através de técnicas de atenuação ou fixação das espécies de interesse. Vale salientar que, no estudo de Salles-Gomes (38), o autor inoculou formas promastigotas de *Leishmania* ssp. dermatólicas mortas pelo fenol, em pacientes com LC e observou uma redução significativa no diâmetro das lesões e das reações adversas ao tratamento, realizado em paralelo, à medida que os regimes de vacinação prosseguiram.

No início da década 1990, com o avanço das técnicas de biologia molecular, começaram a surgir os denominados antígenos recombinantes, que marcaram a segunda geração de vacinas. Mais recentemente, no final da década de 1990 e início dos anos 2000, com

o avanço dos estudos do genoma de diferentes agentes infecciosos, começaram a surgir vacinas de terceira geração, constituídas de genes que codificam antígenos do parasito, clonados em vetores contendo promotores eucarióticos, as quais apresentam uma aplicação promissora no controle das leishmanioses. Além disso, as vacinas de 3ª geração apresentam diversas vantagens quando comparadas às vacinas convencionais, como: (I) estabilidade, baixo custo, facilidade de manipulação e preparação de formas multigênicas; (II) imunização com DNA, resultando na expressão de antígenos do parasito na sua forma nativa e (III) indução de uma resposta imune celular e humoral prolongada, devido à persistência da expressão antigênica (39,40).

O fato é que ao longo dessas 3 gerações vacinais diversos estudos investigaram a possibilidade de criação de uma vacina eficaz contra as leishmanioses. No Brasil, destacam-se os trabalhos realizados pelo grupo de pesquisa em leishmaniose do Departamento de Parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), o qual ganhou destaque mundial no desenvolvimento de uma vacina contra a leishmaniose. Este grupo desenvolveu a *Leishvacin*, uma vacina composta pela espécie *L. amazonensis* (IFLA/BR/67/PH8) (41,42). Embora promissora na época de sua criação, a vacina apresentou posteriormente, em estudos de teste clínico III, conduzidos no Equador e na Colômbia, uma baixa proteção (43,44).

Diversos estudos com modelos animais têm apresentado candidatos importantes para o desenvolvimento de vacinas contra a LV. Dentre eles destacam-se: proteína LACK de 36 kDa (p36/LACK) (45); cisteína protease (46); proteína B1 (HASP), expressa nas formas amastigota e promastigota de várias espécies de *Leishmania* (47,48); antígeno flagelar de *L. chagasi* 1 (LCR1) (49); antígeno leishmanial ORFF (proteína presente nas formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania*, sobretudo em formas amastigotas de *L. dononavi*) (50) e antígeno KMP-11 (51,52). Destacam-se ainda, os estudos que utilizaram vacinas de antígeno particulado de *L. chagasi*, como por exemplo, os desenvolvidos pelo grupo de pesquisadores em LV do Laboratório de Imunoparasitologia no Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) (53,54).

Destaca-se também, o estudo de Borja-Cabrera et al., (55), no qual os autores relataram o ensaio de imunogenicidade da vacina Leishmune<sup>®</sup> (FML-saponina) realizado em 550 cães soronegativos saudáveis de áreas endêmicas e epidêmicas do Brasil durante 2 anos de experimentação. Nesse estudo, os autores não apenas confirmaram o potencial protetor descrito previamente para a vacina, (56,57) como re-indicaram o seu uso como potencial estratégia para erradicar epidemias de LV canina.

Ainda sobre o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a LV, há de se ressaltar a vacina comercializada pela Hertape Calier em parceria com a UFMG, denominada Leish Tec<sup>®</sup>. Fernandes et al., (58) investigaram a imunogenicidade e a imunidade protetora (frente à infecção por *L. chagasi*) induzida pela vacinação contendo a proteína A2 e saponina (Leish Tec<sup>®</sup>) em cães da raça Beagle. Os cães vacinados produziram altos níveis de IgG total e IgG2 anti-Leishmania, um aumento significativo da produção de IFN- $\gamma$  após incubação de células mononucleares do peritônio com Ag de

*Leishmania* e permaneceram negativos para os testes sorológicos convencionais de diagnóstico da LV. Assim esta vacina, permite a diferenciação sorológica entre os animais vacinados e infectados, uma exigência importante para o controle da LV canina. Os principais diferenciais desta vacina são: (I) a tecnologia empregada na sua produção, baseada na moderna técnica de biotecnologia molecular, fornecendo ao produto recombinante diversas vantagens; (II) a sua composição, antígeno 2 de superfície de parasito (proteína A2), eleito como um dos melhores antígenos capazes de induzir resposta imune protetora contra a LV; (III) a resposta imune induzida, que faz com que o animal, mesmo depois de vacinado, continue negativo nos exames sorológicos utilizados para diagnóstico da doença, não interferindo nos inquéritos epidemiológicos realizados, bem como, (IV) a ausência de reações adversas (dor, queda de pelo e prostração).

A Tabela I.1 apresenta uma síntese dos trabalhos mencionados, os quais envolveram o estudo de vacinas contra a LV.

Tabela 1 – Principais estratégias vacinais contra a leishmaniose visceral

<b>Antígeno</b>	<b>Modelo experimental utilizado</b>	<b>Efeito da vacinação</b>	<b>Referências</b>	<b>Antígeno</b>
Antígeno p36/LACK	Camundongo	Proteção	45	Antígeno p36/LACK
Cisteína protease	Cão	Proteção	46	Cisteína protease
Antígeno 2 de superfície do parasito	Cão	Proteção	58	Antígeno 2 de superfície do parasito
Proteína B1 (HASP B)	Camundongo	Proteção	47, 48	Proteína B1 (HASP B)
Antígeno flagelar de <i>L. chagasi</i> 1 (LCR1)	Camundongo	Proteção parcial	49	Antígeno flagelar de <i>L. chagasi</i> 1 (LCR1)
Antígeno leishmanial ORFF	Camundongo	Proteção	50	Antígeno leishmanial ORFF
Antígeno KMP-11	Hamster	Proteção	51, 52	Antígeno KMP-11
Antígeno particulado de <i>L. chagasi</i>	Camundongo	Proteção	53, 54	Antígeno particulado de <i>L. chagasi</i>
FML-saponina	Cão	Proteção	55, 56, 57	FML-saponina

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o intuito de atualizar o conhecimento disponível sobre a LV e discutir os avanços e contribuições de variados estudos no controle e caracterização da doença, este trabalho abordou os aspectos mais importantes sobre a doença no Estado de Minas Gerais e sintetizou alguns estudos que buscam uma vacina eficaz contra a LV. Vale salientar que apesar da existência de inúmeros estudos que abordam diferentes aspectos da LV, questões cruciais sobre a doença continuam sem respostas definitivas. Qual seria a real extensão da LV nos municípios mineiros? Quais seriam os fatores de risco mais proeminentes para as populações? Quais seriam as medidas mais eficazes que permitem avaliar o impacto das intervenções de controle da doença? E como antecipar as epidemias?

Um grande passo para se alcançar essas respostas está na melhoria da distribuição e da capacidade de resolução diagnóstica da LV nos municípios mineiros. Provavelmente o número de casos diagnosticados de LV representa apenas uma pequena fração das pessoas infectadas com *L. (L.) chagasi* (59). Nesse caso, é imprescindível o desenvolvimento de estudos que visam a elaborar técnicas de diagnósticos sorológicos da LV humana e canina mais específicos, que sejam ao mesmo tempo simples, rápidos e baratos fazendo jus à realidade financeira dos municípios mais afetados.

Outra estratégia chave a ser utilizada no controle e prevenção da doença seria a execução de estudos sistematizados que busquem focar os fatores de risco envolvendo o vetor, os reservatórios do protozoário causador, e as modificações no ambiente, as quais dificultam a análise de fatores específicos, que determinam a expansão da LV nas cidades mineiras, principalmente nas regiões Norte, Nordeste e na RMBH, áreas de maior incidência da doença.

Há de se considerar ainda, a importância de estratégias que visam a intensificar a divulgação de informações acerca da doença entre os profissionais de saúde e entre os moradores das áreas mais afetadas. Sabe-se que a orientação e sensibilização da comunidade sobre a

transmissão da doença são passos importantes que conduzem à participação ativa da sociedade no controle da proliferação do vetor. Além disso, é necessário que mais estudos sejam desenvolvidos envolvendo a imunoprofilaxia através de vacinas contra LV canina e humana, a co-infecção “LV e infecção pelo HIV” (60) e a relação “LV e desnutrição” em que se sabe que o debilitado estado nutricional dos indivíduos é fator agravante no desenvolvimento da doença (61,62).

Conforme foi exposto, o processo de expansão geográfica e urbanização no Estado de Minas Gerais levam à necessidade de estabelecimento de medidas eficientes e rápidas contra a doença. Nesse contexto, a valorização e incentivo de novas pesquisas sobre o tema têm papel relevante na erradicação da doença.

Guilherme Malafaia

*Endereço para correspondência:* Rua Vereador Paulo Elias, n. 8A, Vila Itacolomy.  
CEP: 35400-000. Ouro Preto, Minas Gerais.  
e-mail: [guilherme@nupeb.ufop.br](mailto:guilherme@nupeb.ufop.br)

Recebido em 07/02/09

Revisado em 17/06/09

Aceito em 29/06/09

## REFERÊNCIAS

- (1) DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative Immunology Microbiology & Infectious Diseases**, v. 27, p. 305-318, 2004.
- (2) GONTIJO, C.M.F.; MELO, M.N. Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and Prospects. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 1-12, set. 2004.
- (3) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral grave normas e condutas**. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
- (4) RESENDE, S.M. Leishmaniose Visceral em Minas Gerais. **Boletim Epidemiológico**: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2007.
- (5) GALVÃO-CASTRO, B. et al. Polyclonal B cell activation, circulating immune complexes and autoimmunity in human American visceral leishmaniasis. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 56, n. 1, p.58-66, 1984.
- (6) FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Guia de vigilância epidemiológica. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/funasa/guia\\_vig\\_epi\\_vol\\_II.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/funasa/guia_vig_epi_vol_II.pdf). Acesso em: 2 jan. 2008.
- (7) SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. Estatísticas e informação. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/>. Acesso em: 23 mar. 2008.
- (8) LAISON, R.; SHAW, J.J. Evolution, classification and geographical distribution. In: PETERS, W.; KILLICK-KENDRICK, R. **The leishmaniasis in biology and medicine**. London: Academic Press, 1987.
- (9) MAURÍCIO, L.L.; HOWARD, M.K.; STOTHARD, J.R.; et al. Genetic diversity in the *Leishmania donovani* complex. **Parasitology**, v. 119, p. 237-246, 1999.
- (10) CHAGAS, E. Visceral leishmaniasis in Brazil. **Science**, v. 84, p. 397-8, 1936.
- (11) BARRAL, A. et al. Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that *Leishmania amazonensis* products a wide spectrum of clinical disease. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 44, p. 536-46, 1991.
- (12) KILLICK-KENDRICK, R. Biology of *Leishmania* in phlebotomine sand flies. In: Lumsden, W.; Evans, D. (eds). **Biology of the Kinetoplastida**. New York: Academic Press, 1979.
- (13) MALAFAIA, G. O sinergismo entre a leishmaniose visceral e a desnutrição protéico-calórica. **Revista Saúde.Com**, Jequiezinho, v. 4, n. 2, p. 134-147, jul./dez. 2008.
- (14) GRADONI, L. et al. Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries. **Tropical Medicine & International Health**, v. 13, n. 10, p. 1272-1276, 2008.
- (15) BERMAN, J. Visceral leishmaniasis in the New World & Africa. **Indian Journal of Medical Research**, v. 123, p. 289-294, 2006.
- (16) BADARÓ, R. et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. **New England Journal of Medicine**, v. 322, p. 16-21, 1990.
- (17) BARATA, R.A. et al. Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotômíneos em área endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 38, n. 5, p. 25-31, set./out. 2005.



- (18) DEANE, L.M. **Leishmaniose visceral no Brasil: estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará**. 162 f. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo, 1956.
- (19) BORGES, B.K.A. **Fatores de risco para leishmaniose visceral em Belo Horizonte**, Minas Gerais. 65 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.
- (20) MORENO, E.C. et al. Fatores de risco para infecção por *Leishmania chagasi* em uma área urbana do Estado de Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 38, n. 6, 456-463, nov./dez. 2005.
- (21) ARAÚJO, M.S.S. **Alterações imunológicas no sangue periférico de cães submetidos à imunoprofilaxia para leishmaniose visceral canina**. 180 f. Tese (Doutorado). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.
- (22) ABRANCHES, P.; SANTOS-GOMES, G.M.; RACHAMIN, N.; et al. An experimental model for canine visceral leishmaniasis. **Parasite Immunology**, v. 3, p. 537-550, 1991.
- (23) COSTA, S.R.; D'OLIVEIRA, J.R.; BACELLAR, O.; et al. T cell response of asymptomatic *Leishmania chagasi* infected subjects to recombinant *Leishmania* antigens. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 94, n. 3, p.367-370, maio/jun. 1999.
- (24) SANTOS-GOMES, G.M.; CAMPINO, L.; ABRANCHES, P. Canine Experimental infection: intradermal inoculation of *Leishmania infantum* promastigotes. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 95, n. 2, p.193-198, mar./abr. 2000.
- (25) REIS, A.B. et al. Isotype patterns of immunoglobulins: Hallmarks for clinical status and tissue parasite density in brazilian dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 112, p. 02-116, 2006.
- (26) SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. Plano de implementação do controle da leishmaniose visceral em Minas Gerais. **Boletim Epidemiológico**: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2007.
- (27) KROEGER, A. Integrated vector management in support of visceral leishmaniasis elimination on the Indian subcontinent. **TDR News**, v. 77, p. 17, 2007.
- (28) GARG, R.; DUBE, A. Animal for vaccine studies for visceral leishmaniasis. **Indian Journal of Medical Research**, v. 123, p. 439-454, 2006.
- (29) BALAÑA-FOUCE, R.; REGUERA, R. M.; CUBRÍA, C.; et al. The pharmacology of leishmaniasis. **General Pharmacology**, v. 30, n. 4, p. 435-43, 1998.
- (30) SUNDAR, S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. **Tropical Medicine & International Health**, v. 6, p. 849-54, 2001.
- (31) MALTEZOU, H.C. Visceral leishmaniasis: advances in treatment. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**, v. 3, n. 3, p.192-8, 2008.
- (32) POLONIO, T.; EFFERTH, T. Leishmaniasis: drug resistance and natural products (review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 22, n. 3, p. 277-86, 2008.
- (33) JANVIER, F.; MORILLON, M.; Olliaro, P. Visceral leishmaniasis: clinical sensitivity and resistance to various therapeutic agents. **Medicine Tropical**, n. 68, v. 1, p. 89-101, 2008.
- (34) RATH, S.; TRIVELIN, L.A.; IMBRUNITO, T.R.; et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 550-555, jul./ago. 2003.
- (35) KEDZIERSKI, L.; ZHU, Y.; HANDMAN, E. *Leishmania* vaccines: progress and problems. **Parasitology**, v. 133, p. 87-112, 2006.
- (36) KHAMESIPOUR, A.; RAFATI, S.; DAVOUDI, N.; et al. Leishmaniasis vaccine candidates for development: A global overview. **Indian Journal of Medical Research**, v. 123, p. 423-438, 2006.
- (37) TABBARA, K.S. Progress towards a *Leishmania* vaccine. **Saudi Medical Journal**, v. 27, n. 7, p. 447-455, 2006.

- (38) SALLES-GOMES, L.A. A intradermoreação de Montenegro na leishmaniose e outras pesquisas afins. **Brasil-Médico**, v. 53, p. 1079-1085, 1939.
- (39) GURUNATHAN, S. et al. CD40 ligand/trimer DNA enhances both humoral and cellular immune responses and induces protective immunity to infectious and tumor challenge. **Journal of Immunology**, v. 161, p. 4563-4571, 1998.
- (40) GURUNATHAN, S. et al. Requirements for the maintenance of Th1 immunity in vivo following DNA vaccination: a potential immunoregulatory role for CD8+ T Cells. **Journal of Immunology**, v. 165, p. 915-924, 2000.
- (41) MAYRINK, W. et al. An experimental vaccine against American dermal leishmaniasis: experience in the Espírito Santo, Brazil. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 79, p. 259-269, 1985.
- (42) MAYRINK, W. et al. Vaccination of C57BL/10 mice against cutaneous Leishmaniasis using killed promastigotes of different strains and species of Leishmania. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, p. 125-132, abr. 2002.
- (43) ARMIJOS, R.X.; WEIGEL, M.M.; CALVOPINA, M.; et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of an autoclaved Leishmania amazonensis vaccine plus BCG adjuvant against New World cutaneous leishmaniasis. **Vaccine**, v. 22, p. 1320-1326, 2004.
- (44) VELEZ, I.D. et al. Failure of a killed Leishmania amazonensis vaccine against American cutaneous leishmaniasis in Colombia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, p. 593-598, 2005.
- (45) GOMES, D.C. et al. Intranasal delivery of naked DNA encoding the LACK antigen leads to protective immunity against visceral leishmaniasis in mice. **Vaccine**, v. 25, p. 2168-2172, 2007.
- (46) RAFATI, S. et al. Protective vaccination against experimental canine visceral leishmaniasis using a combination of DNA ant protein immunization with cysteine proteinases type I and II of Leishmania infantum/chagasi. **Vaccine**, v. 23, p. 3716-3725, 2005.
- (47) STAGER, S. et al. Immunization with a recombinant stage-regulated surface protein from Leishmania donovani induces protection against visceral leishmaniasis. **Journal of Immunology**, v. 165, p. 7064-7071, 2000.
- (48) MORENO, J., et al. Immunization with H1, HASPB1 and MML Leishmania proteins in a vaccine trial against experimental canine leishmaniasis. **Vaccine**, v. 25, p. 5290-5300, 2007.
- (49) WILSON, M.E. et al. A recombinant Leishmania chagasi antigen that stimulates cellular immune responses in infected mice. **Infection and Immunity**, v. 63, p. 2062-2069, 1995.
- (50) TEWARY, P. et al. A heterologous prime-boost vaccination regimen using ORFF DNA and recombinant ORFF protein confers protective immunity against experimental visceral leishmaniasis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 191, p. 2130-2137, 2005.
- (51) BASU, R.; et al. Kinetoplastid membrane protein-11 DNA vaccination induces complete protection against both pentavalent antimonial-sensitive and -resistant strains of Leishmania donovani that correlates with inducible nitric oxide synthase activity and IL-4 generation: evidence for mixed Th1- and Th2-like responses in visceral leishmaniasis. **Journal of Immunology**, v. 174, p. 7160-7171, 2005.
- (52) CARRILLO, E. et al. Immunogenicity of HSP-70, KMP-11 and PFR-2 leishmanial antigens in the experimental model of canine visceral leishmaniasis. **Vaccine**, v. 26, p. 1902-1911, 2008.
- (53) VILELA, M. de C.; GOMES, D.C.O.; MARQUES-DA-SILVA, E.A.; et al. Successful vaccination against Leishmania chagasi infection in BALB/c mice with freeze-thawed Leishmania antigen and Corynebacterium parvum. **Acta Tropica**, v. 104, p. 133-139, 2007.
- (54) GRENFELL, R.F.P. **Avaliação da resposta imune a vacinas de antígeno particulado de Leishmania e sua associação com vacina de DNA pCI-neo-p36(LACK) em camundongos BALB/c**

**desafiados com Leishmania chagasi.** 109 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2007.

(55) BORJA-CABRERA, G.P. et al. Immunogenicity assay of the Leishmune® vaccine against canine visceral leishmaniasis in Brazil. **Vaccine**, v. 26, p. 4991–4997, 2008.

(56) DA SILVA, V.O. et al. A Phase III trial of efficacy of the FML-vaccine against canine kala-azar in an endemic area of Brazil (São Gonçalo do Amarante, RN). **Vaccine**, v. 19, p. 1068-81, 2001.

(57) BORJA-CABRERA, G.P. et al. Long lasting protection against canine kala-azar using the FML-Quil A saponin vaccine in an endemic area of Brazil (São Gonçalo do Amarante). **Vaccine**, v. 20, p. 3277–84, 2002.

(58) FERNANDES, A.P. et al. Protective immunity against challenge with Leishmania (Leishmania) chagasi in beagle dogs vaccinated with recombinant A2 protein. **Vaccine**, v. 26, p. 5888-5895, 2008.

(59) JERONIMO, S.M.B. et al. An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, p. 386-388, 1994.

(60) MALAFAIA, G. Co-infecção HIV/Leishmania: um sério problema de Saúde Pública. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 195, fev. 2009.

(61) MALAFAIA, G.; SERAFIM, T.D.; SILVA, M.E.; et al. Protein-energy malnutrition decreases immune response to Leishmania chagasi vaccine in BALB/c mice. **Parasite Immunology**, v. 31, n. 1, p. 41-49, 2009.

(62) MALAFAIA, G. Protein-energy malnutrition as a risk factor for visceral leishmaniasis: a review. **Parasite Immunology**, 2009. (in press).