

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MANUAL DE VIGILÂNCIA DA
LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA

2.^a edição atualizada



Brasília – DF
2007

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde

MANUAL DE VIGILÂNCIA DA
LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA

2.^a edição atualizada

Série A. Normas e Manuais Técnicos



Brasília – DF
2007

© 2007 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde pode ser acessado na página: <http://www.saude.gov.br/editora>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 2.ª edição atualizada – 2007 – 20.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Vigilância Epidemiológica

Esplanada dos Ministérios, bloco G,

Edifício Sede, 1.º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: svs@saude.gov.br

Home page: www.saude.gov.br/svs

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.

Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. atual. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2007.

180 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 978-85-334-1270-5

1. Leishmaniose cutânea. 2. Leishmaniose. 3. Doenças infecciosas. I. Título. II. Série.

NLM WR 350

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2007/0191

Títulos para indexação:

Em inglês: Manual for Surveillance of American Integumentary Leishmaniasis

Em espanhol: Manual de Vigilancia de Leishmaniasis Tegumentaria Americana

EDITORA MS

Documentação e Informação

SIA trecho 4, lotes 540/610

CEP: 71200-040, Brasília – DF

Tels.: (61) 3233-1774/2020 Fax: (61) 3233-9558

E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Home page: www.saude.gov.br/editora

Equipe editorial:

Normalização: Karla Gentil

Revisão: Mara Pamplona e Lilian Assunção

Capa, projeto gráfico e diagramação: Fernanda Souza

Sumário

Apresentação	7
1 Introdução	11
2 Epidemiologia	15
2.1 Situação epidemiológica	17
2.2 Definição	20
2.3 Agente etiológico	21
2.4 Vetor	22
2.5 Hospedeiros e reservatórios	23
2.6 Modo de transmissão	25
2.7 Período de incubação	25
2.8 Padrões epidemiológicos	25
2.9 Ciclos de transmissão	27
2.9.1 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	27
2.9.2 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	28
2.9.3 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>	29
2.9.4 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) shawi</i>	31
2.9.5 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) lainsoni</i>	31
2.9.6 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) naiffi</i>	31
2.9.7 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) lindenberg</i>	31
3 Fisiopatogenia	33
4 Diagnóstico clínico	43
4.1 No ser humano	45
4.1.1 Classificação	45
4.2 No cão	66
5 Diagnóstico laboratorial	69
5.1 No ser humano	71
5.1.1 Exames parasitológicos	71
5.1.2 Exames imunológicos	72
5.1.3 Exames moleculares: reação em cadeia de polimerase (PCR)	73
5.2 No cão	74
6 Tratamento	75
6.1 Antimoniato de meglumina	77
6.1.1 Mecanismo de ação	77
6.1.2 Farmacocinética e farmacodinâmica	78
6.1.3 Uso terapêutico, vias de administração e posologia	78
6.1.3.1 Cálculo de doses	79

6.1.3.2	Modo de aplicação	80
6.1.3.3	Contra-Indicações	80
6.1.3.4	Efeitos adversos	80
6.1.3.5	Recomendações	81
6.1.3.6	Tratamento para crianças	82
6.2	Drogas de segunda escolha	82
6.2.1	Anfotericina B	82
6.2.1.1	Apresentação comercial	82
6.2.1.2	Mecanismo de ação	82
6.2.1.3	Dose	83
6.2.1.4	Contra-indicação	84
6.2.1.5	Efeitos adversos	84
6.2.1.6	Recomendações	84
6.2.2	Anfotericina B lipossomal	84
6.2.3	Pentamidinas	85
6.2.3.1	Dose e modo de aplicação	85
6.2.3.2	Apresentação comercial	86
6.2.3.3	Efeitos adversos	86
6.2.3.4	Recomendações	86
6.2.3.5	Contra-indicações	86
6.3	Esquemas alternativos	86
6.4	Tratamento da Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD)	87
6.5	Co-infecção	87
6.5.1	Esquemas terapêuticos para indivíduos portadores de co-infecção <i>Leishmania-HIV</i>	87
6.5.1.1	Seguimento pós-tratamento	88
6.5.2	Leishmaniose tegumentar e outros patógenos	88
6.6	Crterios de cura da Leishmaniose Tegumentar Americana	89
6.6.1	Forma cutânea	89
6.6.2	Forma mucosa	91
6.6.3	Acompanhamento regular	91
6.6.4	Situações que podem ser observadas	91
6.6.5	Conduta frente às situações que podem ser observadas	92
6.6.6	Complicações por intercorrência	92
7	Vigilância	95
7.1	Definição de áreas de transmissão	97
7.2	Vigilância de casos humanos	99
7.2.1	Definição de casos	99
7.2.2	Conduta frente a um caso suspeito	99
7.2.2.1	Notificação e investigação de casos	100
7.2.2.2	Roteiro de investigação epidemiológica	101
7.2.3	Definição de fluxo e periodicidade do sistema de informação	103
7.2.4	Análise e divulgação dos dados	103
7.3	Vigilância entomológica	106

7.3.1	Objetivos específicos	107
7.3.2	Metodologia	107
7.3.2.1	Pesquisa entomológica em foco	107
7.3.2.2	Monitoramento entomológico	109
7.3.3	Indicadores entomológicos	111
7.4	Vigilância de reservatórios e hospedeiros	112
7.4.1	Reservatórios silvestres	112
7.4.2	Animais domésticos	112
8	Medidas preventivas	113
9	Medidas de controle	117
9.1	Orientações dirigidas para o diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos humanos	119
9.2	Orientações dirigidas para o controle de vetores	121
9.3	Orientações dirigidas para o controle de hospedeiros e reservatórios	123
9.3.1	Reservatórios silvestres	123
9.3.2	Animais domésticos	123
9.4	Atividades de educação em saúde	124
	Referências Bibliográficas	125
	Anexos	141
	Anexo A – Casos novos de Leishmaniose Tegumentar Americana, segundo Unidades Federadas, Brasil 1985 – 2005	143
	Anexo B – Coeficiente de detecção de Leishmaniose Tegumentar Americana por 100.000 habitantes, Brasil 1987 – 2005	144
	Anexo C – Taxonomia da Leishmania	145
	Anexo D – Distribuição das Leishmanias responsáveis pela transmissão da LTA, segundo Unidade Federada, Brasil – 2005	146
	Anexo E – Distribuição das espécies de flebotomíneos prováveis ou potenciais vetores de LTA, segundo Unidade Federada, Brasil 2005	147
	Anexo F – Critérios para definir a competência vetorial de flebotomíneos	148
	Anexo G – Critérios para definir uma espécie animal como reservatório de um agente patogênico	149
	Anexo H – Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil, classificação clínica e respectivos agentes etiológicos segundo Marzochi	151
	Anexo I – Técnicas diagnósticas	152
	Anexo J – Ficha de investigação	158
	Anexo K – Ficha de investigação de óbitos de Leishmaniose Tegumentar Americana	160
	Anexo L – Centros de referência para diagnóstico e tratamento da LTA	166
	Equipe Técnica	177

Apresentação

Este manual, coordenado pelo Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde, é fruto da contribuição de profissionais das áreas de pesquisa, ensino, vigilância e controle da doença, e destina-se especialmente aos técnicos que lidam com a identificação, o diagnóstico, o tratamento, a vigilância e o controle da leishmaniose tegumentar americana (LTA).

Esta edição sofreu alterações em seu conteúdo técnico, tendo sido incorporados aspectos importantes que vieram enriquecer e complementar as informações já contidas nas edições anteriores. Destaca-se o novo enfoque de vigilância e monitoramento da LTA em unidades territoriais.

Espera-se que este manual seja um instrumento de orientação da prática individual e coletiva, bem como para a sustentação dos processos de capacitação na busca do aperfeiçoamento das ações, visando à redução das formas graves e da incidência desta doença no País.

Gerson Oliveira Penna

Secretário de Vigilância em Saúde

Introdução

As leishmanioses são antropozoonoses consideradas um grande problema de saúde pública, representam um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco com registro aproximado de dois milhões de novos casos das diferentes formas clínicas ao ano.

A leishmaniose tegumentar tem ampla distribuição mundial e no Continente Americano há registro de casos desde o extremo sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção do Chile e Uruguai.

No Brasil, Moreira (1895) identificou pela primeira vez a existência do botão endêmico dos países quentes, chamando “Botão da Bahia” ou “Botão de Biskra”. A confirmação de formas de leishmânias em úlceras cutâneas e nasobucofaríngeas ocorreu no ano de 1909, quando Lindenberg encontrou o parasito em indivíduos que trabalhavam em áreas de desmatamentos na construção de rodovias no interior de São Paulo. Splendore (1911) diagnosticou a forma mucosa da doença e Gaspar Vianna deu ao parasito o nome de *Leishmania brazilienses*. No ano de 1922, Aragão, pela primeira vez, demonstrou o papel do flebotomíneo na transmissão da leishmaniose tegumentar e Forattini (1958) encontrou roedores silvestres parasitados em áreas florestais do Estado de São Paulo.

Desde então, a transmissão da doença vem sendo descrita em vários municípios de todas as unidades federadas (UF). Nas últimas décadas, as análises epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana (LTA) têm sugerido mudanças no padrão de transmissão da doença, inicialmente considerada zoonoses de animais silvestres, que acometia ocasionalmente pessoas em contato com as florestas. Posteriormente, a doença começou a ocorrer em zonas rurais, já praticamente desmatadas, e em regiões periurbanas. Observa-se a existência de três perfis epidemiológicos: a) Silvestre – em que ocorre a transmissão em áreas de vegetação primária (zoonose de animais silvestres); b) Ocupacional ou lazer – em que a transmissão está associada à exploração desordenada da floresta e derrubada de matas para construção de estradas, extração de madeira, desenvolvimento de atividades agropecuárias, ecoturismo; (antropozoonose) e c) Rural ou periurbana – em áreas de colonização (zoonose de matas residuais) ou periurbana, em que houve adaptação do vetor ao peridomicílio (zoonose de matas residuais e/ou antropozoonose).

No Brasil, a LTA é uma doença com diversidade de agentes, de reservatórios e de vetores que apresenta diferentes padrões de transmissão e um conhecimento ainda limitado sobre alguns aspectos, o que a torna de difícil controle. Propõe-se a vigilância e o monitoramento em unidades territoriais, definidas como áreas de maior produção da doença, bem como, suas características ambientais, sociais e econômicas, buscando um conhecimento amplo e intersetorial. Propõe-se, ainda, que as ações estejam voltadas para o diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos detectados e estratégias de controle flexíveis, distintas e adequadas a cada padrão de transmissão.

Este manual apresenta aspectos da epidemiologia, da fisiopatogenia, do diagnóstico clínico e laboratorial, do tratamento e da vigilância e controle. Espera-se que a metodologia de vigilância de unidades territoriais possa contribuir com os gestores e profissionais de saúde, no planejamento das ações, na definição de prioridades, na racionalização de recursos, na avaliação e tomada de decisão, visando à adoção ou adequação de medidas para o controle da doença.

Epidemiologia

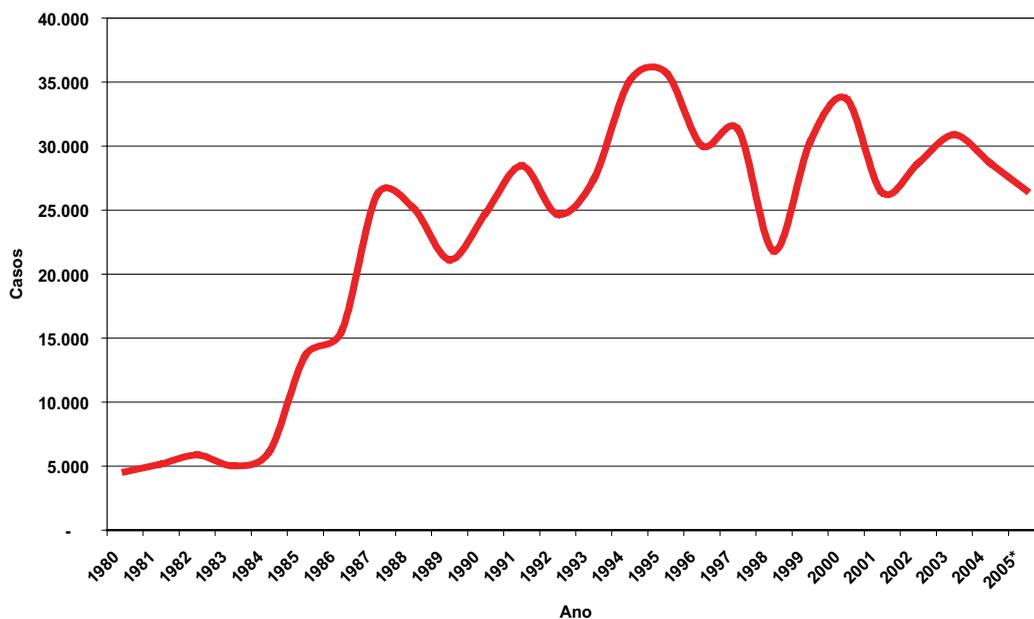
2.1 Situação epidemiológica

A leishmaniose tegumentar constitui um problema de saúde pública em 88 países, distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e Ásia), com registro anual de 1 a 1,5 milhões de casos. É considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma das seis mais importantes doenças infecciosas, pelo seu alto coeficiente de detecção e capacidade de produzir deformidades.

No Brasil, a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma das afecções dermatológicas que merece mais atenção, devido à sua magnitude, assim como pelo risco de ocorrência de deformidades que pode produzir no ser humano, e também pelo envolvimento psicológico, com reflexos no campo social e econômico, uma vez que, na maioria dos casos, pode ser considerada uma doença ocupacional. Apresenta ampla distribuição com registro de casos em todas as regiões brasileiras.

A partir da década de 80, verifica-se aumento no número de casos registrados, variando de 3.000 (1980) a 35.748 (1995). Observam-se picos de transmissão a cada cinco anos, apresentando tendência de aumento do número de casos, a partir do ano de 1985, quando se solidifica a implantação das ações de vigilância e controle da LTA no país (Figura 1). No período de 1985 a 2005, verifica-se uma média anual de 28.568 casos autóctones registrados e coeficiente de detecção médio de 18,5 casos/100.000 habitantes, verificando-se coeficientes mais elevados nos anos de 1994 e 1995, quando atingiram níveis de 22,83 e 22,94 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (Anexos A e B).

Figura 1 – Casos notificados de leishmaniose tegumentar americana, Brasil – 1980 a 2005.



Fonte: SVS/MS

Na década de 80, a LTA foi assinalada em 19 UF, verificando sua expansão geográfica quando, em 2003, foi confirmada a autoctonia em todos os estados brasileiros. Observa-se ampla dispersão e, em algumas áreas apresenta intensa concentração de casos, enquanto em outras os casos apresentam-se isolados. (Figuras 2 e 3).

Figura 2 – Casos de leishmaniose tegumentar americana por município, Brasil – 2003 e 2004.

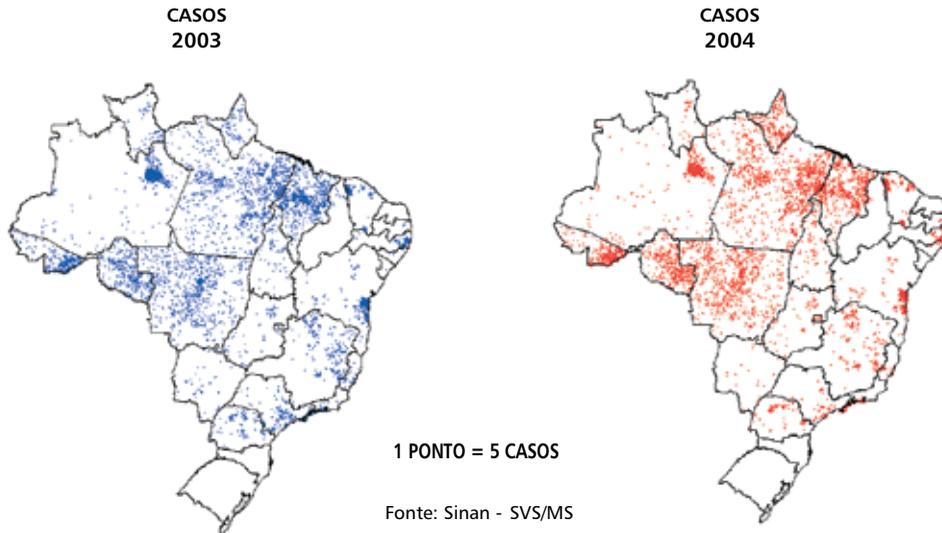
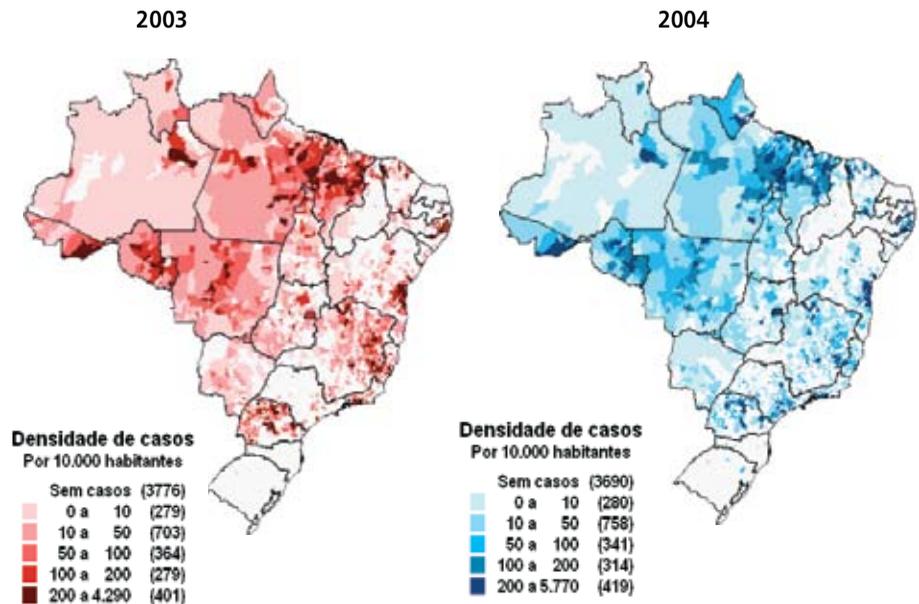


Figura 3 – Densidade de casos de leishmaniose tegumentar americana por município, Brasil – 2003 e 2004.



Fonte: Sinan - SVS/MS

A LTA ocorre em ambos os sexos e todas as faixas etárias, entretanto na média do país, predomina os maiores de 10 anos, representando 90% dos casos e o sexo masculino, 74%.

Considerando o indicador da densidade de casos de LTA (n.º de casos de LTA por Km²), identificou-se no período de 2001 a 2003, 24 circuitos de produção da doença de importância epidemiológica no Brasil (Figura 4 e Quadro 1), o que representa 75% (21.537) do total de casos registrados em 2004 (28.569), distribuídos em 1.926 (35%) municípios brasileiros (Figura 5).

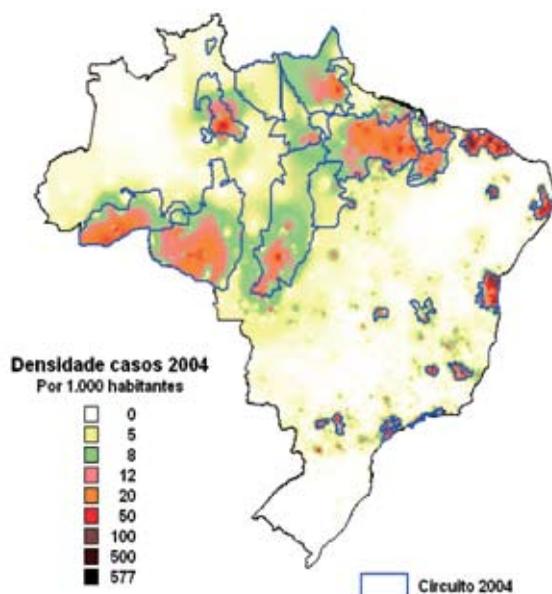


Figura 4 – Densidade de casos (2004) e circuitos de leishmaniose tegumentar americana por município, Brasil – 2001 a 2003.

Fonte: SVS e Fiocruz/MS

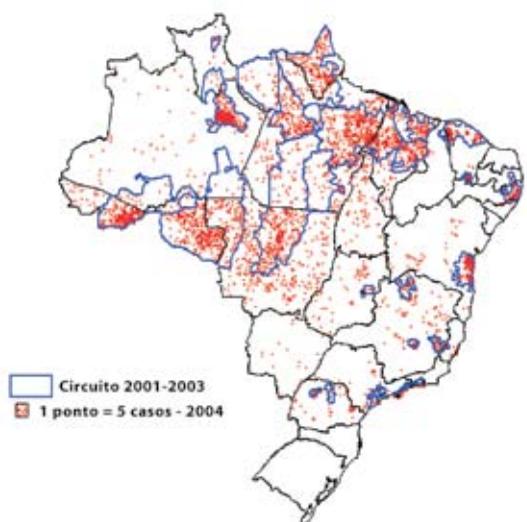


Figura 5 – Casos de leishmaniose tegumentar americana por município em 2004 e circuitos de produção de LTA no período de 2001 a 2003, Brasil.

Fonte: SVS e Fiocruz/MS

Quadro 1 - Indicadores epidemiológicos de 2004 nos circuitos de produção de leishmaniose tegumentar americana (2001 – 2003), Brasil

CIRCUITO	TX. Detecção	Dens. Casos	% casos masc.	% casos <10anos	% f. mucosa	% diag. Clínico	% abandono
1 (MA)	45,39	370,32	27,20	5,68	3,59	7,03	0,75
2 (MA)	162,35	301,42	23,25	1,72	1,72	5,55	0,92
3 (PA)	197,54	25,28	85,34	5,21	4,89	14,33	2,93
4 (PA/TO/MA)	295,03	551,84	19,52	1,68	0,48	3,12	0,88
5 (MG)	135,00	181,32	55,99	13,92	7,12	12,62	4,21
6 (MG)	3,17	304,75	65,49	9,86	4,93	11,97	0,70
7 (MG/ES)	0,03	236,04	59,06	13,77	9,78	15,58	3,62
8 (RJ/SP)	2,64	395,74	57,94	13,10	9,13	17,06	4,76
9 (SP)	1,13	165,02	10,87	9,78	9,78	19,57	2,17
10 (PR)	9,29	240,45	64,79	14,08	5,63	14,08	0,00
11 (PR)	26,95	187,83	81,88	8,05	10,07	16,11	0,67
12 (RO/AC/AM)	831,40	83,14	67,83	22,55	5,94	11,64	3,00
13 (AM/RR)	98,72	177,53	72,74	18,00	6,34	13,29	3,25
14 (PA/AP)	196,23	62,24	79,44	12,32	5,59	14,97	3,87
15 (PA)	179,69	17,97	78,37	15,38	5,29	14,42	3,37
16 (PA)	188,71	86,03	80,24	8,78	5,79	12,08	3,49
17 (RO/AM/MT)	217,70	64,92	88,31	4,28	3,72	12,14	3,58
18 (RR)	27,25	109,02	87,10	8,06	6,45	11,29	1,61
19 (PA/MT)	293,10	49,10	89,86	2,88	6,51	16,33	4,38
20 (DF/GO)	2,74	245,44	71,43	9,52	1,59	11,11	3,17
21 (CE/PI)	35,31	341,02	54,37	14,88	6,31	16,21	2,88
22 (CE/PE)	38,88	381,12	49,76	16,10	9,27	17,56	1,46
23 (PB/PE/AL)	32,27	408,19	62,11	22,63	5,79	16,84	3,68
24 (BA)	64,77	323,76	60,79	13,43	5,52	14,91	2,97

No período de 2001 a 2003, observa-se que o maior circuito em densidade de casos foi representado pela Grande Região do Tucuruí envolvendo os estados do Pará, Maranhão e Tocantins, apresentando densidade de 551,84 casos. Verifica-se que os circuitos 4 (3.719), 12 (1.632), 13 (1.783), 17 (2.685), 19 (1.874) e 21 (1.808), representaram 47% (13.501) do total de casos detectados em 2004.

Em 2004, os maiores coeficientes de detecção estão localizados nos circuitos 4 (PA, TO, MA), 12 (RO, AC, AM), 17 (RO, AM, MT) e 19 (PA, MT), sendo que o Estado do Acre apresenta o maior coeficiente, 257,41/100.000 habitantes, estando este localizado no circuito 12 cujo coeficiente é de 831,40/100.000 habitantes. Destaca-se o circuito 7 (MG, ES) com o menor coeficiente de detecção, 0,03/100.000 habitantes.

A faixa etária mais acometida foram os maiores de 10 anos com aproximadamente 90% dos casos (19.439). Entretanto, em alguns circuitos como o 12 (22,5%), 13 (18%) e 23 (22,6%), o percentual de menores de 10 anos atingidos foi bem superior à média nacional (10%). Os indivíduos do sexo masculino representaram 60% dos casos e a forma mucosa 4,71% do total registrado. Destacam-se os elevados percentuais desta forma clínica nos circuitos 7 (9,78%), 8 (9,13%), 9 (9,78%), 11 (10,07%) e 22 (9,27%).

2.2 Definição

A LTA é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que acomete pele e mucosas. Primariamente, é uma infecção zoonótica, afetando outros animais que não o ser humano, o qual pode ser envolvido secundariamente.

2.3 Agente etiológico

A *Leishmania* é um protozoário pertencente à família Trypanosomatidae (Anexo C), parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, com duas formas principais: uma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor, e outra aflagelada ou amastigota, observada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados (Figuras 6 e 7).

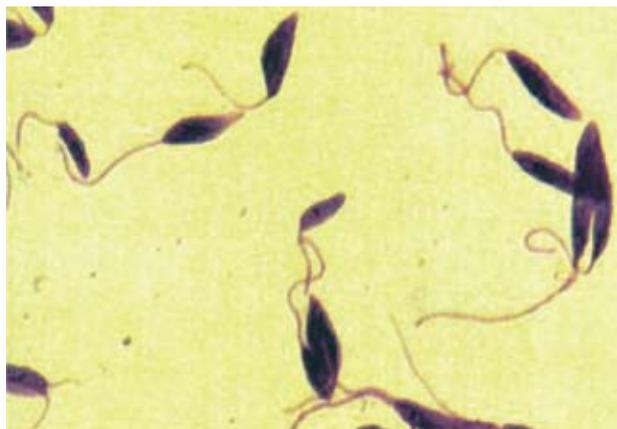


Figura 6 – *Leishmania* – Forma flagelada ou promastigota.

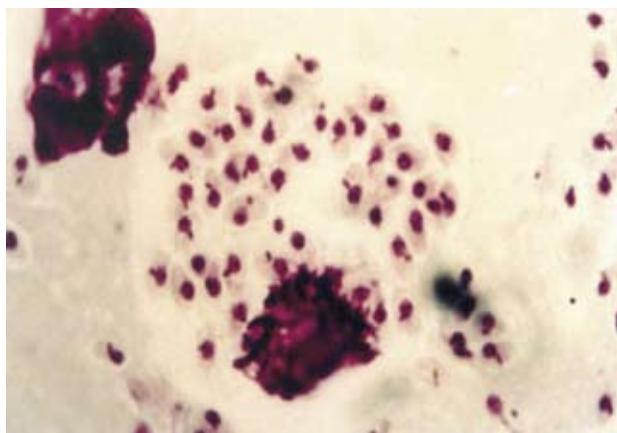


Figura 7 – *Leishmania* – Forma aflagelada ou amastigota.

Nas Américas, são atualmente reconhecidas 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e oito espécies descritas, somente em animais. No entanto, no Brasil já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As três principais espécies são: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis* e, mais recentemente, as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi* foram identificadas em estados das regiões Norte e Nordeste.

A distribuição das principais espécies de *Leishmania* responsáveis pela transmissão da LTA no Brasil está escrita no Anexo D e Figura 8.

Figura 8 – Distribuição de espécies de *Leishmania* responsáveis pela transmissão da leishmaniose tegumentar americana, Brasil – 2005.



Fonte: SVS/MS

2.4 Vetor

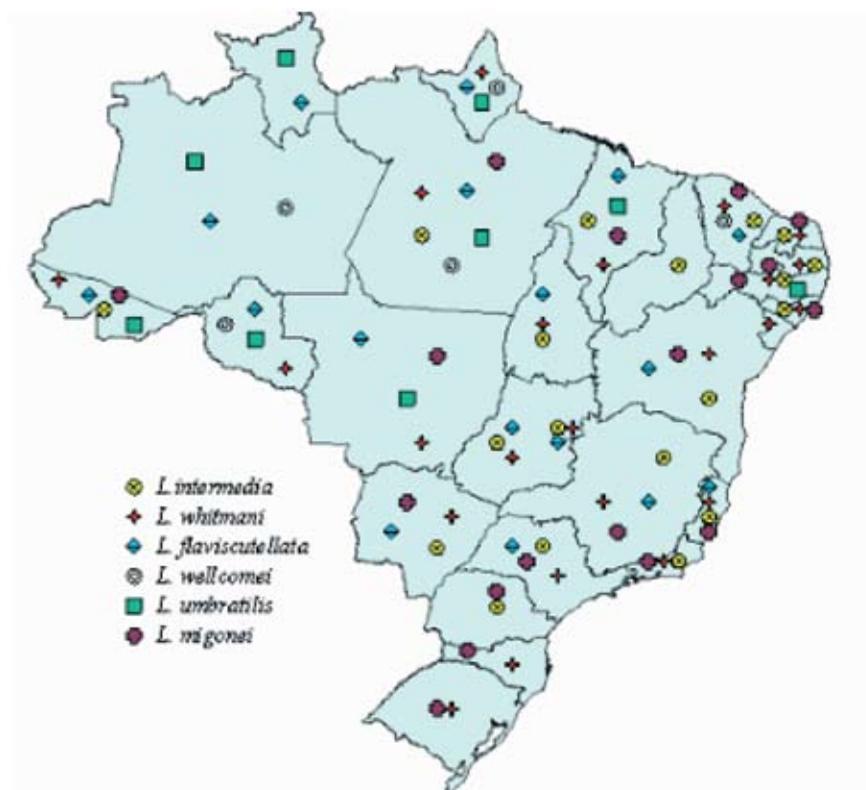
Os vetores da LTA são insetos denominados flebotomíneos, pertencentes à Ordem Díptera, Família *Psychodidae*, Subfamília *Phlebotominae*, Gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente, dependendo da localização geográfica, como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros (Figura 9).



Figura 9 – Fêmea de flebotomíneo ingurgitada (Foto ampliada).

No Brasil, as principais espécies envolvidas na transmissão da LTA são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *L. whitmani*, *L. umbratilis*, *L. intermedia*, *L. wellcomei* e *L. migonei* (Anexo E, Figura 10). Estas espécies de flebotomíneos foram definidas como vetoras por atenderem aos critérios que atribuem a uma espécie a competência vetorial (Anexo F). Cabe ressaltar que o papel vetorial de cada uma dessas espécies dependerá da espécie de *Leishmania* presente no intestino. Embora ainda não tenha sido comprovado o papel da *L. neivai* e *L. fisheri* como vetores da LTA, estas espécies têm sido encontradas com frequência em ambientes domiciliares em áreas de transmissão da doença.

Figura 10 – Distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetoras da leishmaniose tegumentar americana no Brasil, 2005.



2.5 Hospedeiros e reservatórios

A interação reservatório-parasito é considerada um sistema complexo, na medida em que é multifatorial, imprevisível e dinâmico, formando uma unidade biológica que pode estar em constante mudança em função das alterações do meio ambiente. São considerados reservatórios da LTA as espécies de animais que garantam a circulação de leishmânias na natureza dentro de um recorte de tempo e espaço. Os critérios para definir uma espécie de animal como reservatório de um agente patogênico encontram-se no Anexo G.

Infecções por leishmânias que causam a LTA foram descritas em várias espécies de animais silvestres, sinantrópicos e domésticos (canídeos, felídeos e eqüídeos). Com relação a este último, seu papel na manutenção do parasito no meio ambiente ainda não foi definitivamente esclarecido.

Reservatórios Silvestres

Já foram registrados como hospedeiros e possíveis reservatórios naturais algumas espécies de roedores (Figuras 11 a 13), marsupiais, edentados e canídeos silvestres.



Figura 11: – Roedor
Bolomys lasiurus.



Figura 12: - Roedor
Rattus rattus.



Figura 13: Roedor
Nectomys squamipes.

Animais Domésticos

São numerosos os registros de infecção em animais domésticos (Figuras 14 a 16). Entretanto, não há evidências científicas que comprovem o papel destes animais como reservatórios das espécies de leishmânias, sendo considerados hospedeiros acidentais da doença.

A LTA nesses animais pode apresentar-se como uma doença crônica com manifestações semelhantes as da doença humana, ou seja, o parasitismo ocorre preferencialmente em mucosas das vias aerodigestivas superiores.



Figura 14 – LTA – Cão com lesão de focinho e lábios.



Figura 15 – LTA – Gato com lesão de focinho.



Figura 16 – LTA – Eqüino com lesão ulcerada na região perivulvar e perianal.

2.6 Modo de transmissão

O modo de transmissão é através da picada de insetos transmissores infectados. Não há transmissão de pessoa a pessoa.

2.7 Período de incubação

O período de incubação da doença no ser humano é, em média, de dois a três meses, podendo variar de duas semanas a dois anos.

2.8 Padrões epidemiológicos

Atualmente, pode-se dizer que, no Brasil, a LTA apresenta três padrões epidemiológicos característicos:

- a) Silvestre – Neste padrão, a transmissão ocorre em área de vegetação primária e é, fundamentalmente uma zoonose de animais silvestres, que pode acometer o ser humano quando este entra em contato com o ambiente silvestre, onde esteja ocorrendo enzootia.
- b) Ocupacional e Lazer – Este padrão de transmissão está associado à exploração desordenada da floresta e derrubada de matas para construção de estradas, usinas hidrelétricas, instalação de povoados, extração de madeira, desenvolvimento de atividades agropecuárias, de treinamentos militares e ecoturismo (Figuras 17 e 18).



Figura 17 – Área em desmatamento na Região Amazônica.



Figura 18 – Casa construída em área da floresta amazônica para extrativismo de borracha.

- c) Rural e periurbano em áreas de colonização – Este padrão está relacionado ao processo migratório, ocupação de encostas e aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais (Figuras 19 e 20).



Figura 19 – Assentamento Rio Piorini, na Região Norte do Brasil.



Figura 20 – Ocupação de encosta da Serra do Mar.

2.9 Ciclos de transmissão

Como é de conhecimento, os ciclos de transmissão da LTA variam de acordo com a região geográfica, envolvendo uma diversidade de espécies de parasito, vetores, reservatórios e hospedeiros. A seguir são apresentados os ciclos de transmissão para cada espécie de leishmânia.

2.9.1 Ciclo de transmissão da *Leishmania (Leishmania) amazonensis*

Este ciclo ocorre em áreas de florestas primárias e secundárias da Amazônia Legal (Amazonas, Pará, Rondônia, Tocantins e Maranhão), e também é verificado nos estados das regiões Nordeste (Bahia), Sudeste (Minas Gerais e São Paulo), Centro-Oeste (Goiás) e Sul (Paraná).

O parasito foi isolado de roedores silvestres do gênero *Proechymis* e o *Oryzomys*. Embora o papel desempenhado por estes animais silvestres no ciclo de transmissão ainda não tenha sido bem-definido, as evidências encontradas indicam estes roedores como reservatórios desta espécie de *Leishmania*.

Os flebotomíneos vetores são *L. flaviscutellata*, *L. reducta* e *L. olmeca nociva* (Amazonas e Rondônia). Estas espécies são pouco antropofílicas, o que justifica uma menor frequência de infecção humana por esta *Leishmania*.

Seu principal vetor, *L. flaviscutellata*, apresenta ampla distribuição geográfica, sendo encontrado em diferentes *habitats* de países fronteiriços ao Brasil e nos estados do Acre,

Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Bahia, Ceará, Maranhão, Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Espírito Santo, Minas Gerais e São Paulo, ocorrendo em matas úmidas, onde apresenta densidade elevada (Figura 21).

A *L. amazonensis* causa úlceras cutâneas localizadas e, ocasionalmente, alguns indivíduos podem desenvolver o quadro clássico da leishmaniose cutânea difusa (LCD).

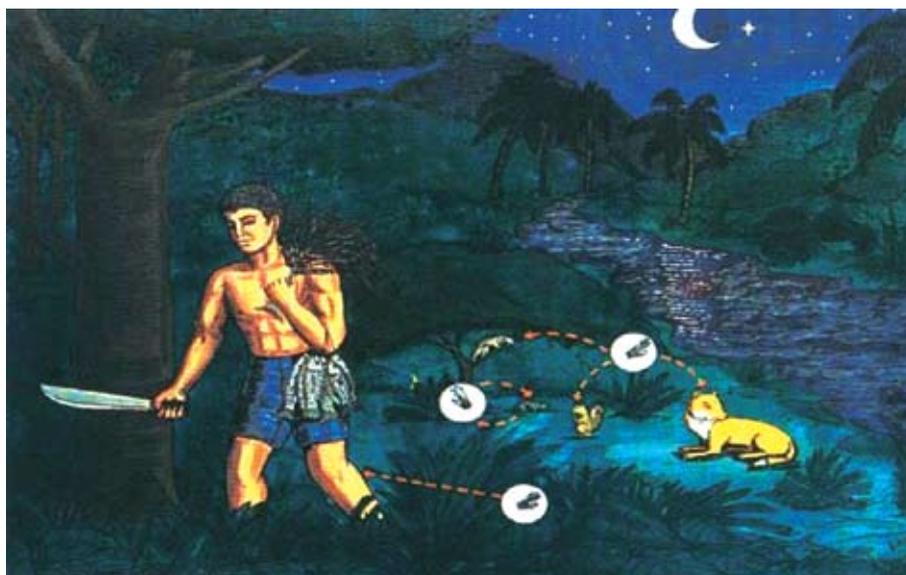


Figura 21 – Ciclo de transmissão da *Leishmania (Leishmania) amazonensis* na Amazônia brasileira.

2.9.2 Ciclo de transmissão da *Leishmania (Viannia) guyanensis*

Este ciclo, no Brasil, aparentemente está limitado à Região Norte (Acre, Amapá, Roraima, Amazonas e Pará), estendendo-se para Guianas. É encontrado principalmente em florestas de terra firme – áreas que não se alagam no período de chuvas.

O parasito foi isolado de mamíferos silvestres, tais como a preguiça (*Choloepus didactylus*), o tamanduá (*Tamandua tetradactyla*) e o gambá (*Didelphis albiventris*), tendo sido encontrado em pele e vísceras. Embora o papel desempenhado por estes animais ainda não tenha sido bem-definido, as evidências encontradas indicam ser reservatórios desta *Leishmania*.

Os vetores conhecidos são *L. umbratilis* (principal vetor) e *L. anduzei*. A espécie *L. umbratilis* apresenta alta densidade tanto na copa das árvores, onde predomina o ciclo silvestre, como no solo, sobre o tronco das árvores de grande porte, onde é encontrado em estado de repouso nas primeiras horas da manhã, picando o ser humano quando este adentra no ambiente silvestre.

Esta espécie de flebotomíneo está distribuída nos países fronteiriços ao Brasil e também nos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Roraima e Rondônia.

A *L. (V.) guyanensis* causa predominantemente lesões ulceradas cutâneas únicas ou múltiplas, sendo que as lesões múltiplas são conseqüências de picadas simultâneas de vários flebotomos infectados ou metástases linfáticas secundárias. É muito raro o comprometimento mucoso por esta espécie.

A doença atinge principalmente indivíduos do sexo masculino, jovens e adultos, em fase produtiva, o que caracteriza a ocorrência ocupacional nas frentes de trabalho, associada ao desflorestamento, penetração em áreas de florestas virgens, e exercícios militares. Em áreas endêmicas pode haver percentuais expressivos de crianças acometidas pela doença (Figura 22).

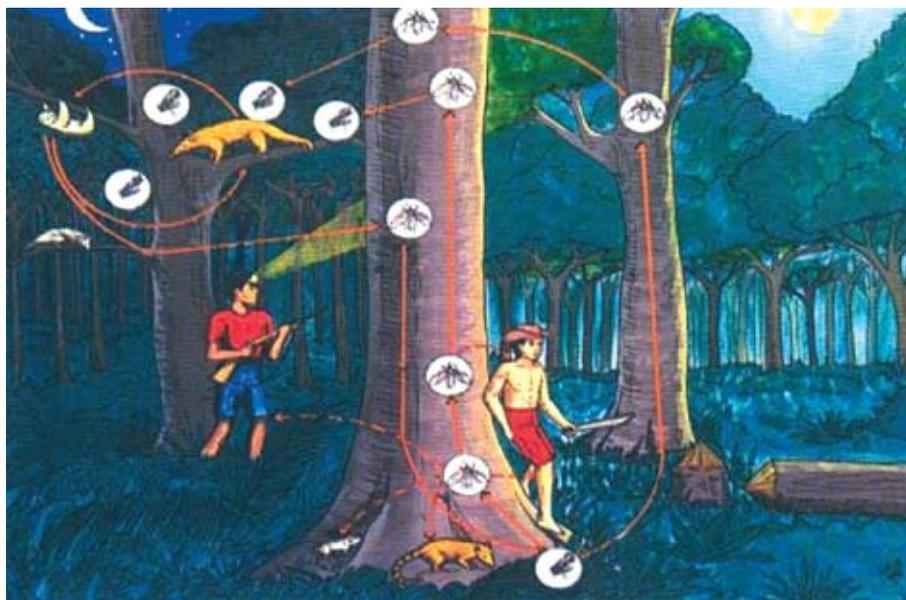


Figura 22 – Ciclo de transmissão da *Leishmania (Viannia) guyanensis* na Amazônia brasileira.

2.9.3 Ciclo de transmissão da *Leishmania (Viannia) braziliensis*

A *L. (Viannia) braziliensis* foi a primeira espécie de *Leishmania* descrita e incriminada como agente etiológico da LTA. É a mais importante, não só no Brasil, mas em toda a América Latina. Tem ampla distribuição, desde a América Central até o norte da Argentina. Esta espécie está amplamente distribuída em todo país.

O parasito foi isolado de roedores silvestres (*Bolomys lasiurus*, *Nectomys squamipes*) e sinantrópicos (*Rattus rattus*) em Pernambuco, felídeos (*Felis catus*) no Rio de Janeiro, canídeos (*Canis familiaris*) no Ceará, Bahia, Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo

e eqüídeos (*Equus caballus*, *Equus asinus*) nos estados do Ceará, Bahia e Rio de Janeiro. Embora o papel desempenhado por estes animais no ciclo de transmissão ainda não tenha sido bem-definido, as evidências indicam, apenas, os roedores silvestres como prováveis reservatórios primários desta *Leishmania*. A ecoepidemiologia da LTA associada a *L. (V.) braziliensis* vem assumindo características distintas no decorrer do tempo nos diferentes biomas do país.

No Pará, o parasito foi isolado e caracterizado dos vetores *L. complexa* e *L. wellcomei*, destacando que este último vetor tem como hábito picar o indivíduo mesmo durante o dia (Figura 23). *Lutzomyia wellcomei*, embora não tenha sido encontrada infectada, é o principal vetor da *L. (V.) braziliensis*, em algumas áreas de transmissão no ambiente florestal no Estado do Ceará. Nos estados da Bahia, Ceará, Mato Grosso do Sul e Paraná o parasito foi isolado e caracterizado do vetor *L. whitmani*, e nos estados do Ceará e Rio de Janeiro da espécie *L. migonei*. No sul do Brasil, *L. neivai* é sugerido como vetor. No Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais, *L. intermedia* é a espécie incriminada como vetora, e tem sido encontrada nos domicílios e anexos, em plantações, principalmente as de subsistência, e em áreas de floresta.

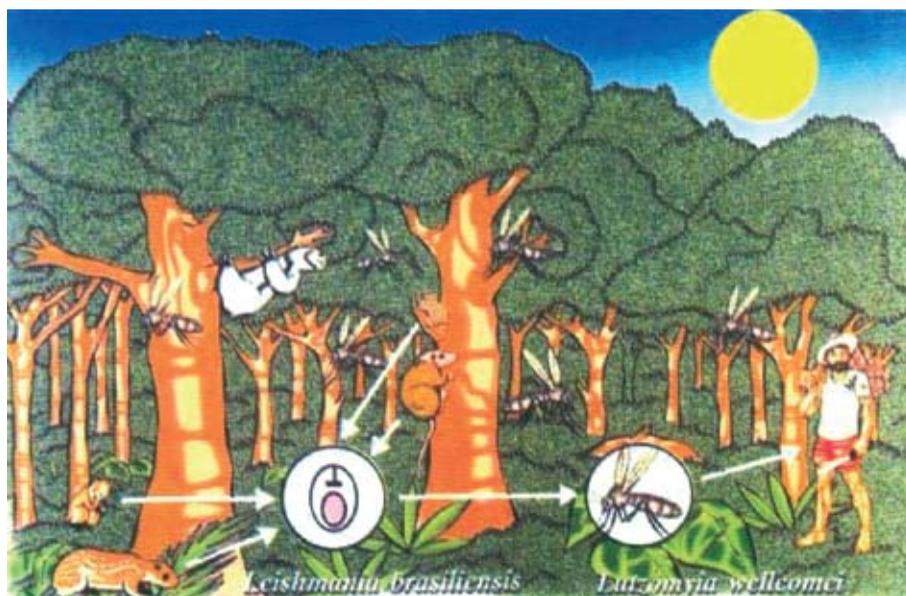


Figura 23 – Ciclo de transmissão da *Leishmania (Viannia) braziliensis* entre *Lutzomyia wellcomei* e roedores silvestres na Amazônia brasileira.

Nas áreas de ambiente modificado, a transmissão ocorre no ambiente domiciliar, atingindo indivíduos de ambos sexos e de todos os grupos etários, com tendências à concentração dos casos em um mesmo foco. As lesões podem ocorrer em pálpebras ou em áreas normalmente cobertas pelo vestuário, sugerindo que a transmissão com grande frequência ocorre no interior das habitações.

A doença humana é caracterizada por úlcera cutânea, única ou múltipla, cuja principal complicação é a metástase por via hematogênica, para as mucosas da nasofaringe, com destruição desses tecidos. Felizmente, a frequência desta complicação vem sendo reduzida, não excedendo a 5% dos casos nas áreas endêmicas. Provavelmente, está relacionada ao diagnóstico e tratamento precoces.

2.9.4 Ciclo de transmissão da *Leishmania (Viannia) shawi*

A *L. (Viannia) shawi* está distribuída nas regiões nordeste e sudeste do Estado do Pará e região oeste do Maranhão. O parasito foi isolado de amostras de vísceras e pele de alguns mamíferos silvestres como: macacos (*Chiropotes satanas* e *Cebus apella*), quati (*Nasua nasua*) e preguiça (*Choloepus didactylus*). Como estes animais são predominantemente arbóreos, considera-se que o ciclo enzoótico ocorra neste ambiente, porém a transmissão para o homem ocorre no nível do solo. Esta *Leishmania* foi unicamente caracterizada em *L. whitmani*.

2.9.5 Ciclo de transmissão da *Leishmania (Viannia) lainsoni*

O ciclo de transmissão desta espécie de *Leishmania* foi identificado nos estados do Pará, Rondônia e Acre, tendo sido isolada e caracterizada de *L. ubiquitalis*, considerado flebotomíneo de baixa antropofilia, fato este que poderia explicar o número reduzido de pessoas infectadas. Este parasito foi isolado de vísceras e pele do roedor silvestre *Agouti paca* (paca), o qual é atribuído o possível papel de reservatório.

2.9.6 Ciclo de transmissão da *Leishmania (Viannia) naiffi*

O ciclo desta espécie de *Leishmania* ocorre nos estados do Pará e Amazonas. Três espécies de flebotomíneos são responsáveis pela transmissão vetorial: *L. ayrozai*, *L. paraensis* e *L. squamiventris*. O parasito foi isolado e caracterizado do tatu (*Dasypus novemcinctus*) e provavelmente apresenta uma distribuição geográfica bem mais ampla, se esta for concomitante com a desse hospedeiro.

2.9.7 Ciclo de transmissão da *Leishmania (Viannia) lindenberg*

Neste ciclo, a *L. (V.) lindenberg* foi descrita de infecções em soldados em treinamento em uma área de reserva florestal no Estado do Pará. Não existe relatos de infecções em animais ou flebotomíneos. A espécie provável como vetora é *L. antunesi*.

Fisiopatogenia

A abordagem da fisiopatologia da LTA tem como ponto central o mecanismo da relação parasito-hospedeiro que estimula a resposta imune específica. No intestino dos insetos vetores, as formas promastigotas passam por um processo denominado metaciclogênese, que é o processo pelo qual estas formas deixam de se reproduzir e tornam-se infectantes (promastigotas metacíclicas). As formas reprodutivas, não infectantes (procíclicas), prendem-se à parede do tubo digestivo do inseto vetor. Durante a metaciclogênese, as promastigotas sofrem modificações bioquímicas em sua superfície, perdendo assim sua capacidade de adesão ao epitélio do intestino médio do flebótomo. Como resultado, as promastigotas metacíclicas destacam-se, migrando para a faringe e cavidade bucal, de onde elas são transmitidas ao hospedeiro vertebrado, durante o próximo repasto sanguíneo.

Após a inoculação, as promastigotas precisam sobreviver aos mecanismos inatos de defesa do hospedeiro. As mudanças bioquímicas ocorridas durante a metaciclogênese conferem às promastigotas uma resistência aumentada à lise pelo complemento. Substâncias presentes na saliva dos flebotomíneos também favorecem a infecção.

Quando as promastigotas são introduzidas na pele, encontram neste local algumas células do sistema imune (linfócitos T e B, macrófagos residentes, células de Langerhans, mastócitos), que formam um compartimento bastante específico denominado sistema imune da pele. Por um mecanismo ainda não totalmente esclarecido, envolvendo receptores e ligantes em ambas superfícies, o parasito se adere à superfície dos macrófagos e células de Langerhans passando para o meio intracelular por meio de um processo de fagocitose mediada por receptores, em que se transforma na forma amastigota, característica do parasitismo nos mamíferos.

Aqueles que se localizam dentro das células de Langerhans são levados aos linfonodos de drenagem, que ao se infectarem sofrem modificações que possibilitam sua migração. No interior das células de drenagem, as partículas antigênicas do parasito serão apresentadas às células do sistema imune. Estas, uma vez estimuladas, se dirigem ao sítio da infecção, auxiliando na formação do processo inflamatório.

Nos macrófagos, os parasitos internalizados ficam dentro de um vacúolo parasitóforo (fagolisossoma), que os separa do citoplasma celular. Esta organela deriva da fusão do fagossoma, resultante da fagocitose dos parasitos com os lisossomas, que contêm substâncias responsáveis pela destruição de microorganismos. Embora os macrófagos sejam células fagocitárias especializadas no combate a agentes infecciosos, as leishmânias desenvolverem mecanismos de defesa capazes de subverter sua capacidade microbicida, conseguindo sobreviver neste ambiente potencialmente tóxico e multiplicar-se até a ruptura da célula, quando são liberadas para infectar outros macrófagos, propagando a infecção. Este processo leva à liberação de partículas antigênicas que serão apresentadas ao sistema imune, gerando a resposta específica. Aquelas formas promastigotas que não forem internalizadas serão destruídas no meio extracelular pela resposta inata e as partículas antigênicas produzidas neste processo também poderão ser utilizadas pelas células apresentadoras de antígeno no processo de reconhecimento antigênico. É provavelmente neste momento

que características como intensidade e qualidade da resposta imune são definidas, influenciando assim a evolução da doença para cura espontânea, formas autolimitadas ou formas progressivas.

A localização das amastigotas no interior de macrófagos faz com que o controle da infecção seja dependente da resposta imune mediada por células. A principal célula efetora da eliminação das amastigotas é o próprio macrófago, após sua ativação por linfócitos T auxiliares (*helper*). As células do sistema imune comunicam-se por meio da secreção de mediadores solúveis denominados citocinas. As citocinas produzidas por linfócitos recebem o nome de linfocinas. Linfócitos T ativam macrófagos, tornando-os capazes de destruir amastigotas, por meio da secreção da linfocina denominada interferon-gama (IFN- γ). Os mecanismos de eliminação das amastigotas pelos macrófagos ativados envolvem a síntese de intermediários tóxicos de oxigênio e nitrogênio, como o óxido nítrico. Na fisiopatogenia das leishmanioses, os macrófagos são ao mesmo tempo células hospedeiras, apresentadoras de antígeno para o sistema imune e efectoras para a destruição do parasito.

As células T “helper” CD4+ têm uma função central no sistema imune, promovendo respostas adaptativas adequadas a patógenos específicos. De acordo com as linfocinas que produzem após estimulação antigênica, estas células podem ser separadas em duas subpopulações: T “helper 1” (Th1) e T “helper” 2 (Th2). As células Th1 produzem IFN- γ e são associadas à proteção contra os patógenos intracelulares, como as leishmânias, enquanto que as células Th2 produzem interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-10 e estão envolvidas nos processos alérgicos e na proteção contra agentes extracelulares. No caso das infecções por microrganismos intracelulares, a ativação das células Th2 leva ao agravamento. Os inúmeros estudos realizados no modelo experimental da leishmaniose murina causada por *L. major*, espécie causadora de leishmaniose cutânea no Velho Mundo e que não ocorre no Brasil, foram fundamentais para o estabelecimento do chamado “paradigma Th1/Th2”, que tem servido como base para a compreensão da relação parasito-hospedeiro em diversas doenças infecciosas e parasitárias. Neste modelo foram definidos papéis protetores e nocivos para diversas citocinas. Alguns destes conceitos, mas não todos, foram confirmados em estudos das leishmanioses humanas. O que já está bem estabelecido é que, para o controle da infecção, é necessária a predominância da resposta imune celular com características de tipo 1, envolvendo linfócitos CD4 e CD8 e citocinas como IL-12, IFN- γ , fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), linfotoxina e algumas quimiocinas produzidas por macrófagos. Esta resposta tem como resultado a ativação de macrófagos, tornando-os capazes de eliminar o parasito, controlando a infecção. Dentro desta perspectiva, a diminuição do número de parasitos, leva a uma redução do estímulo da resposta imune pelo menor aporte de antígenos. Com isto, a cicatrização se inicia através do controle do processo inflamatório (morte de células efectoras não estimuladas), aumento da função de fibroblastos, com produção de fibrose e tecido de cicatrização.

Mesmo com a diversidade de espécies de *Leishmania* envolvidas na LTA, a manifestação clínica da doença depende não apenas da espécie envolvida, mas também do estado

imunológico do indivíduo infectado. Um espectro de formas clínicas pode se desenvolver na dependência das características da resposta imune mediada por células.

No meio do espectro, a leishmaniose cutânea (LC) representa a manifestação clínica mais freqüente. Nela, as lesões são exclusivamente cutâneas e tendem à cicatrização. Mais freqüentemente, são únicas ou em pequeno número. Em casos mais raros, as lesões podem ser numerosas, caracterizando a forma denominada leishmaniose cutânea disseminada. As lesões apresentam aspectos variados e a infecção secundária bacteriana altera este aspecto tornando-as mais inflamadas, dolorosas e purulentas.

Alguns indivíduos curam precocemente a lesão, às vezes sem procurar atendimento médico. Outros permanecem meses com a lesão em atividade e o processo de cicatrização mostra-se lento. Este fenômeno pode ser explicado pelo estabelecimento rápido ou tardio de uma resposta imune específica eficiente na eliminação do parasito. O processo de cura das lesões de LTA é hoje objeto de estudo de vários grupos de pesquisa.

Na LC, a imunidade celular está preservada, o que pode ser verificado pela positividade ao teste cutâneo com leishmanina, Intradermorreação de Montenegro (IDRM) e de outros testes *in vitro*, tais como a proliferação celular e a produção de IFN- γ em culturas de células mononucleares de sangue periférico estimuladas com antígenos de *Leishmania*. Esta resposta celular específica bem modulada, mas com predominância de citocinas do tipo 1, se reflete em tendência à cura espontânea e boa resposta ao tratamento, que se observa inclusive na leishmaniose cutânea disseminada. A LC é uma doença benigna e, na maioria dos casos, resolve-se após alguns meses, mesmo sem tratamento. Considera-se que algumas pessoas possam se infectar sem desenvolver doença, pois em áreas endêmicas podem ser encontrados indivíduos positivos ao teste de Montenegro, mas sem história de LTA e sem cicatrizes compatíveis. A LC pode ser causada por todas as espécies dermatrópicas de *Leishmania*, mas algumas características particulares têm sido atribuídas às diferentes espécies. Assim, as lesões causadas por *L. (L.) amazonensis* têm bordas mais infiltradas. Histologicamente, estas lesões se caracterizam por um denso infiltrado dérmico de macrófagos vacuolados contendo abundantes parasitos. Nas lesões causadas por espécies do subgênero *Viannia*, o infiltrado é mais discreto, com predominância de linfócitos e plasmócitos e escassez de macrófagos e parasitos. A partir da forma cutânea, quando a infecção não é controlada pelos mecanismos adaptativos da resposta imune celular, a doença pode evoluir para um dos dois extremos de maior gravidade do espectro: o pólo anérgico-multiparasitário ou o pólo hiperérgico-pauciparasitário.

Na LC, sabe-se que a incapacidade de montar uma resposta imune celular eficaz está associada à evolução clínica e resposta terapêutica menos favoráveis. Em pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida (aids), a LC pode apresentar quadros clínicos atípicos, tendência à disseminação e má resposta aos esquemas quimioterápicos usuais.

Em pacientes sem causas conhecidas de imunodeficiência a LC, pode evoluir para uma ausência de resposta celular específica (anergia) para antígenos de *Leishmania*, que caracte-

riza a rara leishmaniose cutânea difusa (LCD), o pólo anérgico-multiparasitário do espectro, no qual a anergia celular está associada à acentuada proliferação dos parasitos e à disseminação da infecção. No Brasil, está associada exclusivamente à infecção causada por *L. (L.) amazonensis*. Há evidências de que *L. amazonensis* tem uma capacidade particular de interferir negativamente em vários mecanismos imunológicos necessários para a geração de uma resposta imune efetiva. A maioria dos casos de LCD, origina-se de infecção adquirida na infância, o que sugere um papel para a imaturidade do sistema imune no desenvolvimento desta forma clínica. Na ausência de uma resposta imune celular efetiva contra o parasito, este se multiplica sem controle, aumentando o número de lesões e expandindo sua distribuição na superfície corporal. O teste cutâneo de Montenegro é caracteristicamente negativo, assim como os testes de proliferação celular e produção de IFN- γ em culturas de células mononucleares de sangue periférico estimuladas com antígenos de *Leishmania*. Apesar da ausência de respostas celulares específicas, os níveis de anticorpos anti-*Leishmania* circulantes são altos. Ocorre uma predominância da resposta do tipo secretório (produção de anticorpos), em detrimento da resposta celular. O perfil de citocinas da resposta imune nestes casos é predominantemente do tipo 2, com baixa produção de IFN- γ e níveis altos de IL-10. Macrófagos não ativados não entram em estado parasiticida e não eliminam a infecção. A resposta ao tratamento é ruim e isto provavelmente se deve à imunodeficiência específica. O parasito passa a ser encontrado em grande quantidade nas lesões e o processo inflamatório mostra-se desorganizado, não sendo capaz de controlar a infecção. Embora os pacientes apresentem redução significativa das lesões durante a quimioterapia, as recidivas são praticamente inevitáveis. A LCD não deve ser confundida com a LC disseminada, pois esta ocorre em indivíduos capazes de montar uma resposta imune celular contra *Leishmania* e apresenta boa resposta terapêutica.

O pólo oposto, hiperérgico-pauciparasitário, é representado pela leishmaniose mucosa (LM), que tem como agente etiológico principal a *L. (V.) braziliensis*, e se caracteriza imunologicamente pelo exagero das respostas celulares anti-*Leishmania* e pela escassez de parasitos. Do ponto de vista imunológico, a IDRM é fortemente positiva, com áreas de endureção cutânea significativamente superiores às observadas na LC, ocasionalmente com flictenas e/ou necrose. A resposta proliferativa e a produção de IFN- γ e TNF- α estimuladas por antígenos de *Leishmania* em culturas de células mononucleares de sangue periférico também são significativamente maiores do que as observadas na LC. Esta resposta exacerbada do tipo 1 promove então destruição de tecido onde houver depósito de partículas antigênicas. Isto é o que ocorre na chamada forma mucosa clássica. No entanto, vale ressaltar que, em alguns casos, o surgimento de lesões mucosas não se acompanha de exacerbação da resposta do tipo 1, como, por exemplo, em pacientes imunocomprometidos.

Na LM, este exagero na produção das citocinas do tipo 1 associa-se a uma produção relativamente baixa de IL-10, uma citocina capaz de modular a resposta e inibir a ativação de macrófagos. Verificou-se que as células de pacientes com LM apresentam baixa capacidade de resposta a citocinas inibidoras da secreção de IFN- γ . Foi sugerido então que a incapacidade de promover uma modulação adequada da resposta do tipo 1 nos casos de LM possa estar envolvida na patogênese desta grave manifestação clínica. A resposta te-

rapêutica da LM não é boa. Ainda que as lesões regridam ou mesmo desapareçam com os tratamentos convencionais, as recidivas são freqüentes. Embora a resposta imune que se desenvolve na LM não seja capaz de controlar a doença e muito provavelmente seja responsável pelas manifestações clínicas, ela é capaz de conter a multiplicação parasitária, e os parasitos são escassos nas lesões mucosas. A patogênese da LM continua sendo um mistério, embora alguns estudos tenham associado um risco aumentado a determinadas características genéticas.

Quanto mais intensa a resposta de tipo 1, maior a eficiência na eliminação do parasito. Quanto mais presente a resposta de tipo 2, ao contrário, maior será a sobrevivência do protozoário. Esta dinâmica pode explicar porque o isolamento de parasitos é mais difícil em lesões antigas, já com substituição de tecido por fibrose (mesmo que ainda não vista na macroscopia) e em lesões com alto grau de destruição como nas formas mucosas. Nas lesões mais recentes, o parasito é mais facilmente isolado provavelmente devido a uma taxa de multiplicação maior que a de destruição. Por outro lado, nas formas da doença em que ocorre um predomínio da resposta do tipo 2 (LCD), o isolamento é mais facilmente obtido, devido ao intenso parasitismo. Vale a pena ressaltar, no entanto, o fato da eficiência de isolamento ser também influenciada pelas condições de coleta e manipulação do material e das condições de cultivo.

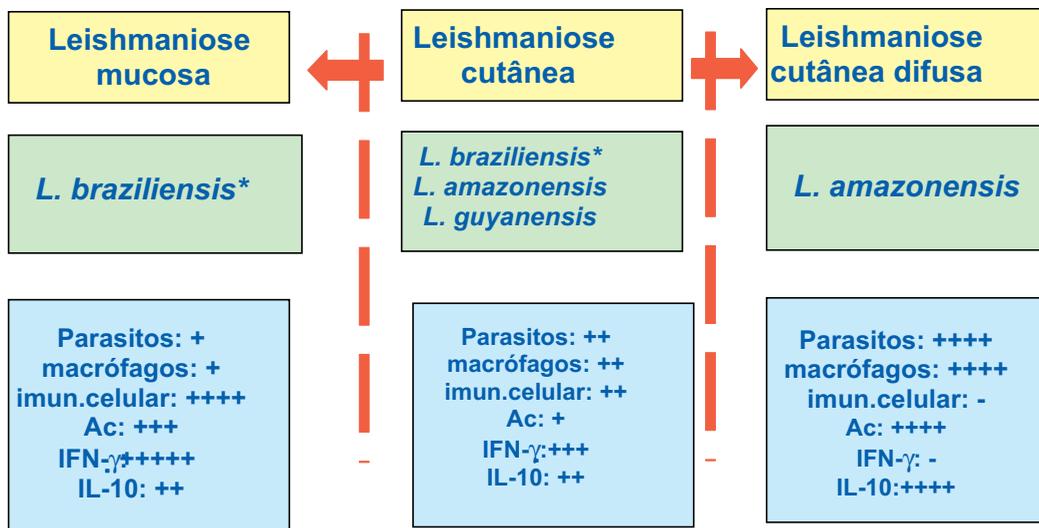
A cura da leishmaniose não é estéril, tem sido possível isolar parasitos viáveis de cicatrizes de LTA em indivíduos curados há vários anos, fato este comprovado em estudos experimentais usando modelo animal. Este fenômeno poderia assim explicar o aparecimento de recidivas tardias como também o surgimento da doença em pacientes imunocomprometidos, como no caso da aids. A perda da eficiência da resposta imune levaria a uma quebra do equilíbrio entre parasito e hospedeiro, facilitando a multiplicação do protozoário e produzindo as lesões. É provável que a manutenção da resposta imune celular específica por longos períodos após a cura se deva à permanência destes parasitos latentes, no organismo do hospedeiro, um fenômeno referido como imunidade concomitante.

Com base no exposto, podemos concluir que, para a cura do paciente, seja de forma espontânea, seja após tratamento específico, é necessário que a infecção tenha estimulado o sistema imune a estabelecer uma resposta celular de tipo 1 equilibrada. Na prática clínica, a ferramenta rotineiramente utilizada para a avaliação da imunidade celular anti-*Leishmania* é a IDRM. Apesar da sua grande importância diagnóstica, deve ser lembrado que sua positividade não significa doença em atividade. Significa apenas que o indivíduo já se expôs a antígenos do parasito. Geralmente, esta exposição deve-se à infecção por *Leishmania*, porém sabe-se que repetidas aplicações do próprio IDRM também podem induzir uma imunossensibilização capaz de conferir positividade ao teste. A resposta imune celular que se desenvolve com a infecção é duradoura. Assim, o teste permanece positivo, vários anos após a cura clínica. O teste de Montenegro é positivo na grande maioria dos pacientes com LTA. Entretanto, em estágios iniciais da LC, é possível encontrar-se negativo, tornando-se positivo com a evolução da doença. É importante frisar o risco do estabelecimento de diagnóstico baseado apenas na IDRM positiva. Uma reação positiva não pode

ser considerada como elemento suficiente para o diagnóstico em indivíduos moradores de área endêmica, já que pode não significar leishmaniose em atividade ou representar hipersensibilidade ao conservante, em especial, o thimerosal (merthiolate).

A localização intracelular das formas amastigotas no hospedeiro mamífero determina que anticorpos sejam ineficazes para o controle da infecção. Além de não terem influência no destino da infecção, os níveis de anticorpos circulantes são diretamente proporcionais à gravidade da doença e à atividade da infecção. Os títulos de anticorpos específicos são mais altos nas formas graves, multiparasitárias, como a LCD e a leishmaniose visceral. Embora os níveis de anticorpos específicos na LM sejam mais baixos do que os encontrados na LCD, eles são superiores aos observados na LC. Os níveis de anticorpos tendem a ser baixos ou indetectáveis na LC não complicada. Considerando-se exclusivamente esta forma clínica, os níveis de anticorpos anti-*Leishmania* são mais altos nos casos com lesões múltiplas que nos com lesão única. Após a cura clínica, os títulos dos testes sorológicos tendem a cair rapidamente (em poucos meses).

Leishmaniose tegumentar americana



Legenda: * Principal espécie causadora de leishmaniose cutânea no Brasil.

Ac: Anticorpos

IFN- γ : Interferon gama

IL-10: Interleucina 10

- ausência

+ Presença : + leve; ++ moderada; +++ intensa; ++++ muito intensa

Para finalizar, devemos considerar o caso de LTA como um todo, composto do parasito, das condições particulares de cada indivíduo e do estado de seu sistema imune. A resultante desta associação é que determinará a evolução da doença. Pacientes com dificuldade terapêutica devem ser investigados do ponto de vista imunológico, com base nos conhecimentos atualmente existentes.

Diagnóstico
clínico

4.1 No ser humano

O cenário atual do tratamento das leishmanioses no Brasil apresenta características peculiares pela variedade dos contextos onde acontece a transmissão para o homem. Esta diversidade estaria relacionada com as espécies do parasito, dos vetores, dos reservatórios e dos ecossistemas. A apresentação clínica exhibe polimorfismo e o espectro de gravidade dos sinais e sintomas também é variável, embora exista uma certa correspondência entre as distintas apresentações clínicas e as diferentes espécies do parasito.

4.1.1 Classificação

Alguns autores propõem uma classificação clínica baseada em critérios como fisiopatogenia a partir do local da picada do vetor, aspecto e localização das lesões, incluindo a infecção inaparente e leishmaniose linfonodal. Classicamente a doença se manifesta sob duas formas: leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa, esta última também conhecida como mucocutânea, que podem apresentar diferentes manifestações clínicas (Anexo H).

a) Infecção inaparente

O reconhecimento da infecção sem manifestação clínica baseia-se em resultados positivos de testes sorológicos e IDRMs em indivíduos aparentemente saudáveis, residentes em áreas de transmissão de LTA, com história prévia negativa para LTA e ausência de cicatriz cutânea sugestiva de LC ou de lesão mucosa. É difícil prever o potencial de evolução desses indivíduos para o desenvolvimento de manifestações clínicas, não sendo, portanto, indicado tratamento para esses pacientes.

b) Leishmaniose linfonodal

Linfadenopatia localizada na ausência de lesão tegumentar. Evolutivamente, pode preceder a lesão tegumentar e deve ser diferenciada da linfangite ou linfadenomegalia satélite que podem surgir após o estabelecimento desta.

c) Leishmaniose cutânea

A úlcera típica de leishmaniose cutânea (LC) é indolor e costuma localizar-se em áreas expostas da pele; com formato arredondado ou ovalado; mede de alguns milímetros até alguns centímetros; base eritematosa, infiltrada e de consistência firme; bordas bem-delimitadas e elevadas; fundo avermelhado e com granulações grosseiras. A infecção bacteriana associada pode causar dor local e produzir exsudato seropurulento que, ao dessecar-se em crostas, recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera. Adicionalmente, a infecção secundária e o uso de produtos tópicos podem causar eczema na pele ao redor da úlcera, modificando seu aspecto (forma ectimóide).

Outros tipos de lesões cutâneas menos freqüentes podem ser encontrados. As lesões iniciais costumam ser nodulares, localizadas profundamente na hipoderme, ou pequenas pápulas, semelhantes à picada de inseto, que evoluem aumentando em tamanho e profundidade (lesões papulo-tuberosas) e ulcerando no vértice. As lesões vegetantes caracterizam-se pelo aspecto papilomatoso, úmido e de consistência mole. As lesões verrucosas caracterizam-se por superfície seca, áspera, com presença de pequenas crostas e de descamação. Estes dois tipos de lesões podem ser primárias ou evoluir a partir de úlceras. Ao redor da lesão principal, poderão surgir endureção subcutânea e pápulas satélites que podem coalescer formando placas. Novas lesões de LC podem surgir em áreas traumatizadas. A linfangite nodular, com ou sem linfadenopatia regional, quando presente, costuma estar recoberta por pele íntegra ou eritematosa (forma esporotricóide). Eventualmente, pode haver formação de úlceras no trajeto, porém não é comum observar a formação de gomas, com supuração e fistulização das lesões.

Caso não tratadas, as lesões tendem à cura espontânea em período de alguns meses a poucos anos, podendo também permanecer ativas por vários anos e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior.

As lesões cutâneas, ao evoluir para a cura, costumam deixar cicatrizes atróficas, deprimidas, com superfície lisa, áreas de hipo ou de hiperpigmentação e traves fibrosas. Algumas vezes podem tornar-se hipertróficas, ou podem passar desapercibidas, por sua coloração, tamanho, forma ou localização.

A leishmaniose cutânea apresenta-se sob as seguintes formas clínicas:

Forma cutânea localizada: representa o acometimento primário da pele. A lesão é geralmente do tipo úlcera, com tendência à cura espontânea e apresentando boa resposta ao tratamento, podendo ser única ou múltipla (até 20 lesões). Na Região Norte, as lesões múltiplas são freqüentemente causadas por *L. (V.) guyanensis* e parecem estar relacionadas às múltiplas picadas de *L. umbratilis*. A forma localizada pode acompanhar-se de linfadenopatia regional e de linfangite nodular e costuma apresentar IDRMs positivas (Figuras 24 a 33).



Figura 24 – LTA – Lesão cutânea localizada em estágio inicial, com característica de placa infiltrativa (observar nesta fase ausência de ulceração).



Figura 25 – LTA – Lesão cutânea localizada, ulcerada franca com bordas elevadas infiltradas com hiperemia ao seu redor – Estágio inicial da ulceração.

Figura 26 – LTA – Lesão ulcerada franca, única, pequena, com bordas elevadas, infiltradas com hiperemia ao seu redor e fundo granuloso.



Figura 27 – LTA – Lesão ulcerada franca, única, arredondada, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso.





Figura 28 – LTA – Lesão em placa infiltrativa com bordas crostosa com áreas satélites de aspecto nódulo infiltrativo.



Figura 29 – LTA – Lesão em placa infiltrativa, com descamação central e hiperpigmentação ao redor.

Figura 30 – LTA – Lesão cutânea múltipla, ulceradas, pequenas, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso.



Figura 31 – LTA – Lesão cutânea múltipla, ulceradas, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso com crosta a nível central.





Figura 32 – LTA – Lesão com aspecto framboesóide, localizada na pele do nariz, sem comprometimento da mucosa nasal.



Figura 33 – LTA – Lesão cutânea com aspecto ectimóide, localizada no punho. Notar hipermia e infiltração nas bordas.

Forma cutânea disseminada: a forma disseminada da LTA é uma expressão relativamente rara que pode ser observada em até 2% dos casos. Foi descrita clinicamente em 1986 e desde então têm sido realizadas pesquisas que complementam as descrições clínicas com informação sobre o comportamento imunológico e parasitológico. As duas espécies reconhecidas como causadoras desta síndrome são a *Leishmania (V.) braziliensis* e a *Leishmania (L.) amazonensis*.

Esta forma de apresentação é caracterizada pelo aparecimento de múltiplas lesões papulares e de aparência acneiforme que acometem vários segmentos corporais, envolvendo com frequência a face e o tronco. O número de lesões pode alcançar as centenas. A história natural da doença nestes pacientes inicia com uma ou várias lesões localizadas com as características clássicas de úlceras de fundo granuloso e bordas elevadas. A adenomegalia satélite observada em mais da metade dos casos da forma localizada da doença raramente é detectada nos pacientes com a forma disseminada e quando se apresenta é de forma discreta. Posteriormente ao desenvolvimento das lesões primárias, acontece um fenômeno provavelmente por disseminação do parasito por via hemática ou via linfática, mais ou menos aguda, que se estabelece em poucos dias, às vezes em 24 horas, causando lesões distantes do local da picada.

Outros aspectos a serem destacados nesta forma clínica são: o acometimento mucoso concomitante, que tem sido observado, em até 30% dos pacientes e as manifestações sistêmicas, como febre, mal-estar geral, dores musculares, emagrecimento, anorexia, entre outros (Figuras 34 a 37).

O encontro do parasito na forma disseminada é baixo, quando comparado com a forma difusa. Os pacientes apresentam títulos elevados de anticorpos séricos anti-*Leishmania*, resposta variável na Intradermorreação de Montenegro e na resposta linfoproliferativa *in vitro*, que podem ser positivas ou negativas. Outro aspecto relevante no exame histopatológico é a presença de acometimento folicular que se correlaciona com a expressão clínica acneiforme.

Em relação à resposta ao tratamento específico, pode-se afirmar que apresenta resultados satisfatórios com o uso de antimoniato de meglumina, embora a maioria dos pacientes requeira uma ou mais séries adicionais de tratamento para alcançar a cura clínica.

Finalmente, têm sido descritos pacientes vivendo com HIV/aids com apresentações disseminadas de LTA. No entanto, ainda não foram relatados casos com todas as características clínicas da síndrome disseminada clássica descrita acima, predominando, nos indivíduos co-infectados, as lesões ulceradas acometendo vários segmentos corporais. De qualquer maneira, esta forma rara de apresentação pode alertar para a possibilidade da co-infecção *Leishmania-HIV*, tornando-se recomendável a investigação da infecção por este vírus.



Figura 34 A – LTA – Forma cutânea disseminada: Lesões primárias ulceradas, com bordas elevadas e fundo granuloso.



Figura 34 B – LTA – Forma cutânea disseminada – Mesmo paciente da figura 39 A, apresentando múltiplas lesões papulares, algumas com ulceração superficial.



Figura 35 A – LTA – Forma cutânea disseminada – Mesmo paciente das figuras 34 A e B, com acometimento facial, apresentando múltiplas lesões ulceradas com envolvimento de pálpebra.



Figura 35 B – LTA – Forma cutânea disseminada – Paciente com acometimento mucoso, envolvendo nariz e mucosa oral. Observar lesão na língua, que raramente é acometida na forma clínica da leishmaniose mucosa.



Figura 36 A – LTA – Forma cutânea disseminada: Lesões cutâneas com aspecto verrucóide, bordas infiltradas, com pequenas lesões nódulo-crostosas satélites e em outras áreas da face.



Figura 36 B – LTA – Forma cutânea disseminada – Lesão na face posterior do tronco, de aspecto nódulo verrucóide, com infiltração local e descamação.



Figura 37 A – LTA – Forma cutânea disseminada – Lesões em placa infiltrada extensa com crostas no local, algumas áreas com aspectos impetigóide e nódulo infiltrativo.



Figura 37 B – LTA – Forma cutânea disseminada – Polimorfismo lesional (lesões nódulo infiltrativa, impetigóide, ulceradas pequenas) distribuídas na face posterior do tronco.

Forma recidiva cútis: caracteriza-se por evoluir com cicatrização espontânea ou medicamentosa da úlcera, com reativação localizada geralmente na borda da lesão. A resposta à terapêutica é pobre ou ausente e geralmente a IDRМ apresenta-se positiva (Figuras 38 a 40).



Figura 38 – LTA – Forma recidiva cútis – Lesão apresentando cicatrização central com bordas infiltradas em algumas áreas e lesões satélites ao redor.



Figura 39 – LTA – Forma recidiva cútis – Lesão com cicatriz central, bordas infiltradas, lesões satélites com algumas crostas localizadas.



Figuras 40 A e B – LTA – Forma recidiva cútis – Lesões com cicatrizes centrais, bordas infiltradas, lesões satélites com algumas crostas localizadas.

Forma cutânea difusa: no Brasil, a doença é causada pela *L. (L.) amazonensis*. Constitui uma forma clínica rara, porém grave, que ocorre em pacientes com anergia e deficiência específica na resposta imune celular a antígenos de *Leishmania*. Inicia de maneira insidiosa, com lesão única e má resposta ao tratamento; evolui de forma lenta com formação de placas e múltiplas nodulações não ulceradas recobrendo grandes extensões cutâneas. A resposta à terapêutica é pobre ou ausente e geralmente a IDRМ apresenta-se negativa (Figuras 41 a 45).



Figura 41 – LTA – Forma cutânea difusa – Lesão infiltrada com áreas descamativas na orelha (Tempo de doença 12 anos).



Figura 42 – LTA – Forma cutânea difusa – Polimorfismo lesional (Lesões em placa infiltrada, com exulceração, tubérculos em face, orelha e membro superior. Tempo de doença 3 anos).



Figura 43 – LTA – Forma cutânea difusa – Polimorfismo lesional (lesões em placa infiltrada, exulceração, tubérculos, nódulos deformidades nas extremidades. Tempo de doença 11 anos).



Figura 44 – LTA – Forma cutânea difusa – Lesões infiltradas com exulcerações em bordas (orelhas, nariz e lábio superior. Tempo de doença 12 anos).



Figura 45 – LTA – Forma cutânea difusa – Lesão vegetante extensa no nariz e nódulo infiltrativo na face. (Tempo de doença 8 anos).

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial com outras doenças sempre deve ser considerado, principalmente com: sífilis, hanseníase, tuberculose, micobacterioses atípicas, paracoccidioidomicose, histoplasmose, lobomicose, esporotricose, cromoblastomicose, piodermites, rinocleroma, granuloma facial de linha média, sarcoidose, lupus eritematoso discóide, psoríase, infiltrado linfocítico de Jessner, vasculites, úlceras de estase venosa, úlceras decorrentes da anemia falciforme, picadas de insetos, granuloma por corpo estranho, ceratoacantoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, histiocitoma, linfoma cutâneo, outros tumores, etc. (Figuras 46 a 55).



Figura 46 – Granuloma de piscina causado por micobactérias atípicas.



Figura 47 – Carbunculose – Lesão tuberosa.



Figura 48 – Lesões ectmatóides causadas por bactérias (estafilococos, estreptococos).



Figura 49 – Úlcera traumática. Notar os bordos rentes à pele normal.



Figura 50 – Tuberculose Cutânea – Presença de lesões ulceradas com crostas e secreção purulenta.



Figura 51 – Cromomicose – Lesão verrucovegetante em membro inferior.



Figura 52 – Hanseníase virchowiana. Lesões pápulo-túbero-nodulares infiltrativas em toda a face e orelhas, associadas à madarose.



Figura 53 – Edema com características inflamatórias no pavilhão auricular (Pseudomonas aeruginosas).



Figura 54 – Cromomicose – Lesões verrugo-vegetantes no membro inferior (perna e pé). Nota-se edema gigante no membro inferior.



Figura 55 – Cromoblastomicose – Lesões em aspecto verrugo-vegetante disseminado no membro inferior – infiltração no local e edema local.

d) Leishmaniose mucosa ou mucocutânea

Estima-se que 3 a 5% dos casos de LC desenvolvam lesão mucosa. Clinicamente, a LM se expressa por lesões destrutivas localizadas nas mucosas das vias aéreas superiores. A forma clássica de LM é secundária à lesão cutânea. Acredita-se que a lesão mucosa metastática ocorra por disseminação hematogênica ou linfática. Geralmente surge após a cura clínica da LC, com início insidioso e pouca sintomatologia. Na maioria dos casos, a LM resulta de LC de evolução crônica e curada sem tratamento ou com tratamento inadequado. Pacientes com lesões cutâneas múltiplas, lesões extensas e com mais de um ano de evolução, localizadas acima da cintura, são o grupo com maior risco de desenvolver metástases para a mucosa. Acomete com mais frequência o sexo masculino e faixas etárias usualmente mais altas do que a LC, o que provavelmente se deve ao seu caráter de complicação secundária. A maioria dos pacientes com LM apresenta cicatriz indicativa de LC anterior. Outros apresentam concomitantemente lesões cutânea e mucosa. Alguns indivíduos com LM não apresentam cicatriz sugestiva de LC. Supõe-se nestes casos que a lesão inicial tenha sido fugaz. Em alguns, a lesão mucosa ocorre por extensão de lesão cutânea adjacente (contígua) e há também aqueles em que a lesão se inicia na semimucosa exposta, como o lábio. Geralmente a lesão é indolor e se inicia no septo nasal anterior, cartilaginoso, próxima ao intróito nasal, sendo, portanto, de fácil visualização.

Acredita-se que a forma mucosa da leishmaniose seja, geralmente, causada por disseminação hematogênica das leishmânias inoculadas na pele para as mucosas nasal, orofaringe, palatos, lábios, língua, laringe e, excepcionalmente, traquéia e árvore respiratória superior. Mais raramente, podem também ser atingidas as conjuntivas oculares e mucosas de órgãos genitais e ânus. As lesões de pele, próximas aos orifícios naturais, também podem, por contigüidade, invadir as mucosas. Pode haver, também, lesão de mucosa sem lesão primária da pele (15% dos casos). Nesta última situação, acredita-se que possa ter havido uma lesão primária abortiva. Em 1% dos casos de forma mucosa, a manifestação pode ser só na laringe.

As evidências sugerem que, entre os pacientes com LC que evoluem para LM, 90% ocorrem dentro de 10 anos. Destes, 50% ocorrem nos primeiros dois anos após a cicatrização das lesões cutâneas. O agente etiológico causador da LM, em nosso país é a *L. (V.) braziliensis*, entretanto já foram citados casos na literatura atribuídos a *L. (L.) amazonensis* e *L.(V.) guyanensis*.

Esta forma da doença caracteriza-se por apresentar IDRMs fortemente positivas, porém com difícil confirmação parasitológica devido à escassez parasitária, e por apresentar difícil resposta terapêutica, exigindo doses maiores de drogas e recidivando com mais frequência (7,5%) que a forma cutânea (4,3%). É também mais susceptível às complicações principalmente infecciosas, podendo evoluir para o óbito em 1% dos casos.

A forma mucosa tem como queixas obstrução nasal, eliminação de crostas, epistaxe, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispnéia e tosse. Raramente há queixa de prurido nasal e

dor, entretanto, na ocorrência de infecção secundária e sinusite, pode haver dor local e cefaléia. Sugere-se sempre examinar as mucosas dos pacientes com leishmaniose cutânea, porque as lesões mucosas iniciais geralmente são assintomáticas.

No exame da mucosa podem ser observados eritema, infiltração, erosão e ulceração com fundo granuloso. Se houver infecção secundária as lesões podem apresentar-se recobertas por exsudato mucopurulento e crostas. Na mucosa do nariz, pode haver perfuração ou até destruição do septo cartilaginoso. Na boca, pode haver perfuração do palato mole. Nas lesões crônicas e avançadas pode haver mutilações com perda parcial ou total do nariz, lábios, pálpebras, causando deformidades e conseqüente estigma social.

A leishmaniose mucosa apresenta-se sob as seguintes formas clínicas:

Forma mucosa tardia: é a forma mais comum. Pode surgir até vários anos após a cicatrização da forma cutânea. Classicamente está associada às lesões cutâneas múltiplas ou de longa duração, às curas espontâneas ou aos tratamentos insuficientes da LC (Figuras 56 a 59).



Figura 56 – LTA – Forma mucosa tardia – Edema nasal com infiltração em asa e base do nariz.



Figura 57 – LTA – Forma mucosa tardia – Edema nasal com ulceração na parte anterior do septo, apresentando bordas infiltradas e hiperemia local.

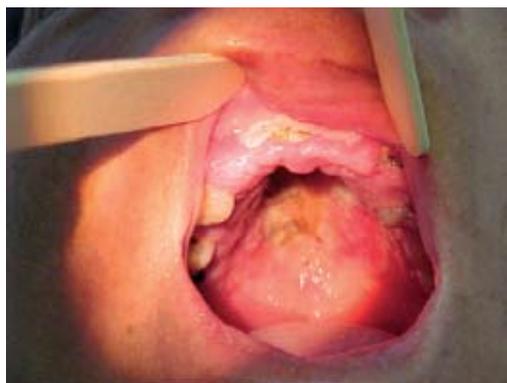


Figura 58 – LTA – Forma mucosa tardia – Lesão ulcerada do palato mole, com bordas infiltradas recoberta por exsudato.



Figura 59 – LTA – Forma mucosa tardia – Edema nasal com áreas de ulceração – crostas no local e edema no lábio superior.

Forma mucosa de origem indeterminada: quando a LM apresenta-se clinicamente isolada, não sendo possível detectar nenhuma outra evidência de LC prévia. Tais formas estariam provavelmente associadas às infecções subclínicas ou lesões pequenas, não ulceradas, de evolução rápida e que teriam passado despercebidas sem deixar cicatrizes perceptíveis (Figura 60 e 61).



Figura 60 – LTA – Forma mucosa indeterminada – Lesões ulceradas em palato mole e lábio superior com áreas de infiltração local (hiperemia nas bordas).



Figura 61 – LTA – Forma mucosa indeterminada – Edema nasal com desabamento do mesmo. Destruição do septo nasal.

Forma mucosa concomitante: quando a lesão mucosa ocorre a distância, porém ao mesmo tempo que a lesão cutânea ativa (não contígua aos orifícios naturais). Figuras 62 e 63.



Figura 62 – LTA – Forma mucosa concomitante - Lesões ulceradas em palato, infiltração do lábio e lesão ulcerada em asa do nariz esquerdo.



Figura 63 – LTA – Forma mucosa concomitante - Lesão de mucosa nasal com ulceração das asas do nariz e diversas lesões nódulo infiltrativas, algumas com crostas na face.

Forma mucosa contígua: ocorre por propagação direta de lesão cutânea, localizada próxima a orifícios naturais, para a mucosa das vias aerodigestivas. A lesão cutânea poderá encontrar-se em atividade ou cicatrizada na ocasião do diagnóstico (Figuras 64 e 65).



Figura 64 – LTA – Forma mucosa contígua – Lesão em placa infiltrativa na face acometendo o nariz.



Figura 65 – LTA – Forma mucosa contígua - Mesma paciente – Apresenta lesões úlcero-crostosa, com áreas de infiltração e edema inflamatório gigante no nariz e lábio.

Forma mucosa primária: ocorre eventualmente pela picada do vetor na mucosa ou semimucosa de lábios e genitais (Figuras 66 e 67).



Figura 66 – LTA – Forma mucosa primária – Lesão úlcero-crostosa no lábio inferior, com infiltração local.



Figura 67 – LTA – Forma mucosa primária - Lesões ulceradas francas, com bordas elevadas, infiltradas fundo granuloso, localizadas no pênis e bolsa escrotal.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial é feito com paracoccidiodomicose, carcinoma epidermóide, carcinoma basocelular, linfomas, rinofima, rinosporidiose, entomoftoromicose, hanseníase Virchoviana, sífilis terciária, perfuração septal traumática ou por uso de drogas, rinite alérgica, sinusite, sarcoidose, granulomatose de Wegner e outras doenças mais raras (Figuras 68 e 75).

O diagnóstico da paracoccidiodomicose é caracterizado por erosão ou exulceração na mucosa bucal, com fundo granuloso e presença de pontilhado hemorrágico (estomatite moriforme de Aguiar Pupo), adenomegalia regional e comprometimento pulmonar.

Os carcinomas epidermóide e basocelular geralmente apresentam-se endurecidos à palpação, sendo confirmados pelo exame histopatológico. Quanto aos linfomas, o exame histopatológico e a imuno-histoquímica ajudarão a concluir o diagnóstico.

No caso do rinofima, geralmente há história de rosácea (lesões tipo acne e telangectasias, de longa evolução). No diagnóstico diferencial com a rinosporidiose é importante: a procedência (Piauí, Maranhão), a história de possível exposição ao fungo em águas estagnadas e de açudes, a presença de pólipos nas mucosas nasal, ocular e nas vias respiratórias superiores. O exame histopatológico evidencia o microorganismo (esporângios de 6 – 300µm).

As lesões da entomoftoromicose apresentam consistência endurecida ou lenhosa à palpação e os exames histopatológico e micológico demonstram a presença de hifas e isolamento do fungo em meio de cultura.

No diagnóstico diferencial com hanseníase, os testes de sensibilidade de pele, pesquisa de bacilos na linfa do pavilhão auricular ou lesões, e o exame histopatológico ajudarão a confirmar o diagnóstico. A sífilis terciária pode ser confirmada pelo exame histopatológico mostrando lesões vasculares e riqueza plasmocitária, e o VDRL poderá ser positivo.

A história clínica é fundamental na busca de informações sobre atopia pessoal ou familiar (rinite alérgica, bronquite, enxaqueca), na perfuração traumática e no uso de drogas.

A granulomatose de Wegner e a sarcoidose são doenças mais raras e, às vezes, de difícil confirmação, podendo o diagnóstico ser auxiliado pela constatação do envolvimento de outros órgãos, como pulmões e rins, destacando que o exame histopatológico contribuirá para confirmação diagnóstica.



Figura 68 – Paracoccidioidomicose – Paciente apresentando placa infiltrada úlcero-crostosa abrangendo região geniana, lábio superior, inferior e mento



Figura 69 – Paracoccidioidomicose – Lesão ulcerada com infiltração em nariz e lábios



Figura 70 – Paracoccidioidomicose – Lesão de palato com ulceração e granulações



Figura 71 – Entomoftromicose rinofacial – Lesão tumoral com infiltração acometendo nariz lado direito, seios da face e lábios superior. Nota-se aumento do volume prejudicando a respiração do paciente. Diagnóstico diferencial da lesão cutâneo mucosa da leishmaniose tegumentar



Figura 72 – Entomofotoromicose – Lesão infiltrada com edema de características inflamatórias nos seios da face, nariz e lábios.



Figura 73 – Rinosporidiose – Lesão infiltrada no septo nasal (lado esquerdo).



Figura 74 – Sarcoidose – Lesões de pele com infiltração e comprometimento do nariz e dos lábios.



Figura 75 – Rosácea – Lesão infiltrativa e hiperemia com edema no nariz

Co-Infecção *Leishmania*/HIV

A LTA pode modificar a progressão da doença pelo HIV, e a imunodepressão causada por este vírus facilita a progressão da doença.

A avaliação do conjunto de manifestações clínicas da LTA em pacientes portadores de HIV indica que não existe uma definição de um perfil clínico que possa ser indiscutivelmente associado à co-infecção.

Chamam a atenção os relatos de disseminação da doença cutânea, com envolvimento de órgãos raramente acometidos em indivíduos imunocompetentes, em um processo conhecido como visceralização da leishmaniose tegumentar.

O diagnóstico da co-infecção com HIV tem implicações na abordagem da leishmaniose em relação ao diagnóstico, à indicação terapêutica e ao monitoramento de efeitos adversos, resposta terapêutica e ocorrência de recidivas. Portanto, recomenda-se oferecer a sorologia para HIV para todos os pacientes com LTA independentemente da idade conforme as recomendações do Ministério da Saúde. Ressalta-se a importância de obter o resultado da sorologia para HIV o mais rapidamente possível para poder orientar a conduta clínica específica. As crianças cujas mães apresentaram testes negativos para HIV durante a gravidez poderão ser consideradas como potenciais exceções, desde que se exclua o risco de aquisição de HIV após o nascimento. Em crianças menores de 18 meses deverá seguir o algoritmo de diagnóstico específico para essa faixa etária.

Quadro 2 – Condições que sugerem comportamento oportunista da leishmaniose tegumentar em pessoas vivendo com HIV ou aids

<ul style="list-style-type: none"> Qualquer forma cutânea, sem exposição recente (durante o último ano) a uma área de transmissão de leishmaniose
<ul style="list-style-type: none"> Forma disseminada com ou sem acometimento mucoso concomitante
<ul style="list-style-type: none"> Forma mucosa com acometimento fora da cavidade nasal
<ul style="list-style-type: none"> Forma cutânea ou mucosa com achado de parasitos em vísceras
<ul style="list-style-type: none"> Forma difusa
<ul style="list-style-type: none"> Qualquer forma clínica associada à reação de Montenegro negativa
<ul style="list-style-type: none"> Achado de amastigotas no exame direto de material obtido de lesões mucosas
<ul style="list-style-type: none"> Isolamento em material de pele ou mucosas de espécie de leishmânias viscerotrópicas: <i>Leishmania (Leishmania) chagasi</i> ou não descritas como causadoras de lesões tegumentares
<ul style="list-style-type: none"> Falha terapêutica após o uso de antimonial pentavalente
<ul style="list-style-type: none"> Recidiva tardia (mais de seis meses após a cura clínica) e
<ul style="list-style-type: none"> Lesões cutâneas que aparecem após o diagnóstico de lesão mucosa em atividade
<ul style="list-style-type: none"> Ausência de cura clínica após duas tentativas de tratamento com antimoniato de meglumina (10 a 20 mg Sb⁺⁵/Kg/dia por 20 a 30 dias) com período de observação de três meses após cada série de tratamento

Quadro 3 – Condições que indicam a necessidade de investigar leishmaniose tegumentar em pessoas vivendo com HIV ou aids

<ul style="list-style-type: none"> Qualquer tipo de lesão cutânea ou mucosa com mais de duas semanas de evolução em pacientes expostos à área de transmissão de LTA em qualquer época da vida.¹

4.2 No cão

Nos cães, a úlcera cutânea sugestiva costuma ser única, eventualmente múltipla, localizada nas orelhas, focinho (Figura 76) ou bolsa escrotal (Figura 77). No entanto, deve-se estar atento a outras doenças que causem úlceras, tais como neoplasias, piodermites e mico-

¹ Deve ser considerado como área de transmissão, para fins de avaliação da exposição de risco, qualquer município do país que tenha notificado pelo menos um caso autóctone de leishmaniose tegumentar americana durante o período em que o paciente esteve exposto.

ses. Estas devem ser incluídas no diagnóstico diferencial. Entre as micoses, especialmente a esporotricose deve ser considerada, por se tratar de uma zoonose e apresentar-se com lesões muito semelhantes as da LTA, ocorrendo atualmente de forma epidêmica em cidades, como, por exemplo, no Rio de Janeiro (Figura 78).



Figura 76 – LTA – Cão com lesão de focinho.



Figura 77 – LTA – Cão com lesão de bolsa escrotal.



Figura 78A e 78B – Cães com lesão de focinho causada por esporotricose.

Diagnóstico
laboratorial

5.1 No ser humano

Na ocorrência de lesões típicas de leishmaniose, o diagnóstico clínico e epidemiológico pode ser realizado, especialmente se o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve presente em lugares onde há casos de leishmaniose. O diagnóstico clínico-epidemiológico pode ser complementado pela IDRМ positiva e eventualmente pela resposta terapêutica. Entretanto, a confirmação desse diagnóstico por métodos parasitológicos é fundamental tendo em vista o número de doenças que fazem diagnóstico diferencial com a LTA.

A utilização de métodos de diagnóstico laboratorial visa não somente à confirmação dos achados clínicos, mas pode fornecer importantes informações epidemiológicas, pela identificação da espécie circulante, orientando quanto às medidas a serem adotadas para o controle do agravo.

O diagnóstico de certeza de um processo infeccioso é feito pelo encontro do parasito, ou de seus produtos, nos tecidos ou fluidos biológicos dos hospedeiros. Portanto, recomenda-se a confirmação do diagnóstico por método parasitológico antes do início do tratamento, especialmente naqueles casos com evolução clínica fora do habitual e/ou má resposta a tratamento anterior. Nesses casos, também está indicado investigar co-infecção pelo HIV.

A sensibilidade de cada método de diagnóstico pode variar de acordo com a experiência de cada serviço, a qualidade do equipamento e dos insumos utilizados, o tempo de evolução das lesões, as formas clínicas e as diferentes espécies de *Leishmania* envolvidas.

O diagnóstico laboratorial da leishmaniose se constitui fundamentalmente de três grupos de exames:

5.1.1 Exames parasitológicos

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

a) Demonstração direta do parasito

É o procedimento de primeira escolha por ser mais rápido, de menor custo e de fácil execução. A probabilidade de encontro do parasito é inversamente proporcional ao tempo de evolução da lesão cutânea, sendo rara após um ano. A infecção secundária contribui para diminuir a sensibilidade do método, dessa forma, deve ser tratada previamente.

Para a pesquisa direta são utilizados os seguintes procedimentos: escarificação, biópsia com impressão por aposição e punção aspirativa cujas metodologias estão descritas no Anexo I. A sensibilidade desta técnica poderá ser aumentada pela repetição do exame.

b) Isolamento em cultivo *in vitro* (meios de cultivo)

É um método de confirmação do agente etiológico que permite a posterior identificação da espécie de *Leishmania* envolvida. Os fragmentos cutâneos obtidos por biópsia da borda da úlcera são inoculados em meios de cultivo NNN – Neal, Novy e Nicolle (agar sangue modificado) e LIT (Liver Infusion Triptose), entre 24°C e 26°C, nos quais o parasito cresce relativamente bem. Após o quinto dia já podem ser encontradas formas promastigotas do parasito, entretanto a cultura deve ser mantida até um mês sob observação antes da liberação do resultado negativo.

Opcionalmente, pode-se utilizar material obtido diretamente das úlceras por punção com o vacutainer (tubo selado a vácuo) contendo meio de cultura.

c) Isolamento *in vivo* (inoculações animais)

O material obtido por biópsia ou raspado de lesão é triturado em solução salina estéril e inoculado via intradérmica, no focinho e/ou patas de hamster (*Mesocricetus auratus*); as lesões no hamster em geral desenvolvem-se tardiamente, a partir de um mês. Esses animais devem ser acompanhados por três a seis meses.

Pela complexidade e alto custo, esse método é pouco utilizado, apesar de apresentar elevada sensibilidade entre os demais métodos parasitológicos.

5.1.2 Exames imunológicos

a) Teste intradérmico (Intradermoreação de Montenegro ou da leishmanina)

Fundamenta-se na visualização da resposta de hipersensibilidade celular retardada. A Intradermoreação de Montenegro geralmente persiste positiva após o tratamento, ou cicatrização da lesão cutânea tratada ou curada espontaneamente, podendo negatizar nos indivíduos fraco-reatores e nos precocemente tratados. Em áreas endêmicas, a IDRMM positiva pode ser interpretada como leishmaniose anterior ou mesmo aplicação anterior de antígeno de IDRMM, exposição ao parasito sem doença (infecção), alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras). Nas populações de área endêmica, na ausência de lesão ativa ou cicatriz, a positividade varia entre 20 e 30%.

A IDRMM pode ser negativa nas primeiras quatro a seis semanas após o surgimento da lesão cutânea e testes repetidos com poucas semanas de intervalo, com finalidade de diagnóstico ou inquéritos epidemiológicos, podem induzir um “efeito reforço”. Assim, em ambas as situações, os resultados devem ser interpretados com cuidado. Após a cura clínica, a IDRMM pode permanecer positiva durante vários anos sendo, portanto, de limitado valor para o diagnóstico de reativação. Pacientes com LM costumam apresentar IDRMM exacerbada, com vários centímetros de endurecimento e presença de vesiculação no centro da reação, podendo ocorrer ulceração e necrose local. Na forma cutânea difusa a IDRMM costuma ser negativa.

b) Testes sorológicos

Esses testes detectam anticorpos anti-*Leishmania* circulantes no soro dos pacientes com títulos geralmente baixos. A técnica de ELISA (Ensaio Imuno Enzimático) ainda não está disponível comercialmente, devendo ter seu uso restrito à pesquisa. Nas lesões ulceradas por *L. (V.) braziliensis* a sensibilidade da IFI está em torno de 70% no primeiro ano da doença; enquanto que nas lesões por *L. (V.) guyanensis* a sensibilidade é menor. Alguns pacientes são persistentemente negativos.

As lesões múltiplas (cutâneas ou mucosas) estão associadas a títulos mais altos. Por outro lado, as lesões mucosas apresentam títulos mais altos e persistentes que as lesões cutâneas.

Relatos de reação falso negativa, em pacientes com LTA e reações positivas encontradas em pacientes com outras doenças, como leishmaniose visceral, doença de Chagas, pênfigo foliáceo sul-americano, paracoccidiodomicose, esporotricose, entre outras; e em indivíduos aparentemente saudáveis, provenientes ou não de áreas endêmicas, nos fazem questionar o potencial valor da técnica em reconhecer casos de LTA em que não houve demonstração do parasito e admitir que, em um caso individual, a IFI poderia ter limitado valor diagnóstico. Assim, **a imunofluorescência não deve ser utilizada como critério isolado para diagnóstico de LTA**, podendo ser associada à IDRM ou técnicas parasitológicas, no diagnóstico diferencial com outras doenças, especialmente nos casos sem demonstração de qualquer agente etiológico.

Devido à freqüente correlação positiva entre a cura clínica das lesões e o declínio dos títulos de anticorpos detectáveis, foi sugerido que a negatificação da IFI deveria ser incluída nos critérios de cura dos pacientes. Por outro lado, a manutenção da IFI positiva nos soros de pacientes com LTA, após o tratamento ou mesmo após a cura espontânea, poderia significar que tais indivíduos estariam sujeitos ao desenvolvimento de lesões mucosas ou à reativação das lesões cutâneas. Entretanto, uma vez que títulos significantes de anticorpos podem ser detectados em antigos pacientes sem recidivas e mesmo em indivíduos saudáveis residentes em áreas endêmicas, o valor clínico da persistência de anticorpos para prever a recorrência de LTA em pacientes residentes em áreas endêmicas foi questionado. Portanto, a sorologia não é indicada como critério isolado de cura ou de previsão de recorrência. Nesses casos, a presença ou ausência de lesões tegumentares em atividade é o critério decisivo.

5.1.3 Exames moleculares: reação em cadeia de polimerase (PCR)

A PCR é um método que vem sendo amplamente utilizado para fins de pesquisa. Na rotina de diagnóstico, é pouco utilizado, porém acrescenta em sensibilidade quando utilizado com os métodos parasitológicos tradicionais. Atualmente estão disponíveis diferentes técnicas:

- a) PCR por hibridização (minicírculos): tem sensibilidade de 80 a 94% (a fresco ou congelado a 20°C) e 69 a 75% em parafina, podendo apresentar 25% de contaminação em ambos os casos. É uma técnica cara e sofisticada porque requer duas salas (uma para extração de DNA e outra para hibridização) e utiliza material radioativo.
- b) PCR-RLP: representa uma nova técnica de PCR (usa a região conservada dos minicírculos do kDNA). Concorda com a hibridização (91,5%). É confiável, rápida e fácil. Usa amostras biológicas de hospedeiros, reservatórios e vetores infectados. Atualmente é capaz de identificar as espécies *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis*.
- c) PCR (G6PhD): com base no método de isoenzimas (Glucose-6-Phosphato-Desidrogenase), tem as vantagens de ser confiável, possível de ser realizada em amostras transportadas em temperatura ambiente e de fácil visualização do resultado positivo ou negativo. É capaz de distinguir o gênero *Leishmania* de *Trypanosoma* e *Sauroleishmania*, os subgêneros *Leishmania* e *Viannia* e as espécies do subgênero *Viannia*.
- d) PCR Real Time: detecta a transcrição reversa-RNA, que indica infecção ativa, por meio de qualquer uma das técnicas conhecidas de PCR. Apresenta as vantagens de utilizar dados computadorizados, não necessitar de técnico especializado em parasitologia, identificar e quantificar a espécie do parasito, medir as variações sazonais do parasito no hospedeiro silvestre, e, talvez, para determinar a eficácia das drogas na leishmaniose humana e experimental. Tem como desvantagem o alto custo por necessitar de termociclador especial e realizar um volume pequeno de reações.

5.2 No cão

O diagnóstico laboratorial da doença canina é semelhante ao realizado na doença humana podendo ser baseado no diagnóstico parasitológico (exames de observação de lâmina, histopatológico ou cultura) ou sorológico (reação de imunofluorescência indireta – RIFI e ensaio imunoenzimático – ELISA). No entanto, só deverão ser realizados em situações especiais, conforme descrito no item 9.3 .

Tratamento

6.1 Antimoniato de meglumina

As drogas de primeira escolha no tratamento das leishmanioses são os antimoniais pentavalentes (Sb^{+5}). Com o objetivo de padronizar o esquema terapêutico, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a dose deste antimonial seja calculada em mg Sb^{+5} /kg/dia, havendo dois tipos de antimoniais pentavalentes que podem ser utilizados, o antimoniato de N-metilglucamina e o estibogluconato de sódio, sendo este último não comercializado no Brasil.

O antimoniato de N-metilglucamina apresenta-se comercialmente em frascos de 5mL que contém 1,5g do antimoniato bruto, correspondendo a 405mg de Sb^{+5} . Portanto, uma ampola com 5mL corresponde a 405mg de Sb^{+5} e cada mL contém 81mg de Sb^{+5} . É indicado para o tratamento de todas as formas clínicas da LTA, embora as formas mucosas exijam maior cuidado, podendo apresentar respostas mais lentas e maior possibilidade de recidivas.

As lesões ulceradas podem sofrer contaminação secundária, razão pela qual devem ser prescritos cuidados locais como limpeza com água e sabão e, se possível, compressa com $KMNO_4$ (permanganato de potássio). Para evitar queimadura química, deve ser utilizada a diluição de 1/5.000, obtendo-se uma solução de coloração rosa clara.

6.1.1 Mecanismo de ação

Os antimoniais pentavalentes são drogas consideradas leishmanicidas, pois interferem na bioenergética das formas amastigotas de *Leishmania*. Tanto a glicólise, quanto a oxidação dos ácidos graxos, processos localizados em organelas peculiares, são inibidos, sendo que esta inibição é acompanhada de redução na produção de ATP e GTP. A exposição das formas amastigotas por quatro horas, nas doses de 150 a 500mg de Sb^{+5} /mL, resultaram em um decréscimo de certos substratos, dose dependente de CO_2 . Se expostos a 500mg de Sb^{+5} /mL, observou-se a queda no nível de produção de CO_2 a partir da glicólise, facilitando a destruição do parasito.

Os compostos de antimônio pentavalente, como o estibogluconato de sódio, exercem pouco efeito sobre as formas promastigotas que crescem em culturas de tecidos. Este acentuado contraste entre as atividades *in vitro* e *in vivo* do composto, sugere que, para exercer a atividade leishmanicida, é necessária a redução de Sb^{+5} para Sb^{+3} . Outros mecanismos também podem estar envolvidos.

Os antimoniais encapsulados em lipossomos foram utilizados, com efeito, no tratamento de infecções por *Leishmania donovani* em hamsters e em humanos. Nesta apresentação, a droga é seletivamente incorporada através de endocitose e alcança os fagolisossomos dos macrófagos, onde se encontram os parasitos. Ainda, em relação ao mecanismo de ação, questiona-se a possibilidade de estimularem mecanismos imunológicos do indivíduo parasitado.

6.1.2 Farmacocinética e farmacodinâmica

Os Sb^{+5} não se ligam aos eritrócitos, portanto atingem no plasma concentrações mais expressivas do que os compostos trivalentes e conseqüentemente são excretados mais rapidamente pelos rins. Por via parenteral, alcançam picos sanguíneos dentro de uma hora, com concentrações plasmáticas elevadas.

A via intramuscular resulta em níveis levemente menores e pouco mais tardios que a via endovenosa. Seis horas após a injeção intramuscular de $10mg/Sb^{+5}/kg$, os níveis sanguíneos estão baixos, menores que 1% do valor do pico e mais de 80% da droga já foi excretada na urina. Após injeção endovenosa, o nível comparável é superior a 95%, indicando que a droga não é metabolizada de modo apreciável, mais de 12% da dose do antimônio fica retido, tendo uma meia vida de $32,8h \pm 3,8h$. Com injeções repetidas do antimônio pentavalente, vão aumentando os níveis de retenção do mesmo, fato observado após os cinco primeiros dias do seu uso. Parte desse antimônio será reduzida a antimônio trivalente. Grande parte do que foi retido fica concentrado no fígado e baço. Entretanto, não se tem conhecimento da quantidade de antimônio que fica concentrado na pele e mucosa.

A retenção do antimônio nos tecidos é responsável pelos efeitos tóxicos. Os compostos trivalentes ligam-se mais aos tecidos, em geral células vermelhas, e sua toxicidade é bem maior quando comparada aos antimoniais pentavalentes, uma vez que o mesmo é rapidamente eliminado na urina. Por este motivo, vem sendo usado em altas doses, desde o início da sua utilização no tratamento das leishmanioses.

O antimoniato de N-metilglucamina, como todos os antimoniais pentavalentes, é pouco absorvido pelo trato digestivo. Por via parenteral, sua ação é considerada boa, atingindo no plasma níveis bem mais elevados que os registrados com os antimoniais trivalentes. São encontradas no fígado e no baço grandes concentrações de Sb^{+5} , sendo a eliminação feita pela urina.

Do ponto de vista funcional dos rins, o Sb^{+5} tem sido bem tolerado. No entanto, foram descritos casos de disfunção tubular renal caracterizada por defeito na capacidade de concentração do rim durante o seu uso.

6.1.3 Uso terapêutico, vias de administração e posologia

a) Lesões Cutâneas

Nas formas cutânea localizada e disseminada, a dose recomendada varia entre 10 e 20mg $Sb^{+5}/kg/dia$, sugerindo-se 15mg $Sb^{+5}/kg/dia$ tanto para adultos quanto para crianças durante 20 dias seguidos. Nunca deve ser utilizada dose superior a três ampolas/dia ou 15mL/dia para o adulto. Se não houver cicatrização completa em até três meses (12 semanas) após o término do tratamento, o paciente deverá ser reavaliado, sendo necessário observar os critérios de cura no item 6.6. Caso haja necessidade, o esquema terapêutico deverá ser repetido, prou-

gando-se, desta vez, a duração da série para 30 dias. Em caso de não resposta, utilizar uma das drogas de segunda escolha.

Na forma difusa a dose é de 20mg Sb⁺⁵/kg/dia, durante 20 dias seguidos. Inicialmente, pode haver uma resposta ao antimonial, porém são freqüentes as recidivas, sendo necessário encaminhar o paciente para serviços especializados.

b) Lesões Mucosas

Em todas as formas de acometimento mucoso a dose recomendada é de 20mg Sb⁺⁵/kg/dia, durante 30 dias seguidos, de preferência em ambiente hospitalar. Se não houver cicatrização completa em até três meses (12 semanas) após o término do tratamento, o esquema deverá ser repetido apenas uma vez. Em caso de não resposta, utilizar uma das drogas de segunda escolha.

ESQUEMA TERAPÊUTICO PRECONIZADO PARA AS DIVERSAS FORMAS CLÍNICAS DE LTA, SEGUNDO OMS E MINISTÉRIO DA SAÚDE

Forma Clínica	Dose	Tempo de duração mínimo
Leishmaniose Cutânea	10 - 20mg/Sb ⁺⁵ /kg/dia (Recomenda-se 15mg/Sb ⁺⁵ /kg/dia)	20 dias
Leishmaniose Difusa	20mg/Sb ⁺⁵ /kg/dia	20 dias
Leishmaniose Mucosa	20mg/Sb ⁺⁵ /kg/dia	30 dias

6.1.3.1 Cálculo de doses

Quadro 4 – Doses de Antimoniato de N-metilglucamina utilizadas no tratamento de lesões cutâneas e mucosas

ANTIMONIATO DE N-METILGLUCAMINA
Apresentação = Frascos com 5mL, contendo 81mg/Sb ⁺⁵ por mL Exemplos para cálculo das doses
Adultos com 60 kg: 10mg Sb ⁺⁵ /kg/dia 10 x 60 = 600mg Sb ⁺⁵ /dia ÷ 81 = 7,4mL ou aproximadamente uma ampola e meia
15mg Sb ⁺⁵ /kg/dia 15 x 60 = 900mg Sb ⁺⁵ /dia ÷ 81 = 11,1mL ou aproximadamente duas ampolas

<p>20mg Sb⁺⁵/kg/dia $20 \times 60 = 1200\text{mg Sb}^{+5}/\text{dia} \div 81 = 14,8$ ou aproximadamente três ampolas</p>
<p>Crianças com 10kg: 15mg Sb⁺⁵/kg/dia $15 \times 10 = 150\text{mg Sb}^{+5}/\text{dia} \div 81 = 1,8\text{mL}$ ou aproximadamente um terço de ampola</p>
<p>Dose máxima diária: Adultos: 3 ampolas ou 1.215mg/ Sb⁺⁵ Crianças até 12 anos: metade da dose máxima de adultos (uma ampola e meia)</p>

6.1.3.2 Modo de aplicação

As injeções devem ser feitas por via parenteral, intramuscular ou endovenosa, com repouso após a aplicação. A via intramuscular pode apresentar o inconveniente da dor local. Sugere-se, então, alternância dos locais, preferindo-se a região glútea. Em casos de pacientes desnutridos, com pouca massa muscular e naqueles com trombocitopenia, deve-se dar preferência à via endovenosa (EV).

A via endovenosa é melhor, pois permite a aplicação de grandes volumes sem o inconveniente da dor local. A aplicação deve ser lenta (duração mínima de 5 minutos), com agulha fina (calibre 25x7 ou 25x8) e sem necessidade de diluição. Para possibilitar o repouso após a administração, geralmente é aconselhável a aplicação do medicamento no final do dia. Vale ressaltar que não existe diferença entre as vias EV e IM, no que diz respeito à eficácia e segurança da droga.

OBS.: O antimoniato de N-metilglucamina é indicado no tratamento de mulheres com leishmaniose tegumentar (forma cutânea e/ou mucosa) que estejam em período de amamentação, pois a concentração de Sb⁺⁵ no leite materno é pequena (3,5µg Sb/mL), fato que não implicaria na absorção pelo recém-nascido.

6.1.3.3 Contra-Indicações

Não deve ser administrada em gestantes. Estas drogas atravessam a barreira placentária e podem impregnar o tecido nervoso do feto, levando a síndromes severas de retardamento mental. O tratamento destes casos consiste em cuidados locais, observação clínica, e a utilização de anfotericina B. Há restrições do uso dos antimoniais em pacientes com idade acima dos 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas.

6.1.3.4 Efeitos adversos

Podem ocorrer um ou mais efeitos adversos, na seguinte ordem de frequência: artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor ab-

dominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda (IRA). Essas queixas são geralmente discretas ou moderadas e raramente exigem a suspensão do tratamento. Porém, na dose de 20mg Sb⁺⁵/kg/dia, o antimonial pode atingir seu limiar de toxicidade, levando a alterações cardíacas, pancreáticas ou renais que obriguem a suspensão do tratamento.

O principal efeito adverso do Sb⁺⁵ é decorrente de sua ação sobre o aparelho cardiovascular. Este efeito é dose e tempo-dependente, traduzindo-se por distúrbio de repolarização (inversão e achatamento da onda T e aumento do espaço QT). Deve-se realizar eletrocardiograma semanal e uma cuidadosa ausculta cardíaca diária, até o término da medicação, sempre antes de cada infusão, com o objetivo de detectar arritmias. Caso isso ocorra, o paciente deve ser avaliado criteriosamente e, se necessário, o medicamento deverá ser suspenso e indicada uma droga de segunda escolha.

Em algumas ocasiões, no início do tratamento, há uma exacerbação do quadro clínico com o aumento do infiltrado, do eritema, das secreções nasal e faríngea. Presume-se que isso decorra de uma resposta aos antígenos liberados com a morte do parasito (reação do tipo Jarish-Herxheimer). Este quadro pode ocorrer com qualquer tratamento específico.

Em caso de lesões de laringe e faringe, podem ocorrer edema e insuficiência respiratória aguda. Por isso, é aconselhável que a medicação seja administrada por equipe especializada, com paciente hospitalizado, existindo a possibilidade de realizar traqueostomia de urgência. Os corticóides por via sistêmica devem ser utilizados profilaticamente, por exemplo hidrocortisona na dose de 100mg, EV de 6/6 horas iniciando-se antes da primeira dose do antimoniato de meglumina e mantendo-se durante 48 a 72 horas.

6.1.3.5 Recomendações

É recomendável o repouso físico relativo durante o tratamento, bem como abstinência de bebidas alcoólicas durante o período de tratamento, devido às alterações hepáticas.

Em pacientes com idade acima dos 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas, deverá ser feita rigorosa avaliação clínica antes e durante o tratamento, com acompanhamento eletrocardiográfico duas vezes por semana, hemograma e exame bioquímico do sangue para avaliação das funções renal (uréia e creatinina), pancreática (amilase e lipase) e hepática (transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina). Tais exames deverão ser monitorizados semanalmente, para orientar a redução da dose ou suspensão da droga bem como a indicação de terapêutica alternativa.

Todas as reações adversas graves ou potencialmente graves DEVEM SER NOTIFICADAS conforme descrição abaixo, às autoridades sanitárias:

- arritmias cardíacas e/ou outras manifestações de cardiotoxicidade;

- insuficiência renal aguda ou elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina e/ou outras manifestações de nefrotoxicidade;
- icterícia e/ou elevação de enzimas hepáticas e/ou outras manifestações de hepatotoxicidade;
- pancreatite aguda e/ou hiperamilasemia;
- outras não citadas acima e que não tenham sido descritas anteriormente.

Não há nenhum impedimento de que se notifiquem casos que não se encaixem na classificação acima, apenas não é imperativo que tais notificações sejam feitas. As notificação devem ser feitas no site: www.anvisa.gov.br, no *link* da farmacovigilância.

NA DÚVIDA, NOTIFIQUE!

6.1.3.6 Tratamento para crianças

Emprega-se o mesmo esquema terapêutico utilizado para o tratamento de adultos.

6.2 Drogas de segunda escolha

Não havendo resposta satisfatória com o tratamento pelo antimonial pentavalente, as drogas de segunda escolha são a anfotericina B e as pentamidinas (sulfato de pentamidina e mesilato de pentamidina).

6.2.1 Anfotericina B

O desoxicolato de Anfotericina B é um antibiótico poliênico com excelente atividade *in vitro* na destruição de *Leishmania* intra e extracelular. Em hamsters e macacos infectados com *L. donovani*, a anfotericina B foi 400 vezes mais potente que o antimonial pentavalente. É considerada como droga de primeira escolha no tratamento de gestantes e de segunda escolha quando não se obtém resposta ao tratamento com o antimonial pentavalente ou na impossibilidade de seu uso.

6.2.1.1 Apresentação comercial

É formulada em suspensão coloidal e comercializada em frasco-ampolas com 50mg.

6.2.1.2 Mecanismo de ação

É uma droga leishmanicida, atuando nas formas promastigotas *in vitro* e amastigotas *in vivo* de *Leishmania*. Apresenta toxicidade seletiva por sua interferência nos ésteres (episterol precursor do ergosterol) da membrana citoplasmática de *Leishmania*.

6.2.1.3 Dose

Em virtude de poucos trabalhos na literatura sobre o uso de anfotericina B na leishmaniose tegumentar, recomenda-se o seguinte esquema de tratamento:

Quadro 5

Desoxicolato de Anfotericina B	
Apresentação	Frasco com 50mg de desoxicolato sódico liofilizado de anfotericina B
Dose e via de aplicação	Início – 1mg/kg/dia diariamente ou em dias alternados sem, contudo, ultrapassar a dose de 50mg em cada aplicação. Deve ser administrada até atingir as seguintes doses totais. Forma cutânea: 1 a 1,5g Forma mucosa: 2,5 a 3g
Diluição	Reconstituir o pó em 10mL de água destilada para injeção. Agitar o frasco imediatamente até que a solução se torne límpida. Esta diluição inicial tem 5mg de anfotericina B por mL e pode ser conservada a temperatura de 2° a 8°C e protegida da exposição luminosa por no máximo uma semana, com perda mínima de potência e limpidez. Para preparar a solução para infusão, é necessária uma nova diluição. Diluir cada 1mg (0,2mL) de anfotericina B da solução anterior em 10mL de soro glicosado a 5%. A concentração final será de 0,1mg por mL de anfotericina B.
Tempo de infusão	De duas a seis horas
Efeitos adversos	Febre, cefaléia, náuseas, vômitos, anorexia, tremores, calafrios, flebite, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia, comprometimento da função renal e distúrbios do comportamento.
Recomendações	<ul style="list-style-type: none"> · Monitorar função renal, potássio e magnésio séricos; · Repor o potássio quando indicado; · Seguir as orientações quanto à diluição e ao tempo de infusão; · Em caso de reações febris com calafrios durante a infusão do medicamento, administrar antitérmico uma hora antes da próxima infusão; · Na disfunção renal, com níveis de creatinina acima de duas vezes o maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por dois a cinco dias e reiniciado em dias alternados quando os níveis de creatinina reduzirem; · Antes da reconstituição, o pó liofilizado da anfotericina B deve ser mantido sob refrigeração (temperatura 2° a 8°C) e protegido contra a exposição à luz.

OBS.: Se necessário, esta dose total poderá ser elevada, desde que o paciente esteja sob vigilância clínica rigorosa, acompanhada de ECG e provas laboratoriais (uréia, creatinina e potássio) que permitam avaliar a função renal e cardíaca.

6.2.1.4 Contra-Indicação

É contra-indicada a administração da anfotericina B em cardiopatas, hepatopatas e, especialmente, nefropatas.

6.2.1.5 Efeitos adversos

Os mais frequentes são: febre, náuseas, vômitos, hipopotassemia e flebite no local da infusão, que podem ser atenuados ou evitados usando-se respectivamente antitérmicos, antieméticos, reposição de potássio e hidrocortisona 50 a 100mg acrescentados ao soro. A presença dos sintomas descritos não contra-indica a administração do medicamento. Outros efeitos adversos importantes são: anorexia, insuficiência renal, anemia, leucopenia e alterações cardíacas.

6.2.1.6 Recomendações

Deve-se fazer monitoramento semanal eletrocardiográfico e laboratorial das enzimas hepáticas (transaminases e fosfatase alcalina), função renal (uréia e creatinina) e potássio sérico.

6.2.2 Anfotericina B lipossomal

Trata-se de uma nova formulação em que a anfotericina B é incorporada dentro de lipossomas feitos com fosfatidilcolina, colesterol e disterolfosfatidilglicerol. Nessa formulação, a droga atinge níveis plasmáticos mais elevados que o desoxicolato de anfotericina B. Entretanto, a meia-vida é mais curta, pois a droga é rapidamente seqüestrada pelos macrófagos no fígado e baço, onde atinge elevadas concentrações.

No Brasil, esta droga está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso no tratamento da leishmaniose visceral. Entretanto, não existe registro para uso na leishmaniose tegumentar, sendo então considerada uma droga *off label* para esta indicação. Muito embora tal indicação faça sentido, ela não é documentada por ensaios clínicos controlados que possam respaldar sua aprovação. No entanto, o uso *off label* de qualquer medicamento pode ser realizado por conta e risco do médico que o prescreve (<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm>). Existe um acúmulo de experiências relatadas na literatura que permite indicar o uso da anfotericina B lipossomal para leishmaniose tegumentar nos casos em que todas as demais opções terapêuticas tenham sido utilizadas sem sucesso ou contra-indicadas. No quadro a seguir, sugere-se um esquema terapêutico para essas situações.

Quadro 6

Anfotericina B Lipossomal	
Apresentação	Frasco – ampola com 50mg de anfotericina B lipossomal liofilizada
Dose e via de aplicação	1 a 4 mg/kg/dia diariamente por infusão venosa, em dose única, sem limite de dose diária até atingir as seguintes doses totais: Forma cutânea: 1 a 1,5g Forma mucosa: 2,5 a 3g
Diluição	Reconstituir o pó em 12mL de água destilada para injeção, agitando rigorosamente o frasco por 15 segundos a fim de dispersar completamente a anfotericina B lipossomal. Obtém-se uma solução contendo 4mg/mL de anfotericina B lipossomal. Esta solução pode ser guardada por até 24 horas à temperatura de 2° a 8°C. Rediluir a dose calculada na proporção de 1 mL (4mg) de anfotericina B lipossomal para 19 mL de solução glicosada a 5%. A concentração final será de 2 a 0,2 mg de anfotericina B lipossomal por mL. A infusão deverá ser iniciada em no máximo seis horas após a diluição em solução glicosada a 5%.
Tempo de infusão	30 a 60 minutos
Efeitos Adversos	Febre, cefaléia, náuseas, vômitos, tremores, calafrios, flebite no local da infusão, dor lombar.
Recomendações	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar função renal, potássio e magnésio sérico; • Repor o potássio quando indicado; • Seguir as orientações quanto à diluição e ao tempo de infusão; • Em caso de reações ou efeitos adversos durante a infusão do medicamento, administrar antitérmico uma hora antes; • Na disfunção renal, com níveis de creatinina acima de duas vezes o maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por dois a cinco dias e reiniciando em dias alternados quando os níveis de creatinina reduzirem; • Antes de reconstituição, o pó liofilizado da anfotericina B lipossomal deve ser mantido sob refrigeração (temperatura 2° a 8°C) e protegido contra a exposição à luz.

6.2.3 Pentamidinas

As pentamidinas são diamidinas aromáticas que vêm sendo utilizadas como drogas de segunda escolha no tratamento da leishmaniose tegumentar em áreas endêmicas dos continentes americano, asiático e africano. São comercializadas para uso em humanos nas seguintes formulações: Isotionato (Di-B-Hidroxietano Sulfonato) e Mesilato (Di-B-Hidroxi metil-Sulfonato).

6.2.3.1 Dose e modo de aplicação

Poucos estudos foram realizados nas Américas utilizando a pentamidina como terapêutica da LTA. Classicamente a dose recomendada é de 4mg/kg/dia, por via intramuscular profunda, de dois em dois dias, recomendando-se não ultrapassar a dose total de 2g.

Devido ao medicamento ter ação no metabolismo da glicose, pode haver hipoglicemia seguida de hiperglicemia quando do seu uso. O paciente deve ser orientado a alimentar-se anteriormente e permanecer em repouso 15 minutos antes e após as injeções. O mecanismo da resposta bifásica ainda não está esclarecido, podendo ocorrer indução de citólise das células beta do pâncreas e, conseqüentemente, *diabetes* insulino-dependente.

6.2.3.2 Apresentação comercial

Apresenta-se sob a forma de dois sais (isotionato e mesilato de pentamidina). No Brasil é comercializado apenas o isotionato de pentamidina que se apresenta em frasco ampola contendo 300mg/sal. O mesmo deve ser diluído em 3mL de água destilada para uso clínico em aplicações intramusculares profundas.

6.2.3.3 Efeitos adversos

As reações adversas mais freqüentes são: dor, induração e abscessos estéreis no local da aplicação, além de náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaléia, hipotensão, lipotímias, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia. O *diabetes mellitus* pode se manifestar a partir da administração da dose total de 1g. O efeito diabetogênico parece ser cumulativo e dose dependente.

6.2.3.4 Recomendações

Recomenda-se o acompanhamento clínico e a reavaliação de exame bioquímico do sangue para a avaliação das funções renal (uréia e creatinina) e hepática (transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina), periodicamente, no curso do tratamento, bem como dosagem da glicemia e acompanhamento eletrocardiográfico antes, durante e no final do tratamento. A glicemia deve ser acompanhada mensalmente durante um período de seis meses quando a dose total ultrapassar 1g.

6.2.3.5 Contra-Indicações

É contra-indicada em caso de gestação, *diabetes mellitus*, insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças cardíacas e em crianças com peso inferior a 8kg.

6.3 Esquemas alternativos

Alguns esquemas terapêuticos têm sido utilizados como alternativas para casos refratários ou com contra-indicação aos esquemas tradicionais. Embora tais indicações façam sentido, não foram documentadas por ensaios clínicos controlados que possam respaldar sua aprovação.

Entre elas podemos citar: antimoniais pentavalentes em doses baixas ou elevadas, ou por via intralesional, associação do antimonial pentavalente+pentoxifilina, ou antimonial

pentavalente+alopurinol, antimonial pentavalente+sulfato de aminosidina, antimonial pentavalente+sulfato de paramomicina, antimonial pentavalente+imunoterápicos (IFN - γ ou GMC-SF ou Leishvacin[®] e alopurinol).

6.4 Tratamento da Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD)

Os casos de LCD, são considerados raros e de difícil tratamento, devendo os mesmos serem encaminhados para os centros de referência.

6.5 Co-Infecção

6.5.1 Esquemas terapêuticos para indivíduos portadores de co-infecção *Leishmania-HIV*

Quadro 7 – Tratamento e acompanhamento da forma cutânea localizada ou disseminada da LTA em portadores da co-infecção *Leishmania-HIV*

Droga	Dose	Via	Duração	Monitoramento durante o tratamento	Acompanhamento após tratamento
Escolha					
Antimoniato de N-metil glucamina	15 mg/kg/dia de SbV	EV ou IM	20 dias	Semanal	Mensal por 3 meses. Em casos de falta de resposta utilizar anfotericina B
Alternativas					
Anfotericina B	1 mg/kg/dia	EV	Doses aplicadas em período variável dependendo da tolerância	Diário	Mensal por 3 meses
Isotionato de pentamidina	4 mg/kg/dia do sal dias alternados	IM ou EV	3 a 10 aplicações 1	Semanal	Mensal por 3 meses

1 – Dose máxima diária de 50mg e dose total acumulada de pelo menos 1,5g.

2 – Três aplicações para pacientes infectados por *L. (V.) guyanensis* e dez aplicações para pacientes infectados por *L. (V.) braziliensis*.

Quadro 8 – Tratamento e acompanhamento da forma mucosa da LTA em portadores da co-infecção *Leishmania*-HIV

Droga	Dose	Via	Duração	Monitoramento durante tratamento	Acompanhamento após tratamento
Escolha					
Anfotericina B	1 mg/kg/dia (1)	E.V	Depende da tolerância do paciente	Diário	Mensal por seis meses
Alternativas					
Antimoniato de N-metil glucamina	20mg/kg/dia	E.V ou I.M	30 dias	Semanal	Mensal por seis meses. Nos casos de falta de resposta, utilizar a anfotericina B
Isotionato de pentamidina	4mg/kg/dia do sal em dias alternados	I.M ou E.V	10 aplicações (2)	Semanal	Mensal por seis meses

1 – Dose máxima diária de 50mg e dose total acumulada de 2,5 a 3,0g.

2 – Dez aplicações para pacientes infectados por *L.(V.) braziliensis*.

6.5.1.1 Seguimento pós-tratamento

Após o término da terapêutica, os pacientes devem ser submetidos ao acompanhamento clínico e laboratorial para avaliação da resposta e também para a detecção de possível recidiva após terapia inicial bem-sucedida.

6.5.2 Leishmaniose tegumentar e outros patógenos

Pode ocorrer associação de leishmaniose tegumentar com outras doenças, tais como: esquistossomose mansônica, hanseníase, tuberculose pulmonar ou extra pulmonar, paracoccidiodomicose, malária, cromoblastomicose, entre outras. Nesses casos, em doenças que o tratamento for com dose única, ou poucas doses, como: esquistossomose mansônica e malária – pode-se tratar inicialmente estas doenças com as drogas indicadas e posteriormente começar o tratamento para LTA com antimoniais pentavalentes em suas doses habituais ou então fazer anfotericina B em esquema padronizado neste manual.

As outras doenças devem ser tratadas com seus respectivos esquemas terapêuticos, associando-se a anfotericina B na sua dose habitual.

6.6 Critérios de cura da Leishmaniose Tegumentar Americana

O critério de cura é clínico sendo indicado o acompanhamento regular por 12 meses. Entretanto, para fins de encerramento do caso no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), não é necessário aguardar o término do acompanhamento.

6.6.1 Forma cutânea

O critério de cura é definido pela epitelização das lesões ulceradas, regressão total da infiltração e eritema, até três meses após a conclusão do esquema terapêutico (Figuras 79 a 87).

Entretanto, nos casos com evidência de cicatrização progressiva das lesões sem cumprir completamente com os critérios acima, sugere-se o prolongamento da observação até completar seis meses.



Figuras 79 e 80 – LTA- Lesões ulcerosas no braço direito e cicatrizes atróficas seis meses após o tratamento.



Figuras 81 e 82 – LTA- Lesão ulcerada na orelha direita e cicatriz três meses após o tratamento.



Figuras 83 e 84 – LTA – Lesão ulcerada no cotovelo e parte do antebraço esquerdo, com dez anos de evolução. Após tratamento, observar cicatrização.



Figura 85 – Esporotricose – Cicatriz atrófica pós-tratamento com itraconazol, assemelhando a cicatriz de LTA



Figura 86 – LTA – Cicatriz atrófica sete meses após tratamento com antimoniato de meglumina.

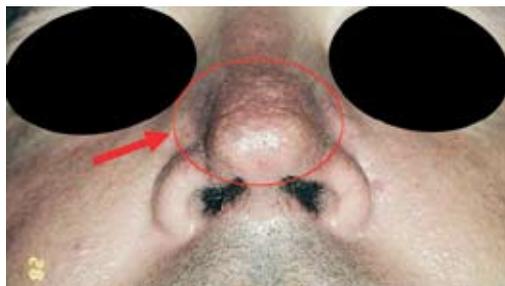


Figura 87 – LTA – Mesmo paciente da Figura 32, dois meses após o tratamento com antimoanito de meglumina. Observar cicatriz no nariz.

6.6.2 Forma mucosa

O critério de cura é definido pela regressão de todos os sinais e comprovado pelo exame otorrinolaringológico, até seis meses após a conclusão do esquema terapêutico. Na ausência do especialista, o clínico deve ser treinado para realizar pelo menos rinoscopia anterior e oroscopia. Nos locais onde não há clínico, o paciente deve ser encaminhado ao serviço de referência para avaliação de cura.

6.6.3 Acompanhamento regular

O paciente deve retornar mensalmente à consulta durante três meses consecutivos após o término do esquema terapêutico para ser avaliada a cura clínica. Uma vez curado, o mesmo deverá ser acompanhado de dois em dois meses até completar 12 meses após o tratamento.

6.6.4 Situações que podem ser observadas

a) Tratamento regular

Forma cutânea – é definido como aquele caso que utilizou 10 a 20mg Sb⁺⁵/kg/dia entre 20 a 30 dias, não ocorrendo intervalo superior a 72 horas entre as doses.

Forma mucosa – é definido como aquele caso que utilizou 20mg Sb⁺⁵/dia entre 30 a 40 dias, não ocorrendo intervalo superior a 72 horas entre as doses.

b) Tratamento irregular

Forma cutânea e mucosa – é definido como aquele caso que ultrapassou o tempo previsto para um tratamento regular ou que tenha ocorrido um intervalo superior a 72 horas entre as doses.

c) Falha terapêutica

É definido como aquele caso que recebeu dois esquemas terapêuticos regulares sem apresentar remissão clínica.

d) Recidiva

E definida como o reaparecimento de lesão leishmaniótica em qualquer parte do corpo no período de até um ano após a cura clínica, descartada a possibilidade de reinfeção considerando-se a história da doença atual e a realidade epidemiológica de transmissão do agravo bem como os possíveis deslocamentos do paciente.

e) Abandono

Caso de LTA em que não houve constatação da cura clínica e não compareceu até 30 dias após o terceiro agendamento para avaliação. O terceiro agendamento refere-se ao terceiro mês após o término do esquema terapêutico.

6.6.5 Conduta frente às situações que podem ser observadas

a) Tratamento regular

Paciente que comparece mensalmente à consulta, durante três meses após o término do esquema terapêutico, para ser avaliado. Poderá receber alta por cura clínica no transcorrer deste período ou ser iniciado o retratamento, caso a lesão tenha reativado.

b) Tratamento irregular

Caso o paciente tenha utilizado mais de 50% das doses preconizadas, observa-se as seguintes condutas:

- cura clínica (observar critérios no item 6.6);
- melhora clínica – após três meses de observação reavaliar para alta, ou reiniciar o esquema terapêutico completo;
- Sem melhora clínica – reiniciar, de imediato, o esquema terapêutico.

Caso o paciente tenha utilizado menos de 50% das doses prescritas, iniciar, de imediato, o esquema terapêutico completo, a não ser que se apresente clinicamente curado.

a) Abandono

Início do esquema terapêutico com antimonial pentavalente, a não ser que se apresente clinicamente curado.

6.6.6 Complicações por intercorrência

Na evolução da doença podem surgir intercorrências que exijam cuidados:

- a) Infecção secundária das úlceras:
- Lesão em mucosa nasal pode levar à rinite purulenta e a complicações como sinusite até broncopneumonia causada pela secreção aspirada da faringe. A complicação com broncopneumonia é a principal responsável por óbitos nos casos de forma mucosa.
 - Lesão extensa no centro da face pode levar à trombose de seio cavernoso.
- b) Lesões na boca e faringe podem causar sialorréia e dificuldade na deglutição, levando à desnutrição;
- c) Em lesões avançadas da laringe pode haver perda da voz e obstrução da passagem do ar, causada pelo edema ou pela cicatriz retrátil, obrigando a realização de traqueostomia de urgência;
- d) Lesões conjuntivais podem levar a distorções da fenda ocular e, raramente, à perda do olho;
- e) Miíase pode surgir como complicação de úlceras;
- f) Meningite pode ser uma complicação da disseminação da infecção de uma úlcera da face para a base do crânio.

A infecção secundária das úlceras leishmanióticas é relativamente comum, sendo a responsável pelas queixas de dor no local das lesões. Alguns estudos foram realizados no sentido de isolar os agentes responsáveis por tais infecções. Os principais foram: bactérias (estreptococos, estafilococos, pseudomonas e micobactérias – *Avium celulare*). Alguns fungos também foram isolados em meios de culturas apropriados.

Conduta: Se possível, fazer o exame bacterioscópico e a cultura. Após, estabelecer tratamento à base de antibióticos indicados para tais agentes.

Nas lesões da mucosa, estabelecer os mesmos critérios adotados para as lesões de pele.

Vigilância

O Programa de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana (PV-LTA) tem como objetivo diagnosticar e tratar precocemente os casos detectados, visando reduzir as deformidades provocadas pela doença.

Os objetivos específicos do PV-LTA são:

- identificar e monitorar unidades territoriais de relevância epidemiológica;
- investigar e caracterizar surtos;
- monitorar formas graves com destruição de mucosa;
- identificar precocemente os casos autóctones em áreas consideradas não-endêmicas;
- reduzir o número de casos em áreas de transmissão domiciliar;
- adotar medidas de controle pertinentes, após investigação epidemiológica, em áreas de transmissão domiciliar;
- monitorar os eventos adversos aos medicamentos.

7.1 Definição de áreas de transmissão

Tendo em vista as características epidemiológicas da LTA no Brasil, segundo sua magnitude e distribuição, bem como a dificuldade em estratificar áreas prioritárias para vigilância e controle, foi desenvolvido um modelo de vigilância para esta endemia. Com esse modelo, foi possível identificar áreas prioritárias para vigilância e monitoramento da doença em unidades territoriais no país. Além dos indicadores usualmente já utilizados pelo PV-LTA, foi proposta a utilização de outros indicadores como:

- indicadores epidemiológicos (média de casos de LTA e densidade de casos por área – n.º de casos de LTA por Km²– em um período de três anos);
- indicadores de densidade demográfica (população urbana e rural, sexo, faixa etária, ocupação);
- indicadores agropecuários (percentual de minifúndio e latifúndio, volume de extração de madeira, área de plantação de banana);
- indicadores ambientais (ecossistema e vetor predominante).

Com esses indicadores foram elaborados mapas temáticos e analisadas as áreas de maior produção de casos, definindo unidades de agregação espacial:

- Unidade territorial – é uma fração do território definida por critérios político-administrativos – território nacional, unidades federadas, municípios e bairros – e por critérios operacionais – localidades, focos, pólos e circuitos espaciais de produção de doenças – sendo o nível de organização selecionado de acordo com o objetivo de viabilizar a gestão territorial e as análises dos processos que se concretizam no espaço social.
- Circuito – é uma área extensa com grande concentração de casos em um período de três anos, é constituído por diversos pólos podendo superpor mais de um município ou unidade federada. Os circuitos são decorrentes de processos socioambientais, por isso podem apresentar expansão ou retração em função das características de seus determinantes.
- Pólo – é uma unidade espacial, caracterizada pela intensa densidade de casos quando comparada com áreas vizinhas, apresenta limites freqüentemente pouco definidos. É uma unidade de análise dinâmica, onde seus limites e intensidade de transmissão apresentam grande variação. Do ponto de vista epidemiológico, um pólo sinaliza uma área de transmissão intensa freqüente, possivelmente com características diferentes das demais regiões.
- Localidade – refere-se à delimitação de uma área com características e denominações próprias, podendo ser: uma cidade, uma ou mais vilas, um ou mais bairros ou propriedades rurais (fazendas, sítios, chácaras ou usinas; na maioria das vezes, um conjunto de pequenas propriedades que venham a constituir uma só localidade), identificada pelo nome do principal dos componentes. A localidade contém um ou mais imóveis, com a mesma via de acesso principal, tendo limites naturais (acidentes geográficos ou artificiais). Para a delimitação do espaço geográfico da abrangência de uma localidade, o órgão responsável pelo controle realiza uma operação denominada reconhecimento geográfico que compreende basicamente a localização da localidade, dos imóveis nela existentes, anexos e número de habitantes, suas vias de acesso, condições sanitárias, recursos de assistência e meios de comunicação. Para tanto, utilizam-se plantas de áreas urbanas ou elaboram-se croquis para áreas rurais, nas quais se incluem as informações necessárias, segundo os objetivos de cada programa de controle.

A partir destes conceitos, a metodologia de vigilância de unidades territoriais permite aos gestores e profissionais de saúde a avaliação das áreas de risco para onde as medidas deverão ser direcionadas. Portanto, facilitará o planejamento das ações, a definição de prioridades, a racionalização de recursos, a avaliação e tomada de decisão.

7.2 Vigilância de casos humanos

7.2.1 Definição de casos

Suspeito

- **Leishmaniose cutânea:** indivíduo com presença de úlcera cutânea, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura.
- **Leishmaniose mucosa:** indivíduo com presença de úlcera na mucosa nasal, com ou sem perfuração, ou perda do septo nasal, podendo atingir lábios, palato e nasofaringe.

Confirmado

- **Critério clínico-laboratorial de leishmaniose cutânea e/ou mucosa** – a confirmação dos casos clinicamente suspeitos deverá preencher no mínimo um dos seguintes critérios:
 - residência, procedência ou deslocamento em/para área com confirmação de transmissão e encontro do parasito nos exames parasitológicos diretos e/ou indireto;
 - residência, procedência ou deslocamento em/para área com confirmação de transmissão e intradermorreação de Montenegro (IRM) positiva;
 - residência, procedência ou deslocamento em/para área com confirmação de transmissão com outros métodos de diagnóstico positivo.
- **Critério clínico-epidemiológico de leishmaniose cutânea e/ou mucosa** – todo caso com suspeita clínica, sem acesso a métodos de diagnóstico laboratorial e com residência, procedência ou deslocamento em/para área com confirmação de transmissão. Nas formas mucosas, considerar a presença de cicatrizes cutâneas como critério complementar para confirmação do diagnóstico.

Descartado

Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo ou caso suspeito com diagnóstico confirmado de outra doença.

7.2.2 Conduta frente a um caso suspeito

O caso suspeito deve ser submetido à investigação clínica e epidemiológica e, se disponível, aos métodos auxiliares de diagnóstico. Caso seja confirmado, inicia-se a investigação

epidemiológica e o tratamento preconizado, acompanhando-se, mensalmente, para avaliação da cura clínica, durante três meses após conclusão do esquema terapêutico. Cabe ressaltar a importância da continuidade do acompanhamento do paciente durante 6 a 12 meses, após o término do tratamento, visando avaliar a possibilidade de ocorrência de recidiva.

7.2.2.1 Notificação e investigação de casos

A LTA é uma doença de notificação compulsória, em que todo caso confirmado deve ser notificado e investigado pelos serviços de saúde, por meio da ficha de investigação padronizada pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) – Anexo J. O seu registro é importante para o conhecimento, a investigação, bem como para a classificação epidemiológica (caso autóctone ou importado) e o acompanhamento dos mesmos.

Uma vez detectado um caso importado, após sua investigação, este deverá ser notificado no Sinan e ao serviço de saúde estadual ou municipal do local provável de infecção.

O instrumento de coleta de dados é a ficha epidemiológica do Sinan, que contém os elementos essenciais a serem coletados em uma investigação de rotina. Todos os campos dessa ficha devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa ou ignorada. Outros itens e observações devem ser incluídos, conforme as necessidades e peculiaridades de cada situação.

A detecção de casos de LTA pode ocorrer por meio de:

- demanda espontânea às unidades de saúde;
- busca ativa de casos em áreas de transmissão;
- visitas domiciliares dos profissionais do Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS) e Programa Saúde da Família (PSF);
- encaminhamentos de suspeitos pela rede básica de saúde.

Após a detecção do caso de LTA, a investigação epidemiológica faz-se necessária, de modo geral, para:

- conhecer as características epidemiológicas do caso (forma clínica, idade e sexo) e atividade econômica relacionada com a transmissão;
- identificar se o paciente é proveniente de área endêmica ou se é um novo foco de transmissão;
- realizar busca ativa de casos novos e caracterizá-los clínica e laboratorialmente;

- realizar, se necessário, a pesquisa entomológica, para a definição das espécies de flebotomíneos envolvidos com a transmissão;
- avaliar o local provável de infecção (LPI), para verificar a necessidade de adoção de medidas de controle químico.

7.2.2.2 Roteiro de investigação epidemiológica

Identificação do paciente: preencher todos os campos dos itens da ficha de investigação epidemiológica do Sinan (FIE-Sinan), relativos aos dados gerais, notificação individual e dados de residência.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos: preencher os campos dos itens da FIE-Sinan, relativos aos antecedentes epidemiológicos, dados clínicos, laboratoriais e tratamento.

Caracterização do local provável de infecção: estabelecer o LPI, a partir da história clínica e epidemiológica e dos dados entomológicos, destacando a importância da sua caracterização para:

- Verificar se o local de residência corresponde a uma área de provável transmissão da leishmaniose.
- Investigar se houve deslocamento do paciente, para áreas endêmicas, no período de 6 meses anterior ao início dos sintomas.
- Levantar se há conhecimento de outras pessoas com as mesmas manifestações clínicas no local onde reside, no trabalho e outros.
- Proceder investigação entomológica, caso esta ainda não tenha sido realizada, a fim de definir a possibilidade da transmissão domiciliar.

Lembrar que a identificação do LPI é de fundamental importância para o processo de investigação e adoção das medidas de controle, quando indicadas.

Conceitos básicos para investigação

- **Caso autóctone:** é o caso confirmado de LTA com provável infecção no local de residência.
- **Caso alóctone:** é o caso confirmado de LTA importado de outra localidade, município, estado ou país.
- **Endemia:** é a ocorrência usual de uma doença, dentro da frequência esperada, em uma determinada área geográfica.

- **Município endêmico:** é o município que notificou um ou mais casos autóctones de LTA nos últimos dez anos.
- **Surto:** é a ocorrência epidêmica, em que os casos estão relacionados entre si, em uma área geográfica pequena e delimitada, como bairros, distritos ou em uma população institucionalizada ou restrita.
- **Local provável de infecção:** local onde estão presentes as condições necessárias para a transmissão.
- **Área de risco:** corresponde à área com a notificação de um ou mais casos de LTA nos últimos dez anos e que mantém uma periodicidade na produção de casos.

As variáveis listadas a seguir compõem a ficha para o registro e a investigação dos casos de LTA, e permite conhecer e avaliar as informações nos níveis municipal, estadual e nacional.

Lista de variáveis essenciais:

- Tipo e data da notificação;
- Identificação do município e da unidade de saúde responsável pela detecção do caso;
- Data do diagnóstico;
- Nome do paciente, data de nascimento e sexo;
- Nome da mãe;
- Endereço completo da residência, telefone e ponto de referência;
- Data da investigação;
- Presença de lesão;
- Métodos auxiliares de diagnóstico (parasitológico direto, IRM, histopatologia);
- Tipo de entrada no sistema de informação (caso novo, recidiva, transferência);
- Forma clínica;
- Data do início de tratamento;
- Droga inicial administrada;

- Número de esquemas terapêuticos administrados;
- Outra droga utilizada;
- Critério de confirmação;
- Origem do caso (autóctone ou importado);
- Evolução do caso (cura, abandono, óbito, transferência, mudança de diagnóstico);
- Data da alta;
- Encerramento do caso;
- Deslocamentos para outros locais/municípios.

7.2.3 Definição de fluxo e periodicidade do sistema de informação

O fluxo das informações na unidade federada deve seguir as diretrizes do Sinan. O acompanhamento e a avaliação do sistema de informação devem ficar sob a responsabilidade da área técnica, responsável pela vigilância da LTA nos três níveis de gestão.

7.2.4 Análise e divulgação dos dados

Os dados referentes ao registro e à investigação dos casos de LTA devem ser consolidados, agregando-se as informações por município, região administrativa e unidade federada. Esses dados são indispensáveis para a construção dos indicadores necessários à análise epidemiológica da doença e ao acompanhamento e avaliação operacional do PV-LTA em cada nível de gestão e ampla divulgação.

Indicadores epidemiológicos

Os indicadores epidemiológicos devem ser calculados com base nos casos autóctones. Para aqueles indicadores que utilizam o coeficiente de detecção, o denominador é a população exposta ao risco e para os demais utiliza-se os casos detectados em uma determinada área (UF, município, região administrativa (RA) ou localidade).

O uso do coeficiente de detecção avalia melhor o risco de contrair a doença na localidade, por considerar no denominador a população mais exposta, permitindo também a comparação entre áreas. Outro indicador a ser destacado refere-se à classificação das áreas, pois permite auxiliar na priorização das atividades de vigilância, assistência e controle nos diferentes níveis de gestão.

- a) N.º de casos novos autóctones de LTA na unidade federada (município, região administrativa (RA) ou localidade) no ano.
- b) Coeficiente geral de detecção de casos de LTA na unidade federada (município, RA ou localidade) por 100.000 habitantes.

$$\frac{\text{N.º de casos novos autóctones de LTA da UF, município, RA ou localidade no ano}}{\text{População total da UF, município, RA ou localidade no ano}} \times 100.000$$

- c) Proporção anual de casos de LTA na faixa etária menor de 10 anos entre o total de casos diagnosticados no ano.

$$\frac{\text{N.º de casos novos autóctones na faixa etária < 10 anos, detectados na UF, município, RA ou localidade no ano.}}{\text{N.º total de casos novos autóctones detectados na UF, município, RA ou localidade no ano.}} \times 100$$

- d) Proporção anual de casos de LTA na faixa etária de 10 anos ou mais entre o total de casos diagnosticados no ano.

$$\frac{\text{N.º de casos novos autóctones na faixa etária } \geq 10 \text{ anos detectados na UF, município, RA, localidade no ano.}}{\text{N.º total de casos novos detectados na UF, município, RA, localidade no ano.}} \times 100$$

- e) Proporção anual de casos de LTA no sexo feminino entre o total de casos diagnosticados no ano.

$$\frac{\text{N.º de casos novos autóctones do sexo feminino detectados na UF, município, RA ou localidade no ano.}}{\text{N.º total de casos novos detectados na UF, município, RA ou localidade no ano.}} \times 100$$

- f) Proporção anual de casos de LTA no sexo masculino entre o total de casos diagnosticados no ano.

$$\frac{\text{N.º de casos novos autóctones do sexo masculino detectados na UF, município, RA ou localidade no ano.}}{\text{N.º total de casos novos detectados na UF, município, RA ou localidade no ano.}} \times 100$$

- g) Proporção de casos de LTA da forma mucosa entre o total de casos diagnosticados no ano.

$$\frac{\text{N.º de casos novos autóctones na forma mucosa detectados na UF, município, RA ou localidade no ano.}}{\text{N.º total de casos novos detectados na UF, município, RA ou localidade no ano.}} \times 100$$

- h) Proporção de casos de LTA da forma cutânea entre o total de casos diagnosticados no ano.

$$\frac{\text{N.º de casos novos autóctones da forma cutânea detectados UF, município, RA ou localidade no ano.}}{\text{N.º total de casos novos detectados na UF, município, RA ou localidade no ano.}} \times 100$$

- i) Densidade de casos de LTA.

$$\frac{\text{N.º de casos novos autóctones detectados UF, município, RA ou localidade no ano.}}{\text{Área em Km}^2 \text{ da UF, município, RA ou localidade.}} \times 100$$

- j) Classificação de áreas de transmissão de LTA.

Para classificação das áreas a serem monitoradas, estabeleceram-se parâmetros a partir do coeficiente de detecção da LTA. Foram selecionados os municípios que apresentaram casos de LTA no período de 1995 a 2004 e calculou-se o coeficiente médio de detecção (média de casos dividida pela população média do período obtida do censo IBGE – 2000). A partir do coeficiente médio de detecção, classificaram-se os municípios segundo os quartis (Quadro 9).

Este indicador deve ser utilizado para classificação de áreas a serem monitoradas.

Quadro 9 – Parâmetros e classificação do Coeficiente geral de detecção de casos de LTA, por 100.000 habitantes

Quartil	Parâmetro	Classificação
1.º	< 2,5	Baixo
2.º	≥ 2,5 < 10,0	Médio
3.º	≥ 10,0 < 71,0	Alto
4.º	≥ 71,0	Muito alto

Indicadores operacionais

São propostos indicadores operacionais de acompanhamento de casos de LTA, para o monitoramento da assistência ao doente na rede de serviços de saúde.

- a) Proporção de casos novos de LTA submetidos a métodos auxiliares de diagnóstico, entre o total de casos diagnosticados no ano.

$$\frac{\text{N.º de casos novos de LTA com exame realizado}}{\text{UF, município, RA ou localidade no ano.}} \times 100$$

Total de casos novos diagnosticados UF, município, RA ou localidade no ano.

- b) Proporção de casos de LTA que evoluíram para cura clínica entre o total de casos registrados do período.

$$\frac{\text{N.º de casos novos diagnosticados em determinado período e que receberam alta por cura até a data de avaliação na UF, município, RA ou localidade no ano}}{\text{Total de casos novos diagnosticados no período na UF, município, RA ou localidade no ano.}} \times 100$$

Outros indicadores

Os indicadores sociais, agropecuários e ambientais devem ser utilizados, pois irão auxiliar na avaliação das unidades territoriais. Entre eles destaca-se: densidade populacional, percentual de população por sexo, percentual de minifúndio e latifúndio, volume de extração de madeira, área de plantação de banana, ecossistema predominante, vetor predominante, entre outros.

7.3 Vigilância entomológica

Considerando as peculiaridades das áreas com e sem transmissão de LTA e, ainda, a diversidade das espécies de flebotomíneos vetores, acredita-se que a implementação de estudos bioecológicos das espécies apontadas como vetoras comprovadas e/ou suspeitas, trarão informações úteis para subsidiar a elaboração de indicadores que venham contribuir com a avaliação de risco, e, deste modo, possam gerar medidas de prevenção e controle mais eficazes.

No PV-LTA, a vigilância entomológica terá como objetivo geral levantar as informações de caráter quantitativo e qualitativo sobre os flebotomíneos em áreas de transmissão, bem como naquelas sem transmissão, de forma a obter novos conhecimentos da bioecologia das espécies de flebotomíneos de importância médico-sanitária.

7.3.1 Objetivos específicos

- a) Conhecer as espécies de flebotomíneos nas áreas novas de transmissão de LTA no ambiente antrópico;
- b) Conhecer as espécies de flebotomíneos nas áreas endêmicas para LTA no ambiente antrópico, desde que não se tenha o conhecimento prévio das mesmas;
- c) Estabelecer curvas de sazonalidade para as espécies de flebotomíneos de importância médico-sanitária;
- d) Monitorar as alterações de comportamento das principais espécies de flebotomíneos em relação aos seus ecótopos naturais.

7.3.2 Metodologia

Para atender esses objetivos, estão propostas duas metodologias: a pesquisa entomológica em foco e o monitoramento entomológico.

7.3.2.1 Pesquisa entomológica em foco

A pesquisa entomológica em foco deverá ser realizada em áreas novas de transmissão de LTA, a fim de verificar a presença e identificar as possíveis espécies de flebotomíneos vetores e, com isso, auxiliar na investigação epidemiológica, isto é, na definição da autotonia e da ocorrência de transmissão no ambiente domiciliar, em que as medidas de controle químico poderão ser empregadas.

Considerando-se que a transmissão da LTA pode envolver uma ou mais espécies de vetores, a pesquisa entomológica em foco deverá utilizar o maior número de métodos disponíveis (armadilha luminosa, armadilha de Shannon, capturas manuais em locais possíveis de criação e repouso do flebotomíneo, entre outras).

As capturas entomológicas deverão ser realizadas nos locais prováveis de infecção do caso, desde que a investigação epidemiológica indique que a transmissão ocorra em ambiente domiciliar. As capturas deverão ser realizadas, em pelo menos três pontos de coleta:

- no intradomicílio;
- no peridomicílio (principalmente nos anexos); e
- na margem da mata, se esta estiver localizada, no máximo, até 500 metros do domicílio (local provável de infecção).

Para a pesquisa entomológica, são recomendadas a utilização de armadilha luminosa, armadilha de Shannon com isca luminosa e capturas manuais.

- 1 – Armadilhas luminosas: deverão ser utilizadas no mínimo três armadilhas, uma em cada ponto de coleta. Estas deverão ser expostas por 12 horas, a partir do crepúsculo vespertino, por no mínimo uma noite (Figura 88).
- 2 – Armadilha de Shannon com isca luminosa: deverá ser utilizada concomitante à noite da exposição da armadilha luminosa. A coleta deve ser realizada a partir do crepúsculo vespertino até às 22 horas ou 23 horas (no caso de horário de verão), preferencialmente no peridomicílio (Figura 89).



Figura 88 – Armadilha luminosa (modelo CDC).



Figura 89 – Armadilha de Shannon.



Figura 90 – Capturador motorizado (A) e tipo Castro (B).

- 3 – Coletas manuais com capturador motorizado ou com tubo de sucção tipo Castro (Figura 90 A e B): poderão ser realizadas nos mesmos pontos de coleta, por no mínimo uma noite, no período do crepúsculo vespertino até às 22 horas ou 23 horas (no caso de horário de verão).

Caso a pesquisa entomológica em foco tenha resultado negativo, esta deverá ser repetida, mensalmente, até três meses. Se o resultado permanecer negativo, a pesquisa entomológica em foco será considerada **NEGATIVA**. Será considerada pesquisa entomológica em foco **POSITIVA**, quando do encontro de pelo menos uma espécie de importância médico-sanitária em um ou mais métodos de coleta (*L. intermedia*, *L. wellcomei*, *L. migonei*, *L. whitmani*, *L. flaviscutellata*, *L. umbratilis*, *L. anduzei*, *L. reducta*, *L. olmeca nociva*), quer seja para a confirmação da autoctonia como para confirmação de transmissão no ambiente domiciliar.

Do ponto de vista operacional, outras metodologias poderão ser empregadas para a coleta de flebotômíneos como as armadilhas adesivas e as armadilhas com iscas animais ou com feromônios, que nada mais são que uma otimização das metodologias anteriores.

Recomenda-se como técnica opcional o emprego de armadilhas adesivas, que poderão ser utilizadas nos mesmos pontos de coletas definidos anteriormente. As armadilhas devem ser expostas nos prováveis locais de repouso dos flebotômíneos durante pelo menos uma noite.

7.3.2.2 Monitoramento entomológico

O monitoramento entomológico consistirá em capturas entomológicas sistemáticas em estações de monitoramento (EM).

Considerando-se que a distribuição das espécies de flebotômíneos acompanha um padrão de distribuição em relação à cobertura vegetal natural e à região geomorfológica, a definição das EM deverá considerar esses parâmetros, de modo a obter áreas homogêneas, em que pelo menos uma EM deverá ser implantada. Portanto, cada município deverá ser classificado quanto à sua cobertura vegetal natural predominante e agrupados segundo características semelhantes, considerando a sua localização topográfica, independente da região administrativa. Para cada conjunto de municípios, deverá ser selecionada, no mínimo, uma localidade que representará a EM. De preferência a localidade deverá ser aquela que tiver concentrado o maior número de casos humanos autóctones de LTA nos dois últimos anos.

Para cada EM deverão ser selecionados no mínimo três pontos de coletas:

- 1.º ponto: intradomicílio;
- 2.º ponto: peridomicílio (abrigo de animais ou local modificado por cultura de subsistência);

- 3.º ponto: mata ou margem da mata.

Para o monitoramento, são recomendadas a utilização de armadilha luminosa e armadilha de Shannon com isca luminosa, de modo a obter maior diversidade da fauna de flebotomíneos.

- 1 – Armadilhas luminosas: deverão ser utilizadas no mínimo três armadilhas por EM, uma em cada ponto de coleta. Estas deverão ser expostas por 12 horas, a partir do crepúsculo vespertino, durante no mínimo três noites consecutivas para o monitoramento (Figura 88).
- 2 – Armadilha de Shannon com isca luminosa: deverá ser utilizada por no mínimo uma noite, concomitante a uma noite da exposição da armadilha luminosa. A coleta deve ser realizada a partir do crepúsculo vespertino até às 22 horas ou 23 horas (no caso de horário de verão), preferencialmente no peridomicílio (Figura 89).

O monitoramento deverá ser realizado mensalmente por no mínimo dois anos e as coletas de flebotomíneos deverão ser preferencialmente no mesmo período de cada mês.

Do ponto de vista operacional, outras metodologias poderão ser empregadas para a coleta de flebotomíneos, tais como: manual com capturador motorizado (Figura 90 A); capturas manuais com tubo de sucção tipo Castro (Figura 90 B); armadilhas adesivas e as armadilhas com iscas animais ou com feromônios, que nada mais são que uma otimização das metodologias anteriores.

Para esta atividade, recomenda-se como técnicas opcionais:

- 1 – Armadilhas adesivas: poderão ser utilizadas nos pontos de coletas, definidos anteriormente. As armadilhas devem ser expostas nos prováveis locais de repouso dos flebotomíneos, preferencialmente em abrigos de animais, por 12 horas a partir do crepúsculo vespertino por, no mínimo, três noites consecutivas.
- 2 – Coletas manuais: poderão ser realizadas no intra e peridomicílio simultaneamente, utilizando-se uma dupla de capturadores. Estas coletas deverão ser realizadas por no mínimo três noites, mensalmente, a partir do crepúsculo vespertino até às 22 horas ou 23 horas (no caso de horário de verão).

Ressalta-se que em áreas de transmissão de *Leishmania amazonensis* é importante a utilização de armadilhas Disney. Estas deverão ser expostas por 12 horas, a partir do crepúsculo vespertino, durante no mínimo três noites consecutivas.

7.3.3 Indicadores entomológicos

a) Média mensal por espécie e por ponto de coleta para armadilhas luminosas:

$$\text{Média mensal Intra} = \frac{\Sigma \text{N.º de exemplares capturados de determinada espécie no intradomicílio}}{\text{N.º de dias trabalhados}}$$

$$\text{Média mensal Peri} = \frac{\Sigma \text{N.º de exemplares capturados de determinada espécie no peridomicílio}}{\text{N.º de dias trabalhados}}$$

$$\text{Média mensal Mata/margem da mata} = \frac{\Sigma \text{N.º de exemplares capturados de determinada espécie na mata/margem da mata}}{\text{N.º de dias trabalhados}}$$

b) Média mensal por espécie e por ponto de coleta para armadilha de Shannon:

$$\text{Média mensal Peri} = \frac{\Sigma \text{N.º de exemplares capturados de determinada espécie na armadilha}}{\text{N.º de capturadores/ por dia de captura}}$$

c) Média mensal por espécie e por ponto de coleta para coleta manual:

$$\text{Média mensal Intra} = \frac{\Sigma \text{N.º de exemplares capturados de determinada espécie no intradomicílio}}{\text{N.º de capturadores}}$$

$$\text{Média mensal Peri} = \frac{\Sigma \text{N.º de exemplares capturados de determinada espécie no peridomicílio}}{\text{N.º de capturadores}}$$

Σ = Somatório

7.4 Vigilância de reservatórios e hospedeiros

7.4.1 Reservatórios silvestres

Não são recomendadas ações objetivando a vigilância de animais silvestres, entretanto é importante a realização de estudos de modo a ampliar o conhecimento a este respeito. Para isso, a Secretaria de Estado da Saúde deverá ser acionada e, junto ao Ministério da Saúde (MS), avaliar a necessidade dessa investigação. Uma vez verificada sua importância, o MS acionará o Centro de Referência Nacional, para a execução das atividades de investigação e pesquisa em conjunto com SES e município.

7.4.2 Animais domésticos

Não são recomendadas ações objetivando a vigilância de animais domésticos para a LTA. No entanto, em áreas de transição ou de ocorrência concomitante de LTA e leishmaniose visceral, faz-se necessária a identificação da espécie do parasito. Para isso, a SES deverá avaliar a necessidade dessa identificação. Uma vez verificada sua importância, a SES demandará ao MS que acionará o Centro de Referência Nacional para a execução da atividade.

Medidas
preventivas

Para evitar os riscos de transmissão, algumas medidas preventivas de ambientes individuais ou coletivos devem ser estimuladas, tais como:

- Uso de repelentes quando exposto a ambientes onde os vetores habitualmente possam ser encontrados;
- Evitar a exposição nos horários de atividades do vetor (crepúsculo e noite), em áreas de ocorrência de *L. umbratilis* e evitar a exposição durante o dia e a noite;
- Uso de mosquiteiros de malha fina (tamanho da malha 1.2 a 1.5 e denier 40 a 100), bem como a telagem de portas e janelas;
- Manejo ambiental por meio de limpeza de quintais e terrenos, a fim de alterar as condições do meio que propiciem o estabelecimento de criadouros para formas imaturas do vetor;
- Poda de árvores, de modo a aumentar a insolação, a fim de diminuir o sombreamento do solo e evitar as condições favoráveis (temperatura e umidade) ao desenvolvimento de larvas de flebotomíneos;
- Destino adequado do lixo orgânico, a fim de impedir a aproximação de mamíferos comensais, como marsupiais e roedores, prováveis fontes de infecção para os flebotomíneos;
- Limpeza periódica dos abrigos de animais domésticos;
- Manutenção de animais domésticos distantes do intradomicílio durante a noite, de modo a reduzir a atração dos flebotomíneos para este ambiente;
- Em áreas potenciais de transmissão, sugere-se uma faixa de segurança de 400 a 500 metros entre as residências e a mata. Entretanto, uma faixa dessa natureza terá que ser planejada para evitar erosão e outros problemas ambientais.

Medidas de
controle

Em virtude das características epidemiológicas da LTA, as estratégias de controle devem ser flexíveis, distintas e adequadas a cada região ou foco em particular.

A diversidade de agentes, de reservatórios, de vetores e a situação epidemiológica da LTA, aliada ao conhecimento ainda insuficiente sobre vários aspectos, evidencia a complexidade do controle desta endemia.

Para definir as estratégias e a necessidade das ações de controle para cada área de LTA a ser trabalhada, deverão ser considerados os aspectos epidemiológicos, bem como seus determinantes. Para tanto é necessário:

- a descrição dos casos de LTA segundo idade, sexo, forma clínica, local de transmissão (domiciliar ou extra domiciliar);
- a distribuição espacial dos casos;
- a investigação na área de transmissão para conhecer e buscar estabelecer determinantes, tais como:
 - presença de animais, a fim de verificar possíveis fontes alimentares e ecótopo favorável ao estabelecimento do vetor;
 - presença de lixo, que poderá atrair animais sinantrópicos para as proximidades do domicílio;
 - condições de moradia, que facilitam o acesso do vetor.
- Delimitação e caracterização da área de transmissão.

Essa investigação indicará a necessidade da adoção de medidas de controle da LTA, destacando que o diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos humanos, bem como as atividades educativas, devem ser priorizados em todas as situações.

9.1 Orientações dirigidas para o diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos humanos

As ações voltadas para o diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos de LTA são de responsabilidade das secretarias municipais de saúde (SMS), com o apoio das SES e MS. Para tanto, faz-se necessário organizar a rede básica de saúde para suspeitar, assistir, acompanhar e, quando indicado, encaminhar os pacientes com suspeita de LTA, para as unidades de referência ambulatorial ou hospitalar. Sendo assim, deve-se oferecer as condições para a realização do diagnóstico e tratamento precoce, bem como estabelecer o fluxo de referência e contra-referência.

O atendimento dos pacientes pode ser realizado por meio de demanda espontânea nas unidades de saúde, busca ativa de casos em áreas de transmissão, quando indicado pela vigilância epidemiológica ou pela equipe de saúde da família ou ainda nas áreas de risco onde é difícil o acesso da população às unidades de saúde.

Para estruturação e organização dos serviços de diagnóstico e tratamento, bem como para garantir a qualidade da assistência aos pacientes com LTA, é necessário:

- Identificar as unidades de saúde e os profissionais que estarão assistindo aos pacientes. Recomenda-se a indicação de pelo menos um médico, um enfermeiro e um auxiliar de enfermagem em cada equipe;
- Definir o laboratório e o profissional da mesma unidade de saúde ou de referência que irá realizar pelo menos a leitura da IDR e do exame parasitológico;
- Capacitar os profissionais que irão compor a equipe multiprofissional das unidades básicas e laboratoriais de saúde ou das referências, no diagnóstico laboratorial, clínico e tratamento;
- Sensibilizar os profissionais da rede para a suspeita clínica, envolvendo todas as equipes de saúde da família;
- Suprir as unidades de saúde com materiais e insumos necessários para diagnóstico e tratamento;
- Estabelecer as rotinas de atendimento aos pacientes, oferecendo as condições necessárias para o acompanhamento dos mesmos, visando à redução do abandono e às complicações causadas, principalmente, devido aos efeitos adversos aos medicamentos;
- Estabelecer o fluxo de referência e contra-referência para o diagnóstico clínico e laboratorial e tratamento;
- Implantar ou aprimorar o fluxo de informação de interesse à vigilância e assistência;
- Avaliar e divulgar regularmente as ações realizadas pelos serviços, bem como a situação epidemiológica da LTA;
- Proceder à investigação de todos de pacientes com LTA que evoluíram para óbitos, preenchendo a ficha de investigação apropriada (Anexo K), a fim de apontar as causas prováveis do óbito;

9.2 Orientações dirigidas para o controle de vetores

Controle químico

O controle químico por meio da utilização de inseticidas de ação residual é a medida de controle vetorial recomendada no âmbito da proteção coletiva. Esta medida é dirigida apenas para o inseto adulto e tem como objetivo evitar ou reduzir o contato entre o inseto transmissor e a população humana no domicílio, conseqüentemente, diminuindo o risco de transmissão da doença.

O controle químico está recomendado somente para áreas com:

- a) ocorrência de mais de um caso humano de LTA, num período máximo de seis meses do início dos sintomas, em áreas novas ou em surto, associado a evidências de que a transmissão venha ocorrendo no ambiente domiciliar; isto é, que haja a adaptação das espécies *L. intermedia*, *L. pessoai*, *L. whitmani*, *L. migonei*, *L. fischeri* ao ambiente domiciliar ou;
- b) ocorrência de casos humanos de LTA na faixa etária inferior a 10 anos, num período máximo de seis meses do início dos sintomas, entre a ocorrência de um caso e outro, associado a evidências de que a transmissão venha ocorrendo no ambiente domiciliar; isto é, que haja a adaptação das espécies *L. intermedia*, *L. pessoai*, *L. whitmani*, *L. migonei*, *L. fischeri* ao ambiente domiciliar.

Atenção:

- 1- A indicação do controle químico deverá ser determinada pelas análises conjuntas dos dados epidemiológicos e entomológicos.
- 2- Não há indicação do controle químico para ambiente silvestre.

A área a ser borrifada deverá compreender um raio inicial de 500 metros em torno dos domicílios onde ocorreram os casos humanos. Em áreas rurais em que os domicílios estejam muito dispersos, esta distância deverá ser ampliada para um (1) quilômetro. Quando estes domicílios estiverem próximos à mata, o raio de 1Km deverá ser obedecido, excluindo-se as áreas da mata.

A aplicação de inseticida deverá ser restrita às unidades domiciliares e deverá ser realizada nas paredes internas e externas do domicílio e dos anexos como: abrigos de animais, paiol, barracões e outros, desde que possuam cobertura superior e que apresentem superfícies laterais de proteção, até uma altura máxima de três metros.

Os produtos mais empregados para o controle químico são os inseticidas do grupo dos piretróides (Quadro 10).

Quadro 10 – Inseticidas indicados para o controle químico de vetores

Produto	Dose de ingrediente ativo p/m ²	Formulação/concentração	Peso da carga
Deltametrina	25 mg	CS/FW 5	125 mL
Lambdacyalotrina	30 mg	PM/10	75 g
Alfacypermetrina	40 mg	SC/FW 20	50 mL
Cypermtrina	125 mg	PM/20	156 g
Cypermtrina	125 mg	PM/30	105 g
Cypermtrina	125 mg	PM/31,25	100 g
Cypermtrina	125 mg	PM/40	78 g
Cyflutrina	50 mg	PM/10	60 g
Betacyflutrina	15 mg	SC/FW 12,5	24 mL

Nota: O peso da carga foi calculado para uso em bomba aspersora padrão com 10 litros de capacidade.

Em áreas de surto de LTA, é recomendado que o controle químico tenha aplicação imediata, entendendo-se que, para esta atividade, o surto de LTA é caracterizado pela ocorrência de mais de um caso em uma mesma área delimitada num período de seis meses ou quando o número de casos for superior ao número que anualmente é detectado em uma determinada localidade.

O ciclo deverá ocorrer no período que antecede às chuvas ou imediatamente após, período este favorável ao aumento da densidade vetorial. A aplicação de um novo ciclo dependerá da ocorrência de novos casos na mesma área e a presença de qualquer espécie suspeita ou incriminada como vetora no intradomicílio.

Para aplicação do inseticida, são indicados equipamentos de compressão constante (25-55 lbs). O bico indicado para uso em saúde pública é o Tee Jet 8002E, que proporciona uma vazão de 757 mL e deposição uniforme nas laterais do leque de aplicação. Em decorrência da erosão, os bicos que apresentarem uma vazão maior que 900 mL/minuto deverão ser descartados.

Os agentes deverão usar equipamentos de proteção individual (EPI), indicados para aplicação de inseticida, tais como:

- Máscara facial completa com filtros combinados (Mecânico P2 + Químico Classe 1);
- Luvas nitrílicas;
- Capacete de aba total;

- Camisa de manga comprida;
- Calça de brim;
- Sapatos de segurança (Botina que proteja pé e tornozelo).

A avaliação das ações de controle químico é de fundamental importância para verificar o impacto das mesmas, devendo ser avaliada a persistência do inseticida nas superfícies tratadas e a efetividade do produto em relação à mortalidade do vetor. Esta atividade deverá ser executada pela SES.

No que refere às ações de vigilância e controle vetorial, caberá ao MS garantir o fornecimento de inseticidas para os estados e municípios, às SES a aquisição e distribuição de EPIs quando indicado, e aos municípios os pulverizadores, conforme determina a Portaria n.º 1.172, de 15 de junho de 2004 (BRASIL, 2004a).

Caberá às SES, por meio do núcleo de entomologia ou setor afim, a execução da atividade de vigilância entomológica, tendo o município como colaborador. Nesse sentido, o estado se responsabilizará pela capacitação dos recursos humanos, assessoria técnica para definição de estratégias e de áreas a serem trabalhadas e o acompanhamento da execução das ações de controle químico. Também caberá ao estado a realização das provas de persistência do inseticida nas superfícies tratadas, quando da borrifação e a efetividade do produto em relação à mortalidade do vetor.

Caberá ao município apoiar o Estado nas atividades de coletas e identificação de flebotômíneos, bem como na execução das atividades de borrifação quando indicadas.

9.3 Orientações dirigidas para o controle de hospedeiros e reservatórios

9.3.1 Reservatórios silvestres

Não são recomendadas ações objetivando o controle de animais silvestres.

9.3.2 Animais domésticos

Não são recomendadas ações objetivando o controle de animais domésticos com LTA.

A eutanásia será indicada somente quando os animais doentes evoluírem para o agravamento das lesões cutâneas, com surgimento de lesões mucosas e infecções secundárias que poderão conduzir o animal ao sofrimento.

O tratamento de animais doentes não é uma medida aceita para o controle da LTA, pois poderá conduzir ao risco de selecionar parasitos resistentes às drogas utilizadas para o tratamento de casos humanos.

9.4 Atividades de educação em saúde

As atividades de educação em saúde devem estar inseridas em todos os serviços que desenvolvam as ações de vigilância e controle da LTA, requerendo o envolvimento efetivo das equipes multiprofissionais e multiinstitucionais com vistas ao trabalho articulado nas diferentes unidades de prestação de serviços. Estas atividades deverão ser:

- divulgação à população sobre a ocorrência da LTA na região, município, localidade orientando para o reconhecimento de sinais clínicos e a procura dos serviços para o diagnóstico e tratamento, quando houver caso suspeito;
- capacitação das equipes dos programas de agentes comunitários de saúde (Pacs), saúde da família (PSF), vigilâncias ambiental e epidemiológica e outros profissionais de áreas afins para diagnóstico precoce e tratamento adequado;
- estabelecimento de parcerias interinstitucionais, visando à implementação das ações de interesse sanitário, principalmente, a limpeza pública e o destino adequado de lixo orgânico;
- implantação de programa de educação em saúde, desenvolvendo atividades de informação, educação e comunicação no nível local, regional e municipal.

Referências
Bibliográficas

AL-JITAWI, S. A.; FARRAJ, S. E.; RAMAHI, S. A. Conventional scraping versus fine needle aspiration cytology in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Acta Cytol.*, [S.l.], v. 39, n. 1, p. 82-84, 1995.

ALVES, W. A. *Estudo epidemiológico da leishmaniose tegumentar na área urbana do município de Viçosa, Minas Gerais: prevalência canina e descrição dos casos humanos*. Viçosa. 2001. 131 p. Dissertação (Mestrado)–Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2001.

AMATO, V. S. et al. Mucocutaneous Leishmaniasis associated with HIV infection treated successfully with Liposomal Amphotericin B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, [S.l.], v. 46, p. 341-342, 2000.

ARIAS, J. R.; NAIFE, R. D. The principal reservoir host of cutaneous leishmaniasis in the urban areas of Manaus, Central Amazon of Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 76, p. 279-286, 1981.

ASHFORD, R. W. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clinics in Dermatology*, [S.l.], v. 14, n. 5, p. 523-532, 1996.

_____. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int. J. Parasitol.*, [S.l.], v. 30, p. 1269-1281, 2000.

AZEVEDO, A. C. R. et al. Natural infections of *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *whitmani* (Antunes & Coutinho, 1939) by *Leishmania* of the *Braziliensis* Complex in Baturité, Ceará State, Northeast Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 85, p. 251-257, 1990.

BAERMAN, J. E. et al. A study of variability in tuberculin test reading. *Am. Rev. Respir. Dis.*, [S.l.], v. 90, p. 913-919, 1964.

BARRAL NETTO, M.; MACHADO, P. L.; BARRAL, A. Human cutaneous leishmaniasis. Recent advances in physiopathology and treatment. *Eur. Journ. Derm.*, [S.l.], v. 5, p. 104-113, 1995.

BARRAL, A. et al. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 53, p. 256-259, 1995.

BARRAL, A. et al. Lymphadenopathy associated with *leishmania braziliensis* cutaneous infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 47, p. 587-592, 1992.

BARRAL, A. et al. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. *Int. J. Dermatol.*, [S.l.], v. 34, p. 474-479, 1995.

BARROS, M. B. L. et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clinical Infectious Diseases*, [S.l.], v. 38, n. 4, p. 529-535, 2004.

BARROS, M. B. L. et al. Positive Montenegro skin test among patients with sporotrichosis in Rio de Janeiro. *Acta Trop.*, [S.l.], v. 93, p. 41-47, 2005.

BERMAN, J. D. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Rev. Inf. Dis.*, [S.l.], v. 10, p. 560-586, 1988.

_____. Treatment of New World cutaneous and mucosal leishmaniasis. *Clin. Derm.*, [S.l.], v. 14, p. 519-522, 1996.

BERTHO, A. L.; SANTIAGO, M. A.; COUTINHO, S. G. An experimental model of the production of metastases in murine cutaneous leishmaniasis. *J. Parasitol.*, [S.l.], v. 80, p. 93-99, 1994.

BITTENCOURT, A. L. et al. In situ identification of *Leishmania amazonensis* associated with diffuse cutaneous leishmaniasis in Bahia, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 84, p. 585-586, 1989.

BITTENCOURT, A. L. et al. Leishmaniasis recidiva cutis in american cutaneous leishmaniasis. *Int. Journ. Derm.*, [S.l.], v. 32, p. 802-805, 1993.

BITTENCOURT, A. L.; SODRÉ, A.; ANDRADE, Z. A. Pesquisa de anticorpos circulantes pelo método de imunofluorescência na leishmaniose tegumentar. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 10, p. 247-252, 1968.

BRANDÃO FILHO, A. P.; SHAW, J. J. Leishmaniasis in Brazil. *Parasitol Today*, [S.l.], v. 10, p. 329-330, 1994.

BRANDÃO FILHO, S. P. Wild and synanthropic hosts of leishmania (*Viannia*) braziliensis in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brasil. *Trans. R. Soc. Trop. Méd. Hyg.*, [S.l.], v. 97, p. 291-296, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana*. 5. ed. Brasília, 2000. 62p.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1.172, de 15 de junho de 2004. Regulamenta a NOB SUS 01/96 no que se refere às competências da União, Estados, Municípios e Distrito Federal, na área de vigilância em saúde, define a sistemática de financiamento e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 jun. 2004a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*. 5. ed. Brasília, 2004b. v. 2. Versão revisada e ampliada, em editoração.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral*. Brasília: Editora MS, 2003. 122p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância e monitoramento da leishmaniose tegumentar americana em Unidades Territoriais – Brasil, 1994 – 2001. *Boletim eletrônico epidemiológico*, Brasília, ano 2, n. 5, 2002.

BRYCESON, A. D. M. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia II. Treatment. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 64, p. 369-370, 1970.

CAMARGO, M. E.; REBONATO, C. Cross-reactivity in fluorescence tests for Trypanosoma and Leishmania antibodies. A simple inhibition procedure to ensure specific results. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 18, p. 500-505, 1969.

CAMARGO-NEVES, V. L. F.; GOMES, A. C.; ANTUNES, J. L. F. Correlação de presença de espécies de flebotomíneos (Díptera: Psychodidae) com registros de casos da leishmaniose tegumentar americana no Estado de São Paulo, Brasil. *Revista Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.l.], v. 35, p. 299-306, 2000.

CARVALHO, E. M. et al. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica*, [S.l.], v. 56, p. 315-325, 2002.

CARVALHO, E. M. et al. Clinical and immunological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica (basel.)*, [S.l.], v. 56, p. 315-325, 1994.

CASTES, M. et al. Characterization of the cellular immune response in American cutaneous leishmaniasis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, [S.l.], v. 27, p. 176-186, 1983.

CASTES, M. et al. T-cell subpopulations, expression of interleukin-2 receptor, and production of interleukin-2 and gamma interferon in human American cutaneous leishmaniasis. *J. Clin. Microbiol.*, [S.l.], v. 26, p. 1207-1213, 1988.

CHANG, K. P.; FONG, D.; BRAY, R. S. Biology of Leishmania and leishmaniasis. In: CHANG, K. P.; BRAY, R. S. (Ed). *Leishmaniasis*. London: Elsevier, 1985. p. 1-30.

CHIARI, C. A.; MAGALHAES, P.; MAYRINK, W. Determination of antibodies by immunofluorescence in sera of patients with recent cutaneous lesions of mucocutaneous American leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 15, p. 304-309, 1973.

CHIARI, C. A.; MAYRINK, W.; MAGALHAES, P. A. Indirect immunofluorescent reaction in the control and treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 15, p. 298-303, 1973.

CHULAY, J. D.; SPENCER, H. C.; MUGAMBI, M. Eletrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am. Journ. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 34, p. 702-709, 1985.

COIMBRA JÚNIOR, C. E. A.; SANTOS, R. V.; VALLE, A. C. F. Cutaneous leishmaniasis in Tupi-Monde Amerindians from the Brazilian Amazonia. *Acta Trop.* [S.l.], v. 61, p. 201-211, 1996.

CONVIT, J.; PINARDI, M. E. Applying the indirect immunofluorescence test to the study of American cutaneous leishmaniasis. *Dermatol Int.*, [S.l.], v. 8, p. 17-20, 1969.

CONVIT, J.; PINARDI, M. E.; RONDON, A. J. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 66, p. 603-610, 1972.

COSTA, J. M. L. et al. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. *Journ. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 89, p. 319-323, 1986.

COSTA, J. M. L. et al. Estado atual da leishmaniose cutânea difusa (LCD) no estado do Maranhão: aspectos epidemiológicos, clínico-evolutivos. *Rev da Soc. Bras. de Med. Trop.*, [S.l.], v. 25, p. 115-123, 1992.

COSTA, J. M. L. et al. Leishmaniose cutânea difusa (LCD) no Brasil. *Rev. An. Bras. Dermatol.*, [S.l.], v. 73, p. 565-576, 1998.

COSTA, J. M. L. et al. Tratamento da leishmaniose cutânea difusa (LCD) com a associação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) e sulfato de paramomicina (Gabbrox®). *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 741, p. 63-67, 1999.

COSTA, J. M. L. O uso clínico das pentamidinas com especial referência nas leishmanioses. *Acta amazônica*, [S.l.], v. 23, p. 163-172, 1993.

COSTA, J. M. Spontaneous healing of leishmaniasis caused by leishmania viannia braziliensis in cutaneous lesions. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.l.], v. 23, p. 205-208, 1990.

COUPPIE, P. et al. Disseminated cutaneous leishmaniasis due to leishmania guyanensis: case of a patient with 425 lesions. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 71, n. 5, p. 558-560, nov. 2004.

CUBA, C. A. C. et al. A focus of mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia – Brazil: characterization and identification of leishmania stocks isolated from man and dogs. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 79, p. 500-507, 1985

CUBA, C. A. C. et al. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia – Brazil: an area of Leishmania braziliensis braziliensis transmission: I laboratory diagnosis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.l.], v. 17, p. 161-167, 1984.

CUBA, C. A. C. et al. Parasitologic and imunologic diagnosis of American (mucocutaneous) leishmaniasis bull. *Pan. Amer. Health Org.*, [S.l.], v. 15, p. 249-259, 1981.

CUBA, C. A. C. et al. The use of different concentrations of leishmanial antigen in skin testing to evaluate delayed hypersensitivity in American cutaneous leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.l.], v. 18, p. 231-236, 1985.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative Immunology Microbiology & Infectious Diseases*, [S.l.], v. 27, p. 305-318, 2004.

FALQUETO, A.; SESSA, P. A. Leishmaniose tegumentar americana. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. (Ed.). *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu, 1997.

FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. *Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-ímmunes*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001.

FORATTINI, O. P. *Entomologia médica*. São Paulo: Editora Edgar Blucher, 1973. v. 4.

FORATTINI, O. P. Nota sobre o encontro de leishmanias em roedores silvestres de zona endêmica de leishmaniose no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Paul. Méd.*, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 155, ago. 1958.

FURTADO, T. Critérios para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. *An. Bras. Dermatol.*, [S.l.], v. 55, p. 81-86, 1980.

GALVÃO, C. E. S. et al. Leishmaniose cutânea disseminada produzida por leishmania viannia braziliensis no estado do Maranhão-Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.l.], v. 26, p. 121-123, 1993.

GIL, L. H. S. et al. Recent observations on the sand fly (Diptera:Psychodidae) fauna of State of Rondônia, Western Amazônia, Brazil : the importance of psychodopygus davisii as a vector of zoonotic cutaneous leishmaniasis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 98, n. 6, 2003.

GOMES, A. C. et al. Aspectos ecológicos da leishmaniose tegumentar americana. 8-Avaliação da atividade enzoótica da leishmania (Viannia) braziliensis em ambiente florestal e peridomiciliar, região do Vale do Ribeira, Estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, São Paulo, v. 32, p. 105-115, 1990.

GOMES, A. C.; GALATI, E. A. B. Aspectos ecológicos de leishmaniose tegumentar americana. 5-Estratificação da atividade espacial e estacional de phlebotominae (Díptera, Psychodidae) em áreas de cultura agrícola da região de Vale do Ribeira, Estado de São Paulo, Brasil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 82, p. 467-473, 1987.

GOMES, A. C.; NEVES, V. L. F. C. Estratégia e perspectivas de controle da leishmaniose tegumentar no Estado de São Paulo. *Revista Soc. Bras. Med. Tropical*, Uberaba, v. 31, n. 6, p. 553-558, nov./dez.1998.

GONTIJO, C. M. F. et al. Epidemiological studies of na outbreak of cutaneous leishmaniasis in the Rio Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil. *Acta Trop.*, [S.l.], v. 81, p. 143-150, 2002.

GREVELINK, S. A.; LERNER, E. A. Leishmaniasis. *Journal of American Academy of Dermatology*, [S.l.], v. 34, p. 257-272, 1996.

GRIMALDI, J. R. G. et al. A simple procedure for the isolation of leishmanial parasites and for the recovery of parasite in avirulent stocks. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 78, p. 560, 1984.

GUERRA, M. O. P. et al. Infecção sub-clínica na leishmaniose tegumentar americana. *An. Bras. Dermatol.*, [S.l.], v. 60, p. 365-369, 1985.

GUIMARÃES, N. F. et al. Estudo comparativo da reação indireta de anticorpos fluorescentes em doença de chagas, leishmanioses tegumentares e calazar com vários antígenos de *Leishmania* e *Trypanosoma*. *O Hospital*, [S.l.], v. 75, p. 299-313, 1969.

HUEB, M. et al. Anfotericina B lipossomal no tratamento das leishmanioses. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 41., 2004, Florianópolis. *Anais...* Florianópolis, SC: [s.n.], 2004. p. 350.

JONES, T. C. et al. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *leishmania braziliensis braziliensis*. *J. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 156, p. 73-83, 1987.

KILLICK-KENDRICK, R. Phlebotomine vectors of leishmaniasis: a review. *Medical and veterinary entomology*, [S.l.], v. 4, p. 1-24, 1990.

KILLICK-KENDRICK, R.; WARD, D. H. Transmition of leishmaniosis by the bait of phlebotomine sandfly: possible mechanism. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 75, n. 1, p. 152-4, 1981.

KUBBA, R., et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis I: subcutaneous nodules. *Int. J. Dermatol.*, [S.l.], v. 26, p. 300-304, 1987.

KUBBA, R., et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis II: satellite papules and subcutaneous induration. *Int. J. Dermatol.*, [S.l.], v. 27, p. 702-706, 1988.

LABRADA, M. et al. Evaluacion de la respuesta de isotipos de inmunoglobulina especifica a *leishmania* en leishmaniasis tegumentaria americana. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 84, p. 409-416, 1989.

LAINSON, R. et al. Leishmaniasis in Brazil XVI: isolation and identification of leishmania species from sandflies, wild mammals and man in north Pará State, with particular reference to leishmania braziliensis guyanensis, causative agent of "pian bois". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 75, p. 530-536, 1981.

LAINSON, R. The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 77, p. 569-596, 1983.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. *Nature*, [S.l.], v. 273, p. 595-600, 1978.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Leishmania (viannia) naiffi sp. n., a parasite of the armadillo, dasypus novemcinctus (L.) in Amazonian Brazil. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, [S.l.], v. 64, p. 3-9, 1989.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Leishmanias and leishmaniasis of the New World, with particular reference to Brazil. *Bull. of the PanAmerican Health Organization*, [S.l.], v. 7, p. 1-19, 1973.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Leishmaniasis in Brazil I: observations on enzootic rodent leishmaniasis – incrimination of lutzomyia flaviscutellata (Mangabeira) as the vector in the lower Amazonian basin. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 62, p. 385-395, 1968.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Leishmaniasis of the New World: taxonomic problems. *Br. Med. Bull.*, [S.l.], v. 28, p. 44-48, 1972.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. New World leishmaniasis – The neotropical leishmania species. In: TOPLEY, W. W. C.; WILSON, S. G. S. (Ed.). *Microbiology and microbiol infections*. 9th ed. London: Arnold, 1998. p. 243-266.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. The role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis. In: LUMSDEN, W. H. R.; EVANS, D. (Ed.). *Biology of the kinetoplastida*. London: Academic Press, 1979. v. 2, p.1-116.

LAINSON, R.; SHAW, J. J.; LINS, Z. C. Leishmaniasis in Brazil IV: the fox cerdocyon thous as a reservoir of leishmania donovani in Para State, Brazil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 63, p. 741-745, 1969.

LAINSON, R.; SHAW, J. J.; POVOA, M. The importance of edendates (sloths, anteaters) as primary reservoirs of leishmania braziliensis guyanensis, a causative agent of 'pian bois' in north Brazil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 75, p. 611-612, 1981.

LEAVELL, A.; CLARK, E. G. *Medicina preventiva*. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil, 1976. 744p.

LIMA, A. P. *Distribuição de leishmaniose tegumentar e análise da sua ocorrência em ambientes antrópicos no Estado do Paraná, Brasil*. 2000. 65p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Paraná, 2000.

LLANOS-CUENTAS, E. A. *Estudo clínico evolutivo da leishmaniose em área endêmica de leishmania braziliensis, Três Braços (BA)*. 1984. Dissertação (Mestrado)–Universidade de Brasília, Brasília, 1984.

LLANOS-CUENTAS, E. A. et al. Possible risk factors in development of mucosal lesions in leishmaniasis. *Lancet*, [S.l.], v. 2, p. 295, 1984.

LUNA, L. G. *Manual of histologic staining methods of the armed forces institute of pathology*. 3. ed. New York: McGraw-Hill, 1968.

MADEIRA, M. de F. et al. Is leishmania (viannia) braziliensis preferentially restricted to the cutaneous lesions of naturally infected dogs? *Parasitology Research*, [S.l.], v. 7, n. 1, p. 73-6, 2005.

MAGALHAES, A. V. et al. Histologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis* 2: resposta humoral tissular. *Rev. do Inst. de Med. Trop. de São Paulo*, São Paulo, v. 28, p. 300-311, 1986.

MAGALHAES, A. V. et al. Histologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis* 4: classificacao histopatológica. *Rev. do Inst. de Med. Trop. de São Paulo*, São Paulo, v. 28, p. 421-430, 1986.

MAGALHAES, A. V. et al. Histopatologia da leishmaniose tegumentar americana por *leishmania braziliensis* 1: padrões histopatológicos e estudo evolutivo das lesões. *Rev. do Inst. de Med. Trop. de São Paulo*, São Paulo, v. 28, p. 253-262, 1986.

MAGALHAES, H. M. T. V. et al. Programa de mudança do componente cognitivo da atividade de uma população da região endêmica do sul da Bahia diante da leishmaniose tegumentar. *Rev. da Soc. Bras. de Med. Trop.*, [S.l.], v. 23, p. 49-52, 1987.

MARSDEN, P. D. et al. Spontaneous healing of leishmania braziliensis braziliensis skin ulcers. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 78, p. 561-562, 1984.

MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis (“espundia” Escomel, 1911). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 80, p. 859-876, 1986.

_____. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.l.], v. 18, p. 187-198, 1985.

MARZOCHI, M. C. A. A leishmaniose tegumentar no Brasil. In: GRANDES endemias brasileiras. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 1989.

MARZOCHI, M. C. A. et al. Evaluation of diagnostic criteria in human and canine mucocutaneous leishmania braziliensis occurs. In: REUNIÃO ANUAL DE PESQUISA EM DOENÇA DE CHAGAS, 19. Caxambu, 1982. *Anais...* Caxambu, 1982.

MARZOCHI, M. C. A. et al. Reação de imunofluorescência indireta e intradermorreação para leishmaniose tegumentar americana em moradores na área de Jacarepaguá (Rio de Janeiro). Estudo comparativo dos resultados observados em 1976 e 1987. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, São Paulo, v. 22, p. 149-155, 1980.

MARZOCHI, M. C. A. Leishmanioses no Brasil: as leishmanioses tegumentares. *J. Bras. Med.*, [S.l.], v. 63, p. 82-104, 1992.

MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F. Leishmanioses em áreas urbanas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.l.], v. 30, p. 162-164, 1997.

MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 10, p. 359-375, 1994.

MEDRONHO, R. A. et al. *Epidemiologia*. São Paulo: Ed. Atheneu, 2002. 494 p.

MELO, M. N. et al. Padronização do antígeno de Montenegro. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, São Paulo, v. 19, p. 61-164, 1977.

MENDONÇA, S. C. et al. Indirect immunofluorescence test in New World leishmaniasis: serological and clinical relationship. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 83, p. 347-355, 1988.

MOREIRA, Juliano. Distribuição geográfica. *Gazeta Médica*, Bahia, 1895.

MOTTA, A. C. et al. Disseminated mucocutaneous leishmaniasis resulting from chronic use of corticosteroid. *Int. J. Dermatol.*, [S.l.], v. 42, p. 703-706, 2003.

NASCIMENTO, M. D. et al. Induction and modulation of the immune response to leishmania by Montenegro's skin test. *Transactions Royal Society Tropical Medicine and Hygiene*, [S.l.], v. 87, p. 91-93, 1993.

NEVES, D. P. *Parasitologia dinâmica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

OKELO, G. B.; SANG, D.; BHATT, K. M. The treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis: a report of two cases. *East. Afr. Med. J.*, [S.l.], v. 68, p. 67-68, 1991.

OLIVEIRA-NETO, M. P. et al. An outbreak of American cutaneous leishmaniasis (*leishmania braziliensis braziliensis*) in a periurban area of Rio de Janeiro city, Brazil: clinical and epidemiological studies. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 83, p. 427-435, 1988.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS); ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Controle das doenças transmissíveis no homem*. Relatório oficial da Associação Americana de Saúde Pública. 13. ed. Washington, 1983. 420 p. (Publicação Científica, n. 442).

PAPPAS, M. G. et al. Evaluation of the promastigote and amastigote antigens in the indirect fluorescent antibody test for American cutaneous leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 32, p. 1260-1267, 1983.

PASSOS, V. et al. Epidemiological aspects of American cutaneous leishmaniasis in a periurban area of the metropolitan region of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 88, p. 103-110, 1993.

PEARSON, R. D.; SOUSA, A. Q. Leishmania species: visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. In: MANDELL, G. L.; DOUGLAS, R. G.; BENNETT, J. B. (Ed.). *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995. v. 2.

PESSÔA, S. B. Dados sobre a epidemiologia da leishmaniose tegumentar em São Paulo. *Hospital*, [S.l.], v. 19, p. 385-409, 1941.

PESSÔA, S. B.; BARRETTO, M. P. *Leishmaniose tegumentar americana*. Rio de Janeiro: Ministério da Educação e Saúde, 1948. 527 p.

PETERSON, A. T.; SHAW, J. Lutzomyia vector for cutaneous leishmaniasis in southern Brazil: ecological niche models, predicted geographic distributions, and climate change effects. *Inter. J. Parasitol.*, [S.l.], v. 33, p. 919-931, 2003.

PUPO, J. A. Estudo clínico de leishmaniose tegumentar americana (*Leishmania braziliensis* - Vianna 1911). *Revista do Hospital das Clínicas*, [S.l.], v. 1, p. 113-164, 1946.

RANGEL, E. F.; LAINSON, R. Ecologia das leishmanioses: transmissores de leishmaniose tegumentar americana. In: RANGEL, E. F.; LAINSON, R (Org.). *Flebotomíneos do Brasil*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003. p. 291-309.

RANGEL, E. F.; RALPH, L. *Flebótomos do Brasil*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003, 368p.

REBÊLO, J. M. M. et al. *Flebotômicos vetores das leishmanioses (Manual para técnicos e profissionais da área de saúde)*. São Luiz: Universidade Federal do Maranhão, Ministério da Saúde, 1999. 32p.

REY, L. *Parasitologia*. 3. ed. Rio de Janeiro:Editora Guanabara-Koogan, 2001.

RIDLEY, D. S.; MAGALHÃES, A. V.; MARSDEN, P. D. Histological analysis and the pathogenesis of leishmania. *Journal of Pathology*, [S.l.], v. 159, p. 293-299, 1989.

ROMERO, G. A. S. et al. Simpósio sobre tratamento das leishmanioses. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.l.], v. 34, p. 58-68, 2001.

SAENZ, R. E. et al. Evaluation of the effectiveness and toxicity of pentostam and glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev. Med. Panama*, [S.l.], v. 12, p. 148-157, 1987.

SAMPAIO, R. N. et al. Leishmaniose tegumentar americana casuística do hospital escola da UnB. *An. Bras. Dermat.*, [S.l.], v. 58, p. 69-79, 1980.

SAMPAIO, R. N. R. et al. Tratamento com pentamidina de seis casos de forma mucosa de leishmaniose tegumentar. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 63, p. 439-442, 1988.

SAMPAIO, R. N. R.; MARSDEN, P. D. Mucosa leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 91, n. 1, p. 77, jan./feb. 1997.

SAMPAIO, R. N. R.; PAULA, C. D. R. de. Leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.l.], v. 32, n. 5, Sep./Oct. 1999.

SAMPAIO, R. N. R.; SAMPAIO, J. H. D.; MARSDEN, P. D. Pentavalent antimonial treatment in mucosal leishmaniasis. *Lancet*, [S.l.], v. 1, p. 1097, 1985.

SANDS, M.; KRON, M. A.; BROWN, R. B. Pentamidine: a review. *Rev. Inf. Dis.*, [S.l.], v. 7, p. 625-633, 1985.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. *Manual de vigilância epidemiológica: leishmaniose tegumentar americana, normas e instruções*. São Paulo, 1995. 28p.

SARAVIA, N. G. et al. The relationship of leishmania braziliensis subspecies and immune response to disease expression in new world leishmaniasis. *J. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 159, p. 725-735, 1989.

SCHUBACH, A. *Avaliação da persistência do parasito na pele de pacientes com leishmaniose tegumentar americana*. 1997. 184 p. Tese (Pós-Graduação em Biologia Parasitária)–Curso de Pós-Graduação em Biologia Parasitária, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1997.

SCHUBACH, A. et al. An ulcerative lesion of the penis. *Arch. Dermatol.*, [S.l.], v. 133, p. 1303-1308, 1997.

SCHUBACH, A. et al. Leishmaniasis of glans penis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, [S.l.], v. 10, p. 226-228, 1998.

SCHUBACH, T. M. P. et al. American tegumentary leishmaniasis in 2 cats from Rio de Janeiro – First report of natural infection with leishmania (*viannia*) *braziliensis*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 98, n. 3, p. 165-167, 2004.

SHANNON, R. C. Methods for collecting and seeding mosquitoes in jungle yellow fever studies. *J. Med. Entomol.*, [S.l.], v. 19, p. 131-140, 1939.

SHAW, J. J. et al. Cutaneous leishmaniasis of man due to leishmania (*viannia*) *shawi* in Pará State, Brazil. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, [S.l.], v. 66, p. 243-246, 1991.

SHAW, J. J. New world leishmaniasis: the ecology of leishmaniasis and the diversity of leishmanial species in Central and South America. In: FARRELL, J. (Ed.). *World class parasites: leishmania*. Boston: Kluwer Academic Publisher, 2002. v. 4, p. 11-31.

SHAW, J. J.; LAINSON, R. A simply prepared amastigote leishmanial antigen for use in indirect fluorescent antibody test for leishmaniasis. *J. Parasitol.*, [S.l.], v. 63, p. 384-385, 1977.

SHAW, J. J.; LAINSON, R. Ecology and epidemiology: new world. In: PETERS, W.; KILLICK-KENDRICK, R. (Ed.). *The leishmaniasis in biology and medicine*. London: Academic Press Inc, 1987. v. 1, p. 291-363.

SILVA, A. C. T. *Comportamento clínico e identificação de espécies causadoras de leishmania cutânea em Rio Branco, AC*. 2002. 74p. Tese (Mestrado)–Universidade de Brasília, Brasília, 2002.

SILVA, F. C. et al. Quantitative study of leishmania *braziliensis* reactive T cells in peripheral blood and in the lesions of patients with American mucocutaneous leishmaniasis. *Clin. Exp. Immunol.*, [S.l.], v. 79, p. 221-226, 1990.

SILVEIRA, F. T. et al. 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*, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 43-50, 2002.

SILVEIRA, F. T. et al. Leishmaniose cutânea na Amazônia: isolamento de *leishmania (viannia) lainsoni* do roedor *agouti* paca (*rodentia: dasyproctidae*), no Estado do Pará, Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, São Paulo, v. 33, p. 18-22, 1991.

SILVEIRA, F. T. Resultados preliminares do tratamento de dois casos de leishmaniose cutâneo-difusa, diagnosticados em diferentes fases evolutivas da doença. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 29., Fortaleza, 1993. *Anais...* Fortaleza: [s.n.], 1993. p. 106.

SILVEIRA, F. T.; MAYRINK, W. Leishmaniose cutânea difusa no estado do Pará, Brasil. Registro do 1.º caso de cura da doença, após associação de quimioterapia com imunoterapia. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 29., Fortaleza, 1993. *Anais...* Fortaleza: [s.n.], 1993. p. 229.

SILVEIRA, F. T.; MAYRINK, W. Leishmaniose cutânea difusa no estado do Pará, Brasil. Relato da cura de 1 caso depois de 24 anos de doença, após tratamento combinado de quimioterapia com imunoterapia. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 33., Belo Horizonte, 1997. *Anais...* Belo Horizonte: [s.n.], 1997. Pôster 42, p. 129.

SOKAL, J. E. Measurement of delayed skin test responses. *N. Eng. J. Med.*, [S.l.], v. 293, p. 501-502, 1975.

SOUZA, W. J. S. et al. Utilização da reação de imunofluorescência indireta no acompanhamento da terapêutica da leishmaniose tegumentar americana. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 77, p. 247-253, 1982.

SPLENDORE, Affonso. Bouba, blastomicose, leishmaniose: nota sobre algumas afecções framboésicas observadas no Brasil. *Imprensa Médica*, [S.l.], jan. 1911.

STROM, B. L. *Pharmacoepidemiology*. 3. ed. Chinchester: John Wiley & Sons, 2000. 874 p.

SUDIA, W. A.; CHAMBERLAIN, R. W. Battery-operated light trap: an improved model. *Mosquito News*, [S.l.], v. 22, p. 126-129, 1962.

SUNDAR, S. et al. Immunochemotherapy for a systemic intracellular infection: accelerated response using γ -interferon in visceral leishmaniasis in India. *Journ. Inf. Dis.*, [S.l.], v. 171, p. 992-996, 1995.

TALHARI, S. et al. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Resultados preliminares com pentamidina. *An. Bras. Derm.*, Rio de Janeiro, v. 60, p. 361-364, 1985.

TEKLEMARIAM, S. et al. Aminosidine and its combination with sodium stibogluconate in the treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis caused by leishmania aethiopica. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 88, p. 334-339, 1994.

THIERRY, J. et al. Cutaneous South-American leishmaniasis. Parasitological and serological diagnosis by indirect immunofluorescence and enzyme linked immunoassay (ELISA). 94 cases. *Med. Trop. (Mars)*, [S.l.], v. 51, n. 1, p. 43-48, 1991.

TOLEZANO, J. E. Ecoepidemiological aspects of american cutaneous leishmaniasis in the State of São Paulo, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, Rio de Janeiro, v. 89, p. 427-434, 1994.

TURETZ, M. L. et al. Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. *Journal of Infectious Diseases*, [S.l.], v. 186, n. 12, p. 1829-1834, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre*. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre-UMC, 2000.

VILELA, M. L.; RANGEL, E. F.; LAINSON, R. Métodos de coleta: métodos de coleta e preservação de flebotomíneos. In: RANGEL, E. F.; LAINSON, R. (Org.). *Flebotomíneos do Brasil*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003. p. 353-367.

WALTON, B. C. Evaluation of chemotherapy of American leishmaniasis by the indirect fluorescent antibody test. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 29, p. 747-752, 1980.

WALTON, B. C.; BROOKS, W. H.; ARJONA, I. Serodiagnosis of American leishmaniasis by indirect fluorescent antibody test. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 21, p. 296-299, 1972.

WEIGLE, K. A. et al. Leishmanin skin test standardization and evaluation of safety, dose, storage, longevity of reaction and sensitization. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 44, p. 260-271, 1991.

WEIGLE, K. A. et al. Recurrences of tegumentary leishmaniasis. *Lancet*, [S.l.], v. 7, n. 2, p. 557-558, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO). *The Leishmaniases: report of a WHO Expert Committee*. Geneva, 1984. (Technical Report Series; 701).

YOUNG, D. C.; DUNCAN, N. A. Guide to the identification and geographic distribution of lutzomyia sandflies in México, the West Indies, Central and South America (Diptera: psychodidae). *Mem. An. Ent. Inst.*, [S.l.], v. 54, p. 1-881, 1994.

ZAJTCHUK, J. T. et al. Mucosal leishmaniasis in Brazil. *Laryngoscope*, [S.l.], v. 99, n. 9, p. 925-39, 1989.

ZANZARINI, P. D. et al. Leishmaniose tegumentar americana canina em municípios do norte do Estado do Paraná, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 6, p. 109-118, 2005

Anexos

Anexo A – Casos novos de Leishmaniose Tegumentar Americana, segundo Unidades Federadas, Brasil 1985 – 2005

UF	ANO	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
BRASIL		13.654	15.545	26.253	25.153	21.129	24.753	28.450	24.668	27.454	35.103	35.748	30.030	31.303	21.801	30.367	33.720	26.370	28.668	30.873	28.645	26.525
NO		5.935	4.777	10.195	10.209	7.365	7.318	9.359	9.720	9.739	11.306	13.117	9.987	11.058	6.078	9.129	11.140	8.117	10.328	13.549	13.095	10.703
RO		279	919	3.401	3.299	1.770	1.346	2.118	2.220	2.822	2.249	2.499	1.738	1.465	1.317	1.737	1.421	1.585	1.836	1.984	2.177	1.669
AC		204	403	679	364	204	59	252	403	563	372	365	490	413	280	490	903	711	1.089	1.372	1.526	1.360
AM		3.464	1.641	2.528	2.532	1.250	1.733	2.590	3.424	1.982	741	1.557	988	2.290	715		1.744	2.179	2.151	3.829	2.202	1.970
RR		72	113	134	333	474	170	507	492	605	470	251	303	308	244	146	352	458	460	307	160	283
PA		1.222	1.321	2.855	3.091	2.775	3.269	3.196	2.236	2.543	5.748	7.064	5.042	5.038	2.177	5.051	5.565	2.567	3.782	4.889	5.322	4.347
AP		694	380	598	590	480	185	394	475	643	895	645	563	902	892	884	592	52	386	558	1.152	578
TO						412	556	302	470	581	831	736	863	642	453	821	563	565	624	610	556	496
NE		4.417	7.377	11.373	8.862	8.896	12.428	12.020	7.140	8.218	14.426	13.887	11.303	11.868	8.455	9.112	13.078	10.849	9.437	7.980	7.818	8.071
MA		1.623	3.274	3.724	2.369	2.196	3.109	3.926	2.027	2.868	6.262	4.725	3.794	4.634	2.355	3.005	4.488	5.733	4.446	3.774	3.059	3.376
PI		52	91	142	141	100	249	324	161	72	56	40	96	102	96	106	95	166	152	127	115	248
CE		836	1.829	3.919	2.453	2.746	3.848	2.862	1.358	1.463	1.928	4.262	2.793	2.787	1.490	1.372	3.043	2.539	2.142	1.328	2.057	1.980
RN		1	8	648	30	9	20	6	...	13	4	15	42	49	26	13	11	8	6	8	13	9
PB		251	233	431	224	182	85	165	342	273	264	196	173	233	113	128	177	51	67	56	72	66
PE		259	125	274	268	258	680	474	378	436	806	891	714	667	643	979	1.149	524	569	548	706	330
AL		9	13	84	43	36	28	54	53	71	224	114	81	144	72	156	258	85	87	97	63	56
SE		45	70	166	34	15	54	50	24	46	46	52	19	47	34	30	58	92	57	16	7	10
BA		1.341	1.734	1.985	3.300	3.354	4.355	4.159	2.797	2.976	4.836	3.592	3.591	3.205	3.626	3.323	3.799	1.651	1.911	2.026	1.726	1.996
SE		844	963	1.218	2.017	2.241	2.347	3.386	3.854	4.771	3.763	2.605	2.369	2.294	2.945	3.983	2.938	2.133	2.943	3.255	2.529	2.764
MG		337	444	523	1.406	1.434	1.338	2.134	2.504	2.547	2.040	1.574	1.504	1.445	1.973	2.701	1.874	1.132	1.643	1.765	1.495	1.773
ES		279	257	288	273	573	670	728	722	893	490	307	244	404	646	884	548	352	209	234	145	189
RJ		103	124	71	67	83	227	319	269	496	396	241	282	302	186	269	250	171	295	233	213	313
SP		125	138	336	271	151	112	205	359	835	837	483	339	143	140	129	266	478	796	1.023	676	489
SUL		420	448	660	199	318	192	139	690	819	1.361	796	617	430	455	460	853	478	937	930	603	535
PR		419	447	652	194	315	192	139	690	819	1.361	794	616	428	453	457	850	465	903	886	575	439
SC		0	0	6	5	3	0	0	0	0	0	0	1	2	2	3	1	9	14	27	17	84
RS		1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	4	20	17	11	12
CO		2.038	1.980	2.807	3.866	2.309	2.468	3.546	3.264	3.907	4.247	5.343	4.721	4.640	2.981	6.384	4.605	4.727	4.918	5.000	4.458	4.303
MS		296	298	173	184	156	221	165	304	215	243	568	178	433	256	338	158	393	304	235	192	136
MT		1.157	1.300	2.281	3.223	1.867	2.021	3.200	2.682	3.346	3.734	4.492	4.195	3.779	2.283	5.504	3.921	3.884	4.131	4.203	3.753	3.628
GO		585	382	353	459	286	226	181	277	345	270	281	348	414	440	532	525	419	452	502	455	511
DF		0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	14	2	10	1	31	31	60	58	28
UF	1.033	1.013	887	1.299	1.106	66	105	159	142	149
Ignorada																						

Fonte: SVS/MS

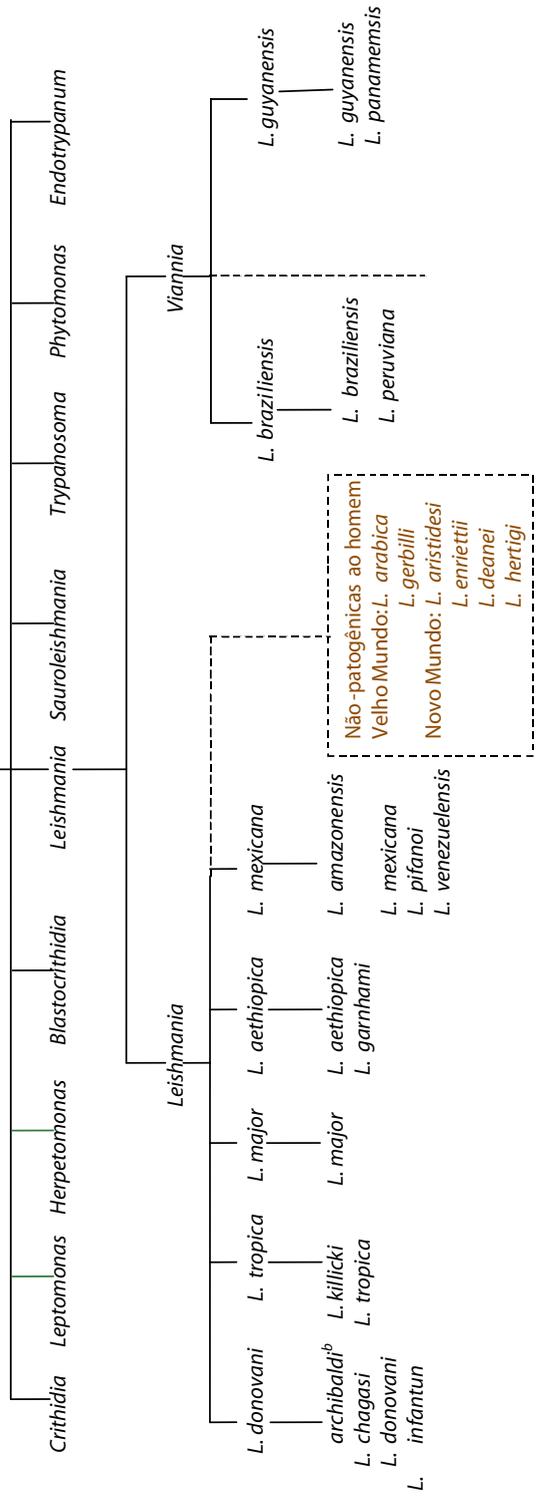
Anexo B – Coeficiente de Detecção de Leishmaniose Tegumentar Americana por 100.000 Habitantes, Brasil
1987 – 2005

UF	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
BRASIL	19,12	17,99	14,85	17,39	19,36	16,53	18,11	22,83	22,94	19,02	19,61	13,47	19,78	20,29	22,41	19,55	17,74	16,03	14,44
NORTE	115,23	111,46	77,81	74,95	93,04	93,92	91,62	103,73	117,55	88,46	97,94	51,21	92,31	89,84	113,43	92,48	102,96	94,54	73,09
RO	372,67	339,61	172,05	124,11	186,03	186,41	227,27	174,18	186,56	141,19	119	103,19	134,35	107,84	147,92	182,50	143,35	143,99	108,89
AC	179,72	93,69	51,14	14,43	60,17	94,09	128,69	83,31	80,18	101,30	85,37	54,46	93,07	166,64	162,44	221,15	265,07	257,41	201,57
AM	135,02	130,91	62,68	84,43	122,79	158,20	89,38	32,65	67,11	41,35	95,84	28,36	80,83	66,02	99,26	78,77	122,53	73,93	61,60
RR	78,78	182,17	242,83	82,05	231,72	213,82	250,93	186,66	95,73	122,61	124,63	93,59	55,08	128,86	225,45	143,86	87,88	42,43	72,83
PA	64,60	67,76	59,05	67,63	64,38	43,93	48,78	107,80	129,65	91,49	91,41	37,73	86,16	92,67	116	72,16	83,33	80,39	62,65
AP	239,01	226,31	177,19	65,88	135,67	158,49	208,23	281,80	197,74	148,37	237,7	211,96	201,83	129,03	70,72	76,087	77,22	216,78	98,22
TO	-	-	46,97	62,03	32,85	49,72	59,88	83,87	73,09	82,30	61,22	40,89	72,34	48,44	61,54	57,66	48,29	44,28	37,99
NORDESTE	28,53	21,85	21,56	29,65	28,24	16,53	18,76	32,49	30,88	25,25	26,17	18,45	19,04	27,96	31,86	23,64	16,21	15,51	15,91
MA	80,78	50,45	45,95	63,97	79,49	40,42	56,36	121,33	90,32	72,65	88,72	43,96	55,72	81,89	94,63	81,66	67,90	52,54	55,69
PI	5,84	5,71	3,98	9,77	12,53	6,14	2,71	2,08	1,47	3,59	3,81	3,53	3,81	3,45	7,39	6,25	5,20	2,61	8,48
CE	65,35	40,24	44,35	61,22	44,88	21,01	22,34	29,07	63,48	41,01	40,92	21,24	17,6	42,26	55,38	31,42	12,26	26,30	24,50
RN	28,95	1,31	0,39	0,84	0,25	0,00	0,52	0,16	0,58	1,64	1,89	0,99	0,48	0,4	0,51	0,42	0,24	0,48	0,30
PB	14,12	7,24	5,81	2,68	5,15	10,55	8,34	7,98	5,87	5,23	7,04	3,36	1,21	5,2	2,31	2,80	1,65	2,03	1,92
PE	4,04	3,90	3,70	9,64	6,64	5,24	5,98	10,93	11,97	9,65	9,01	8,54	11,62	15,04	8,25	8,35	7,57	8,90	3,96
AL	3,60	1,81	1,48	1,13	2,14	2,07	2,73	8,47	4,24	3,08	5,46	2,67	5,76	9,42	5,64	3,05	2,91	2,27	1,82
SE	12,11	2,42	1,05	3,69	3,34	1,58	2,96	2,91	3,24	1,17	2,89	2,01	1,75	3,33	6,33	3,68	1,07	0,37	0,51
BA	17,98	29,30	29,22	37,27	34,98	23,14	24,24	38,80	28,40	28,63	25,21	28,21	25,72	28,92	34,42	24,63	15,80	11,59	14,51
SUDESTE	2,07	3,36	3,68	3,79	5,39	6,05	7,38	5,75	3,93	3,54	3,37	4,27	4,83	4,15	2,84	4,72	4,60	3,24	3,53
MG	3,50	9,28	9,34	8,60	13,54	15,69	15,78	12,49	9,54	9,02	8,54	11,53	12,06	10,71	7,89	11,22	10,36	7,87	9,23
ES	11,99	11,12	22,86	26,20	27,94	27,21	33,09	17,86	11,02	8,71	14,16	22,31	30,11	18,38	11,24	6,93	7,11	4,34	5,52
RJ	0,58	0,54	0,66	1,79	2,49	2,08	3,80	3,00	1,81	2,10	2,25	1,35	2,04	1,79	1,54	2,32	1,69	1,44	2,08
SP	1,15	0,91	0,49	0,36	0,65	1,12	2,55	2,52	1,43	0,99	0,41	0,39	0,36	0,73	0,23	2,33	2,76	1,62	1,21
SUL	3,13	0,93	1,47	0,88	0,63	3,08	3,61	5,94	3,44	2,62	1,8	1,88	1,88	3,44	2,53	4,09	3,65	2,31	2,02
PR	7,98	2,35	3,79	2,29	1,64	8,10	9,54	15,73	9,11	6,84	4,75	4,95	4,88	8,95	6,56	10,52	9,45	5,79	4,38
SC	-	0,12	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,04	0,03	0,05	0,01	0,05	0,25	0,12	0,33	1,41
RS	0,02	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	-	-	0,01	0,01	0,08	0,08	0,08	0,11
C. OESTE	32,91	44,09	25,65	26,74	37,67	33,77	39,57	42,31	52,01	45,10	44,18	27,11	50,45	40,22	42,49	44,95	37,42	35,64	32,98
MS	10,55	10,97	9,10	12,63	9,25	16,73	11,62	12,91	29,69	9,23	22,46	12,82	11,08	7,67	16,7	16,35	12,72	8,91	6,23
MT	132,43	178,67	99,13	103,09	158,23	127,24	153,61	166,19	194,15	187,63	169,01	97,91	206,05	162,05	165,43	173,57	145,55	140,90	129,17
GO	9,51	12,10	7,38	5,72	4,49	6,76	8,27	6,37	6,52	7,71	9,16	9,27	10,98	10,59	10,57	10,08	8,35	7,64	8,93
DF	0,00	-	0,00	0,00	-	0,06	0,06	-	0,12	-	0,76	0,1	0,5	0,04	0,09	2,05	1,42	2,55	1,29

Anexo C – Taxonomia da Leishmania

TRYPANOSOMATIDAE

Família



Anexo D – Distribuição das Leishmanias responsáveis pela transmissão da LTA, segundo Unidade Federada, Brasil – 2005

Espécies de leishmânias	Unidades Federadas																										
	AC	AL	AM	AP	BA	CE	DF	ES	GO	MA	MG	MT	MS	PA	PB	PE	PI	PR	RJ	RN	RO	RR	RS	SC	SE	SP	TO
<i>L. (V.) braziliensis</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>L. (V.) lainsoni</i>	X													X							X						
<i>L. (V.) naiffi</i>			X											X													
<i>L. (V.) shawi</i>								X						X													
<i>L. (V.) guyanensis</i>	X		X	X										X								X					
<i>L. (L.) amazonensis</i>	X		X		X	X			X	X	X	X	X	X	X						X		X				X
<i>L. (V.) utingensis</i>														X													
<i>L. (V.) lindenberg</i>														X													
<i>Leishmania (L.) forattini</i>					X																						
<i>Leishmania (L.) enriettii</i>																										X	
<i>L. (L.) deanei</i>														X													

Anexo E – Distribuição das Espécies de Flebotomíneos Prováveis ou Potenciais Vetores de LTA, segundo Unidade Federada, Brasil 2005

Espécies de flebotomíneos	UF																										
	AC	AL	AM	AP	BA	CE	DF	ES	GO	MA	MG	MT	MS	PA	PB	PE	PI	PR	RJ	RN	RO	RR	RS	SC	SE	SP	TO
<i>L. intermedia</i>	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X
<i>L. whitmani</i>	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>L. neivai</i>								X			X			X							X						
<i>L. umbratilis</i>	X		X	X						X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>L. migonei</i>	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>L. flaviscutellata</i>																											
<i>L. wellcomei</i>						X						X		X							X						X
<i>L. complexa</i>												X		X							X						X
<i>L. fischeri</i>					X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>L. ayrozai</i>				X										X							X	X					X
<i>L. paraensis</i>				X								X		X							X	X					X
<i>L. ubiqualis</i>	X		X	X						X		X		X							X	X					X
<i>L. antunesi</i>	X		X	X						X		X		X							X	X					X
<i>L. squamiventris</i>																											
<i>L. anduzei</i>	X		X	X	X					X		X		X							X	X					
<i>L. olmeccanociva</i>			X							X				X							X	X					X
<i>L. davisii</i>	X		X	X	X		X		X	X	X		X	X							X	X					
<i>L. hirsuta</i>	X		X	X	X		X		X	X	X		X	X							X	X					
<i>L. pessoai</i>								X			X		X										X	X			X

Anexo F – Critérios para definir a competência vetorial de flebotomíneos

Segundo Killick-Kendrick e Ward (1981) e Killick-Kendrick (1990), alguns critérios foram sugeridos para incriminar efetivamente uma determinada espécie de flebotomíneo como vetora de leishmaniose, sendo estes classificados em critérios essenciais (E) e complementares (C):

- 1- **Antropofilia (E);**
- 2- **Distribuição espacial em concordância com a ocorrência dos casos de infecção humana (E);**
- 3- Infecção natural por parasitos, identificados como pertencentes à mesma espécie de *Leishmania* que infecta o homem (E);
- 4- Atração por mamíferos reservatórios de *Leishmania* (E);
- 5- Os exemplares experimentalmente infectados com *Leishmania* devem manter, em laboratório, todas as etapas do desenvolvimento parasitário (C);
- 6- A prova conclusiva de incriminação vetorial seria a capacidade desses flebotomíneos de se infectarem e transmitirem experimentalmente o parasito, através da picada, de hamster para hamster (C).

Anexo G – Critérios para definir uma espécie animal como reservatório de um agente patogênico

Considera-se “RESERVATÓRIO” a espécie ou o conjunto de espécies que garantem a circulação de um determinado parasito na natureza dentro de um recorte de tempo e espaço.

Uma interação reservatório-parasito pode ser considerada um sistema complexo na medida em que é multifatorial, imprevisível e dinâmico: inclui o homem e/ou animal doméstico, o parasito, o vetor e o animal reservatório dentro de um determinado ambiente, este conjunto formando uma unidade biológica, um sistema único, peculiar. Mais ainda, esta unidade biológica estará em constante mudança em função das alterações do meio ambiente e das interações que ligam suas histórias de vida e modelam seu processo evolutivo.

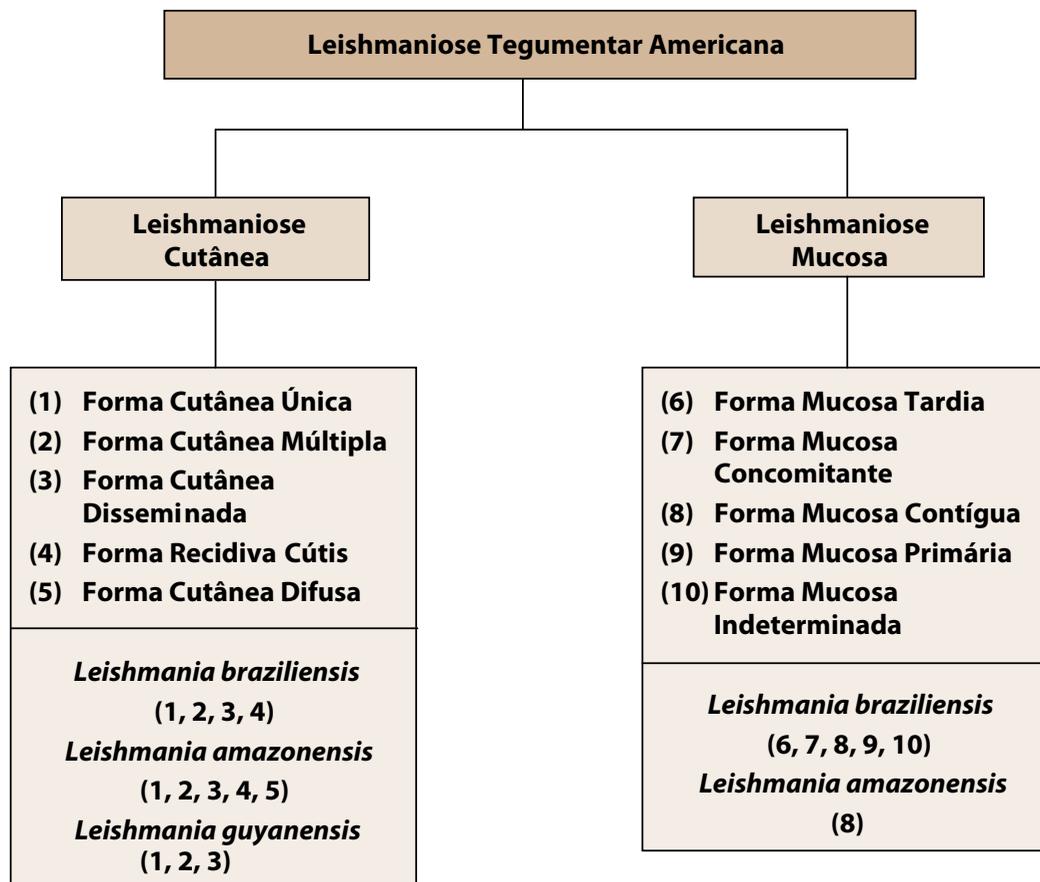
Embora estes conceitos já tenham sido formulados desde a década de 70, ainda o estudo ou a definição de reservatórios se ressentem da falta deste enfoque sendo em geral verticais, pontuais. Assim sendo, dificilmente refletem as condições epidemiológicas. Conseqüentemente, apenas o acompanhamento de longo prazo poderá resultar em informações consistentes o suficiente para nortear as medidas de controle.

Para se definir uma determinada espécie como reservatório, é necessário estabelecer os seguintes parâmetros:

- 1) *status* taxonômico correto do animal;
- 2) distribuição geográfica do hospedeiro e do parasito dentro da área de distribuição do hospedeiro;
- 3) distribuição microrregional do parasito e reservatórios em distintos ecossistemas dentro de um mesmo bioma;
- 4) prevalência da infecção entre as distintas subpopulações de hospedeiros a saber: machos e fêmeas, adultos e jovens;
- 5) dinâmica das populações de hospedeiros no tempo – estudos longitudinais para:
 - a. identificar os efeitos de um determinado parasito na população e/ou indivíduo;
 - b. flutuação sazonal;
 - c. estabilidade da infecção;
 - d. transmissibilidade.

A “transmissibilidade” é importante na medida em que existe um consenso de que particularidades regionais associadas à ecologia da área endêmica, utilização da paisagem pelo homem, diferentes padrões de virulência das subpopulações de parasitos e diferentes populações de hospedeiros e vetores estariam influenciando o caráter infectivo das espécies de reservatórios de um local para outro. Outro aspecto importante a ser considerado diz respeito às espécies de mamíferos silvestres sinantrópicos. Deste modo, em áreas endêmicas, casos em humanos podem se originar de um foco zoonótico residual cujos hospedeiros reservatórios ainda são desconhecidos. Finalizando, cada área de transmissão deve ser considerada como uma singularidade biológica e assim deve ser estudada.

Anexo H – Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil, Classificação Clínica e Respective Agentes Etiológicos segundo Marzochi



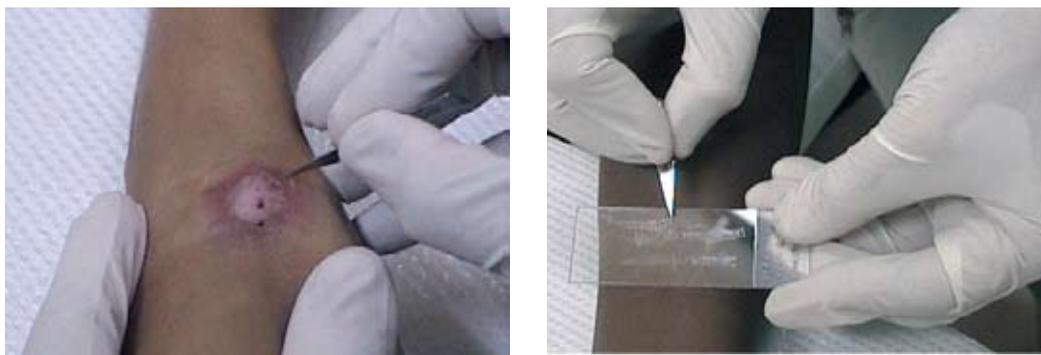
Anexo I – Técnicas diagnósticas

1. Coleta de material para demonstração direta do parasito

Visando obter uma amostra viável para um diagnóstico confiável, alguns cuidados são necessários: o primeiro deles é o preparo do local de onde será coletado o material (úlceras recentes são mais ricas em parasitos). Deve ser feita uma limpeza vigorosa do local da lesão com água e sabão, retirando-se resíduos de medicamentos ou outras substâncias, seguida de antissepsia com álcool a 70%. Quando necessário, pode-se fazer um pequeno bloco anestésico com lidocaína 1 ou 2%.

Detalhamento da técnica

- a) O esfregaço é realizado por escarificação da borda interna da úlcera ou da superfície de lesão fechada, utilizando-se lâminas de bisturi estéreis ou estilete (Figura 91).
- b) A punção aspirativa pode ser realizada após injeção de 3mL de solução salina estéril na borda da lesão ou linfonodo, utilizando-se uma seringa de 5mL e agulha 25x8.
- c) Após a excisão cirúrgica, a técnica de aposição em lâmina (também denominada *imprint* ou *touch preparation*) pode ser realizada por meio da delicada compressão de fragmento de tecido, obtido por biópsia, sobre uma lâmina de vidro. Uma boa execução da técnica requer que o fragmento seja previamente banhado em solução salina estéril e o excesso de sangue e líquidos absorvidos em gaze ou papel de filtro.
- d) O material obtido por qualquer das técnicas deve ser distendido em lâminas de microscopia previamente limpas, desengorduradas e secas. Se possível, empregar lâminas de borda fosca para melhor identificação do material (Figura 92).
- e) Após a confecção do esfregaço, as lâminas serão coradas com derivados do Romanowsky: Giemsa, Leishman ou corantes rápidos (este último ainda visto com algumas restrições por alguns cientistas) e observadas no microscópio ótico para pesquisa de formas amastigotas.



Figuras 91 e 92 – LTA – Escarificação da borda de lesão cutânea, localizada no membro superior, com lâmina de bisturi e confecção do esfregaço em lâmina de vidro.

Técnicas de Coloração

Solução Tampão: Esta solução é comum a ambas colorações (Giemsa e Leishman) e deve ter pH 7,2, sendo constituída a partir das soluções A e B, conforme descrito a seguir:

- **Solução estoque A:** dissolver 11,866g de fosfato de sódio secundário (dissódico) em 1000mL de água destilada;
- **Solução estoque B:** dissolver 9,073g de fosfato de potássio primário (monopotássico) em 1000mL de água destilada.

Essas soluções devem ser mantidas em geladeira, e no momento do uso misturar 72,5mL da solução A com 27,4mL da solução B.

a) **Giemsa:** pode ser comprado pronto ou preparado no laboratório.

- preparação do corante: três gotas do Giemsa para 2mL da solução tampão (solução A + B);
- a lâmina com o esfregaço ou *imprint* deve ser previamente fixada com cerca de 3mL de metanol durante três minutos, visando preservar as estruturas celulares. Após esse tempo, as lâminas são deixadas na posição vertical para secarem;
- após a fixação a lâmina deve ser coberta com o corante e deixada em repouso por 20 a 30 minutos;
- após o tempo de repouso, escorrer o corante e lavar rapidamente em água corrente;

- deixar secar e examinar sob aumento de 40 ou 100 x (imersão em óleo), fazendo movimentos uniformes em zigue-zague, de forma a ler toda a lâmina, procurando evidenciar formas amastigotas.

b) Leishman: pode ser comprado pronto, sendo usado da seguinte forma:

- cobrir o esfregaço ou *imprint* sem estar fixado previamente pelo metanol;
- deixar em repouso por 10 a 15 segundos para fixar o esfregaço;
- após o período de repouso, adicionar 12 a 14 gotas da solução tampão (solução A + B), homogeneizando com sopros leves feitos com auxílio de pipeta, deixando em repouso por 20 minutos;
- após esse tempo, escorrer o corante e lavar rapidamente em água corrente;
- deixar secar e examinar sob aumento de 40 ou 100 x (imersão em óleo), fazendo movimentos uniformes em zigue-zague, de forma a ler toda a lâmina, procurando evidenciar formas amastigotas.

2. Coleta de material para demonstração indireta do parasito e histopatologia

A biópsia cutânea poderá ser em cunha, com o uso de lâmina de bisturi, ou ser realizada com o auxílio de *punch* de 4 a 8mm de diâmetro. Devem-se preferir as lesões mais recentes, geralmente mais ricas em parasitos. No caso de lesão ulcerada, o procedimento deve ser executado na borda infiltrada e eritematosa. A limpeza do local deve ser feita com água e sabão, a antisepsia com álcool etílico a 70% e anestesia local com lidocaína 1 ou 2%. (Figuras 93 e 94). Nos casos de LM, o procedimento pode ser realizado com pinça de biópsia do tipo “saca-bocado”.

Esse material pode ser utilizado para confecção de esfregaço em lâmina (por aposição), cortes histológicos, inoculações em animais ou em meios de cultura.



Figura 93 – LTA – Anestesia local na borda da lesão cutânea, com lidocaína a 2% para realização de biópsia.



Figura 94 – LTA – Biópsia na borda da lesão cutânea, com auxílio de *punch* descartável.

Diagnóstico parasitológico por método indireto – Isolamento em cultura

Detalhamento da técnica:

- a) Os fragmentos teciduais devem ser embebidos em solução salina estéril contendo 50 µg de 5-fluorocytocine; 1000UI de penicilina e 200 µg de estreptomicina por mL;
- b) Ao chegar no laboratório, troca-se a salina em ambiente estéril e deixa-se nessa condição por 24 horas à 4°C;
- c) Após esse período, a amostra deve ser transferida assepticamente para placa de Petri e dividida em pequenos fragmentos que serão inoculados em tubos separados contendo meio de cultura bifásico (NNN acrescido de meio Schneider ou LIT com 10% de soro fetal bovino – SFB), e mantidos à temperatura de 26–28°C em estufa biológica.
- d) Após o quinto dia, pequenas amostras da fase líquida são coletadas para exame a fresco, procurando evidenciar formas promastigotas. Esse exame é realizado em intervalos de sete dias durante 30 dias.

Obs.: Normalmente a positividade é dada até o 20.º dia, no entanto realizamos mais um exame por volta do 30.º dia antes de desprezar a cultura.

Diagnóstico histopatológico

O fragmento tecidual é fixado em formol neutro a 10%, embebido em parafina e com o auxílio de micrótomo rotativo são obtidos cortes semifinos. Os cortes teciduais são corados pela técnica de Hematoxilina & Eosina (HE). Outras técnicas podem ser utilizadas para o diagnóstico diferencial com micobacterioses (Ziehl-Neelsen) e com micoses (ácido periódico de Schiff e impregnação pela prata de Grocott).

3. Aplicação de Intradermorreação de Montenegro (IDRM)

A IDRМ deverá ser realizada utilizando-se o antígeno distribuído pelo Ministério da Saúde. Os testes devem ser executados e lidos por pessoal treinado a fim de obter resultados comparáveis. As causas comuns de variação na execução e interpretação de testes cutâneos são: a quantidade de antígeno injetada, o sítio e a profundidade da injeção, o estado fisiológico do paciente, o antígeno utilizado e o observador que realizou a leitura.

Detalhamento da técnica:

- a) fazer assepsia do local da aplicação (preferencialmente face anterior do antebraço) com álcool 70%;
- b) injetar 0,1 mL de antígeno por via intradérmica na face anterior do antebraço; (Figura 95);
- c) após 48 horas, medir o grau de resposta cutânea; a enduração é delimitada com caneta esferográfica, medida em milímetros, decalcada em papel umedecido e arquivada no prontuário do paciente (Figuras 96 a 99);
- d) para marcar os limites da enduração, utilizar a caneta esferográfica com inclinação aproximada de 45° com a pele, deslizando a ponta no sentido centrípeto, a partir de um ponto localizado cerca de 3cm do limite determinado pela palpação;
- e) uma enduração de 5mm ou mais em seu maior diâmetro é considerada positiva.



Figura 95 – IDRМ – Aplicação por via intradérmica: observar formação de pápula após injeção de 0,1 mL do antígeno de Montenegro.



Figura 96 – IRDM – Observar marcação dos limites da enduração com caneta esferográfica. A leitura deverá ser realizada com régua milimetrada no maior diâmetro da enduração.



Figura 97 – IRDM – Observar marcação dos limites da enduração com caneta esferográfica.

Figura 98 – IRDM – A posição de papel umedecido com álcool sobre a marcação dos limites realizados com caneta esferográfica.



Figura 99 – IRDM – Impressão da aposição da IDRM em papel, para arquivamento.



Anexo J – Ficha de Investigação

República Federativa do Brasil
Ministério da SaúdeSINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº

FICHA DE INVESTIGAÇÃO **LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA****CASO CONFIRMADO:****Leishmaniose cutânea:** todo indivíduo com presença de úlcera cutânea, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura, com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico.**Leishmaniose mucosa:** todo indivíduo com presença de úlcera na mucosa nasal, com ou sem perfuração ou perda do septo nasal, podendo atingir lábios e boca (palato e nasofaringe), com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico.

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2	Agravado/doença		Código (CID10)	3 Data da Notificação	
	LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA		B 5 5. 1			
	4 UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)		
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data do Diagnóstico	
	8	Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante 1- 1º Trimestre 2- 2º Trimestre 3- 3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5- Não 6- Não se aplica 9- Ignorado	13 Raça/Cor 1- Branca 2- Preta 3- Amarela 4- Parda 5- Indígena 9- Ignorado	
	14 Escolaridade	0- Analfabeto 1- 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2- 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3- 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4- Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5- Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6- Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7- Educação superior incompleta 8- Educação superior completa 9- Ignorado 10- Não se aplica				
Dados de Residência	15	Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe		
	17 UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20	Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		
	22	Número		23 Complemento (apto., casa, ...)		
	24	Geo campo 1		25 Geo campo 2		
	26	Ponto de Referência		27 CEP		
	28 (DDD) Telefone	29 Zona	1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30 País (se residente fora do Brasil)	
Dados Complementares do Caso						
Dados Clínicos	31	Data da Investigação		32 Ocupação		
	33	Presença de Lesão 1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/> Cutânea <input type="checkbox"/> Mucosa		34 Em Caso de Presença de Lesão Mucosa, Há Presença de Cicatrizes Cutâneas 1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/>	35 Co-infecção HIV 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	
Dados Labor.	36	Parasitológico Direto 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado <input type="checkbox"/>		37 IRM 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado <input type="checkbox"/>	38 Histopatologia 1 - Encontro do Parasita 2 - Compatível 3 - Não Compatível 4 - Não Realizado <input type="checkbox"/>	
	39	Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Transferência 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>		40 Forma Clínica 1 - Cutânea 2 - Mucosa 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>		
Tratamento	41	Data do Início do Tratamento		42 Droga Inicial Administrada 1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Outras 5 - Não Utilizada		
	43	Peso Kg		44 Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ⁺⁵ 1 - Menor que 10 2 - Maior ou igual a 10 e menor que 15 3 - igual a 15 4 - Maior que 15 e menor que 20 5 - Maior ou igual a 20		
	45	Nº Total de Ampolas Prescritas Ampolas		46 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial 1 - Anfotericina b 2 - Pentamidina 3 - Outros 4 - Não Se Aplica <input type="checkbox"/>		

Leishmaniose Tegumentar Americana

Sinan NET

SVS 27/09/2005

Anexo K – Ficha de Investigação de Óbitos de Leishmaniose Tegumentar Americana

1. Identificação

Registro: _____
 Nome: _____
 Nome da mãe: _____
 Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: Masculino () Feminino ()
 Endereço: _____
 Zona: Urbana () Rural ()
 Município de residência: _____ UF: _____
 Unidade de notificação: _____
 Município de notificação: _____ UF: _____
 Ocupação: _____
 Peso: _____

2. Dados clínicos

História de doenças anteriores Sim Não
 Se sim, quais? _____

Forma clínica LTA: _____ cutânea mucosa
 Data do início dos sintomas: ____/____/____
 Data do diagnóstico: ____/____/____

LTA:

Tempo de doença até o diagnóstico: _____
 Tempo de doença após o início do tratamento: _____
 LTA prévia: Sim Não

Diagnóstico laboratorial:

ID Montenegro: _____
 Parasitológico: _____
 Sorologia: _____

Exames realizados:

Sim Não

Hemograma: _____
VHS: _____
Creatinina: _____
Transaminases: _____
Proteinograma: _____
Bilirrubinas _____
ECG: _____
Amilase: _____
Lipase _____

3. Dados sobre a medicação

Nome comercial: _____
Fabricante: _____
Data do início do tratamento: ___/___/___
Número do lote: _____
Dose diária: _____
Dose total: _____
Via de administração: _____
Tempo de tratamento até o óbito: _____

4. Dados sobre efeitos adversos

Sinais e sintomas presentes durante o tratamento com antimoniato

Data do início dos efeitos adversos: ___/___/___
Data da interrupção do tratamento: ___/___/___
Nódulo: Sim
Induração: Sim
Abscesso: Sim
Erupções cutâneas: Sim
Erupções mucosas: Sim
Febre: Sim
Recrudescência da febre durante o tratamento: Sim

Mialgia:	<input type="checkbox"/>	Sim
Artralgia:	<input type="checkbox"/>	Sim
Dor abdominal:	<input type="checkbox"/>	Sim
Náuseas:	<input type="checkbox"/>	Sim
Vômitos:	<input type="checkbox"/>	Sim
Tosse:	<input type="checkbox"/>	Sim
Palpitações:	<input type="checkbox"/>	Sim
Desconforto respiratório:	<input type="checkbox"/>	Sim
Dor precordial:	<input type="checkbox"/>	Sim
Convulsões:	<input type="checkbox"/>	Sim
Lipotímia:	<input type="checkbox"/>	Sim
Herpes zoster:	<input type="checkbox"/>	Sim
Icterícia:	<input type="checkbox"/>	Sim

Outros: Especificar.

OBS.: _____

5. Dados sobre a internação

O paciente foi internado? () Sim () Não

Data da internação: ____/____/____

N.º do prontuário: _____

Nome do hospital: _____

Município: _____

Condições do paciente na internação: _____

Fase inicial (Momento da internação)

Temperatura: _____
 Pressão arterial: _____ X _____
 Respiração: () eupnéico () dispnéico () taquidispnéico
 Peso: _____ Kg
 Cefaléia: () Sim () Não Astenia () Sim () Não
 Dor abdominal: () Sim () Não Ictericia () Sim () Não
 Náusea: () Sim () Não Outros _____
 Vômito: () Sim () Não _____
 Prostração: () Sim () Não _____

Condições desenvolvidas durante a internação

Temperatura registrada mais elevada: _____ °C
 Pressão arterial registrada mais elevada: _____ X _____
 Insuficiência respiratória: () Sim () Não _____
 Alterações cardiológicas: () Sim () Não _____
 Insuficiência renal aguda: () Sim () Não _____
 Presença de co-infecção: () Sim () Não Se sim, qual? _____

Tratamento

Antimoniato: _____ ml/dia _____ mg Sb⁺⁵/Kg/dia. Número de doses _____ dia
 Total de dias de tratamento realizado: _____ dias _____ séries
 Via de administração: () muscular () venosa
 Se venoso, () catéter heparinizado () soro contínuo () diluído em soro
 Se soro contínuo ou diluído, qual? _____

Outros medicamentos

Medidas de suporte realizadas

Diálise () Sim () Não
 Hemodiálise () Sim () Não
 Nebulização () Sim () Não
 Entubação () Sim () Não

6. Exames realizados durante a internação

Exames	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Hemácias					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Plaquetas					

Exames	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
TGO					
TGP					
Bilirrubina total					
Bilirrubina direta					
Bilirrubina indireta					
Uréia					
Creatinina					
Proteínas totais					
Albumina					
Globulina					
ECG					

7. Dados referentes ao óbito

Data do óbito: ___/___/___

N.º da DO:

Local de ocorrência do óbito: Hospitalar ()

Domiciliar ()

Este paciente foi notificado no Sinan? Sim () N.º

Não ()

Qual foi a causa básica estabelecida no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)? _____

Quais foram as quatro causas básica subseqüentes estabelecidas no SIM?

Como o serviço de saúde tomou conhecimento do óbito?

Observações: _____

Após avaliação final da investigação, deverá ser feita uma discussão do caso com os profissionais que assistiram diretamente o paciente, para concluir a investigação e, se necessário, adotar as medidas necessárias.

Atenção: todos os eventos adversos a medicamentos devem ser notificados à Anvisa: www.anvisa.gov.br

Nome do responsável pela investigação

Local: _____ Data: ____/____/____

Anexo L – Centros de Referência para Diagnóstico e Tratamento da LTA

Acre

Serviço de Assistência Especializada (SAE) – Estadual
Isaura Parente, s/n.º
Bosque – Rio Branco/AC
CEP: 69900-000
Tel.: (68) 223-8571
Horário de atendimento: 8 às 13h

Centro de Saúde Barral y Barral – Municipal
Av. das Nações Unidas, 690
Estação Experimental – Rio Branco/AC
CEP: 69900-000
Tel.: (68) 226-4202
Horário de atendimento: 8 às 11h / 14 às 17h

Alagoas

Hospital Escola Hélvio Autodoenças Tropicais (antigo HDT)
Rua Comendador Lira, s/n.º
Trapiche da Barra – Maceió/AL
CEP: 57035-550
Tels.: (82) 315-0100 / 221-4486
Horário de atendimento: 8 às 11h / 13 às 17h

Hospital Universitário – Setor de Ambulatório de Infectologia
Av. Lourival Melo Mota, s/n.º
Tabuleiro dos Martins – Maceió/AL
CEP: 57072-900
Tel.: (82) 322-2494
Horário de atendimento: 8 às 11h / 13 às 17h

Hospital José Carneiro – Ambulatório de Dermatologia
Av. Siqueira Campos, 2.095
Trapiche da Barra – Maceió/AL
CEP: 57035-550
Tel.: (82) 221-7026
Horário de atendimento: 8 às 18h

Hospital dos Usineiros – Setor de Dermatologia Sanitária
Av. Fernandes Lima, s/n.º Farol – Maceió/AL
CEP: 57000-000
Tels.: (82) 218-0100 / 0272 / 0135 / 0203
Horário de atendimento: 8 às 11h / 13 às 17h

Amazonas

Fundação de Medicina Tropical /Instituto de Medicina Tropical
Av. Pedro Teixeira, 25
D. Pedro I – Manaus/AM
CEP: 69040-525
Tels.: (92) 238-1767 / 238-1711 Ramal 212
Horário de atendimento: 7 às 17h

Fundação Alfredo da Mata
Rua Cadajás, 24
Cachoeirinha - Manaus/AM
CEP: 69065-130
Tel.: (92) 3663-4747
Horário de atendimento: 8 às 18h

Amapá

Centro de Referência de Doenças Tropicais
Av. Professor Tostes, s/n.º
Macapá/AP
CEP: 68900-350
Tel.: (96) 212-6173
Horário de atendimento: 8 às 18h

Bahia

Hospital Universitário Dr. Edgar Santos
Rua João Dias das Botas, s/n.º
Canela – Salvador/BA
CEP: 41000-000
Tels.: (71) 339-6290 / 6000 / 6290
Horário de atendimento: 8 às 18h

Centro de Referência em Doenças Endêmicas (PIEJ)
Rua 3, s/n.º – Casas Populares – Urbis 1
Jequié/BA
CEP: 41000-000
Tel.: (73) 525-2635
Horário de atendimento: 8 às 18h

Hospital Central Roberto Santos
Entrada Velha do Saboeiro, s/n.º
Salvador/BA
CEP: 41000-000
Tels.: (71) 387-3424 / 3423 / 3422
Horário de atendimento: 8 às 18h

Hospital Couto Maia
Rua São Francisco, s/n.º

Mont Serrat – Salvador/BA
CEP: 41000-000
Tels.: (71) 316-3084 / 3085 / 3261 / 3706 / 3748 / 3834
Horário de atendimento: 8 às 18h
Hospital Geral Camaçari
Av. Leste, Via Parafuso, s/n.º
Camaçari/BA
CEP: 41000-000
Tels.: (71) 621-2013 / 2042 / 2168 / 2256 / 2277 / 2434 / 2587 / 7375
Horário de atendimento: 8 às 18h

Hospital Geral Eurico Dutra / Hospital de Barreiras
Rua Boa Vista, s/n.º
Barreiras/BA
CEP: 41000-000
Tels.: (77) 3611-3137 / 4384 / 4904 / 4972
Horário de atendimento: 8 às 18h

Hospital Regional Cleriston Andrade
Av. Fróes da Mota, 35
Feira de Santana/BA
CEP: 41000-000
Tels.: (75) 221-6046 / 6077 / 6200 / 6220 / 6268 / 6288
Horário de atendimento: 8 às 18h

Hospital /Unidade Mista de Juazeiro
Travessa do Hospital, s/n.º
Santo Antônio – Juazeiro/BA
CEP: 41000-000
Tels.: (74) 611-7235 / 7304 / 7532 / 8196 / 6757
Horário de atendimento: 8 às 18h

Hospital Santo Antônio
Bonfim, s/n.º
Salvador/BA
CEP: 41000-000
Tels.: (71) 310-1100 / 1140 / 1280
Horário de atendimento: 8 às 18h

Ceará

Centro de Referência de Leishmaniose Tegumentar Americana
Rua Pedro I, 1.033

Centro – Fortaleza/CE
CEP: 60000-000
Tel.: (85) 488-2284 / 2285
Horário de atendimento: 7 às 17h

Distrito Federal

Hospital Universitário de Brasília
Av. L2 Norte, Quadra 605
Asa Norte – Brasília/DF
CEP: 71000-000
Tels: (61) 3307-2561 / 3448-5000 / 3448-5427
Horário de atendimento: 14 às 18h

Espírito Santo

Universidade Federal do Espírito Santo
Av. Maruípe, 1.468 –3.º andar – Setor de Parasitologia
Maruípe – Vitória/ES
CEP:29040-090
Tel.: (27) 3335-7188
Horário de atendimento: 8 às 12h

Goiás

Hospital de Doenças Tropicais
Av. Contorno, 3.556
Jardim Bela Vista – Goiânia/GO
CEP: 74043-000
Tel.: (62) 249-9122
Horário de atendimento: 8 às 18h

Maranhão

Hospital Getúlio Vargas – Doenças Infecciosas
Av. 5 de Janeiro, s/n.º
Jandova – São Luís/MA
CEP: 65000-000
Tel.: (98) 243-9809
Horário de atendimento: 8 às 18h

Minas Gerais

Hospital Universitário Clemente de Faria
Universidade Estadual de Montes Claros
Av. Cula Mangabeira, 562
Bairro Santo Expedito – Montes Claros, MG

CEP: 39401-002
Tel: (38) 3229-8519
Horário de Atendimento: 8 às 17h

Universidade Federal de Minas Gerais
Centro de Treinamento e Referência de Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz
Av. Alvaro Celso n.º 241
Tels.: (31) 3248-9547 / 3277-4341 / 3222-7900
Horário de atendimento: 8 às 18h

Hospital Estadual Eduardo de Menezes
Av. Cristiano de Resende, 2.213
Bom Sucesso – Belo Horizonte/MG
CEP: 30000-000
Tel.: (31) 3383-8000
Horário de atendimento: 8 às 18h

Mato Grosso do Sul

Hospital Universitário
Rua Filinto Müller, s/n.º
Universitário – Campo Grande/MS
CEP: 79080-190
Tel.: (67) 345-3000
Horário de atendimento: 8 às 12h / 14 às 18h

Mato Grosso

Hospital Universitário Júlio Müller
Rua João Felipe Pereira Leite, s/n.º
Alvorada – Cuiabá/MT
CEP: 78048-790
Tels.: (65) 615-7281 / 642-1767
Horário de atendimento: 14 às 17h (segunda e quarta-feira)

Pará

Instituto Evandro Chagas
Av. Almirante Barroso, 492
Marco – Belém/PA
CEP: 66090-000
Tels.: (91) 211-4406 / 211-4427
Horário de atendimento: 7h30 às 17h30

Paraíba

Hospital Universitário Alcides Carneiro
Rua Carlos Chagas, s/n.º
São José – Campina Grande/PB

CEP: 58107-670
Tel.: (83) 341-1616
Horário de atendimento: 7 às 11h

Hospital Universitário Lauro Wanderley
Campus Universitário
João Pessoa/PB
CEP: 58000-000
Tel.: (83) 216-7058
Horário de atendimento: 8 às 18h

Pernambuco

Hospital Oswaldo Cruz
Rua Arnóbio Marques, 310
Santo Amaro – Recife/PE
CEP: 50100-130
Tel.: (81) 9973-7861
Horário de atendimento: 8 às 18h

Hospital das Clínicas
Praça Oswaldo Cruz, s/n.º
Boa Vista – Recife/PE
CEP: 50050-210
Tel.: (81) 9972-9570
Horário de atendimento: 8 às 18h

Piauí

Hospital Lineu Araújo
Rua Magalhães Filho, 152 – Ala B
Teresina/PI
CEP: 64001-350
Tel.: (86) 223-6776
Horário de atendimento: 7 às 10h (segunda a quinta-feira)

Paraná

Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Ambulatório SAM 3
Rua General Carneiro, 181
Curitiba/PR
CEP: 80000-000
Tel.: (41) 360-1869
Horário de atendimento: 8 às 12h (terça-feira)

Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas – Universidade Estadual de Maringá
Bloco J – 90, sala 3
Av. Colombo, 5.790

Jardim Universitário – Maringá/PR
CEP: 87020-900
Tel.: (44) 261-4495
Horário de atendimento: 7h45 às 17h30

Rio de Janeiro

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz
Av. Brasil, 4365
Manguinhos – Rio de Janeiro/RJ
CEP: 21040-900
Tels.: (21) 3865-9541 / 3865-9525
Horário de atendimento: 8 às 17h

Rio Grande do Norte

Hospital Giselda Trigueiro
Rua Cônego Monte, s/n.º
Natal/RN
CEP: 59000-000
Tel.: (84) 232-2509
Horário de atendimento: 8 às 18h

Rondônia

Centro de Medicina Tropical de Rondônia
Av. Guaporé, 215
Porto Velho/RO
CEP: 78900-000
Tel.: (69) 222-2679
Horário de atendimento: 8 às 14h

Roraima

Hospital Geral de Roraima
Av. Brigadeiro Eduardo Gomes, s/nº
Novo Planalto – Boa Vista/RR
CEP: 69304-650
Tels.: (95) 623-2062 / 2024
Horário de atendimento: 8 às 18h

Rio Grande do Sul

Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Faculdade Federal de Ciências Médicas – Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Praça Dom Feliciano, s/nº

Centro – Porto Alegre /RS
CEP: 90650-090
Tel.: (51) 3214-8018
Horário de atendimento: 13 às 18h

Santa Catarina

Hospital Nereu Ramos
Rua Rui Barbosa, 800, Agronômica
Florianópolis/SC
CEP: 88025-301
Horário de atendimento: 8 às 17h

Sergipe

Hospital Universitário
Rua Cláudio Batista, s/n.º
Aracaju/SE
CEP: 49060-100
Tel.: (79) 243-6450
Horário de atendimento: 14 às 18h (quinta e sexta-feira)

São Paulo

Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 225
Cerqueira César – São Paulo/SP
CEP: 05403-010
Tel.: (11) 3069-6000
Horário de atendimento: 8 às 12h (sexta-feira)

Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Ambulatório de Leishmanioses da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – 5.º andar - Bloco 2 A
Cerqueira César – São Paulo/SP
CEP: 05403-010
Tel.: (11) 3069-6397
Horário de atendimento: 8 às 12h (sexta-feira)

Instituto de Infectologia Emílio Ribas
Av. Dr. Arnaldo, 165
Cerqueira César – São Paulo/SP
CEP: 01246-900
Tel.: (11) 3896-1200
Horário de atendimento: 8 às 12h

Centro de Referência para Tratamento de Co-Infecção HIV/Aids-LTA
Rua Santa Cruz, 81
Vila Mariana – São Paulo/SP

CEP: 04121-000
Tel.: (11) 5087-9911
Horário de atendimento: 8 às 12h

Hospital das Clínicas – Unicamp
Av. Vital Brasil, 251
Cidade Universitária – “Zeferino Vaz” – Barão Geraldo
Campinas/SP
Tel.: (19) 3788-7916
Horário de atendimento: 8 às 12h

Hospital de Clínicas (Unesp)
Distrito de Rubião Júnior, s/n.º
Botucatu/SP
CEP: 18618-970
Tel.: (14) 6802-6000
Horário de atendimento: 8 às 12h

Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Bandeirantes, 3.900
Ribeirão Preto/SP
CEP: 01246-902
Tel.: (16) 602-3000
Horário de atendimento: 8 às 12h

Hospital de Base
Av. Brigadeiro Faria Lima , 5416
São José. do Rio Preto/SP
CEP: 15090-000
Tel.: (17) 210-5700
Horário de atendimento: 8 às 12h

Hospital das Clínicas/ Unidade Clínico-Cirúrgica
Rua Aziz Atalah, s/n.º
Marília/SP
CEP: 17.519-040
Tel.: (14) 433-1366
Horário de atendimento: 8 às 12h

Hospital Universitário de Taubaté
Av. Granadeiro Guimarães, 270
Centro – Taubaté-SP
CEP: 01246-902
Horário de atendimento: 8 às 12h

Centro de Saúde I de Araçatuba
Rua Afonso Pena, 1537
Vila Mendonça– Araçatuba/SP
CEP: 16015-000
Tel.: (18) 624-5749
Horário de atendimento: 8 às 12h

Centro de Saúde de Andradina
Rua Guararapes, 282
Centro– Andradina/SP
CEP: 16.900-000
Tel.: (18) 3722-9292
Horário de atendimento: 8 às 12h

Tocantins

Unidade Clínica Médica de Doenças Tropicais
Av. José de Brito, 1.015
Setor Anhangüera – Araguaína/TO
CEP: 77818-530
Tel.: (63) 411-6020
Horário de atendimento: 8 às 12h

Equipe Técnica

Equipe de Elaboração

- Ana Maria Jansen – Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ)
- Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury – Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS)
- Armando Schubach – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Fiocruz/RJ)
- Fátima Conceição Silva – Fundação Oswaldo Cruz – (Fiocruz/RJ)
- Sergio Mendonça – Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ)
- Edelberto Santos Dias – Centro de Pesquisa René Rachou (Fiocruz/MG)
- Elizabeth Rangel – Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ)
- Geane Maria de Oliveira – Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS)
- Gustavo Adolfo Sierra Romero – Universidade de Brasília (UnB)
- Jackson Maurício Lopes Costa – Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – (Fiocruz/BA)
- Jeffrey Shaw – Universidade de São Paulo (USP)
- Laura Ney Marcelino Passerat Sillans – Secretaria de Estado de Saúde da Paraíba (SES/PB)
- Marcia Hueb – Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
- Marcia Leite de Sousa Gomes – Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS)
- Maria Valdrinez Campana Lonardoní – Universidade Estadual de Maringá (UEM)
- Maurício Vilela – Instituto Oswaldo Cruz – (Fiocruz/RJ)
- Paulo Chagastelles Sabroza – Escola Nacional de Saúde Pública (Fiocruz/RJ)
- Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio – Universidade de Brasília (UnB)
- Sinval Pinto Brandão Filho – Centro de Pesquisa Ageu Magalhães (Fiocruz/PE)
- Tania Maria Pacheco Schubach – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Fiocruz/RJ)

- Vera Lucia Fonseca de Camargo-Neves – Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo (SES/Sucen–SP)
- Wagner Alexandre Costa – Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS)
- Waneska Alexandra Alves – Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS)

Colaboradores

Agenor Barboza de Oliveira – Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo (SES/ES)
Alessandra Gutierrez de Oliveira – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)
Allan Martins da Silva – Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SES/PR)
Arnaldo da Silva Fayal – Secretaria Estadual de Saúde do Pará (SES/PA)
Catarina Zita Dantas de Araújo – Secretaria Estadual de Saúde de Sergipe (SES/SE)
Cláudio Rodrigues de Souza – Secretaria Estadual de Saúde do Acre (SES/AC)
Ducinéia Barros de Aguiar – Secretaria Estadual de Saúde de Roraima (SES/RR)
Edson Duarte Pacheco – Secretaria Estadual de Saúde de Alagoas (SES/AL)
Elenice de Souza Borges Martins – Secretaria Estadual de Saúde Paraíba (SES/PB)
Getúlio Dornelles Souza – Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS)
Humberto – Secretaria de Estado da Saúde de Tocantins (SES/TO)
Iraci Duarte de Lima – Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Norte (SES/RN)
Isaías Correa Pereira – Secretaria Estadual de Saúde do Amapá (SES/AP)
Joana Martins de Sena – Secretaria Estadual de Saúde do Tocantins (SES/TO)
João César Nascimento – Secretaria de Estado da Saúde de Mato Grosso do Sul (SES/MS)
Joao Bosco Baggio – Secretaria Estadual de Saúde do Amazonas (SES/AM)
José Assunção Alves Machado – Secretaria Estadual de Saúde do Piauí (SES/PI)
Lindemberg Caranha de Souza – Secretaria Estadual de Saúde do Ceará (SES/CE)
Luciano Alves do Nascimento – Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE)
Marcos Nunes do Nascimento – Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ)
Maria Carmelinda Gonçalves Pinto – Secretaria Estadual de Saúde do Acre (SES/AC)
Maria da Graça Teixeira Portes – Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina (SES/SC)
Maria Elizabeth Durval – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)
Maria do Socorro Laurentino de Carvalho – Secretaria de Saúde do Distrito Federal
Mauro Lúcio Nascimento Lima – Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG)
Nanci Akemi Missawa – Secretaria Estadual de Saúde do Mato Grosso (SES/MT)
Paulo Silva de Almeida – Secretaria Estadual de Saúde do Mato Grosso do Sul (SES/MS)

Renato Freitas de Araújo – Secretaria Estadual de Saúde da Bahia (SES/BA)

Roseno Viana da Rocha – Secretaria Estadual de Saúde do Maranhão (SES/MA)

Silvia Helena Tormen – Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina (SES/SC)

Valdenir Bandeira Soares – Escola Nacional de Saúde Pública (Fiocruz/RJ)

Apoio administrativo

- Roosevelt Bonfim – Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS)

Lista de Créditos pelas Imagens Fotográficas

- Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury	Figura: 18 e 20.
- Armando Schubach	Figuras: 32, 33, 79, 80, 85, 86, 87, 91, 92, 93 e 94.
- Aline Fagundes	Figuras: 95, 96, 97, 98 e 99.
- Gustavo Adolfo Sierra Romero	Figuras: 34 A, 34 B, 35 A e 35 B.
- Jackson Maurício Lopes Costa	Figuras: 6,7, 16, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 36A, 36B, 37A, 37B, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75.
- Jorge Guerra	Figura: 17 e 19.
- José Dilermando Andrade Filho	Figura: 9.
- Laboratório de Entomologia e Parasitologia de Arapongas – SES/PR e Universidade do Norte do Paraná	Figura: 14 e 77.
- Márcia Hueb	Figuras: 81, 82, 83 e 84.
- Maurício Luiz Vilela	Figura: 89.
- Sinval Pinto Brandão Filho	Figuras: 11, 12 e 13.
- Tania Schuback	Figuras: 15, 78A e 78B.
- Vera Lucia Fonseca de Camargo Neves	Figuras: 88 e 90.
- Waneska Alexandra Alves	Figura: 76.

ISBN 978-85-334-1270-5



9 788533 412705

Espera-se que este manual seja um instrumento de orientação da prática individual e coletiva, bem como para a sustentação dos processos de capacitação na busca do aperfeiçoamento das ações, visando à redução das formas graves e da incidência desta doença no país.

Disque Saúde
0800 61 1997

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs

www.saude.gov.br/svs



Secretaria de Vigilância em Saúde
Ministério da Saúde

