

EDITORIAL

PROGRESSOS NAS PESQUISAS DE LEISHMANIOSE VISCERAL NA ÁREA ENDÊMICA DE JACOBINA - BAHIA 1934-1989.

O estudo do calazar em Jacobina acompanha a história da leishmaniose visceral no Brasil: na época do diagnóstico pós-mortem realizado pela viscerotomia, Penna²² (1934) já refere um caso de Jacobina; entre os 41 casos encontrados positivos para *Leishmania* dos 4.700 fragmentos de fígado analisados. Em 1942, Pondé, Mangabeira e Jansen²⁵ relataram 4 casos provenientes do município de Jacobina. Em 1946, esse número se eleva para onze casos¹⁴. De 1948-1955, casos de calazar provenientes de Jacobina são relatados em São Paulo e Minas Gerais^{21 34}. Entretanto, somente em 1955 Jacobina é considerada uma importante área endêmica de leishmaniose visceral: Pessoa e Figueiredo²³ relataram 28 casos de calazar, forma clássica, entre sessenta crianças examinadas em apenas 3 dias. Lopes¹⁷ captura *Lutzomyia longipalpis* naturalmente infectados por promastigotas. Neste mesmo ano, 14 cães, de 398 examinados, foram encontrados infectados com leishmania¹⁸.

O primeiro estudo clínico e laboratorial do calazar, em pacientes provenientes de Jacobina, foi realizado por Prata²⁷ em 1955, por ocasião do reconhecimento da endemia nesta cidade. De 22 casos estudados na Bahia, dez procederam de Jacobina. Hepatoesplenomegalia, febre e anemia compunham o clássico tripé da doença. As alterações hematológicas e a hiperplasia plasmocitária ficaram bem documentadas no estudo da medula óssea¹².

Nos anos 60, a atenção estava voltada para os estudos de reservatórios e transmissores. As contribuições que apareceram foram provenientes de Sherlock, enfatizando os aspectos do calazar canino, e ratificando os achados de Lopes relativo ao *Lutzomyia longipalpis* como importante transmissor da *L. donovani* em Jacobina^{29 30 32}. De 1968 a 1972 a doença entra em franco declínio em Jacobina, fato este atribuído às medidas profiláticas com o uso de BHC, DDT e captura de cães que resultaram no controle da doença³¹. Somente em 1976, um programa específico para o estudo soroepidemiológico da leishmaniose visceral americana é iniciado por Teixeira³³ em Jacobina. De 822 pessoas avaliadas para a presença de anticorpos contra *L. donovani* pelo teste de imunofluorescência, 140 foram positivas (17%), sendo 94 confirmadas e somente 8 deles (8,5%) tinham evidência clínica de leishmaniose visceral. Devido à elevada taxa de reatividade cruzada de anticorpos anti-*T. cruzi*⁶ no teste de imunofluorescência para *L. donovani*,

PROGRESS OF RESEARCH IN VISCERAL LEISHMANIASIS IN THE ENDEMIC AREA OF JACOBINA - BAHIA 1934-1989

The study of kala azar in Jacobina accompanies the history of visceral leishmaniasis in Brazil. In the time of post-mortem diagnosis using viscerotomy Penna²² refers to a case from Jacobina among the 41 cases of leishmaniasis encountered in the 4700 liver fragments analysed. In 1942 Pondé, Mangabeira and Jansen²⁵ registered 4 cases from Jacobina. In 1948 this number rose to 11 cases¹⁴. From 1948-1955 cases of kala azar from Jacobina were reported from São Paulo and Minas Gerais^{21 34}. However only in 1955 Jacobina was considered an important endemic area of visceral leishmaniasis. Pessoa and Figueiredo²³ reported 28 cases of classical kala azar in 60 children examined in only 3 days. Lopes¹⁷ caught *Lutzomyia longipalpis* naturally infected with promastigotes. In this same year 14 of 398 dogs examined were infected with *Leishmania*¹⁸.

The first clinical and laboratory study of kala azar in patients from Jacobina was done by Prata²⁷ in 1955 and led to the rediscovery of this endemic disease in the town. Of 22 Bahian patients ten came from Jacobina. Hepatosplenomegaly, fever and anaemia constituted a classical disease triad. Haematological alterations and plasma cell hyperplasia were documented on studying the bone marrow¹².

In the 1960, attention was focussed on studies of reservoirs and vectors. The contributions of Sherlock emphasized aspects of canine kala azar and confirmed the finding of Lopes that *L. longipalpis* was the vector^{29 30 32}. From 1968-1979 the disease diminished in Jacobina due to prophylactic measures such as the use of BHC, DDT and dog capture, resulting in control of the disease³¹. Only in 1976 a specific program to study the seroepidemiology of American visceral leishmaniasis was initiated by Teixeira³³ in Jacobina. 822 people were evaluated for the presence of antibodies against *Leishmania donovani* using immunofluorescence, 140 were positive (17%) but 94 reactions were confirmed and in only 8 (8.5%) was there clinical evidence of kala azar. Due to the high rate of cross reaction with *Trypanosoma cruzi* antibodies⁶ with the immunofluorescent test for *L. donovani* these findings of positive serology without evidence of disease were not investigated further. In 1980 a prospective study of visceral leishmaniasis was started in Jacobina and continues up to the present time. Various aspects have been investigated observations of the period 1980-1984 showed that the prevalence of the disease was 3.1% for children of less than 15 years of age with an incidence of 4.3 per 1,000 children

esses achados de sorologia positiva sem evidência de doença não puderam ser melhor estudados. Em 1980, um estudo prospectivo da leishmaniose visceral em uma área endêmica foi iniciado em Jacobina e vem se conduzindo até o presente momento. Diversos aspectos têm sido explorados. As observações no período de 1980-1984 revelaram que a prevalência da doença foi de 3,1% para crianças menores de 15 anos de idade, com uma incidência de 4.3 casos por 1000 crianças residentes na área⁴. Esse número de casos tem uma variação de ano a ano com uma nítida distribuição sazonal, com 74,4% dos casos ocorrendo entre os meses de julho a novembro. A leishmaniose visceral na sua expressão tipicamente definida pela designação calazar, ocorre predominantemente em crianças menores de 5 anos de idade (75% dos casos), contrastando com a taxa de sorologia positiva para anticorpos contra *L. donovani*, que predomina em crianças maiores de 5 anos de idade. Uma média de 2.246 crianças de 0-15 anos foi anualmente avaliada clinicamente e laboratorialmente para evidências de infecção e doença relacionada à *L. donovani*. Quarenta e cinco por cento (45%) das crianças apresentavam hepatomegalia e destas, 1% tinha esplenomegalia associada. Por outro lado, os resultados dos inquéritos sorológicos anuais, através do método específico de ELISA⁵ revelaram um percentual de positividade de até 16,1% nos setores de maior incidência de doença dentro da área em observação. A distribuição da soropositividade relacionada a cada grupo etário revelou que, somente 3 de 230 crianças menores de 1 ano tinham sorologia positiva, 7% no grupo 1-4 anos e 17% no grupo de 5-9 anos. A relação doença/sorologia positiva, indicou uma associação entre idade inferior a 5 anos e maior incidência de doença versus idade maior do que 5 anos e maior prevalência da infecção. Esse estudo trouxe 2 questões fundamentais: 1) possível existência de formas subclínicas ou oligosintomática da doença e, 2) ocorrência de possíveis fatores de risco relacionadas à progressão da doença após infecção. O acompanhamento detalhado de 86 crianças com títulos elevados de anticorpos antileishmania, permitiu uma definição do significado da sorologia positiva na área endêmica. Quatro formas distintas foram evidenciadas: a) crianças assintomáticas; b) forma subclínica com resolução espontânea; c) forma subclínica com rápida progressão para calazar clássico; d) forma aguda da leishmaniose visceral³. A forma subclínica da leishmaniose visceral, pouco estudada nas zonas endêmicas, se caracteriza por presença de sintomas leves, comuns a várias doenças tais como diarreia, tosse e fraqueza associados à hepatomegalia. Comumente essa forma é, em geral, confundida com parasitose intestinal e desnutrição. As alterações hematológicas são pouco expressivas, as globulinas estão normais, embora as alterações imu-

resident in the area. This number of cases has varied from year to year with a marked seasonal distribution, 74.4% of cases occurring between July and November. Typical visceral leishmaniasis occurs in children under 5 years of age (75%) in contrast to the serological rate for antibodies which predominates in children above 5 years of age. A mean of 2,246 children from 0-15 years are evaluated by clinical investigation every year for evidence of *L. donovani* infection. 45% of children have hepatomegaly and 1% splenomegaly.

The results of yearly ELISA serology⁵ showed up to a 16.1% positivity rate in affected areas in the study location. In relation to age 3 in 230 children under a year had positive serology, 7% in the group 1-4 years and 17% in the group 5-9 years. There is a strong association between positive serology and evidence of disease under 5 years of age but not above. This study raise two points: 1) The possible existence of subclinical forms of disease and 2) The occurrence of possible risk factors related to disease progression. A detailed follow up 86 children with high antibody titres allowed a definition of the significance of positive serology in the area. Four distinct forms of infection were defined: a) Asymptomatic children; b) A subclinical form with spontaneous resolution; c) A subclinical form rapidly to kala azar; d) Acute visceral leishmaniasis³. The subclinical form is characterized by mild symptoms such as diarrhoea, cough and weakness associated with hepatomegaly. Commonly this form is confused with intestinal parasitism and malnutrition. The haematological alterations are not marked and globulins normal. However there are immunological alterations. Absence of delayed hypersensitivity and diminution of absence of the lymphoproliferative response to *L. donovani* antigen is present in 50% of infected children¹¹. A important fact in relation to the prognosis of such children is that even when there are signs of specific immune deficiency not all children progress to frank disease. Certainly other risk factors contributed to determine the progress of infection to disease. Evaluation of the nutritional state of children in Jacobina and the correlation with visceral leishmaniasis showed that 47% of children under 5 years of age had some degree of malnutrition evaluating weight and height for age and sex^{4 15 20}. Observations on 32 cases of kala azar occurring in the endemic area revealed that 45% of them had had a moderate to severe degree of malnutrition at least a year before the onset of symptoms. On the other hand, comparing the population of malnourished children with those of normal nutritional state and similar age we confirmed a marked difference in disease rate. Of 1,494 children with normal nutritional state 12 had kala azar (8.03 cases/1,000). Of 144 children with a moderate to severe degree of malnutrition 10 (69.44 cases/1,000)

nológicas, ausência de resposta de hipersensibilidade tardia e diminuição ou ausência de resposta linfoproliferativa ao antígeno de *L. donovani*, já estejam presentes em aproximadamente 50% das crianças infectadas¹⁰. Um fato importante, contudo, se relaciona ao prognóstico das crianças portadoras de doença subclínica. Mesmo entre aquelas que já apresentam as marcas da imunodeficiência específica, no curso da infecção pela leishmania, nem todas progredem para a doença franca. Seguramente outros fatores de riscos associados contribuem para determinação da progressão da infecção para a doença. A avaliação do estado nutricional das crianças em Jacobina e a sua correlação com a leishmaniose visceral revelou que 47% das crianças, do nascimento até 5 anos de idade, têm algum grau de desnutrição, considerando peso e altura por idade e sexo^{4 15 20}. Observações em 22 casos de calazar, que ocorreram na área endêmica, revelaram que 45% delas tinham moderado a severo grau de desnutrição pelo menos 1 ano antes do desenvolvimento dos sintomas. Por outro lado, comparando a população de crianças desnutridas com crianças de estado nutricional normal do mesmo grupo etário, nós verificamos que existe uma grande diferença na taxa de doença esperada (casos por 1000). De 1494 crianças com estado nutricional normal, 12 (taxa de 8,03 casos por 1000) tiveram calazar. De 144 crianças com moderado a severo grau de desnutrição, 10 (taxa de 69,44 casos por 1000) tiveram calazar. Portanto, a diferença entre os 2 grupos é de 61,41 casos por 1000 crianças residentes na área. A conclusão é de que se uma criança na comunidade de Jacobina tem moderado a severo grau de desnutrição, o risco relativo de desenvolvimento de calazar é de 8,7 vezes maior do que uma criança de mesma comunidade a qual não é desnutrida¹³.

Quando os 2 fatores de risco associados (idade e estado nutricional) são correlacionados nós verificamos que em Jacobina, nos focos de maiores incidência da doença, uma criança de 2 anos de idade tem 1 em 10 chances de ser infectada; se infectada, 1 em 4 chances de desenvolver a doença. Se essa mesma criança for desnutrida, a probabilidade de doença é de 1:2. Por outro lado, uma criança de 7 anos neste mesmo setor tem 1 em 6 chances de ser infectada porém, se infectada, somente 1 em 36 chances de desenvolver a doença.

Vários outros aspectos têm sido observados no calazar em Jacobina. Por exemplo a anemia, já observada desde 1955²⁷. As possíveis explicações para a causa dessa anemia não se devem a fatos óbvios já investigados tais como: parasitismo da hemácia, destruição exagerada nos órgãos hemocateréticos, e hipofunção medular^{16 35}. Contudo, eritrofagocitose tem sido encontrada em macrófagos de baço⁹. Um outro mecanismo possível para a anemia vista no

had visceral leishmaniasis. The difference between the two groups is 61.41 cases/1,000 in children resident in the area. It is concluded that a child in the Jacobina community with moderate to severe malnutrition has 8.7 times work risk of developing kala azar than a child of the same community who is not malnourished¹³.

When the two factors of risk (age and nutritional state) are correlated we found that in Jacobina in the areas of maximum disease incidence a child of two years has a 1:10 chance of developing disease. If this same child was malnourished the probability of disease is 1:2. On the other hand a child of 7 years in such an area has a 1:6 chance of being infected but only a 1:36 chance of developing disease.

Various other aspects of kala azar in Jacobina have been investigated. For example the anaemia has been studied since 1955²⁷. Possible explanations for this anaemia have been investigated such as exaggerated red cell destruction and bone marrow hypofunction^{16 35}. Erythrophagocytosis is found in spleen macrophages⁹. Another possible mechanism is a haemolytic anaemia due to the presence of immune complexes linked to the red cell membrane. In 16 of 30 (53%) patients with active kala azar high levels of 199 dependant immune complex were found on the erythrocyte membrane suggesting a possible participation of phagocytosis in the anaemia²⁶.

The leishmanin skin test is not important diagnostically since it is negative in patients with active kala azar. However after cure of the disease this test turns positive and in infected subjects with a subclinical or asymptomatic form the skin test is positive. This parameter can be used to evaluate infection with *L. donovani*. Utilising an antigen of intact promastigotes of *Leishmania mexicana* (Montenegro antigen)²⁴ at first the results were not encouraging in patients cured of kala azar. Less than 20% were positive depending on the lymphoblast proliferative response to leishmanial antigen^{2 11}. In Jacobina an early study³³ gave a positivity rate of 3.5%. In the prospective study from 1980 we have developed a soluble extract of *L. donovani*. In a concentration of 250ug/ml which revealed a positivity in post kala azar patients of 96.8% (29 of the 30 patients tested²⁸. This same antigen was recently tested in the population of Jacobina. Of 970 people tested 340 (35%) had a strong positive reaction to injection of 0.1ml (25ug) of antigen. Of these 80% had no history of kala azar although kala azar occurred in the family (Sampaio DBP. Data not published). These findings have important implications for the understanding of kala azar in Brazil. The studies of reservoirs of *Leishmania chagasi* have not resulted in new findings to explain the rise in the number of cases that has occurred in the last 10 years¹. Similar to the situation in India man could have an important role as a reservoir of New World leishmaniasis. Post

calazar é uma anemia hemolítica devido à presença de complexos imunes ligados à parede da hemácia. Em 16 de 30 (53%) pacientes com calazar durante a doença ativa, elevados níveis de complexo imune IgG dependente foram demonstrados na parede da hemácia, sugerindo uma possível participação de fagócitos mononucleares na fisiopatogenia da anemia do calazar²⁶.

A intradermoreação na leishmaniose visceral, não se constitui importante teste diagnóstico desde que este geralmente é negativo em todos os pacientes de calazar. Entretanto, como após a cura da doença este teste se torna positivo e como em indivíduos infectados na forma subclínica ou assintomática, o teste intradérmico pode ser positivo. Este parâmetro pode ser utilizado para avaliar infecção por *L. donovani*. Utilizando antígeno de promastigotas intactos de *L. mexicana* (antígeno de Montenegro)²⁴, os resultados foram desanimadores nos estudos iniciais em pacientes curados de calazar. A positividade foi inferior a 20%, diferindo da resposta linfoproliferativa *in vitro* após estimulação pelo antígeno específico²¹¹. Na área endêmica de Jacobina o teste de Montenegro, no estudo de Teixeira³³, teve uma positividade de 3,5%. No estudo prospectivo iniciado em 1980 nós desenvolvemos um antígeno solúvel, utilizando extrato de *L. donovani* na concentração de 250ug/ml, o qual revelou uma positividade em pacientes pós-calazar de 96,6% (29/30 pacientes testados²⁸. Esse mesmo antígeno foi recentemente testado na população de Jacobina. De 970 pessoas testadas, 340 (35%) tiveram reação fortemente positiva à inoculação 0,1 ml (25ug) desse antígeno. Desses, 80% não relatavam história pregressa de leishmaniose, porém referem ocorrência de casos de calazar na família (Sampaio DBP. Dados não publicados). Esses achados abrem uma perspectiva muito importante para o entendimento da epidemiologia do calazar no Brasil. Os estudos de reservatórios da *Leishmania chagasi* não trouxeram novas observações que expliquem o crescente número de casos que vêm ocorrendo nos últimos 10 anos¹. Entretanto, similar ao que ocorre na Índia, o homem pode ter um papel importante como reservatório da doença na leishmaniose do Novo Mundo. A leishmaniose dérmica pós-calazar na forma nodular tipicamente descrita há vários anos, raramente ocorre no nosso meio. Entretanto, em Jacobina nós temos isolado leishmania de pele aparentemente sadia ou com discretas lesões hipocrômicas de pacientes pós-calazar (Comunicação Pessoal). Por outro lado, ao contrário do que se pensava, *L. donovani chagasi* não é a única espécie de leishmania no Brasil a causar o calazar. De 46 cepas isoladas de pacientes portadores de leishmaniose visceral na Bahia, sem história de lesão de pele prévia, 35 foram genotípica e fenotípicamente caracterizadas como *L. donovani chagasi* e 11 foram identificadas como *L. m. amazonensis*⁸.

kala azar dermal leishmaniasis in its nodular form is rare in Brazil. However in Jacobina we have isolated *Leishmania* from apparently normal skin or limited hyperchromic lesions in post kala azar subjects. *L. donovani chagasi* is not the only species of *Leishmania* in Brazil causing kala azar. Of 46 patients isolates in Bahia 35 for genotypically and phenotypically *L. d. chagasi* and 11 *Leishmania mexicana amazonensis*⁸. The same occurred in Jacobina; 13 of 16 were *L. d. chagasi* and 3 were *L. M. amazonensis*⁷.

Important progress has been made in our understanding of kala azar in Jacobina by various research workers. Our knowledge of the ecology, epidemiology, parasitology and immunology of visceral leishmaniasis has grown. Reflecting on this we hope that intervention measures capable of reducing patient suffering can be implemented.

O mesmo se evidenciou das cepas isoladas em Jacobina: 13 de 16 foram caracterizados como *L. chagasi* e 3 como *L. amazonensis*⁷.

A combinação dos esforços de diversos pesquisadores e a manutenção de um programa continuado de pesquisas, tem mostrado na área endêmica de Jacobina que importantes progressos podem ser obtidos. Evoluiu consideravelmente o conhecimento da ecologia e epidemiologia da leishmaniose visceral; se avolumam, também, as contribuições na área de imunologia e da parasitologia desta endemia. Como reflexo destes conhecimentos esperamos que também programam as medidas de intervenção capazes de minorar os sofrimentos dos pacientes, os quais tanto têm cooperado para a evolução do conhecimento científico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Badaró R. Current situation in regard to leishmaniasis in Brazil. Research on control strategies for the leishmaniasis. Proceedings of an International workshop held in Ottawa, IDRC. 184 : 91-100, 1988.
2. Badaró R, Carvalho EM, Orge MGO, Teixeira RS, Rocha H. Imunidade humoral e celular em indivíduos curados de leishmaniose visceral. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 18:77-83, 1985.
3. Badaró R, Jones TC, Carvalho EM, Sampaio D, Reed SG, Barral A, Teixeira R, Johnson Jr WD. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. Journal Infectious Diseases 154:1003-1011, 1986.
4. Badaró R, Jones TC, Lourenço R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM, Rocha H, Teixeira R, Johnson Jr WD. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic

- area of Brazil. Journal Infectious Diseases 154:639-649, 1986.
5. Badaró R, Reed SG, Barral A, Orge G, Jones TC. Evaluation of the micro enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies in American visceral leishmaniasis: antigen selection for detection of infection-specific responses. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 35:72-78, 1986.
 6. Badaró R, Reed SG, Carvalho EM. Immunofluorescent antibody test in American visceral leishmaniasis: sensitivity and specificity of different morphological forms of two *Leishmania* species. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 32:480-484, 1983.
 7. Barral A. Caracterização fenotípica e genotípica de cepas de *Leishmania* isoladas das diversas formas clínicas da leishmaniose humana no Estado da Bahia. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia p. 1-123, 1988.
 8. Barral A, Badaró R, Barral-Netto M, Grimaldi Jr G, Momem H, Carvalho EM. Isolation of *Leishmania mexicana amazonensis* from the bone marrow in a case of American visceral leishmaniasis. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 35:732-734, 1986.
 9. Carvalho EM, D'Oliveira Junior A, Queiroz AC. Imunopatologia do baço na leishmaniose visceral. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 18:109-112, 1985.
 10. Carvalho EM, Sampaio D, Bacellar O, Barral A, Badaró R, Barral-Netto M. Natural history of the immune response on human visceral leishmaniasis. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 83:118, 1988.
 11. Carvalho EM, Teixeira RS, Johnson Jr WD. Cell-mediated immunity in American visceral leishmaniasis: reversible immunosuppression during acute infection. Infection and Immunity 33:498-500, 1981.
 12. Carvalho JS, Prata A. Mieloma no calazar. Arquivos Brasileiros de Medicina Naval 68:65-84, 1961.
 13. Cerf BJ, Jones TC, Badaró R, Sampaio D, Teixeira R, Johnson Jr WD. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. Journal of Infectious Diseases 156:1030-1033, 1987.
 14. Coutinho JO. Geografia Médica das Protozooses. In: Lacaz CS, Baruzzi RG, Siqueira Jr W (eds). Introdução à Geografia Médica do Brasil. p. 259-304, Edgard Blucher, Ed. da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1972.
 15. Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community. WHO monograph series nº 53. Geneva. World Health Organization, 1966.
 16. Knight R, Woodruff AW, Pettit LE. The mechanism of anaemia in kala-azar. A study of 2 patients. Transaction Royal Society Tropical Medicine and Hygiene 61: 701-704, 1956.
 17. Lopes JAS. *Phlebotomus longipalpis* naturalmente infectado com formas em leptomonas na cidade de Jacobina, Estado da Bahia. Nota Prévia. Revista Médica do Paraná 25:57-58, 1956.
 18. Lopes JAS. Infecção natural de cães por *Leishmania donovani* na cidade de Jacobina, Estado da Bahia. Revista Médica do Paraná 25:59-60, 1956.
 19. Martins LM, Alencar JE, Magalhães VB. The anaemia of kala-azar. Revista de Medicina Tropical de São Paulo 7:47-52, 1965.
 20. Martorell R, Ho TG. Malnutrition, morbidity and mortality. Population and Development. Review 10 (suppl.): 49-68, 1984.
 21. Meira JA, Jamra M, Limna MLMT. Leishmaniose visceral americana. Considerações clínicas hematológicas e anatomopatológicas a propósito de um caso. Arquivos da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo 2:253-300, 1948.
 22. Penna HA. Leishmaniose visceral no Brasil. Brasil Médico 46: 949-950, 1934.
 23. Pessoa SB, Silva LHP, Figueiredo J. Calazar endêmico em Jacobina (Estado da Bahia). Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais 7:245-250, 1955.
 24. Pessoa SB, Souza Lopes JA. Sobre a intradermorreação de Montenegro em região endêmica de leishmanioses visceral e tegumentar. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 5:170-175, 1963.
 25. Ponde R, Mangabeira Jr O, Jansen G. Alguns dados sobre a leishmaniose visceral americana e doença de Chagas no Nordeste brasileiro. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 37:333-352, 1942.
 26. Pontes de Carvalho LC, Badaró R, Carvalho EM, Lanes Vieira J, Vinhaes L, Orge G, Marsochi MC, Galvão-Castro B. Nature and incidence of erythrocyte-bound IgG and some aspects of the physiopathogenesis of anaemia in American visceral leishmaniasis. Clinical and Experimental Immunology 64:495-502, 1986.
 27. Prata A. Estudo Clínico e Laboratorial do Calazar. Tese de Livre Docência. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, p. 1-244, 1957.
 28. Reed SG, Badaró R, Masur H, Carvalho EM, Lorenço R, Lisboa A, Teixeira R, Johnson Jr WD, Jones TC. Selection of a skin test antigen for American visceral leishmaniasis. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 35:79-85, 1986.
 29. Sherlock IA. Observações sobre calazar em Jacobina, Bahia. IV. Variação horária e estacional do *Phlebotomus longipalpis*. Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais 21:715-727, 1969.
 30. Sherlock IA, Almeida SR. Observações sobre calazar em Jacobina, Bahia. II. Leishmaniose canina. Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais 21:535-539, 1969.
 31. Sherlock IA, Almeida SR. Observações sobre calazar em Jacobina, Bahia. V. Resultados de medidas profiláticas. Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais 22:175-181, 1970.
 32. Sherlock IA, Guitton N. Observações sobre calazar em Jacobina, Bahia. III. Alguns dados sobre o *Phlebotomus longipalpis*, o principal transmissor. Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais 21:541-548, 1969.

33. Teixeira R. Experiências vividas com a leishmaniose visceral 1954-1980. Aspectos epidemiológicos, sorológicos e evolutivos. Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, 1980.
34. Veronesi R, Castro RM, Marques JC, Fiorillo AM, Zncolulloto M, Czapski J, Salles HLB, Amato-Neto V. Leishmaniose visceral (calazar) no Brasil: estudo do quadro clínico e humoral de 15 novos casos. *Revista do Hospital das Clínicas* 10:86, 1955.
35. Woodruff AW, Topley E, Knight R, Downie CGB. The anaemia of kala-azar. *British Journal of Haematology* 22:319-321, 1972.

Roberto Badaró
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal da Bahia