

RAIMUNDA CLEIDE GONÇALVES CHAVES

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA (LTA) NO ESTADO DO AMAPÁ ESTRATIFICADO
EM REGIÕES DE RISCO NO PERÍODO DE 2002 A 2006.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro A. R. D`Almeida Couto

Belém-Pará
2007

RAIMUNDA CLEIDE GONÇALVES CHAVES

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA (LTA) NO ESTADO DO AMAPÁ ESTRATIFICADO
EM REGIÕES DE RISCO NO PERÍODO DE 2002 A 2006.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro A. R. D`Almeida Couto
Faculdade SEAMA

Banca Examinadora: Profa. Dra. Edilene Oliveira da Silva
Departamento de Patologia, UFPA

Profa. Dra. Edna Ishikawa
Núcleo de Medicina Tropical, UFPA

Prof. Dr. Raimundo Nonato Picanço Souto
Professor Adjunto da UNIFAP

Prof. Dr. Antonio Carlos R. Vallinoto (suplente)
Departamento de Patologia, UFPA

Belém, 20 de novembro de 2007.

“Aos meus familiares, em especial aos meus pais que sempre me deram apoio”.

“A todos que acreditam e defendem o direito à educação e saúde para todos”.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	6
RESUMO	7
ABSTRAT	8
1 INTRODUÇÃO	9
1.1 A LEISHMANIOSE COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA.....	9
1.2 CLASSIFICAÇÃO DAS LEISHMANIOSES.....	10
1.3 A LTA NO BRASIL.....	12
1.4 A LTA NO ESTADO DO AMAPÁ.....	17
1.5 ASPECTOS GERAIS DA LTA.....	21
1.5.1 Fisiopatogênia e Apresentações Clínicas da LTA	21
1.5.2 Diagnóstico Laboratorial da LTA	26
1.5.3 Tratamento da LTA	27
1.5.4 Fatores Ambientais e Sociais que Influenciam na ocorrência da LTA	28
1.6 OBJETIVOS.....	34
1.6.1 Objetivo geral	34
1.6.2 Objetivos específicos	34
2. MATERIAL E MÉTODOS	35
2.1 ÁREA DE ESTUDO.....	35
2.2 TIPO DE ESTUDO.....	38
2.3 FONTE DOS DADOS.....	38
2.4 ANÁLISE DOS DADOS.....	39
3 RESULTADOS	40
3.1 A LTA NO ESTADO DO AMAPÁ NO PERÍODO DE 2002 A 2006.....	40
3.2 ESTRATIFICAÇÃO DO ESTADO DO AMAPÁ EM ÁREAS DE RISCO PARA LTA.....	41

3.3	A LTA POR ÁREA DE RISCO E ANO DAS NOTIFICAÇÕES.....	44
3.4	A LTA POR ÁREA DE RISCO E MÊS DAS NOTIFICAÇÕES.....	45
3.5	A LTA POR ÁREA DE RISCO, FAIXA ETÁRIA E SEXO.....	47
3.6	A LTA POR ÁREA DE RISCO E COR DA PELE.....	48
3.7	A LTA POR ÁREA DE RISCO E NÍVEL DE ESCOLARIDADE.....	48
3.8	A LTA E A ASSOCIAÇÃO AO TRABALHO.....	49
3.9	A LTA E O DIAGNÓSTICO DE CONFIRMAÇÃO DOS CASOS.....	50
3.10	A LTA E A FORMA CLÍNICA.....	51
3.11	A LTA E A EVOLUÇÃO DOS CASOS.....	51
4	DISCUSSÃO	53
5	CONCLUSÃO	67
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
	ANEXO – Ficha de Investigação Individual - LTA.	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição dos casos notificados de LTA, segundo a região geográfica de ocorrência no Brasil, 1980 a 2004.....	15
Figura 2	Distribuição dos casos autóctones de LTA, na região norte do Brasil, segundo a UF, 1990 a 2004.....	16
Figura 3	Coeficiente de Prevalência da LTA região norte do Brasil, segundo UF, 2000 a 2004.....	17
Figura 4	Série histórica da Leishmaniose Tegumentar Americana, no estado do Amapá, no período de 1980 a 2001.....	20
Figura 5	Ciclo evolutivo da <i>Leishmania sp.</i>	21
Figura 6	Forma clínica da Leishmaniose Tegumentar Americana.....	24
Figura 7	Difusão da <i>L. (V.) braziliensis</i>	29
Figura 8	Mapa com a divisão geopolítica do estado do Amapá.....	35
Figura 9	Distribuição da LTA no Amapá, segundo município fonte de infecção e ano da notificação, 2002 a 2006.....	40
Figura 10	Mapa do Amapá estratificado em áreas de risco	44
Figura 11	Distribuição da LTA no Amapá, segundo a área de risco e ano da notificação, no período de 2002-2006.....	45
Figura 12	Distribuição da LTA no Amapá, conforme o mês de notificação, de 2002 a 2006.....	45
Figura 13	Distribuição da LTA, segundo a área de risco e mês da notificação, de 2002 a 2006, no estado do Amapá.....	46
Figura 14	Distribuição da LTA no Amapá, segundo área de risco e faixa etária, de 2002 a 2006.....	47
Figura 15	Distribuição da LTA no Amapá, segundo área de risco e sexo, de 2002 a 2006.....	47
Figura 16	Distribuição da LTA no Amapá, segundo área de risco e a cor da pele do pacientes, de 2002 a 2006.....	48
Figura 17	Distribuição da LTA no Amapá, segundo área de risco e escolaridade, de 2002 a 2006.....	49

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Amapá ainda está restrita às áreas rurais. Para estratificar o Amapá em áreas de risco para LTA, e conhecer seu perfil epidemiológico, foram coletados casos registrados no Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação e classificados os municípios quanto ao risco, de acordo com as médias dos coeficientes de prevalência de 2002 a 2006 de cada município. Foram registrados 2.664 casos autóctones de LTA: 2002 (353 casos); 2003 (481); 2004 (968), 2005 (422) e 2006 (440). Desses, 653 (24,5%) com origem da infecção no município de Porto Grande. A média do coeficiente de prevalência do estado nos 5 anos estudados foi de 95,51/100.000hab..Os municípios foram agrupados em áreas quanto ao grau de risco: de baixo risco para LTA (Macapá, Cutias, Santana e Amapá); médio risco (Itaubal, Pracuúba, V. do Jari e Ferreira Gomes); alto risco (L. do Jari, Mazagão, Tartarugalzinho e Oiapoque) e muito alto risco (Calçoene, P. Grande, P. B. do Amapari e S. do Navio). O Amapá apresentou 72% dos casos no 1º semestre, com 16,6% dos casos no mês de abril; 38,8% em pacientes com idade entre 20 a 34 anos; 79,7% de ocorrência no sexo masculino, variando na área de médio risco 83% e baixo risco 72%; 29% em pacientes com escolaridade de 4 a 7 anos de estudo. Com 96,2% com confirmação laboratorial na área de muito alto risco; 98,9% casos de leishmaniose cutânea e apenas 42,9% com cura confirmada, na área de alto risco ocorreram 65,3% de cura. A LTA apresenta 100% de autoctonia no estado do Amapá, com um importante surto em 2004 e o município de P. Grande é o que mais contribui para a manutenção desta endemia.

ABSTRAT

The LTA is an endemic disease in high expansion for the world, with differentiated epidemiologist profiles. In the Amapá the cases are restricted in agricultural areas. To considerate Amapá as areas of risk for LTA, and to know the epidemiologic profile, had been collected cases in the SINAN and classified the cities how much to the risk, in accordance with the averages of the coefficients of prevalence of 2002 to 2006 of each city. It had been registered 2,664 autochthonous cases of LTA: 2002 (353); 2003 (481); 2004 (968), 2005 (422) e 2006 (440). Of these, 653 (24,5%) with infection source the city of Porto Grande. The average of the coefficient of prevalence of the state in the 5 studied years was of 95,51/100.000inhab.: cities of low risk to LTA (Macapá, Cutias, Santana and Amapá); average risk (Itaubal, Pracuúba, V. do Jari and Ferreira Gomes); high risk (L. do Jari, Mazagão, Tartarugalzinho e Oiapoque) and much high risk (Calçoene, P. Grande, P. B. do Amapari and S. do Navio). The state of the Amapá presented 72% of the cases in the 1^o semester and 16,6% in the april; 38,8% of the cases in patients among 20 the 34 years of age; 79.7% cases in masculine sex in the area of average risk 83% and low risk 72%; 29% of the patients with 4 to 7 years of study. With 96,2% of cases with laboratorial confirmation in the area of very high risk; 98,9% leishmaniasis of cutaneous form and only 42.9% of the cases with confirmed cure, in the area of high risk had occurred 65.3% of cure. The LTA presents 100% of autoctonia in the Amapá, with an important outbreak in 2004 and the city of P. Grande is that more contributes for the maintenance of this endemic disease.

1 INTRODUÇÃO

1.1 A LEISHMANIOSE COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Dentre as doenças transmitidas por vetores as leishmanioses representam hoje um dos mais sérios problemas de saúde pública no mundo, pois estão em plena expansão em suas áreas de ocorrência, em geral associada às modificações ambientais provocadas pelo homem e aos deslocamentos populacionais originados de áreas endêmicas.

A doença está amplamente difundida pelo mundo, afetando países tropicais e subtropicais (Enciso *et al.*, 2003). Distribuída em 88 países, por 4 continentes (América, Europa, Ásia e África), com registro anual de 1 a 1,5 milhões de casos. (Brasil\MS\SVS, 2007).

Estani *et al.* (2001) observaram os fatores como: construção de moradias próximas aos rios com bosques secundários e a presença de animais domésticos, constituíam riscos para LTA, em Salta na Argentina. Nesta região predominam os casos de leishmaniose cutâneo-mucosa, com agente circulante da espécie *Leishmania braziliensis* e a espécie *Lutzomyia intermedia* como principal vetor. No mesmo estudo verificaram que os pacientes apresentaram o seguinte perfil epidemiológico: do total dos casos 73,3% com idade acima de 20 anos; 63,3% do sexo masculino e 50% moravam em perímetros peri-urbanos. As principais atividades relacionadas com a doença foram: pecuária e extrativismo.

A OMS alerta para o aumento da ocorrência dos casos de co-infecção (*Leishmania*–HIV), devido à superposição geográfica das duas

infecções, como consequência da urbanização das leishmanioses e interiorização da infecção pelo HIV. A Europa, sul da Ásia, África e a América do Sul, são apontados como regiões de maior preocupação. Na América do Sul o Brasil é o país que requer maior atenção devido ao maior número de casos das duas infecções (Brasil/MS/SVS/PNDST-Aids, 2003).

1.2 CLASSIFICAÇÃO DAS LEISHMANIOSES

As leishmanioses são doenças digenéticas de transmissão vetorial causadas por mais de vinte espécies de parasitos do gênero *Leishmania* sp. e estão divididas em dois grandes grupos: o grupo das LEISHMANIOSES DERMOTRÓPICAS ou TEGUMENTARES e as LEISHMANIOSES VISCEROTRÓPICAS.

As do tipo dermatrópicas afetam a pele, e muito raramente de forma secundária podem afetar as mucosas das vias superiores. Apresentam três formas clínicas: Leishmaniose Cutânea (LC); Leishmaniose Mucosa (LM) ou Leishmaniose Cutâneo-mucosa (LCM) e a Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD) ou Leishmaniose Anérgica Difusa (LAD). A leishmaniose cutânea pode apresentar as formas: única, múltipla, disseminada, recidiva cútis e disseminada borderline. A leishmaniose mucosa pode ser: tardia, concomitante, contígua primária e indeterminada (Brasil\MS\SVS, 2007)(Silveira *et al.*, 2004, 2005) .

As do tipo viscerotrópicas, afetam órgãos internos como: baço, estômago, fígado e pâncreas, e são conhecidas como “barriga d’água” “Kala-azar” , e outros.

Na co-infecção com HIV, ocorrem lesões cutâneas típicas e atípicas, raramente faz co-infecção com a leishmaniose visceral. Há maior frequência da forma mucosa e forma cutânea disseminada, com possibilidade de visceralização de espécies dermatrópicas e maior frequência de recidivas (Brasil/MS/SVS/DVE, 2006).

Devido ao grande número, as espécies de *Leishmania* foram classificadas em complexos (Quadro 1), de acordo com os quadros clínicos que produzem, de modo que os complexos “Mexicana” e “Braziliensis” estão envolvidos nas Leishmanioses tegumentares e o complexo “Donovani” na leishmaniose visceral.

Quadro 1 – Leishmanioses do Novo Mundo e seus agentes etiológicos.

Leishmaniose Tegumentar Americana			Leishmaniose
Cutânea	Cutâneo-mucosa	Cutâneo-difusa	Visceral
Complexo Braziliensis	Complexo Braziliensis	Complexo Mexicana	Complexo Donovanii
<i>L. (V.) braziliensis</i> <i>L. (V.) peruviana</i> <i>L. (V.) guyanensis</i> <i>L. (V.) panamensis</i> <i>L. (V.) shawi</i> <i>L. (V.) lainsoni</i> <i>L. (V.) naiffi</i> <i>L. (V.) lindenbergi</i>	<i>L. (V.) braziliensis</i> <i>L. (V.) guyanensis</i>	<i>L. (L.) mexicana</i> <i>L. (L.) pifanoi</i> <i>L. (L.) amazonensis</i>	<i>L. (L.) chagasi</i>
Complexo Mexicana			
<i>L. (L.) mexicana</i> <i>L. (L.) pifanoi</i> <i>L. (L.) amazonensis</i> <i>L. (L.) venezuelensis</i>			

Fonte: <http://www.ufrsg.br/para-site/imagensatlas:protozoa/leishmania.htm> (adaptado).

Com base no comportamento do parasito no intestino do flebotomíneo, as espécies de *Leishmania* foram agrupadas em dois subgêneros: *Leishmania* com desenvolvimento somente no intestino médio e anterior e subgênero *Viannia*, com desenvolvimento no intestino médio, anterior e posterior. Até agora, espécies do subgênero *Viannia* são conhecidas somente nas Américas (Lainson, 1997).

1.3 A LTA NO BRASIL

Atualmente no Brasil são conhecidas sete espécies de protozoários do gênero *Leishmania* associadas à etiologia da LTA (Silveira *et al.*, 1997, 2002).

- *Leishmania (Viannia) braziliensis* (Vianna, 1911)
- *Leishmania (Viannia) guyanensis* (Floch, 1954)
- *Leishmania (Viannia) lainsoni* (Silveira *et al.*, 1989)
- *Leishmania (Viannia) shawi* (Lainson *et al.*, 1989)
- *Leishmania (Viannia) naiffi* (Lainson & Shaw, 1989)
- *Leishmania (Viannia) lindenbergi* (Silveira *et al.*, 2002)
- *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (Lainson *et al.*, 1972)

No Brasil os três agentes etiológicos de maior importância clínica com seus vetores e reservatórios estão distribuídos, a seguir, de acordo com o

Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (Brasil/MS/SVS/DVE, 2007):

- ***Leishmania (Viannia) braziliensis***: tem ampla distribuição desde a América Central até o norte da Argentina. No Brasil é amplamente distribuída. É freqüente o encontro de várias espécies domésticas albergando o parasito como o cão (CE, BA, ES, RJ, e SP); eqüinos e mulas (CE, BA e RJ) e roedores domésticos ou sinantrópicos (CE e MG). Os vetores de maior importância são: *Psychodopigus wellcomei* no meio silvestre e *Lutzomyia whitmani*, *L. intermedia* e *L. migonei* em ambientes rurais modificados e peri-domiciliar.

Esta espécie até os anos 70 era responsável pela maioria dos casos de LTA no país (Silveira *et al.*, 1997). Causa as formas de leishmania cutânea e mucocutânea (Lainson, 1997).

- ***L. (V) guyanensis***: Em 1954, foi isolada a *L. guyanensis*, encontrada ao norte do rio Amazonas, no estado do Amazonas, Roraima, Pará e Amapá, e estendendo-se aos países vizinhos Guiana, Suriname e Guiana Francesa. Os principais reservatórios são: a preguiça real (*Choloepus didactylus*), o tamanduá (*Tamandua tetradactyla*), marsupiais e roedores, que apresentam infecção inaparente, com encontro de parasitos nas vísceras e pele. Os vetores mais comuns são *L. anduzei*, *L. whitmani* e *L. umbratilis*, as fêmeas costumam repousar durante o dia em troncos de árvores após o repasto e atacam o homem em grande quantidade, quando perturbados caracterizando

presença de múltiplas lesões em pacientes (Silveira *et al.*, 1997). Casos de leishmaniose cutâneo-mucosa são extremamente raros (Lainson, 1997).

- ***Leishmania (Leishmania) amazonensis***: Identificada nos anos 70. Esta espécie causa a leishmaniose cutânea localizada e disseminada e a leishmaniose cutânea difusa (Lainson 1997, Silveira *et al.*, 2004). Está distribuída pelas florestas primárias e secundárias da Amazônia (Amazonas, Pará, Rondônia, Tocantins e sudeste do Maranhão), particularmente em áreas de igapó e de floresta tipo “várzea” encontrada também em Goiás, Bahia, Minas Gerais e São Paulo. Apresenta como principais reservatórios vários roedores silvestres, marsupiais e raposa (Lainson, 1997), e como vetores *Lutzomya flaviscutellata*, *L. reducta* e *L. olmeca*, com hábitos noturnos e são poucos antropofílicos.

As ***Leishmania (V.) shawi***, ***L. (V.) lainsoni***, ***L. (V.) naiffi*** e ***L. (V.) lindenbergi***, são muito raramente envolvidas nos casos de LTA (Brasil/MS/SVS/DVE, 2007).

Brasil/MS/SVS/DVE (2007), as leishmanioses são doenças de notificação compulsória, portanto, todo caso confirmado no Brasil deve ser notificado pelos serviços de saúde públicos, privados e filantrópicos. As Vigilâncias Epidemiológicas de cada município investigam os casos notificados através do preenchimento da Ficha de Investigação Individual da Leishmaniose

Tegumentar Americana (Anexo) e posteriormente deverá ser digitado no Sistema Informação Nacional Agravos de Notificação (SINAN).

A LTA com 100% de autoctonia nas Unidades Federadas (UF) do Brasil e maior ocorrência nas unidades que compõem as regiões norte e nordeste (Brasil/MS/SVS, 2005a). Desde 1999 ocorrem no Brasil anualmente acima de 30.000 registros da doença, com a maior ocorrência no ano 2001 em que foram notificados 37.713 casos, enquanto em 2004 caíram para 28.712 casos de LTA, desse total, 13.297 (46,3%) casos foram autóctones da região norte do país (Figura 1), revelando a importância dessa região no contexto nacional da LTA, dados coletados junto à Gerência das Leishmanioses do Ministério da Saúde em Brasília.

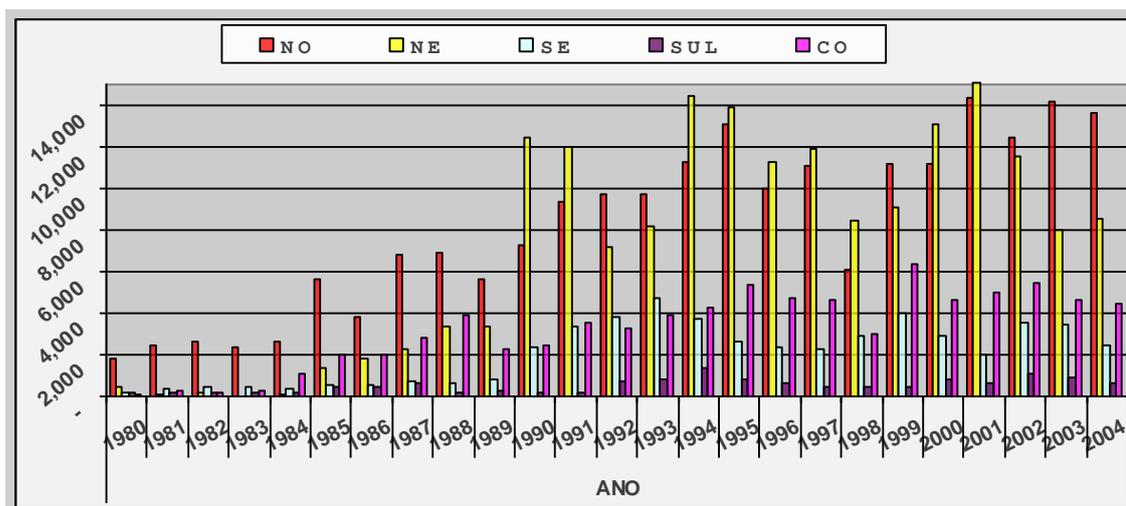


Figura 1 - Distribuição dos casos notificados de Leishmaniose Tegumentar Americana, segundo a região geográfica de ocorrência no Brasil, 1980 a 2004 (Fonte: Gerência das Leishmanioses/ Ministério da Saúde)

A Figura 2 apresenta a distribuição dos casos de LTA nas UF que compõem a região norte do país, com o objetivo de mostrar como a doença se apresentou nesses estados desde a década de 90 até o ano 2004, destacando o estado do Pará em número de casos da doença nesta região, que atualmente é a mais importante em magnitude da doença.

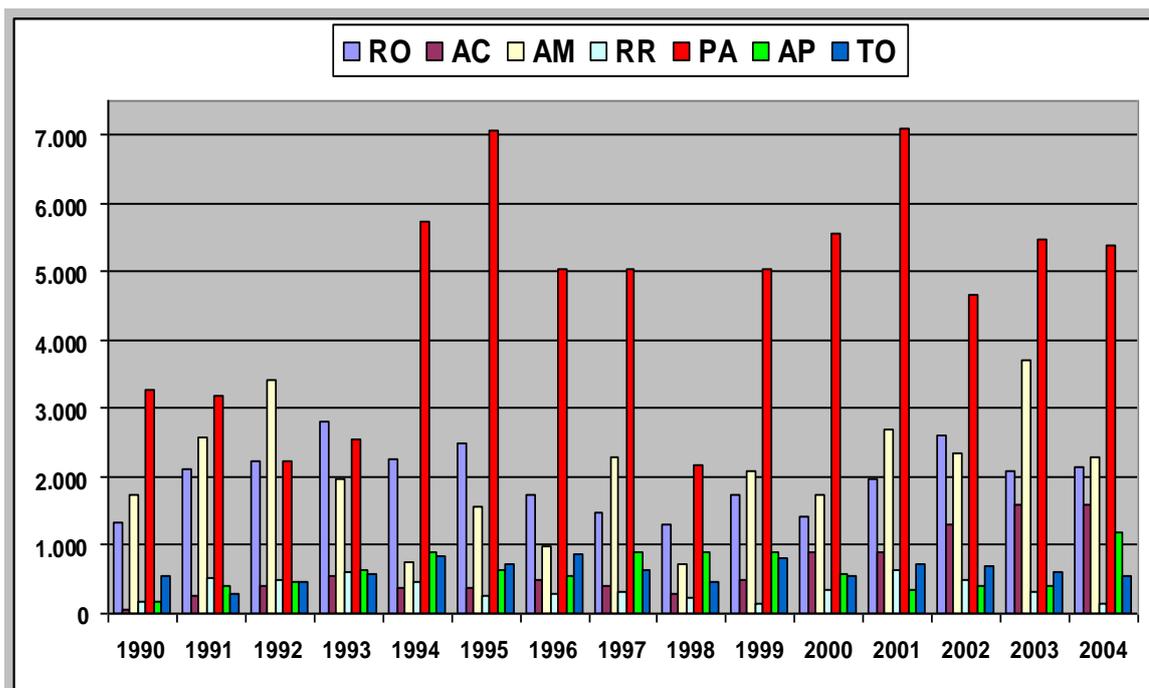


Figura 2 - Distribuição dos casos autóctones de Leishmaniose Tegumentar Americana na região norte do Brasil, segundo a UF, de 1990 a 2004. (Fonte: Gerência das Leishmanioses/ Ministério da Saúde)

As UF da região norte estão apresentadas na Figura 3, agora de acordo com o Coeficiente de Prevalência no período de 2000 a 2004, permitindo a comparação levando em consideração a proporção de casos em relação a população de cada uma, desta forma é possível observar a real importância do estado do Acre em todos os anos da análise.

O Estado do Amapá no ano de 2000 aparece com o segundo coeficiente da região, já nos três anos seguintes não se destaca, porém, em 2004 dá um salto apresentado um coeficiente de 216,17/100.000 hab. em decorrência de um surto epidêmico sofrido no estado, confirmando a grande relevância que esta endemia apresenta no Amapá.

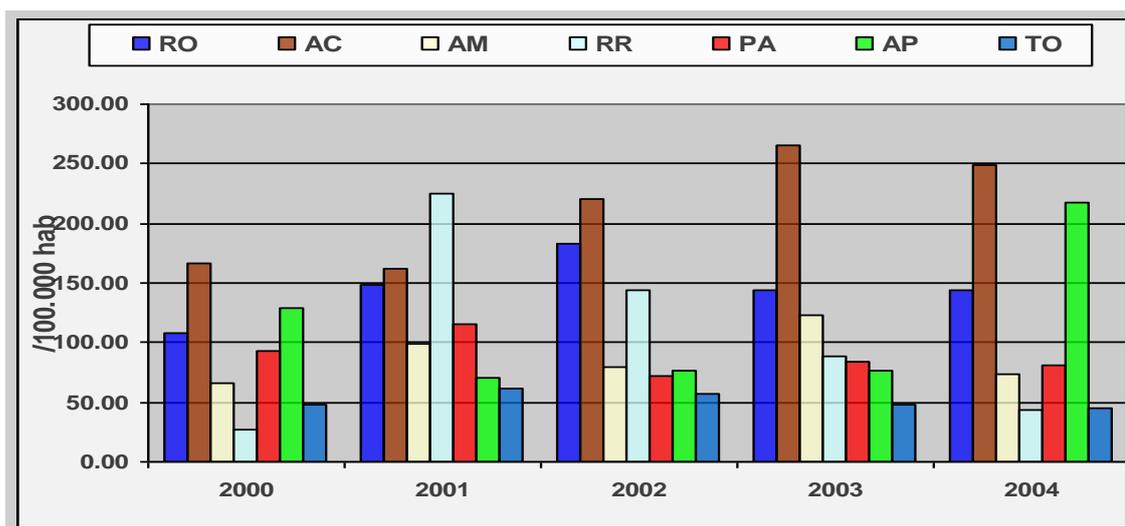


Figura 3 - Coeficiente de Prevalência da Leishmaniose Tegumentar Americana na região norte do Brasil, segundo cada UF, de 2000 a 2004 (Fonte: Gerência das Leishmanioses / Ministério da Saúde)

1.4 A LTA NO ESTADO DO AMAPÁ

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no Amapá apresentou autoctonia em 100% de seus municípios. Os dezesseis municípios que compõem o estado do Amapá são considerados endêmicos para LTA, pois, de acordo com o Ministério da Saúde, o registro de pelo menos um caso autóctone de LTA em dez anos é o suficiente para que o município seja considerado endêmico. (Brasil/MS/FUNASA, 2002).

Quanto a Leishmaniose Visceral o estado do Amapá não apresenta autoctonia, não existe registro de caso da doença com origem no estado, e de acordo com levantamentos entomológicos realizados nos diversos municípios do Amapá nunca foi identificada a presença do flebotomíneo da espécie *Lutzomya longipalpis*, vetor responsável pela transmissão desta doença, informações coletadas junto a Unidade de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado de Saúde do Amapá.

Fatores ambientais como diversidade da fauna flebotomínica de importância vetorial para *Leishmania* sp. e de mamíferos silvestres que atuam como reservatórios naturais da doença, aliados a manutenção de florestas densas e baixa ação antrópica, são de grande relevância na manutenção da transmissão da LTA.

No Amapá a LTA apresenta o ciclo de transmissão basicamente silvestre, pois os susceptíveis são infectados quando adentram a mata de áreas endêmicas em sua maioria extrativistas e assim se expõem ao vetor. Pacientes de LTA em grande parte extrativistas oriundos de áreas rurais endêmicas do estado, durante a investigação epidemiológica relatam que a doença é conhecida como “leshe” ou “lesho”.

No município de Serra do Navio-AP, no período de 1996 a 1997, foram capturados 6.324 flebotomíneos, sendo: (80,5 %) do gênero *Lutzomya*; no total foram identificadas 54 espécies diferentes: *L. umbratilis* (57,3%); *L. ubiquitalis* (8,8%); *L. anduzei* (8,4%); *L. ypajoti* (7,25%); *L. tuberculata* (3,5%); e outras (14,8%). Dos vetores infectados foi identificada apenas a *L. (V.) guyanensis* (Souza *et al.*, 2001). Em outro estudo os flebotomos identificados de

maior importância como vetores de *Leishmania*, foram: *L. whitmani*, *L. flaviscutellata*, *L. wellcomei*, *L. umbratilis*, sendo relatada a identificação da espécie *L. (V.) braziliensis* além da *L. (V.) guyanensis* (Brasil/MS/SVS/DVE, 2007).

No período entre 1994 e 1995, durante a construção de uma hidrelétrica na Guiana Francesa em uma grande área de floresta primária, foram capturadas entre outras, 40 espécies diferentes de animais mamíferos silvestre, entre esses, várias espécies de marsupiais, carnívoros, roedores, preguiças e tamanduás (Richard-Hansen *et al.*, 1999). Este estudo é bastante relevante quanto à diversidade de animais silvestres com importância epidemiológica na transmissão da LTA e a localização geográfica, uma vez que, a região pesquisada faz fronteira com o município do Oiapoque-AP. O grande potencial de reservatório de LTA é confirmado com o elevado número de pacientes oriundos da Guiana Francesa, com entrada clandestina pela mata deste país em busca de atividades em áreas de garimpo. Informações obtidas através de relatos de pacientes submetidos à investigação epidemiológica durante o atendimento ambulatorial no Centro de Referência de Doenças Tropicais.

Em uma Série histórica da LTA no Estado do Amapá (Figura 4) é possível visualizar o comportamento da doença por vinte e dois anos. Na década de 80 os casos de leishmaniose desenharam uma curva bastante acidentada com números variando de 100 a 700 casos até o ano de 1985, porém, na década de 90 a curva toma outro formato com uma ascendência progressiva até 1995 quando são registrados 895 casos. De 1997 a 1999 a doença se mantém em um padrão elevado acima de 880 casos.

A partir do ano 2000 o Programa de Controle da LTA passa a ser coordenado pela Secretaria de Estado de Saúde do Amapá. Uma das primeiras medidas tomadas pela Coordenação Estadual, foi capacitar profissionais de saúde envolvidos no atendimento a esses pacientes.

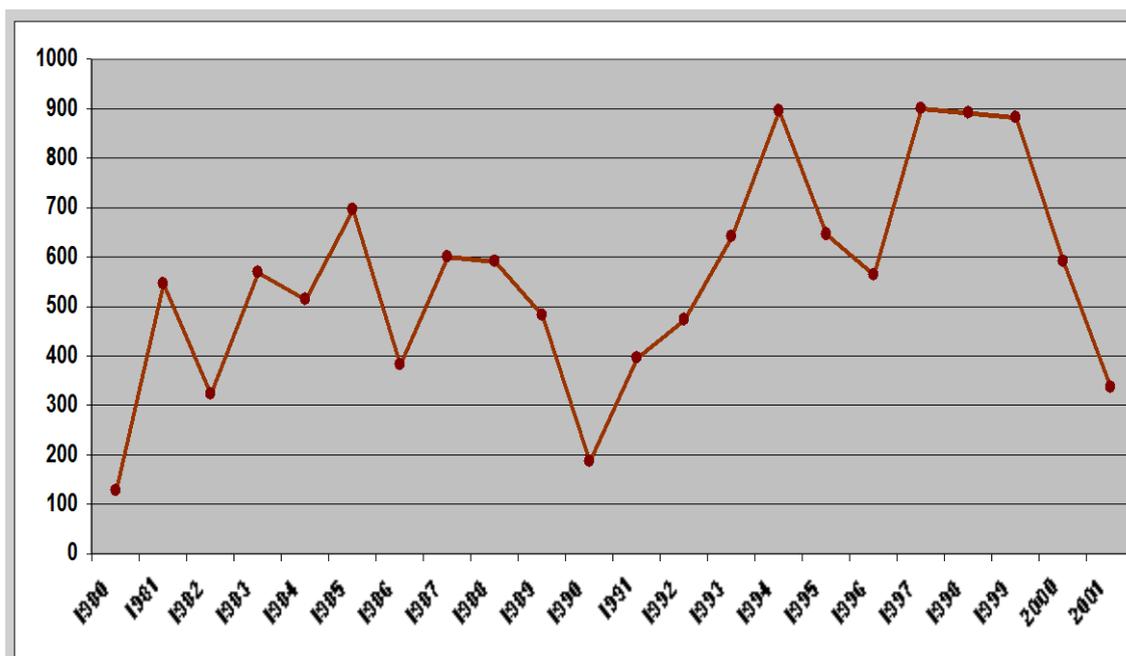


Figura 4 – Série histórica da Leishmaniose Tegumentar Americana, no estado do Amapá, no período de 1980 a 2001 (Fonte: Gerência das Leishmanioses/MS e UVE/SESA)

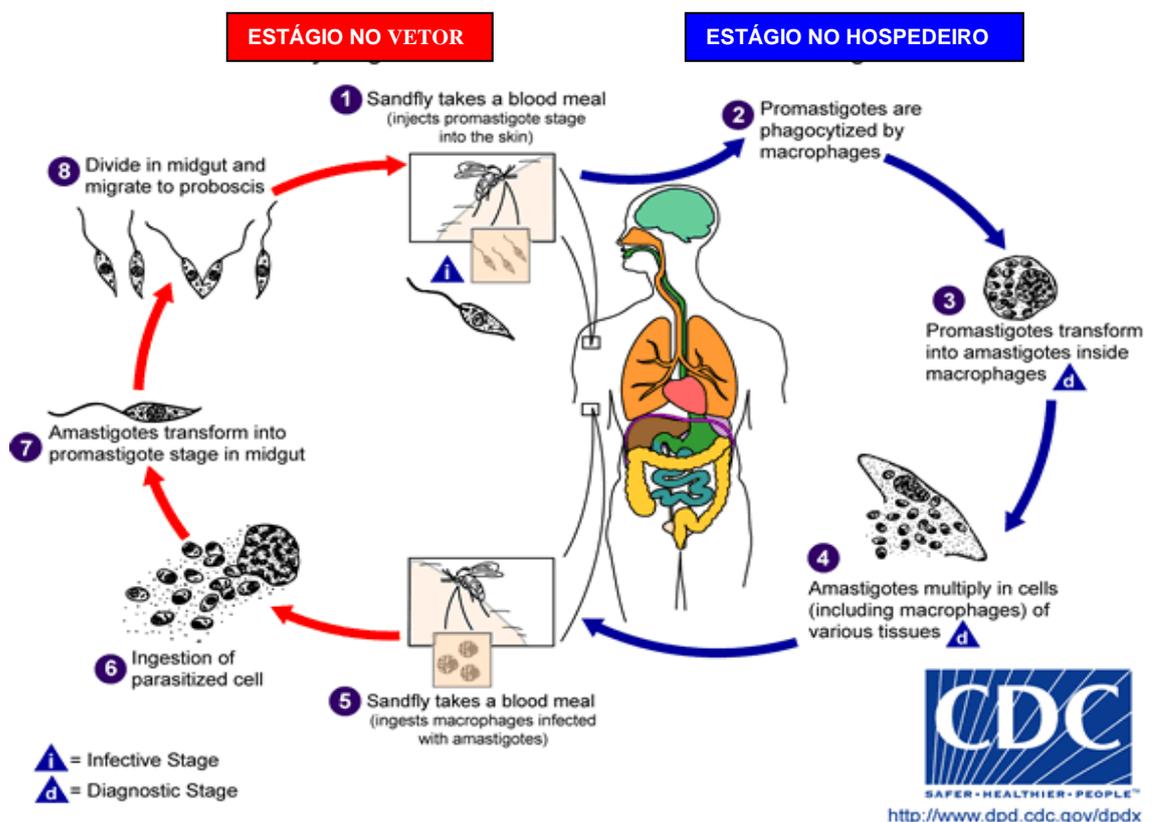
Anteriormente, todo processo de registro dos casos era feito pela Fundação Nacional de Saúde, em boletins mensais com poucas informações a respeito dos casos, porém, em 2001 foi incluída a investigação epidemiológica dos casos de LTA por instrumento padronizado pelo Ministério da Saúde a Ficha de Investigação Individual da LTA – SINAN (FII-LTA/SINAN) (Anexo).

1.5 ASPECTOS GERAIS DA LTA

1.5.1 Fisiopatogênia e Apresentação Clínica da LTA

A Leishmaniose Tegumentar Americana é uma doença infecciosa, crônica, não contagiosa também conhecida como “úlceras de bauru”, “ferida brava”, “botão do oriente”, “nariz de tapir” e outros, causada por protozoário pertencente a Família Trypanosomatidae, Gênero *Leishmania*, transmitida por inseto pertencente a Ordem Diptera, Família Psychodidae, Sub-família Phlebotominae, Gênero *Lutzomyia* (Brasil/MS/SVS/DVE, 2007).

As leishmanias apresentam ciclo evolutivo heteroxênico, processando-se parte no hospedeiro vertebrado e parte no vetor (Figura 5).



LEGENDA: 1. Repasto sanguíneo; 2. Macrófagos fagocitam promastigotas; 3. Promastigotas transformam-se em amastigotas; 4. Multiplicação das amastigotas; 5. Flebotomíneos ingerem macrófagos com amastigotas através de repasto sanguíneo; 6. Ingestão de células parasitadas; 7. Amastigotas transformam-se em promastigotas no estômago do vetor; 8. Multiplicação das promastigotas e migração para a proboscita do vetor. l) Estágio de infecção; d) Estágio diagnóstico.

Figura 5 - Ciclo Evolutivo da *Leishmania sp.*, mostrando a fase no flebotomíneo (forma promastigota) e a fase no vertebrado (forma amastigota).

As formas amastigotas são ovóides ou esféricas, medindo entre 1,5 – 3,0 x 3,0 - 6,5µm, no citoplasma observam-se vacúolos, um único núcleo esférico ou ovóide, em geral em um dos lados da célula, e um cinetoplasto em forma de pequeno bastão, próximo ao núcleo (Genaro, 2003), habitam as células do sistema linfomonocitário do hospedeiro vertebrado (Silveira *et al.*, 1997), e a forma promastigota medindo entre 16,0 – 40,0 x 1,5 – 3,0µm, apresentam um flagelo livre que emerge de um cinetoplasto ovóide da região anterior, e um núcleo situado no centro da célula, esta forma é encontrada nos flebotomíneos infectados e observada em culturas *in vitro*.

A fêmea do flebotomíneo (inseto vetor da LTA), conhecido vulgarmente como "mosquito-palha", "cangalhinha", "birigui" e outros, durante seu repasto sanguíneo, adquire a forma amastigota dos parasitos encontrados no interior das células do sistema fagocítico-mononuclear principalmente macrófagos ao se alimentar em um animal mamífero silvestre infectado (reservatório da LTA). Esses macrófagos infectados com formas amastigotas são rompidos e as leishmanias ao atingirem o intestino do flebotomíneo, se aderem ao epitélio intestinal, impedindo sua expulsão, externalizam o flagelo, transformando-se em promastigotas, se reproduzem por divisão binária transformam-se em formas mais alongadas e invadem as porções anteriores do

estômago e do proventrículo do inseto (Genaro, 2003).

Acredita-se que os animais silvestres apresentem certa adaptação a infecção, pois vem de uma relação de convivência antiga e através da evolução tenham estabelecido uma relação harmônica com as leishmanias, funcionando como excelente reservatório natural da LTA (Lainson & Shaw, apud Costa, 1998)

A transmissão acontece quando o homem invade as matas (habitat natural do vetor) e é picado acidentalmente por flebotomíneo. Momento em que o vetor infectado inocula as formas promastigotas na pele do hospedeiro, estas são fagocitadas pelos macrófagos teciduais, que levam parte da membrana formando vacúolos conhecidos como fagossomos que se fundem aos lisossomos e formam fagolisossomos. É quando as formas promastigotas se transformam em amastigotas onde passam a se multiplicar de forma binária até que a célula do hospedeiro fique repleta de parasitos quando então se rompem e as formas amastigotas são lançadas no meio extracelular e são novamente fagocitadas por novos macrófagos mantendo a infecção (Genaro, 2003).

As formas clínicas da LTA estão ilustradas na Figura 6, com fotos de pacientes acometidos de: **leishmaniose cutânea**: lesão ulcerada clássica, lesão disseminada em uma criança (em crianças são mais comuns lesões localizadas no rosto) e lesão única localizada em membro inferior em um adulto (em adultos a localização mais comum são os membros); **leishmaniose cutânea difusa** com um alto grau de deformidade de extremidades e

leishmaniose mucosa: um à nível de mucosa nasal com comprometimento do septo nasal e o outro com septo nasal e mucosa bucal.

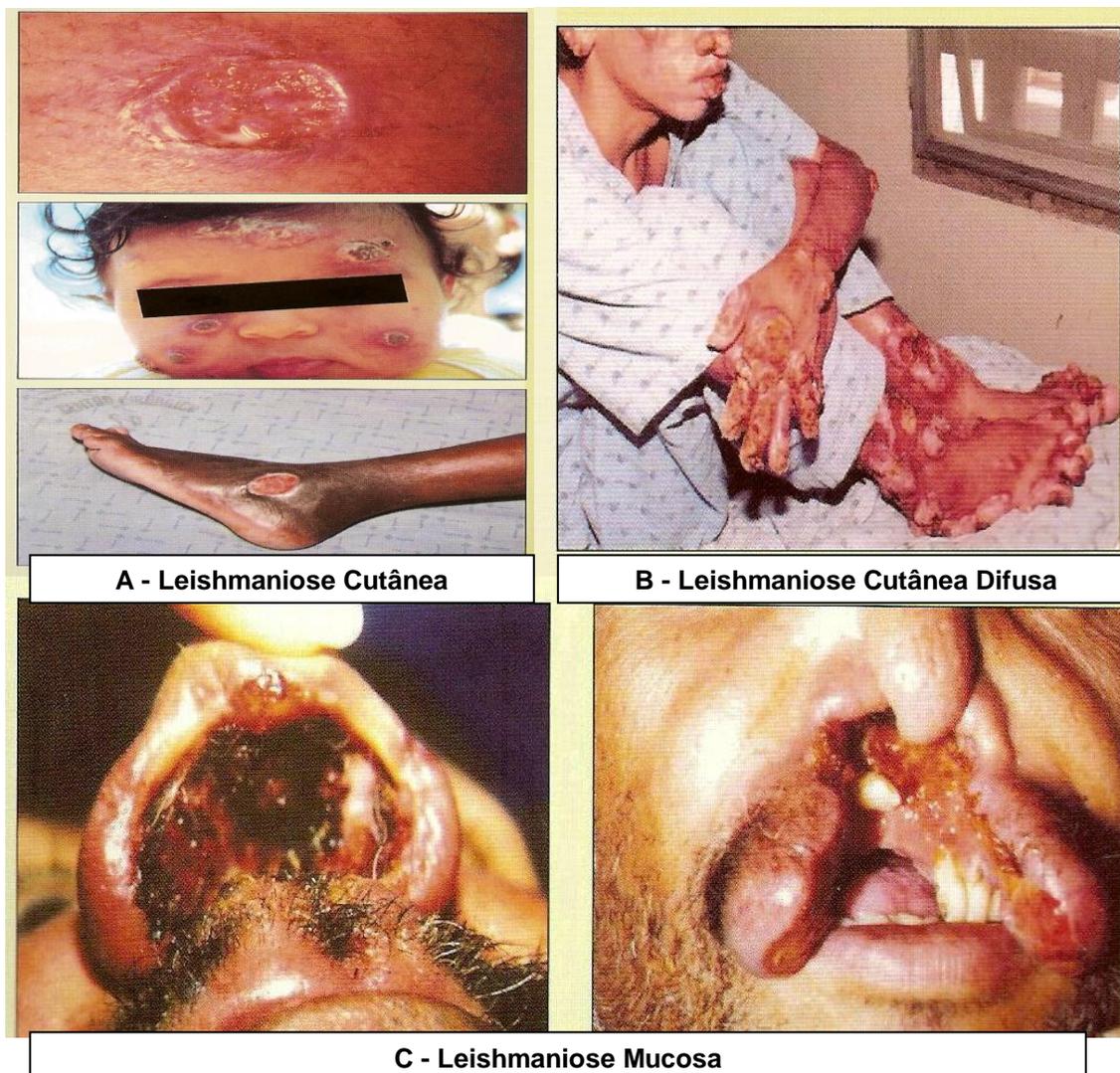


Figura 6 – Forma clínica da Leishmaniose Tegumentar Americana.

Na pele humana as leishmanias provocam geralmente uma forte reação celular no local da picada, produzindo um eritema localizado, posteriormente uma pequena pápula, após algumas semanas a lesão se abre, formando uma úlcera leishmaniótica que representa a manifestação mais

comum da doença, com fundo granuloso e borda infiltrada em moldura e que podem ser única, múltiplas ou disseminada e são indolores, em um número menor de pacientes, as lesões cutâneas podem assumir aspectos morfológicos diversos, tais como: placa infiltrada, tubérculo, nódulo e lesão vegetante-verrucosa, que aumenta consideravelmente, e pode persistir durante muitos anos, de uma forma crônica e altamente deformante (Lainson, 1997).

Quando a lesão cutânea evolui para lesão de mucosa secundária ou não à lesão cutânea, o que pode ocorrer meses, anos ou décadas a lesão primária, apresentando aspecto eritemato-infiltrado, granuloso ou ulcerado, com destruição dos tecidos das mucosas da face (Brasil/MS/SVS, 2005a). Em ordem de frequência, as lesões de mucosa se manifestam, principalmente, no nariz, palato duro, faringe e laringe. A progressão da LTA para lesão de mucosa vem após um período de latência conseqüente de disseminação hematogênica e ou linfática do parasito e está associada a *L. braziliensis* (Gontijo & Carvalho, 2003), podendo levar a morte por aspiração ou insuficiência respiratória (Amato, 1998). Na LTA não existe comprometimento de órgãos internos. (Silveira *et al.*, 1997).

Muitos pacientes com leishmaniose mucosa apresentam cicatriz antiga bem característica de uma infecção cutânea anterior. O comprometimento mucoso está mais associado a lesões cutâneas múltiplas ou extensas, de longa duração e localizadas na parte superior do corpo, sendo mais comum no sexo masculino e raro na infância, a lesão usualmente começa no septo nasal e em quase dois terços dos pacientes permanece restrita ao nariz (Silveira *et al.*, 1997). A leishmaniose mucosa pode ser oriunda de uma

leishmaniose cutânea não tratada, cuja sua proporção de ocorrência é de 3% a 5% em relação à cutânea (Enciso *et al.*, 2002).

A leishmaniose cutânea difusa no Brasil é rara e grave, está relacionada apenas a *L. (L.) amazonensis*, ocorre em pacientes com anergia e deficiência na resposta imune celular específica a este antígeno, quando submetido à Intradermoreação de Montenegro ou a Leishmanina geralmente respondem negativamente (Brasil/MS/SVS/DVE, 2007).

1.5.2 Diagnóstico Laboratorial da LTA

A confirmação dos casos de LTA na rede básica de saúde nos diversos municípios do Brasil baseia-se principalmente em exame de pesquisa do parasito por esfregaço da lesão e pesquisa de anticorpos com a Intradermoreação de Montenegro (IRM), podendo proceder em laboratórios de referência outros exames de maior complexidade como: Histopatológico; Cultura; Inoculação em animais experimentais; Imunofluorescência indireta; Elisa; Anticorpos monoclonais e PCR (Brasil/MS/SVS, 2005a).

Em um estudo comparativo entre abordagem molecular e os demais exames laboratoriais para LTA, utilizando o subgênero *Viannia*, os percentuais de positividade foram: pesquisa direta (68%); exame histopatológico (89%); isolamento por cultura (44%) e a imunofluorescência indireta (81,3%). A PCR apresentou 100% de especificidade. O autor sugere que a simplificação dos procedimentos de coleta, processamento das amostras, e a preparação dos reagentes em laboratórios de referência, podem transformar a PCR em uma tecnologia de custo aceitável para regiões subdesenvolvidas, fornecendo

informações epidemiológicas relacionadas à identificação do parasito, que é uma informação relevante para o planejamento das medidas de controle (Rodrigues, 2000).

1.5.3 Tratamento da LTA

O tratamento da LTA é um desafio, pois, as drogas disponíveis são de elevada toxicidade, e nenhuma bastante eficaz. A recidiva, a falha terapêutica em pacientes imunodeprimidos e a resistência ao tratamento são fatores que motivam a busca de uma droga ideal (Lima *et al.*, 2007).

Visando padronizar o tratamento das leishmanioses, o Ministério da Saúde de acordo com o que determina a Organização Mundial de Saúde preconiza as drogas e as doses para o tratamento da LTA, determinando como droga de 1ª escolha o antimônio N-metil glucamina (Sb^{+5}), conhecida comercialmente como glucantime, na dose de 10 a 20mg/ Sb^{+5} /Kg/diariamente, administrada por 20 a 30 dias consecutivos, dependendo da forma clínica. Em caso de falha terapêutica as drogas de 2ª escolha são a Anfotericina B e o Isotionato de Pentamidina (Brasil/MS/SVS, 2005a).

Um estudo com paciente de 89 anos, diabética, cardíaca, com lesão mucosa, com tratamento por apenas três dias com antimonial, e apresentou regressão total das lesões. (Amato *et al.*, 1998). Porém, um paciente de 45 anos foi a óbito por parada cardíaca súbita, dez dias após o tratamento com antimonial, na dose preconizada pelo MS (Oliveira *et al.*, 2005).

Mulheres em tratamento com antimonial relataram sofrimento em razão a várias aplicações endovenosas e se queixaram de dores nos braços e

nas articulações o que as levam ao abandono do tratamento (Silva & Lopes, 2004).

Paula *et al.*, (2003) comparou a eficácia e efeitos adversos das drogas: pentamidina e N-metil-glucamina, no tratamento da leishmaniose cutânea causada principalmente por *L.(V.) brasiliensis*, em pacientes de vários estados brasileiros. A das duas drogas com eficácia igual, a pentamidina (71%) e o glucantime (73,2%) de cura. As reações adversas da pentamidina foram: tontura, lipotímia e dor local e os tratados com glucantime foram artralgia e mialgia. O exame de eletrocardiograma de 30% dos pacientes do glucantime apresentaram alteração em períodos diferentes da terapia.

Segundo Figarella *et al.* (2003) o fato da *Leishmania* possuir mecanismos de adaptação como: consegue se transformar da forma amastigota para promastigota em condições de laboratório, quando se modifica o ph do meio, e de se internalizar em células do sistema fagocitário na infecção natural, sugere duas características importantes que podem estar associadas à resistência do parasita as drogas utilizadas no tratamento da LTA.

Fatores como presença de três ou mais lesões; tratamento anterior; pacientes com peso acima de 68 kg e tratamento irregular, devem ser levados em consideração na identificação de pacientes com maior risco de insucesso no tratamento com antimoniato (Rodrigues *et al.*, 2006).

1.5.4 Fatores Ambientais e Sociais que Influenciam na ocorrência da LTA

Baseado em estudos epidemiológicos e da distribuição geográfica dos parasitos identificados como *L. (V.) brasiliensis* em diferentes ecossistemas,

envolvendo vetores e reservatórios diversos, sugerem a hipótese de que a origem e difusão da doença humana tenha se iniciado a partir da região ocidental amazônica, principalmente ao sul do rio Marañon-Solimões-Amazonas (Figura 7).

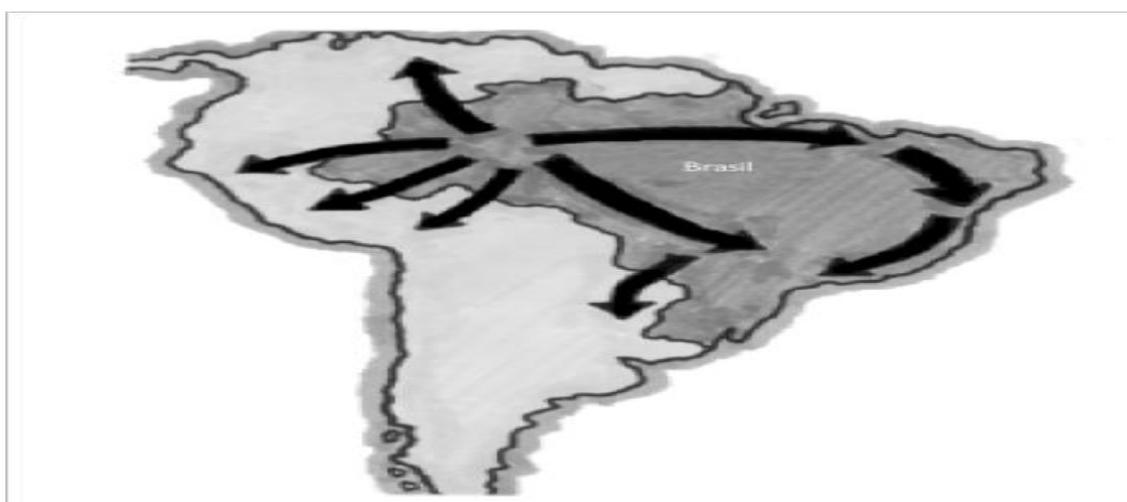


Figura 7 – Difusão da leishmaniose causada por *L.(V.) braziliensis*, a partir da região ocidental amazônica para o restante do país. (Fonte: Marzochi *et al.* (1994), apud Enciso, 2003).

Admite-se também, que o processo de dispersão para outras áreas do Brasil é recente, ocorrida principalmente através do ciclo econômico da borracha, entre 1880 e 1912, que atraiu milhares de nordestinos, que após o ciclo da borracha retornaram às terras de origem ou foram atraídos para o ciclo do café na região sudeste do Brasil. Outros ciclos posteriores, que também implicaram em mobilidades sociais como a construção de rodovias (1960-70), a mineração do ouro (1970-80) e a exploração de madeira (1980-90) teriam contribuído para a expansão da LTA (Marzochi *et al.*, 1994, apud Enciso, 2003).

Inicialmente considerada uma zoonose de animais silvestres que acometia ocasionalmente pessoas em contato com a floresta, a LTA começa a

ocorrer em zonas rurais já praticamente desmatadas e em regiões periurbanas. Observa-se a coexistência de um duplo perfil epidemiológico, expresso pela manutenção de casos oriundos dos focos antigos ou de áreas próximas a eles, e pelo aparecimento de surtos epidêmicos associados a fatores decorrentes do surgimento de atividades econômicas como garimpos, expansão de fronteiras agrícolas e extrativismo, em condições ambientais totalmente favoráveis à transmissão da doença (Brasil/MS/SVS/DVE, 2006).

A alta complexidade se dá diante a diversidade de agentes, vetores e reservatórios e de situações epidemiológicas, aliada ao conhecimento ainda insuficiente sobre vários desses aspectos. Em virtude destas características epidemiológicas peculiares, as estratégias de controle devem ser flexíveis e distintas, adequadas a cada região ou foco particular. Para seleção de estratégias, adequadas a cada região geográfica, deverão ser levados em consideração os seguintes fatores: análise epidemiológica dos dados referentes aos registros dos casos humanos quanto à forma clínica, sexo, idade e procedência; estudos entomológicos para definir as espécies vetoriais, sua dispersão, graus de antropofilia e exofilia e infecção natural; estudos parasitológicos para definir a espécie do agente etiológico circulante no foco; estudos ecológicos para determinação dos reservatórios animais envolvidos; e caracterização de um surto epidêmico (Brasil/MS/SVS, 2005a).

Cupolillo *et al.* (2003) estudando epidemiologia molecular e polimorfismo genético da *L. (V.) braziliensis*, com flebotomíneos de várias regiões brasileiras, concluíram que as cepas da região amazônica apresentaram-se mais conservadas e bem distintas e as de origem do Rio de

Janeiro e do Espírito Santo apresentaram maior diversidade genética. Refletindo a adaptação de diferentes clones para cada espécie de vetor envolvido.

Na Martinica, dois parasitos isolados de lesões diferentes das espécies digenéticas já descritas foram considerados monogenéticos parasitando invertebrados e juntamente analisou amostras de *L.(V.) guyanensis*, mostrado em árvore filogenética, que esta espécie se posiciona na parte mais basal de um braço da árvore filogenética, caracterizando uma preservação genética (Noyes *et al.*, 2002).

O segundo maior fragmento de mata urbana do Brasil localiza-se em Manaus-AM, utilizada para identificar qual a preferência alimentar das espécies de *Lutzomya* capturadas em duas regiões distintas desta mata; uma com baixa modificação antrópica e outra com alta modificação, com prevalência da *Lutzomya umbratilis* nos dois ambientes com preferência de sangue de roedores seguido de cães, o conteúdo estomacal a *L. (V.) guyanensis* na maior parte das *L. umbratilis*, porém, com principal opção por roedores, foi identificado também sangue de mais de uma espécie de mamífero, concluindo que conseguem se adaptar a alimentar-se de outras espécies conforme a oferta (Nery *et al.*, 2004).

Em Corte da Pedra-BA , para verificar condição sócio-econômica e identificar os meios preventivos domiciliares mais utilizados e mais aceitos pela população rural em área endêmica de LTA, baseada no uso de mosquiteiro impregnado: 57% não usavam qualquer meio de proteção individual, porém

100% mostraram-se receptivas ao mosquiteiro impregnado. (Santos *et al.*, 2000).

Em 1940, Pessoa e Pestana classificaram a região de Teodoro Sampaio em São Paulo como de mais alta endemicidade para LTA no estado, permanecendo ainda hoje, quando a leishmaniose se dispersa pelas regiões do Vale do Ribeira, Presidente Prudente, Sorocaba, Campinas, Ribeirão Preto, Jundiaí e Vale do Paraíba (Condino *et al.*, 1998).

Ainda em São Paulo em Teodoro Sampaio, com coletas intra e peri-domiciliar em duas residências (com 240 e 850m de distância para mata) e na margem da mata, durante um ano, observou um predomínio de *L. intermedia* (93,5%), maior densidade na margem da mata e entre as residências a de maior distância com predomínio de machos, na residência mais próxima, no intradomicílio foi capturado maior número de flebotomíneo e principalmente fêmeas. O registro da atividade de *L. intermedia* em todos os horários, com predominância nas primeiras seis horas de captura. A proximidade do domicílio em relação à mata favorece o contato homem-vetor (Condino *et al.*, 1998).

Aparicio & Bitencourt (2004), em um estudo determinaram características do perfil de transmissão de LTA em Itapira – SP ao definir três modalidades de transmissão: (i) Intraflorestal, (ii) extraflorestal e (iii) domiciliar, evidenciaram que cerca de 50% das casas onde houve LTA estavam localizadas a menos de 200m de distância da borda da mata e também como fator associado 70% das áreas tinham altitudes menores que 750m.

Lainson & Shaw (1987), reportam que os insetos de hábitos arbóreos teriam maior dificuldade de adaptação, assim como os demais animais que ali vivem. Já os vetores e animais de habitat rasteiros a adaptação é facilitada pela oferta de alimento e abrigo. Desta forma, essas espécies estariam mais envolvidas com a transmissão periurbana ou peridomiciliar.

Em D. Pedro-MA dos flebotomíneos capturados no peri-domicílio, 82,4% foram *L. witmani*, vetor de grande importância na transmissão da LTA, caracterizando a mudança no padrão de transmissão da leishmaniose cutânea, antes era estritamente rural para urbano (Leonardo & Rebelo, 2004).

O uso de inseticida nos programas de controle para combater os insetos não se mostrou como fator protetor em relação à presença de flebótomos nas moradias. Até agora na Argentina, não há evidências de que o borrifado com inseticidas seja uma medida de prevenção ou controle para a dinâmica de transmissão (Sosa-Estani *et al.*, 2001).

A compreensão global do processo saúde/doença, no qual intervêm fatores sociais, econômicos, políticos e culturais juntamente com medidas educativas são as mais eficazes como forma de prevenção da LTA (Brasil/MS/SVS, 2005a).

“Alternativas para o controle da LTA passam pela estruturação dos serviços de saúde, com respeito ao diagnóstico, desenvolvimento de drogas de aplicação tópica ou por via oral, no desenvolvimento de vacinas, no controle diferenciado de vetores e no aprofundamento de estudos relacionados à biologia celular do parasito” (Basano & Camargo, 2004).

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 Objetivo geral

Determinar a distribuição espacial da LTA no estado do Amapá e estratificar em regiões de risco no período de 2002 a 2006.

1.6.2 Objetivos específicos

- Classificar os estratos epidemiológicos a partir das notificações de LTA no estado do Amapá;
- Caracterizar por nível de risco as áreas de transmissão;
- Determinar as áreas de maior transmissão e suas características eco-ambientais;
- Analisar variáveis epidemiológicas selecionadas traçando uma comparação entre as regiões de risco para LTA.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 ÁREA DE ESTUDO

O estado do Amapá possui uma população estimada para o ano 2005, de 623.032 habitantes (SEPLAN-AP), distribuídos em 16 municípios, sendo que mais de 50% desta população está concentrada na capital do estado Macapá. O Amapá (Figura 8) faz parte da região Amazônica, está localizado no extremo norte do Brasil. A linha do Equador passa ao sul do Estado, na cidade de Macapá, e é a única cidade brasileira cortada pela linha imaginária do equador.



Figura 8 – Mapa com a divisão geopolítica do estado do Amapá (Fonte: < <http://www.al.ap.gov/mapaap.htm>)

O Amapá faz limite ao norte com a Baía do Oiapoque; ao sul com a foz do rio Jari, a leste com o Oceano Atlântico; a oeste com a nascente do rio Jari; ao sudoeste com o canal norte do rio Amazonas; a noroeste com a Guiana Francesa, está separada pelo rio Oiapoque e ao sudeste com o rio Jari.

O Amapá ocupa uma área de 143.453,7 Km², que corresponde a 3,71% da região norte e 1,68% da área nacional (Porto, 2003). Possui uma extensão fronteiriça de 2.392 Km², sendo que dessa grandeza, 707 Km² são fronteiras internacionais assim distribuídas: Suriname (52 Km²) e Guiana Francesa (655 Km²). Do restante, 1.093km² são limites com o Estado do Pará e 598 Km² com o Oceano Atlântico. Seu formato é aproximadamente de um losango, medindo de norte a sul 616 Km² e de leste a oeste 547 Km².

A construção da Estrada de Ferro do Amapá – EFA, com extensão de 200 km, no início da década de 50, e do porto flutuante para escoamento no período de 1957 a 1997, da produção mineral da Indústria e Comércio de Minérios S/A – ICOMI, fez crescer o núcleo populacional existente e fomentar o surgimento de diversas atividades econômicas.

O estado é dividido em duas grandes regiões; uma interna, de relevo suavemente ondulado, com altura média de 100 a 200 metros, constituída por rochas cristalinas metamórficas e coberta de floresta densa e outra região costeira de planície, que se estende até o Atlântico, ao leste e até o Rio Amazonas, ao sul. A cobertura vegetal apresenta-se em dois aspectos as formações florestadas, com florestas densas e terras firmes, florestas de várzea e manguezais e as formações campestres, com cerrados e campos de

várzeas inundáveis ou aluviais. A floresta de terra firme é o ecossistema de maior representatividade ocupado um pouco mais de 70% da superfície do estado. É o ambiente com maior biodiversidade e biomassa, abrigando essências de grande valor madeireiro, oleaginoso, resinífero, aromatizante, corante, frutífero e medicinal. A floresta de várzea caracteriza toda a área de influência fluvial, representando o ambiente típico da Bacia Amazônica, onde predominam algumas espécies de alto valor produtivo e socioeconômico como o açazeiro, andiroba, seringueira, virola, pau-mulato, macacaúba entre outros. Os manguezais formam um ecossistema ao longo da região costeira, influenciado pela hidrodinâmica do rio Amazonas, apresenta alta produtividade primária e significativa riqueza. O cerrado ocupa a faixa de domínio geológico da formação barreira, que biogeograficamente representa um enclave do ambiente típico do Brasil Central, apresentando espécies endêmicas e grande intervenção antrópica por estarem localizadas nesses ecossistemas os principais cultivos florestais homogêneos. O campo de várzea é um ambiente largamente distribuído em todo o estado, de natureza aluvial e submetidos a regimes fluvio-pluviais ligados a um complexo sistema de drenagem que envolvem cursos d'águas, lagos temporários e permanentes (Santos, 2003).

O clima dominante é tropical úmido, com poucas variações de temperatura anual, as chuvas se estendem por um longo período, de dezembro a junho, com altos índices pluviométricos, que podem chegar a 600mm³ por mês, o período seco corresponde, entre julho e novembro, tendo a precipitação pluviométrica diminuída para menos de 50mm³ por mês.

2.2 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo epidemiológico com enfoque exploratório de natureza retrospectiva, cuja unidade de análise foi casos notificados de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no estado do Amapá e mais especificamente nos municípios que o compõe (n=16).

2.3 FONTE DOS DADOS

Foram coletados dados notificados de casos autóctones de LTA no Brasil, no período de 1980 a 2004, junto à Gerência Nacional das Leishmanioses do Ministério da Saúde (MS) em Brasília-DF.

Para efeito de análise dos casos de LTA do estado do Amapá só foram considerados os casos oficiais confirmados e notificados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação - SINAN (Brasil/MS/SVS, 2005b). Assim como, as informações pertinentes as variáveis selecionadas para o estudo, conforme preenchimento da Ficha de Investigação da LTA (FII-LTA) (Anexo). Cujo Sistema é alimentado pela Unidade de Vigilância Epidemiológica da Divisão de Epidemiologia da Secretaria de Estado da Saúde do Amapá.

Junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e a Secretaria de Estado de Planejamento (SEPLAN), foram coletadas informações inerentes à distribuição populacional das áreas de estudo.

2.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados foram consolidados em tabelas e gráficos, e analisados em função dos indicadores propostos. Para a estratificação do estado do Amapá em áreas de risco foram calculados os coeficientes de prevalência anual de cada município do estado, nos anos de 2002 até 2006. A partir desses resultados foram calculadas as médias dos coeficientes de prevalência para cada município, considerando o período do estudo. Os resultados das médias de prevalência foram aplicados no Programa BioEstat 4.0 (Aires *et al.*, 2005) para cálculo da estatística descritiva, para conhecimento dos quartís e mediana desses resultados. Foram criados parâmetros para então agrupar os municípios conforme seus graus de risco para a LTA.

As variáveis selecionadas para o estudo foram:

- ano da notificação
- mês da notificação
- idade e sexo
- cor da pele
- nível de escolaridade
- relacionada ao trabalho
- critério de confirmação (clínico e epidemiológico ou laboratorial)
- forma clínica (cutânea, mucosa ou difusa)
- evolução do caso

3 RESULTADOS

3.1 A LTA NO ESTADO DO AMAPÁ NO PERÍODO DE 2002 A 2006

O Estado do Amapá durante os cinco anos do estudo apresentou autoctonia para LTA em todos os 16 municípios, destacando o município de Porto Grande como uma importante fonte de infecção para a doença principalmente nos anos de 2004 e 2006, porém nos anos de 2002, 2003 e 2005 apresentou uma baixa ocorrência de casos. No ano de 2004 ocorreu um surto epidêmico de LTA no estado, em que praticamente todos os municípios do estado sofreram acréscimo no número de casos. O município de Mazagão deu um salto de 12 casos em 2003 para 106 no ano de 2004, representando um acréscimo de aproximadamente 900% (Figura 9).

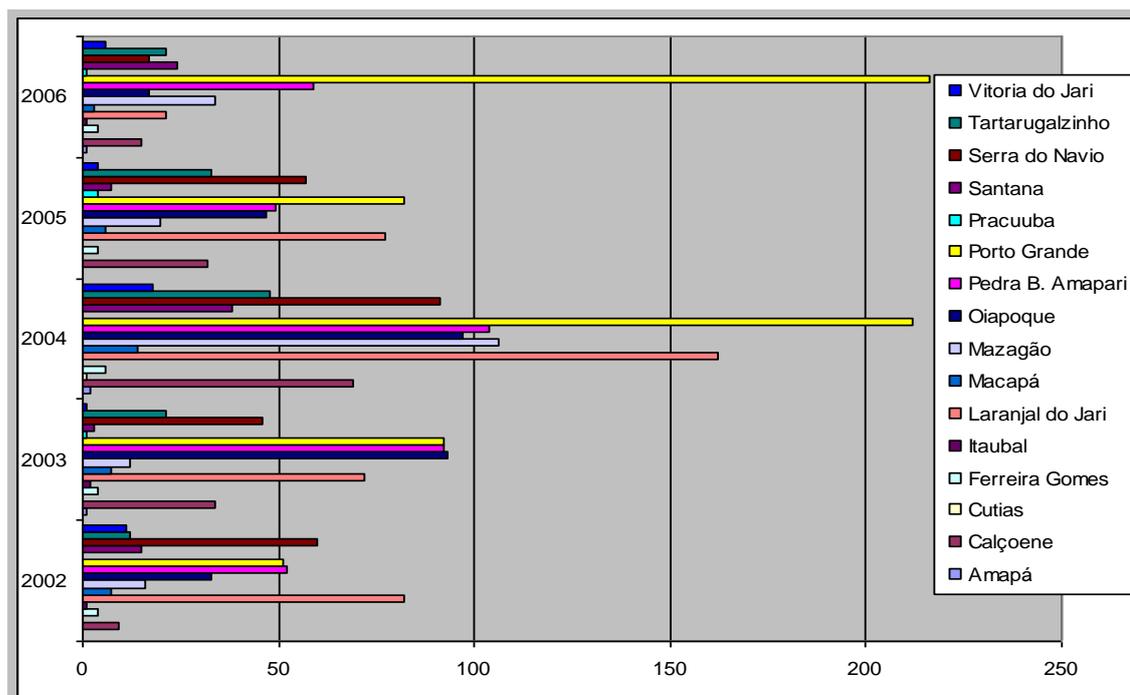


Figura 9 – Distribuição dos casos autóctones de LTA, segundo município fonte de infecção e ano da notificação, de 2002 a 2006, no estado do Amapá. (Fonte: SINAN)

3.2 ESTRATIFICAÇÃO DO ESTADO DO AMAPÁ EM ÁREAS DE RISCO PARA LTA

A partir dos dados coletados no SINAN por município origem da infecção e as estimativas de população de acordo com o IBGE no período de 2002 a 2006, foram calculados os coeficientes de prevalência dos cinco anos do estudo, para posterior cálculo das médias dos coeficientes de cada município e do estado (Quadro 2).

De acordo com o referido quadro as médias destes coeficientes variaram entre 2,25/100.000 hab. no município de Macapá a 1.410,44/100.000 hab. no município de Serra do Navio. O estado do Amapá apresentou o coeficiente geral de 95,51/100.000 hab.

Ainda no Quadro 2, é possível visualizar que alguns municípios, como Laranjal do Jari apresentaram altas freqüências da doença no decorrer dos anos do estudo, quando se calcula o coeficiente de prevalência sua importância epidemiológica cai em relação a municípios com populações menores e menor número de casos como Serra do Navio e apresenta o maior coeficiente de prevalência de LTA do estado.

O Quadro 3 consolida uma classificação de Grau de Risco para transmissão da LTA e agrupa os municípios segundo parâmetros de intensidade, evidenciando quatro municípios com “Muito Alto Risco”, que têm em comum a aproximação geográfica, atividades de exploração de minérios e a mesma via de acesso à capital o eixo da Rodovia Perimetral Norte: Porto Grande, Pedra Branca do Amapari e Serra do Navio.

Quadro 2 - Distribuição dos casos de LTA, população, coeficientes de prevalência e média dos coeficientes de prevalência, por município do estado do Amapá, nos anos de 2002 a 2006.

Municípios	2002			2003			2004			2005			2006			MÉDIA COEF
	N	Pop.	COEF													
Amapá	0	7219	-	1	7265	13.76	2	7296	27.41	0	7413	-	1	7465	13.40	10.91
Calçoene	9	7057	127.53	34	7208	471.70	69	7312	943.65	32	7703	415.42	15	7878	190.40	429.74
Cutias	0	3617	-	0	3774	-	1	3882	25.76	0	4285	-	0	4466	-	5.15
F. Gomes	4	3817	104.79	4	3935	101.65	6	4017	149.37	4	4321	92.57	4	4458	89.73	107.62
Itaubal	1	3226	31.00	2	3381	59.15	0	3487	-	0	3884	-	1	4062	24.62	22.95
L do Jari	82	30986	264.64	72	32133	224.07	162	32919	492.12	77	35872	214.65	21	37194	56.46	250.39
Macapá	7	306583	2.28	7	318761	2.20	14	326466	4.29	6	355408	1.69	3	368367	0.81	2.25
Mazagão	16	12633	126.65	12	12933	92.79	106	13139	806.76	20	13913	143.75	34	14259	238.45	281.68
Oiapoque	33	14008	235.58	93	14528	640.14	97	14885	651.66	47	16226	289.66	17	16826	101.03	383.62
P.B.Amapari	52	4545	1,144.11	92	4794	1,919.07	104	4965	2,094.66	49	5606	874.06	59	5893	1,001.19	1,406.62
P G.rande	51	12262	415.92	92	12828	717.18	212	13217	1,603.99	82	14675	558.77	216	15328	1,409.19	941.01
Pracuuba	0	2468	-	1	2553	39.17	0	2611	-	4	2829	141.39	1	2926	34.18	42.95
Santana	15	87478	17.15	3	89369	3.36	38	91310	41.62	7	98600	7.10	24	101864	23.56	18.56
S do Navio	60	3587	1,672.71	46	3724	1,235.23	91	3817	2,384.07	57	4169	1,367.23	17	4326	392.97	1,410.44
Tartarugalz	12	7632	157.23	21	7869	266.87	48	8032	597.61	33	8642	381.86	21	8916	235.53	327.82
V do Jari	11	9393	117.11	1	9780	10.22	18	10045	179.19	4	11041	36.23	6	11487	52.23	79.00
TOTAL	353	516511	68.34	481	534835	89.93	968	547400	176.84	422	594587	70.97	440	615715	71.46	95.51

Fonte: SINAN, IBGE.

Quadro 3 – Distribuição dos Municípios em áreas de risco de acordo com o resultado das médias do coeficiente de prevalência (2002-2006) e parâmetros calculados pelo Bioestat 4.0.

GRAU DE RISCO	PARÂMETRO	Coef. Prevalência (100.000hab)	MUNICÍPIO
BAIXO RISCO	≤ 21,85	2,25 5,15 18,56 10,91	MACAPÁ CUTIAS SANTANA AMAPÁ
MÉDIO RISCO	21,85 179,00	22,95 42,95 79,00 107,62	ITAUBAL PRACUÚBA VITÓRIA DO JARI FERREIRA GOMES
ALTO RISCO	179,00 395,15	250,39 281,68 327,82 383,62	L. DO JARI MAZAGÃO TARTARUGALZINHO OIAPOQUE
MUITO ALTO RISCO	393,15 <	429,74 941,01 1.406,62 1.410,44	CALÇOENE P. GRANDE P. B. DO AMAPARI SERRA DO NAVIO

FONTE: Primária

Essa distribuição pode ser observada de forma espacial na Figura 10.

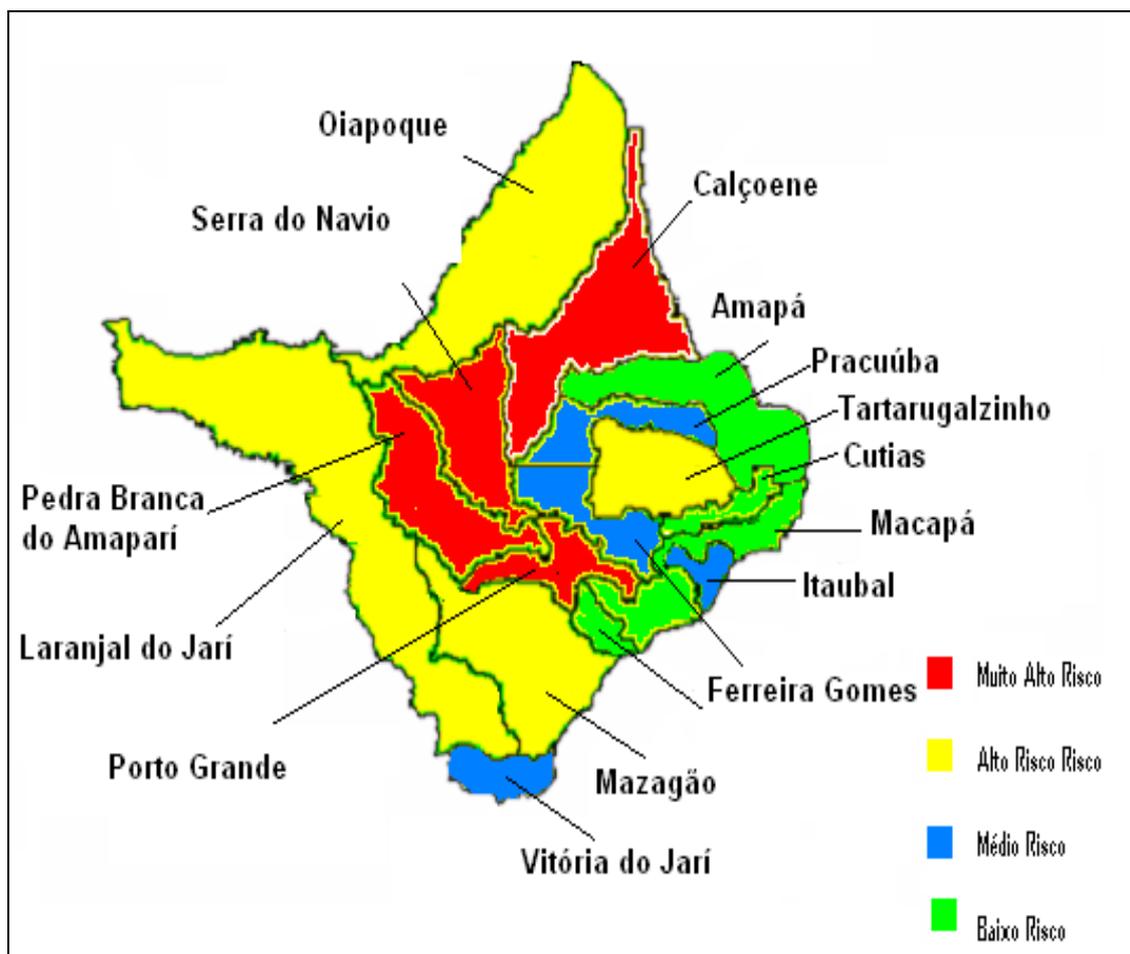


Figura 10 – Mapa do estado do Amapá estratificado em áreas de risco, conforme a média dos coeficientes de prevalência da LTA de 2002 a 2006, dos cada município, calculada no período de 2002 a 2006.

3.3 A LTA POR ÁREA DE RISCO E ANO DAS NOTIFICAÇÕES

A Figura 11 mostra que as curvas de cada área de risco para LTA no estado do Amapá, apresentam praticamente o mesmo traçado nos anos estudados, obedecendo a magnitude da doença em cada área. Evidencia também que em todas as áreas de risco ocorreram acréscimos dos casos no ano de 2004.

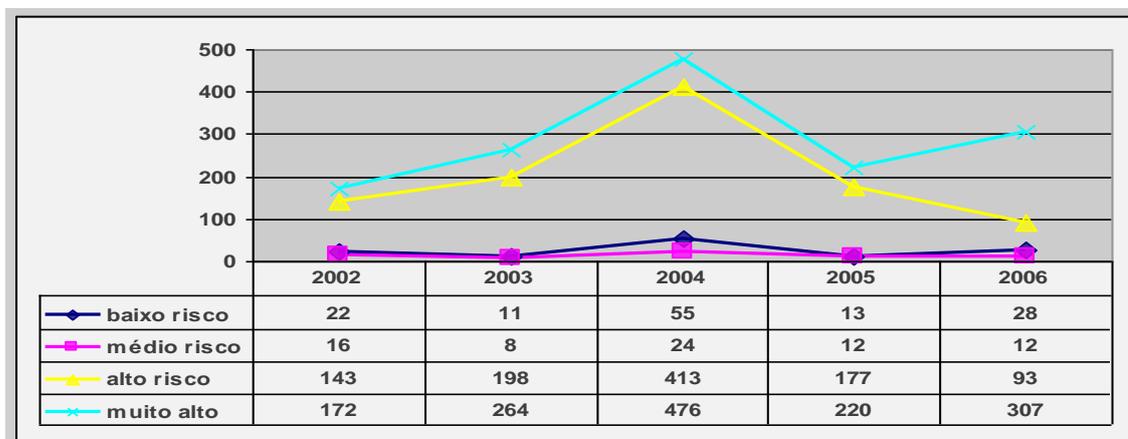


Figura 11 – Distribuição dos casos autóctones de LTA no estado do Amapá, segundo a área de risco e ano da notificação, no período de 2002 a 2006 (Fonte: SINAN)

3.4 A LTA POR ÁREA DE RISCO E MÊS DAS NOTIFICAÇÕES

Quando a distribuição dos casos é feita em função do acumulado do período de estudo, há uma evidente concentração de casos no primeiro semestre com pico no mês de abril. Esta curva evidencia uma distribuição sazonal com forte relação com o período de maior intensidade pluviométrica, conforme Figura 12.

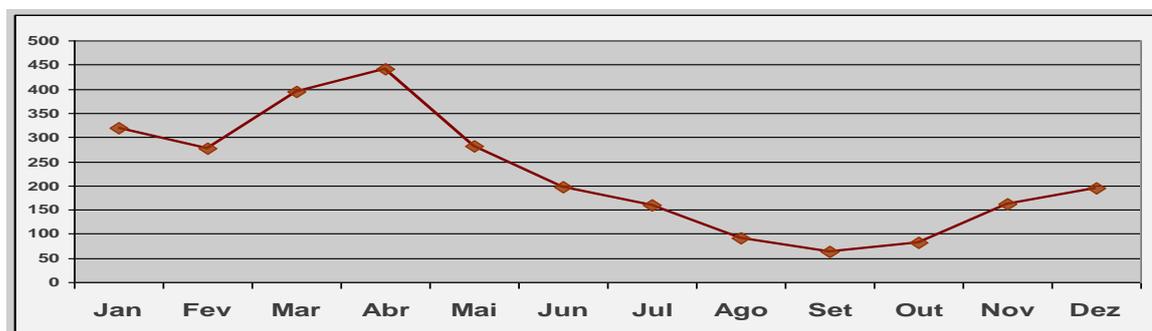


Figura 12 – Distribuição dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana, conforme o mês de notificação, de 2002 a 2006, no estado do Amapá (Fonte: SINAN)

A Figura 13 mostra que as áreas de baixo e médio risco se confundem em alguns meses pela quantidade de casos, porém nos de abril e maio a área de baixo risco se sobressai. A área de alto risco apresenta a curva da LTA mais compatível com os padrões do estado, apresentando um crescimento dos casos de janeiro até o mês de abril e começa a cair os casos de junho até outubro, quando apresenta ligeira elevação e nova queda no mês de dezembro. A área de mais alto risco apresenta queda brusca no mês de fevereiro.

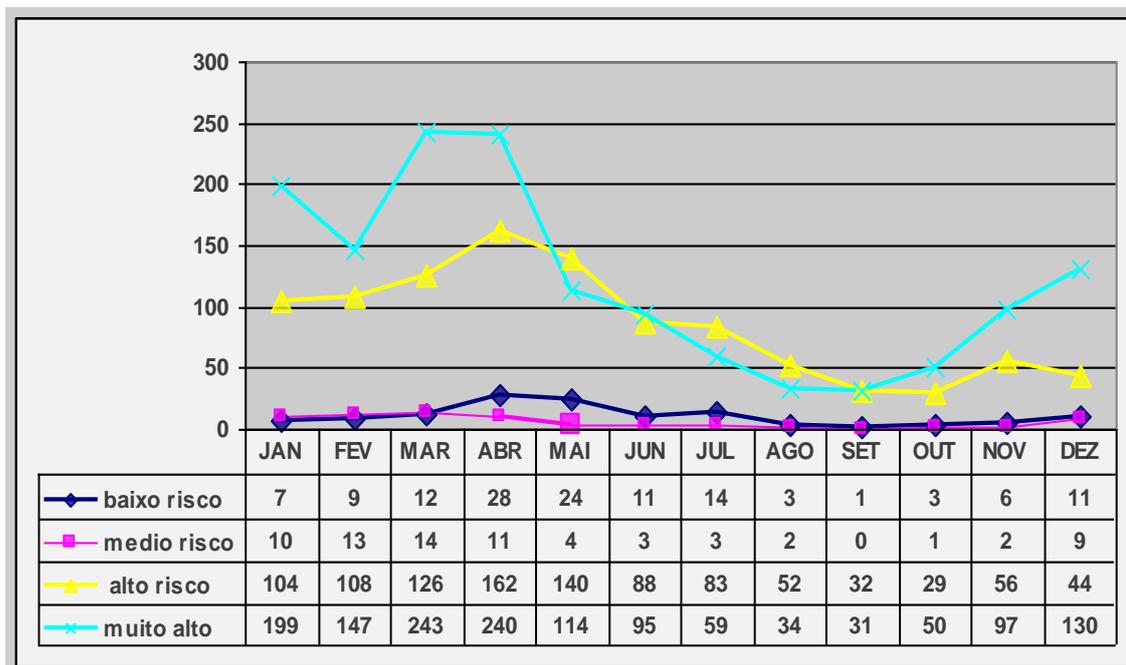


Figura 13 – Distribuição dos casos autóctones de LTA, segundo a área de risco e mês da notificação, no período de 2002 a 2006, no estado do Amapá (Fonte: SINAN)

3.5 A LTA POR ÁREA DE RISCO, FAIXA ETÁRIA E SEXO

Uma análise segundo a distribuição dos casos por faixa etária reporta que pacientes entre 20 a 34 anos foi a maior freqüência em todas as áreas, fato este que sugere uma forte associação com a atividade laboral (Figura 14).

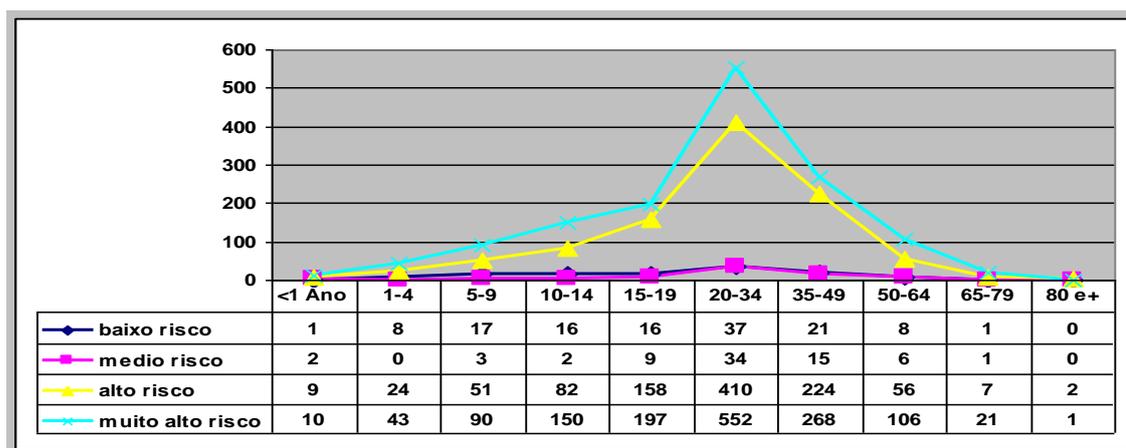


Figura 14 – Distribuição dos casos autóctones de LTA, segundo área de risco e faixa etária, de 2002 a 2006, no estado do Amapá (Fonte: SINAN)

Quando a distribuição dos casos é feita por sexo nota-se uma prevalência para o sexo masculino, dados consolidados na Figura 15.

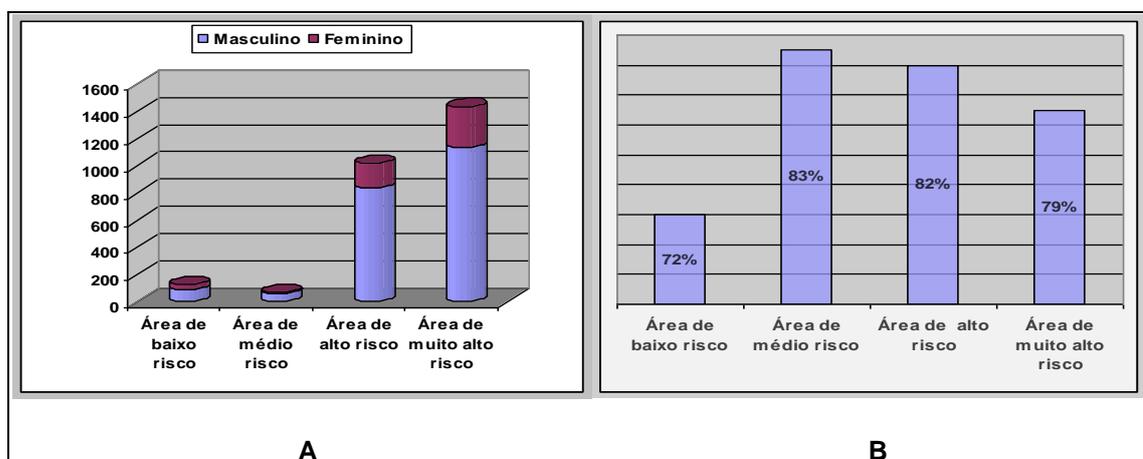


Figura 15 – Distribuição dos casos autóctones de LTA, A) segundo área de risco e sexo dos pacientes e B) segundo área de risco e percentual de casos no sexo masculino, de 2002 a 2006, no estado do Amapá (Fonte: SINAN)

3.6 A LTA POR ÁREA DE RISCO E COR DA PELE

A variável cor da pele de acordo com dados coletados da ficha de investigação da LTA do campo “raça”, como mostra a Figura 16, em todas as áreas de risco a cor parda aparece com maior ocorrência. No geral do estado a cor parda ocorreu em 66,5% dos pacientes.

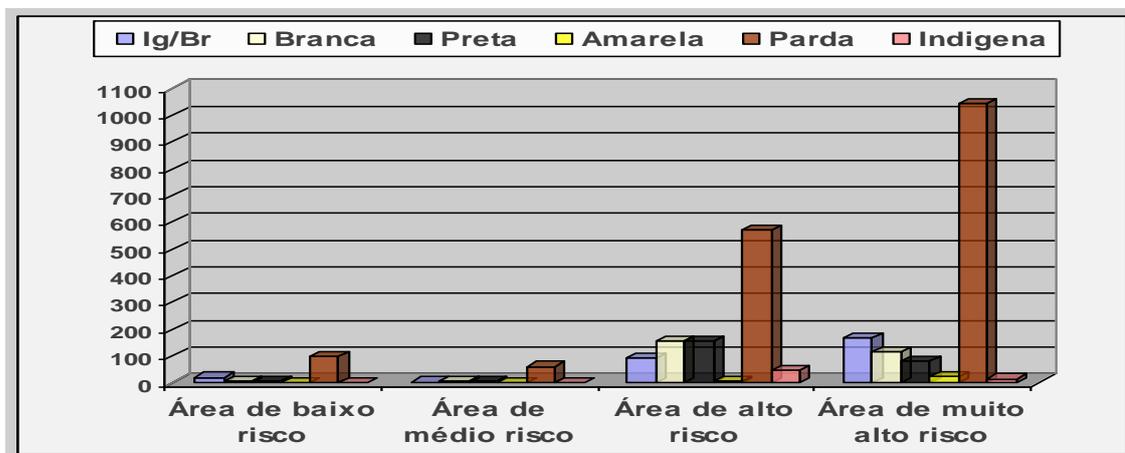


Figura 16 – Distribuição dos casos autóctones de LTA, segundo área de risco e a cor da pele do pacientes, de 2002 a 2006, no estado do Amapá (Fonte: SINAN)

3.7 A LTA POR ÁREA DE RISCO E NÍVEL DE ESCOLARIDADE

Para a avaliação do grau de escolaridade dos pacientes de LTA do estado, foram encontradas apenas 2.170 fichas de investigação devidamente preenchidas no campo “Nº anos estudados”, que apresenta as opções: nenhum ano estudado; de 1 a 3 anos estudados; de 4 a 7 anos estudados; de 8 a 11 anos estudados; de 12 e mais anos estudados e finalmente a “opção não se aplica” usado principalmente para o caso de menores sem idade escolar.

Ao exame da Figura 17 observa-se que o nível de escolaridade dos pacientes se apresenta de forma diferenciada para cada área de risco, sendo na de baixo e médio risco a maior ocorrência o nível de 8 a 11 anos de estudo; na de alto risco está na faixa de 1 a 3 anos de estudo; na de muito alto risco está na faixa de 4 a 7 anos de estudo.

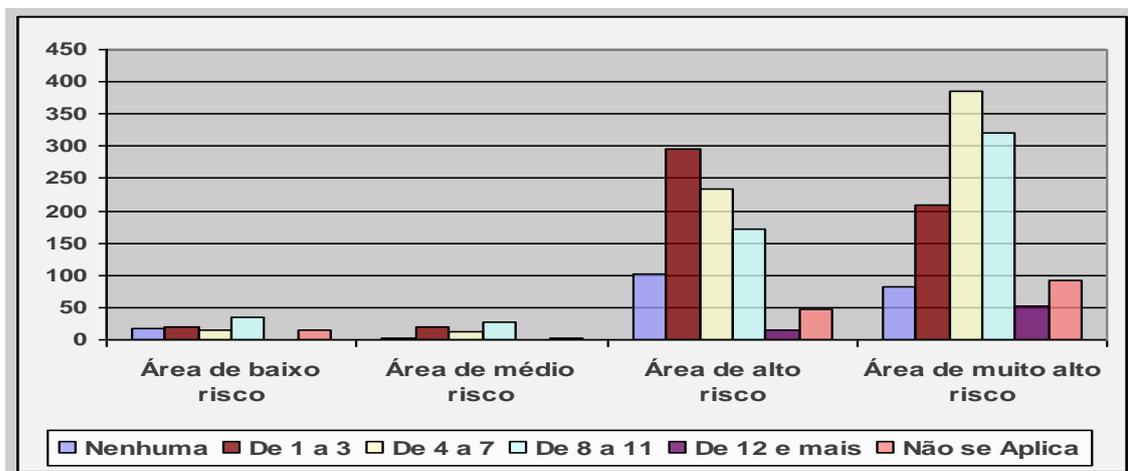


Figura 17 – Distribuição dos casos autóctones de LTA, segundo área de risco e anos estudados (escolaridade), de 2002 a 2006, no estado do Amapá (Fonte: SINAN)

3.8 A LTA E A ASSOCIAÇÃO AO TRABALHO

Evidencia-se na Tabela 1 como foram distribuídos os casos de LTA conforme a área de risco e a associação dos casos da doença com a atividade laboral, com impossibilidade de uma melhor análise por falta de preenchimento mais adequado da ficha de investigação.

O percentual de associação com o trabalho na área de baixo risco foi: 36,8% de “não” associação ao trabalho, porém o total de casos com o campo preenchido como ignorado ou em branco foi muito alto (52%), caracterizando uma inconsistência na informação (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos casos autóctones de LTA, segundo área de risco e relação ao trabalho, de 2002 a 2006, no estado do Amapá.

Área de risco	Relacionado ao trabalho						Total
	Ignorado/Branco		SIM		NÃO		
	N	%	N	%	N	%	
Baixo risco	56	44,8	23	18,4	46	36,8	125
Médio risco	44	61,1	16	22,2	12	16,7	72
Alto risco	693	67,7	196	19,1	135	13,2	1.024
Muito alto risco	599	41,7	453	31,5	386	26,8	1.438
Total	1392	52,3	688	25,9	579	21,8	2.659

Fonte: SINAN

3.9 A LTA E O DIAGNÓSTICO DE CONFIRMAÇÃO DOS CASOS

Em todas as áreas de risco no período do estudo apresentaram um percentual superior a 90% de diagnóstico laboratorial, para confirmação dos casos de LTA. A área de muito alto risco foi a que mais recorreu a este critério para confirmação de casos, apresentando um percentual de 96,2 %, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos casos autóctones de LTA, segundo área de risco e critério de confirmação dos casos, no período de 2002 a 2006, no estado do Amapá.

Área de risco	Critério de diagnóstico para confirmação						Total
	Ignorado		Laboratorial		Clínico/Epidem.		
	N	%	N	%	N	%	
Baixo risco	1	0,8	116	92,8	8	6,4	125
Médio risco	2	2,8	65	90,3	5	0,5	72
Alto risco	10	1,0	952	93,0	62	6,0	1.024
Muito alto risco	11	0,8	1.383	96,2	44	3,0	1.438
Total	24	0,9	2.516	94,6	119	4,5	2.659

Fonte: SINAN

3.10 A LTA E A FORMA CLÍNICA

A Tabela 3 mostra como as formas clínicas estão distribuídas no estado, com nenhuma ocorrência de Leishmaniose Difusa, apenas 1,2% de casos Leishmaniose Mucosa e a predominância de 98,8% de Leishmaniose Cutânea. O mais alto percentual de leishmaniose Cutânea (99,2%) ocorreu na Área de Baixo Risco, enquanto o mais alto percentual de Leishmaniose Mucosa ocorreu na área de Médio Risco (2,8%).

Tabela 3 - Distribuição dos casos autóctones de LTA, segundo área de risco e a forma clínica da Leishmaniose Tegumentar americana, no período de 2002 a 2006, no estado do Amapá.

Área de risco	Forma Clínica da Leishmaniose Tegumentar Americana						Total
	Cutânea		Cutâneo-mucosa		Difusa		
	N	%	N	%	N	%	
Baixo risco	124	99,2	1	0,8	0	0	125
Médio risco	70	97,2	2	2,8	0	0	72
Alto risco	1010	98,6	14	1,4	0	0	1.024
Muito alto risco	1422	98,9	16	1,1	0	0	1.438
Total	2626	98,8	33	1,2	0	0	2.659

Fonte: SINAN

3.11 A LTA E A EVOLUÇÃO DOS CASOS

O desfecho final dos casos de LTA referente ao período do estudo estão consolidados no Quadro 4, onde se verifica que o maior percentual de fichas em branco ou com o preenchimento “ignorado” ocorreu na Área de Médio Risco com 55,6%, enquanto que o maior percentual de cura ocorreu na Área de Alto Risco com 65,3%, já a Área de Baixo Risco registrou a maior ocorrência de “abandono” 42,4%.

Quadro 4 – Distribuição dos casos autóctones de LTA, segundo municípios, área de risco e a evolução dos casos de Leishmaniose Tegumentar americana, no período de 2002 a 2006, no estado do Amapá.

Municípios	Ign/Branco		Alta por Cura		Abandono		Transferência		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Macapá	16	43.2	13	35.1	8	21.6	0	0	37
Cutias	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0	1
Santana	28	33.7	13	15.7	42	50.6	0	0	83
Amapá	2	50.0	0	0.0	2	50.0	0	0	4
Total	46	36.8	26	20.8	53	42.4	0	0	125
Itaubal	3	75.0	1	25.0	0	0.0	0	0	4
Pracuúba	1	16.7	4	66.7	1	16.7	0	0	6
Vitória do Jari	31	77.5	8	20.0	1	2.5	0	0	40
Ferreira Gomes	5	22.7	8	36.4	9	40.9	0	0	22
Total	40	55.6	21	29.2	11	15.3	0	0	72
Laranjal do Jari	21	5.1	374	90.3	19	4.6	0	0	414
Mazagão	46	24.5	40	21.3	102	54.3	0	0	188
Tartarugalzinho	30	22.2	57	42.2	48	35.6	0	0	135
Oiapoque	52	18.1	198	69.0	37	12.9	0	0	287
Total	149	14.6	669	65.3	206	20.1	0	0	1024
Calçoene	130	81.8	8	5.0	21	13.2	0	0	159
Porto Grande	224	34.4	179	27.5	249	38.2	0	0	652
Pedra Branca do Amapari	209	58.7	99	27.8	43	12.1	5	1.4	356
Serra do Navio	78	28.8	140	51.7	39	14.4	14	5.17	271
Total	641	44.6	426	29.6	352	24.5	19	1.32	1438

Fonte: SINAN

4 DISCUSSÃO

As informações pertinentes a Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Amapá passaram a ter maior consistência, a partir do ano de 2002, quando os casos da doença começam a ser digitados no SINAN, porém permanecem inconsistências como sub-notificação, preenchimento incompleto e campos em branco.

No momento do atendimento ao paciente é preenchida a Ficha de Investigação Individual da LTA (Anexo), que contém varias informações sobre o caso atendido para posteriormente ser digitada no Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), quando então são consolidadas a nível municipal, posteriormente sofrem consolidação a nível estadual e finalmente a nível nacional.

O estado do Amapá entre os anos de 2002 e 2006, notificou 3.860 casos de LTA referente aos pacientes atendidos nas diversas Unidades de Saúde distribuídas pelos Municípios do Estado e no Centro de Referência de Doenças Tropicais localizado na capital Macapá, esta última foi responsável por 38% das notificações deste período.

Do total de 3.860 notificações feitas no estado, 2.664 são autóctones do estado Amapá com a origem da infecção distribuída nos 16 municípios do estado. Os demais 1.196 casos de LTA são considerados importados, principalmente oriundos da Guiana Francesa e do estado do Pará.

O Estado do Amapá apresenta autoctonia para LTA em todos os seus municípios durante os cinco anos do estudo, com o município de Porto Grande nos anos de 2004 e 2006 com os maiores números absolutos da

doença, a redução abrupta observada nos anos de 2002 e 2003, pode ter ocorrido uma possível sub-notificação para justificar, quando comparada com registros dos anos anteriores, possivelmente em consequência do processo de Municipalização das Ações de Saúde ocorrida Município, em que o mesmo sofreu uma queda na qualidade dos serviços por perda principalmente de pessoal. O surto epidêmico no ano de 2004, em que o município de Mazagão sofreu um acréscimo de casos de aproximadamente 900%, possivelmente está relacionado com a liberação de novas áreas de exploração de minérios e instalação de madeiras no município vizinho, Porto Grande, que sofreu no mesmo período um acréscimo de casos superior a 200% (Figura 9).

O coeficiente de prevalência de LTA no estado do Amapá apresentou o coeficiente de 95,51/100.000 hab., conforme foi demonstrado no Quadro 2, considerado muito alto para o Ministério da Saúde que classifica como “muito alto” o coeficiente estadual acima de 71,00/100.000 hab.

No quadro 3 a distribuição dos municípios agrupados pela sua importância epidemiológica para a LTA. Cabe esta análise para avaliação de políticas públicas de saúde, pois possibilita priorizar as medidas de controle para alcançar metas estabelecidas. Para a discussão, os municípios foram agrupados em áreas de baixo, médio, alto e muito alto risco para LTA.

A área de “muito alto risco” para LTA foi responsável por 54,4% de todos os casos registrados no estado no período do estudo, a esta área foram alocados 4 municípios (Serra do Navio, Pedra Branca do Amapari, Porto Grande e Calçoene), formaram uma área contínua, localizada na região central do estado com grande exploração mineral, com populações rurais,

principalmente do sexo masculino com dupla exposição ao flebotômíneo, no trabalho e em alojamentos sem nenhuma proteção dentro das matas. O suscetível se expõe principalmente quando adentram as matas em busca de extração mineral, madeira, cipó, caça e outros. A doença no estado também apresenta grande ocorrência em militares em manobras nesta área de risco.

Fatores ambientais como: umidade, temperatura, luminosidade e altitude, em consequência de vegetação muito densa e com baixa alteração antrópica aliado a presença do homem com proximidade até 200 metros destas áreas são condições favoráveis para a transmissão da LTA (Aparicio & Bitencourt, 2004).

Freitas *et al.* (2002) encontraram alta infestação de flebotômíneos da espécie *Lutzomyia umbratilis* e *L. whitmani* infectados com *Leishmania guyanensis* em áreas de plantio de *Caribbean pine* no município de Porto Grande, confirmando a alta transmissão da LTA neste município.

A área de alto risco para LTA é a mais extensa do estado, onde estão alocados dois municípios fronteiriços que são: Oiapoque que faz fronteira com a Guiana Francesa, de onde importamos um razoável número de pacientes de LTA, oriundos de área de garimpos, e o município de Laranjal do Jari que faz fronteira com o estado do Pará e também recebe casos importados da doença, já o município de Mazagão entra nesta faixa de risco para LTA, porque no ano de 2004 passou por um surto epidêmico de grande importância sofrendo um incremento no registro de casos de 900% de acréscimo que pode ter ocorrido pelo fato de sua aproximação com os municípios de Pedra Branca do Amapari e Porto Grande. O município de Tartarugalzinho apresenta

localização afastada dos outros três municípios e sempre apresentou grande ocorrência da doença, com seus casos concentrados em três localidades de assentamento rural.

Nas áreas de baixo e médio risco estão alocados os demais municípios que apresentam basicamente os mesmos números de casos, o que os diferenciou em áreas de baixo e médio risco foi o número da população desses municípios, uma vez que, o município de Macapá é a capital do estado do Amapá com praticamente a metade da população de todo o estado, seguida de Santana com a segunda maior população com 16,5% da população do estado. São áreas de pouca importância epidemiológica em alguns desses municípios não fazem se quer atendimento aos pacientes de LTA, referenciando os suspeitos para Macapá que os notifica como importados de outro município especificando o município de origem.

A implantação da exploração de minério provavelmente está relacionada ao aumento do contingente de pessoas em contato com a floresta, pode ser o principal fator de associação ao aumento do número de casos de LTA (Chagas *et al.*, 2007), o que pode ter ocorrido com o estado do Amapá no ano de 2004 em decorrência do surto epidêmico ocorrido.

A curva de LTA no estado do Amapá de acordo com a área de risco (Figura 11) apresentou uma queda de 117 casos em 2005 para 93 casos em 2006, o que representou um decréscimo de 47,5% dos casos na área de alto risco, pressionados principalmente pelos municípios de Laranjal do Jari e Oiapoque, enquanto na área de muito alto risco no mesmo período ocorreu um incremento de casos na proporção de 28,3%, pressionado pelo município de

Porto Grande que registrou neste ano 216 casos sua maior ocorrência da doença em todo o período do estudo. A Figura 11 evidencia também que em todas as áreas de risco ocorreram acréscimos dos casos no ano de 2004. Neste período foi observado um incremento acima de 100% dos casos da doença, o que foi acompanhado em proporção pelas áreas de alto e muito alto risco, porém nas áreas de “baixo e médio” riscos, as proporções foram de 500% pressionados pelo município de Santana e 200% pressionados pelo município de Vitória do Jari consecutivamente. Porém, o maior incremento da doença em todo o estado se deu no município de Mazagão, na proporção de aproximadamente 900% de acréscimo nos seus casos de LTA.

A LTA é uma doença considerada crônica, pois seu período de incubação é em média de dois meses, podendo variar de duas semanas até dois anos, por este motivo o mês da notificação não pode ser compreendido como o mês da infecção, a informação apresentada na Figura 12 corresponde a data em que o paciente procurou o serviço de saúde para tratamento, muitas vezes o paciente já tentou alguns tratamentos caseiros e não foi bem sucedido só aí então é que procura atendimento médico.

A LTA apresenta sazonalidade no estado do Amapá concentrando sua maior ocorrência no primeiro semestre (72,48%) principalmente em decorrência do grande índice pluviométrico do estado, e a partir de julho o estado enfrenta um período longo de estiagem ficando até aproximadamente o mês de dezembro sem chuvas. Foram notificados 2.664, destes, 441 casos foram notificados no mês de abril o que corresponde a 16,6% do total de casos (Figura 12).

Em sua maioria os flebotomíneos da espécie *Lutzomya* sp., mosquito vetor da doença, tem preferência pela mata fechada, umida e escura, não resistem a raios solares, condições estas favorecidas nos períodos chuvosos. De acordo com Chagas *et al.* (2007), em Pitinga-AM, o maior número de casos ocorreu no período chuvoso (dez-mai) 61,5% período de seca (jun-nov) 38%, com maiores prevalências nos meses de janeiro e abril.

A Figura 13 mostra que as áreas de baixo e médio risco se confundem em alguns meses pela quantidade de casos, porém nos de abril e maio a área de baixo risco se sobressai, pressionado pelo município de Santana que compõe a área de baixo risco, pois sozinho registrou nos meses de abril e maio 26 e 20 casos consecutivamente, ocorridos principalmente no ano de 2004, referentes ao surto epidêmico ocorrido no estado. A área de alto risco faz a curva mais normal da LTA para os padrões do estado, apresentando um crescimento dos casos de janeiro até o mês de abril e começa a cair os casos de junho até outubro, aí então começa e subir novamente, porém, sofre uma queda no mês de dezembro, pressionada pelo município de Laranjal do Jari, talvez em decorrência de falha na notificação. Finalmente a área de mais alto risco sofre uma queda brusca no mês de fevereiro, com o mesmo declínio ocorrendo em três municípios que a compõe, só não ocorrendo no município de Serra do Navio. Vale ressaltar que durante o período estudado o município de Macapá apenas no ano de 2006 não apresentou uma queda nas notificações no mês de fevereiro e sempre este declínio na proporção de 50% em relação a janeiro.

Dos 2.659 casos de LTA notificados com os campos município fonte de infecção e datas de nascimentos preenchidos, 1.033 (38,8%) casos ocorreram na faixa etária de 20 a 34 anos em idade produtiva, sugerem uma confirmação do caráter ocupacional da doença.

No estado do Amapá a ocorrência de casos na faixa etária de 15 a 49 anos foi de 73%. No norte do Paraná, em um estudo no período de 1993 a 1998 com 70,8% de ocorrência na mesma faixa etária (Castro *et al.*, 2002).

A Figura 14 mostra baixa ocorrência em menores de um ano e em idosos (a partir de 65 anos), esta informação tem um fator importante, pois as drogas utilizadas no tratamento padronizadas pelo Ministério da Saúde, são todas de toxicidade elevadas e pouco recomendadas para estas faixas etárias. Nas áreas de alto e muito alto risco somam nestas faixas etárias 50 casos da doença o que já preocupa, pois além da toxicidade as drogas são injetáveis e no caso do antimoniato é administrada por vinte dias consecutivos no mínimo e podem causar reações adversas.

De acordo com os dados coletados no SINAN, foram 2.664 casos de LTA, com informações de município e sexo devidamente preenchidos na ficha de investigação de LTA. Nos cinco anos estudados ocorreram 79,7% de casos em pacientes do sexo masculino (Figura 14), esta informação associada à faixa etária de maior ocorrência de 20 a 34 anos, confirma ainda mais o caráter ocupacional da doença.

A menor proporção de casos no sexo masculino se deu na área de baixo risco, onde o município de Santana apresentou uma das mais baixas proporções entre os sexos, do estado, com o percentual de 65% de ocorrência

no sexo masculino ocorrido principalmente no ano de 2004, enquanto que a área de médio risco apresentou a maior proporção de casos masculinos da doença, o município de Ferreira Gomes apresentou a mais alta proporção do estado com o percentual de 86,6% de casos no sexo masculino.

Em Pitinga-AM vila de exploração mineral o sexo masculino apresentou 86,2% de frequência em pacientes de LTA enquanto o município de Serra do Navio-AP com características semelhantes inclusive de população, apresentou no mesmo período de 2000 a 2004 a proporção de 77,7%.

O estado apresentou em as áreas de risco maior ocorrência de pacientes de pele de cor parda (Figura16). A área de alto risco ocorre uma proximidade de casos entre a cor da pele preta e branca, provavelmente pressionada pelo município de Mazagão que tem uma expressiva população negra. Já na área de muito alto risco houve uma quantidade maior de fichas sem informação da cor da pele do paciente (11,6%), com maior ocorrência da cor branca sobre a preta, os municípios que compõe esta área possuem uma grande população de imigrantes nordestinos por motivo de grande concentração de assentamentos rurais e áreas de mineração.

A informação referente a escolaridade do paciente de LTA no estado do Amapá, não apresentou grande relevância devido a grande possibilidade de falta de coerência nos resultados. O tempo de estudo que o paciente possui depende da fidelidade das informações cedidas por ele no momento da investigação epidemiológica, quando a investigação é realizada através de prontuários o que ocorre com muita frequência por funcionários das

secretarias municipais de saúde, que muitas vezes não levam à sério certas informações constantes na ficha de investigação dos diversos agravos.

De acordo com a Figura 17 os dados coletados do SINAN, o intervalo de anos de estudo com maior frequência informado nas fichas de investigação no consolidado do estado foi o intervalo de 4 a 7 anos de estudo com 29,8% de ocorrência, porém, apenas a área de muito alto risco acompanha a maior proporção de ocorrência com pacientes que possuem entre 4 a 7 anos de estudo. A área de alto risco possui a concentração de casos com 1 a 3 anos de estudo, pressionado pelas informações de fichas de investigação de pacientes oriundos do município de Laranjal do Jari, sugere a melhor consistência na informação deste campo, uma vez que se trata na maior parte de pacientes de área rural que atuam no extrativismo da castanha para suas sobrevivências, não se espera uma escolaridade elevada desses pacientes. Nas áreas de baixo e médio risco há uma maior concentração de pacientes na faixa de 8 a 11 anos de estudo, talvez pressionados por municípios com uma boa infra-estrutura na educação.

Para avaliar a associação dos casos de LTA com o trabalho seria necessário melhorar da qualidade no preenchimento das fichas de investigação de LTA, uma vez que dos 2.659 casos autóctones do estado, 1.392 somaram entre fichas com o campo relacionado ao trabalho em branco ou preenchido como ignorado, o que representa 52,3% do total de casos, restando menos da metade dos casos para análise.

Do total dos casos apenas 25,9% foram preenchidos com a informação "SIM", ou seja, está relacionada ao trabalho, sugerindo uma grande

inconsistência, ou seja, falha no preenchimento, possivelmente por falta de conhecimento por parte de quem faz a investigação epidemiológica a respeito da importância deste campo da ficha. Era esperada uma associação bem maior dos casos com a atividade de labor, compatível com o sexo e a faixa etária de maior ocorrência de LTA.

No município de Macapá a proporção de “não associação” foi acima de 50%, uma vez que a infecção neste município é de baixa prevalência e mais comumente os casos estão relacionados ao lazer, ocorrendo a infecção quando pessoas principalmente do sexo masculino se deslocam para áreas rurais em finais de semana para caça, pesca, e outras atividades de lazer.

Um estudo em Lençóis na Bahia mostrou grande prevalência no grupo de garimpeiros como resultado da dupla exposição em seus locais de moradia e trabalho (Dourado *et al.*, 1989).

Para analisar o percentual de Diagnóstico Laboratorial dispensados aos pacientes de LTA nas Unidades de Saúde dos Municípios do Estado, foram coletados dados da ficha de investigação de LTA. O campo critério de confirmação pode estar informado com três situações: ignorado ou em branco, confirmação do caso por diagnóstico laboratorial ou ainda critério clínico e epidemiológico. Dos 2.664 casos, 2.653 casos estão preenchidos o campo com município fonte de infecção e critério de confirmação. Entre as fichas com este preenchimento, 24 fichas foram preenchidas com a informação “ignorado”, restando 2.635 casos para analisar esta variável.

Para o Ministério da Saúde o caso de LTA só é incluído no SINAN após confirmação por Diagnóstico Laboratorial ou Diagnóstico Clínico e Epidemiológico.

O Diagnóstico Laboratorial de rotina nas Unidades de Saúde consiste no Exame parasitológico direto, ou seja, um raspado da linfa retirado da lesão em lâmina passa então por uma coloração e posterior secagem, todo o processo leva até 30 minutos, por tratar-se de exame simples e rápido, é orientado já no momento da notificação do caso providenciar o preenchimento completo da ficha de investigação a fim de facilitar tanto para o paciente como para o serviço da epidemiologia.

A meta dos municípios que atendem os pacientes de LTA é chegar a 100% de diagnóstico laboratorial para confirmação dos casos. O grande problema de tratar com as drogas padronizadas para a LTA é que são tóxicas, por este motivo precisa-se de critérios para prescrevê-las, e só podem ser administrados com prescrição médica. O estado como um todo no período estudado apresentou um percentual de 94,6% (Tabela 2) de confirmação de caso com diagnóstico laboratorial.

O município de Tartarugalzinho foi o município com o mais baixo percentual de diagnóstico laboratorial do estado, porém a área de médio risco apresentou o mais baixo percentual de diagnóstico laboratorial do estado, pressionado pelos casos com fonte de infecção no município de Pracuúba que apresentou 33,3% de diagnóstico laboratorial, porém, trata-se de apenas seis casos, e não foram notificados por Pracuúba, ou seja, foram atendido e

notificados por outros municípios provavelmente, tenham sido notificados por Tartarugalzinho devido a proximidade dos entre os municípios.

Os municípios que compõe a área de muito alto risco apresentam o melhor padrão em relação a percentual de diagnóstico laboratorial do estado superando o percentual do estado, esta área de risco contou com um de 96,2% em diagnóstico laboratorial para LTA, o motivo é a evasão de pacientes do município de Porto Grande para a capital Macapá, que possui a melhor infraestrutura de laboratório do estado, pois conta com o Centro de Referência de Doenças Tropicais, e por motivo de proximidade entre estes municípios.

A Leishmaniose Cutânea é a forma clínica de maior ocorrência no estado de Amapá. A área de médio risco ocorreu o mais baixo percentual de casos de lesões cutâneas, em decorrência de duas notificações de lesões mucosas muito duvidosas como autóctones notificados pelos municípios de Ferreira Gomes e Vitória do Jari. O maior percentual de casos de lesões cutâneas 99,2% foi registrado pela área de baixo risco que notificou apenas um caso de Macapá, com grande confiabilidade nesta informação, pois esta unidade notificadora é o CRDT que conta com um pessoal capacitado e sensível a este detalhe da doença.

A ficha de investigação apresenta três opções no preenchimento: leishmaniose cutânea, leishmaniose cutâneo-mucosa e leishmaniose difusa. O que vai definir a ocorrência de uma destas formas é a espécie de *Leishmania* sp. envolvida na infecção. Todas as espécies podem causar a forma mais simples ou primária da doença que é a forma cutânea. De acordo com

Brasil/SVS/DVE (2007), no Amapá ocorrem a *L. braziliensis* e *L. guyanensis*, (98,9%) de casos de lesões cutâneas.

Um fato importante foi o registro de trinta e três casos com lesões cutâneo-mucosa, uma vez que esta forma de lesão é secundária a uma lesão cutânea, podendo ocorrer anos ou décadas após a ocorrência da lesão cutânea, em consequência a um tratamento interrompido ou a uma cicatrização espontânea. Fato este de grande importância epidemiológica na hora da investigação, pois um paciente que está atualmente com uma lesão de mucosa deve-se levar em consideração que esta lesão não é primária, então não se pode deixar de investigar junto ao paciente sobre o episódio de leishmaniose cutânea anteriormente ocorrida, o que pode ter ocorrido a muitos anos atrás, buscando descobrir em que local ocorreu esta infecção pois pode se tratar uma leishmaniose importada, e não de um caso autóctone como estão registrados.

Esta é a mais difícil análise realizada pelo estudo, pois, trata-se de uma informação importante tanto para os serviços de saúde como para os pacientes, porém a inconsistência nas informações encontradas nas fichas de investigação criou um grande entrave na conclusão dos dados.

O desfecho final da doença pode ser preenchido com as seguintes opções: Ignorado; Ata por cura; Abandono e Transferência. A partir desta informação sabe-se o que ocorreu com o paciente que foi tratado, este preenchimento deve ocorrer até 180 dias após a notificação. Porém, dos 2.659 casos autóctones do estado 876 casos estavam em branco ou preenchidos com a informação "ignorado", o que representa 32,9% de fichas perdidas para

esta avaliação. Vale ressaltar que no período do estudo não houve registro de óbito por LTA.

O Estado do Amapá acumulou nos cinco anos de estudo 1.142 (42,9%) casos que evoluíram para “cura” e 622 (23,4%) casos que foram preenchidos como “abandono”, o que não quer dizer que esses pacientes abandonaram o tratamento e sim que não foi possível acompanhar o paciente até o encerramento do caso. De acordo com o padronizado pelo Ministério da Saúde, após o tratamento de vinte dias consecutivos com a droga de primeira escolha o “glucantime”, são agendadas três consultas de retorno com 30 dias de intervalos para a avaliação médica até a cura., Brasil/ CVS/DVE (2007). Na prática esta rotina não funciona, pois o paciente de LTA, tem como característica residir em local de distante e difícil acesso, detalhe que dificulta esses retornos ao serviço de saúde para confirmação da cura, o mais comum observado é o retorno de quem não curou com o primeiro esquema da droga, o que faz com que estes pacientes retornem para receber outro esquema de medicamento para mais trinta dias de tratamento.

A área de médio risco com 55,6% (Quadro 4) dos casos sem informação na FII-LTA, ou seja, este campo ou está sem informação ou com a informação ignorado, ocorridos principalmente com fichas notificadas por Vitória do Jari. O maior percentual de cura ocorreu na área de alto risco com 65,3%, como principal responsável o município de Laranjal do Jari com 90,3% de cura o maior percentual do estado. A dificuldade em acompanhar os pacientes até a cura pode ser reduzida com a participação dos programas de saúde coletiva PSF e PACS que podem atuar na busca dos pacientes.

5 CONCLUSÃO

- O Amapá apresentou média anual de 532 casos de LTA, porém, 2004 ocorreram 968 casos caracterizando um surto epidêmico;
- Os municípios de Serra do Navio, P. B. do Amapari, Porto Grande e Calçoene formam a área de mais alto risco para LTA (responsável por 54,4% dos casos), localizado na região central do estado;
- Alta inconsistência de dados no SINAN;
- Maior ocorrência de LTA se dá no 1º semestre (72,5%) de cada ano, sendo abril o mês de maior ocorrência (16,6%);
- A maior ocorrência no sexo masculino (79,7%);
- 38,8% casos ocorreram na faixa etária de 20 a 34 anos (idade produtiva);
- O nível de escolaridade de maior ocorrência é de 4 a 7 anos de estudo (29,8%);
- Diagnósticos confirmados em mais de 90% por exame laboratorial;
- 98,9% de lesões cutâneas;
- Apenas 32,9% de confirmação de pacientes com cura;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AYRES, M.; AYRES JR., M.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.S. **BIOESTAT 4.0. Aplicação Estatísticas nas Áreas das Ciências Bio-Médicas.** Ed. Sociedade Civil Mamirauá, Belém, 2005.
- AMATO, V.S.; OLIVEIRA, L.S.; SILVA, A.C.M.; AMATO, J.G.P.; NICODEMOS, A.C.; NETO, V.A. Um caso de leishmaniose cutâneo-mucosa tratado com sucesso com baixa dose de antimonial pentavalente. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **31**: 221-224, 1998.
- APARICIO, C.; BITENCOURT, M.D. Modelagem espacial de zonas de risco de leishmaniose tegumentar americana. **Revista de Saúde Pública**, **38**: 511-516, 2004.
- BASANO, S. de A.; CAMARGO, L.M.A. Leishmaniose Tegumentar Americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, **7**: 328-337, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana.** Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção Leishmania-HIV.** Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica.** In: Leishmaniose Tegumentar Americana. Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2005a. p. 444-466.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema Informação Nacional de Agravos de Notificação. SINAN W. DATASUS**, versão 7.0, 2005b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Atlas de leishmaniose tegumentar americana: diagnóstico clínico e diferencial**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

CASTRO, E.A. de; SOCCOL, V.T.; MEBRIVE N.; LUZ, E. Estudo das características epidemiológicas e clínicas de 332 casos de leishmaniose tegumentar notificados na região norte do Estado do Paraná de 1993 a 1998. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **35**: 445-452, 2002.

CHAGAS, A.C.; PESSOA, F.S.C.; MEDEIROS, J.F.M.; PY-DANIEL,V.; MESQUITA, E.C.; BACESTASSI, D.A. Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) em uma vila de exploração de minérios - Pitinga, município de Presidente Figueiredo, Amazonas, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, **9**: 186-192, 2007.

CONDINO, M. L. F.; SAMPAIO, S.M.P.; HENRIQUES, L.F.; GALATI, E.A.B.; WANDERLEY, D.M.V.; CORRÊA, F.M.A. Leishmaniose Tegumentar Americana: flebotomíneos de área de transmissão no município de Teodoro Sampaio, região sudoeste do estado de São Paulo, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **31**: 355-360, 1998.

- COSTA, L.M.C. **Leishmaniose tegumentar americana: uso de técnica da biologia molecular no diagnóstico da infecção de roedores de coleção do Museu Nacional - UFRJ**. Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, escola Nacional de Saúde Pública, 1998. 70p.
- CUPOLILLO, E.; BRAHIM, L.G.; TOALDO, C.B.; OLIVEIRA-NETO, M.P.; BRITO, M.E.F.; FALQUETO, A.; NAIFF, M.F.; GRIMALDI Jr., G.. Genetic polymorphism and molecular epidemiology of *Leishmania (Viannia) braziliensis* from different hosts and geographic areas in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, **41**: 3126-3132, 2003.
- DOURADO, M.I.C.; NORONHA, C.V.; ALCANTARA, N.; ICHIHARA, M.Y.T.; LOUREIRO, S. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana e suas relações com a lavoura e o garimpo, em localidade do Estado da Bahia (Brasil). **Revista de Saúde Pública**, **23**: 2-8, 1989.
- ENCISO, A.J.A.; MARZOCHI, M.C.A.; MOREIRA, J.S.; SCHUBACH, A.O.; MARZOCHI, K.B.F. Sobre a origem da dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós-colombianas. **História, Ciência, Saúde-Manguinhos**, **10**: 853-882, 2003.
- FIGARELLA, K.; UZCÁTEGUI, U.; GARCIA, N.; SILVA, N.; CAMACHO, N.; PONTE-SUCRE, A. Molecular pharmacology of chemo-resistant leishmania. **Archivos Venezolanos de Farmacologia y Terapêutica**, **22**: 19-34, 2003.
- FREITAS, R.A.; NAIFF, R.D.; BARRETT, T.V. Species Diversity and Flagellate Infections in the Sand Fly Fauna near Porto Grande, State of Amapá, Brazil (Diptera: Psychodidae. Kinetoplastida: Trypanosomatidae). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **97**: 53-59, 2002.

- GENARO, O. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: **Parasitologia Humana**. Neves, D.P. ed. São Paulo; Atheneu, 2003. p 36-53.
- GONTIJO, B.; CARVALHO, M.L.R. Leishmaniose tegumentar Americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 36:71-80, 2003.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. (on-line) 2000. Disponível em: < www.ibge.gov.br/. Acesso em: 15/02/2007.
- LAINSON, R.; SHAW, J.J. Evolution, classification and geographical distribution. In: **The leishmaniasis in biology and medicine**. PETERS, W.; KILLICK-KENDRICK, R. (eds). London: Academic Press, 1987. p. 1-119.
- LAINSON, R. Leishmania e Leishmaniose, com particular referência à região amazônica do Brasil. **Revista Paraense de Medicina**, 11: 29-40, 1997.
- Leishmania_LifeCycle**. Disponível em: <<http://www.dpd.cdc.gov/>. Acesso em: 15/02/2007.
- LEONARDO, F.S.; REBÊLO, J.M.M. A periurbanização de *Lutzomyia* em área de foco de leishmaniose cutânea, no Estado do Maranhão, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 37, 2004.
- LIMA, E.B. de; PORTO, C.; MOTTA, J.O.C. da; SAMPAIO, R.N.R. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 82: 111-124, 2007.
- Mapa do Amapá**. Disponível em: <<http://www.al.ap.gov/mapaap.htm>>. Acesso em 16/05/2006.
- NERY, L.C.R.; LOROSA, E.S.; FRANCO, A.M.R. Feeding Preference of the Sand Flies *Lutzomyia umbratilis* and *L.spathotrichia* (Diptera: Psychodidae,

- Phlebotominae) in an Urban Forest Patch in the City of Manaus, Amazonas, Brazil. **Memorial Instituto Oswaldo Cruz**, **99**: 571-574, 2004.
- NOYES, H.; PRATLONG F.; CHANCE, M.; ELLIS, J.; LANOTTE, G.; DEDET, J.P. A previously unclassified trypanosomatid responsible for human cutaneous lesions in Martinique (French West Indies) is the most divergent member of the genus *Leishmania* ss. **Parasitology**, **124**: 17-24, 2002.
- OLIVEIRA, M.C.; AMORIM, R.F.B. de, FREITAS, R. A.; COSTA, A.L.L. Óbito em caso de leishmaniose cutâneo-mucosa após o uso de antimonial pentavalente. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **38**: 258-260, 2005.
- PAULA, C.D.R.; SAMPAIO, J.H.D.; CARDOSO, D.R.; SAMPAIO, R.N.R. Estudo comparativo de eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mgSBV/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea de leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **3**: 365-371, 2003.
- PORTO, J.L.R. **Amapá: principais transformações econômicas e institucionais 1943 – 2000**. Macapá: SETEC, 2003.
- RICHARD-HANSEN, C.; VIÉ, J.C.; VIDAL, N.; KERAVEE J. Body measurements on 40 species of mammals from French Guiana. **Journal Zoology London**, **247**: 419-428, 1999.
- RODRIGUES, A.M.; HUEB, M.; SANTOS, T.A.R.R. dos; FONTES, C.J.F. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea

- com antimoniato de meglumina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **39**: 139-145, 2006.
- RODRIGUES, E.H.G. **Validação de abordagens moleculares para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana em Pernambuco**. Dissertação (mestrado) – Recife, Centro de Pesquisas Ageu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz, 2000.
- SANTOS, A.C.R. **Geografia do Amapá: a (re)produção do espaço amapaense**. Produção independente, Macapá, 2003.
- SANTOS, J.B.; LAUAND, L.; SOUZA, G.S.; MACÊDO, V.O. Fatores sócio-econômicos e atitudes em relação à prevenção domiciliar de leishmaniose tegumentar americana, em uma área endêmica do sul da Bahia, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, **16**: 701-708, 2000.
- SILVA, M.R. da; LOPES, R.L.M. The American tegumentary leishmaniasis in the perspective of who lives it. **Brazilian journal of Nursing**, **v.3**, 2004 [Online]. Available at www.uff.br/nepae/obin302silvalopes.htm.
- SILVEIRA, F.T.; LAINSON, R.; BRITO, A.C.; OLIVEIRA, M.R.F.; PAES, M.G.; SOUZA, A.A.A.; SILVA, B.M. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: **Doenças infecciosas e parasitárias: Enfoque Amazônico**. LEÃO, R.N.Q. Belém-PA: CEJUP-UEPA – Instituto Evandro Chagas, 1997. p. 619-630.
- SILVEIRA, F.T.; ISHIKAWA, E.A.; SOUZA, A.A.A. de; LAINSON, R. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by *Leishmania (Viannia) lindenbergi* n. sp. A new leishmanial parasite of man in the amazon region. **Parasite**, **9**:43-50, 2002.

- SILVEIRA, F.T.; LAINSON, R.; CORBETT, C.E.P. Clinical and immunopathological spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil – A Review. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, **99**: 239-251, 2004.
- SILVEIRA, F.T.; LAINSON, R.; CORBETT, C.E.P. Further observations on clinical, histopathological, and immunological features of borderline disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Memorial Instituto Oswaldo Cruz**, **100**: 525-534, 2005.
- SOSA-ESTANI, S.; SEGURA, E.L.; GOMES, A.; SALOMOM, O.D.; PERALTA, M.; COUTADA, V.; RUIZ, L.M. Leishmaniose cutânea no Norte da Argentina. Fatores de risco identificados num estudo caso-coorte em três municípios de Salta. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **34**: 511-517, 2001.
- SOUZA, A.A.A.; BARATA, I.R.; SILVA, M.G.S.; LIMA, J.A.N.; MARTINS, A.F.P. Contribuição à fauna de flebotomíneos da Serra o Navio – Amapá – Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **34**, 2001.