



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE**



**ECOEPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO PERÍODO
DE 2007A 2016 NA REGIÃO TOCANTINA**

CLAUDIA VARÃO DA CUNHA

**Goiânia - Goiás
2017**

CLÁUDIA VARÃO DA CUNHA

**ECOEPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO PERÍODO
DE 2007A 2016 NA REGIÃO TOCANTINA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde, da Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues

Goiânia - Goiás

2017

C972e Cunha, Cláudia Varão da

Ecoepidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana no Período De 2007 A 2016 na Região Tocantina [manuscrito] / Claudia Varao da Cunha; orientadora Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues.-- 2017.

70 f.; il.; 30 cm

Texto em português com resumo em inglês.

Dissertação (mestrado) -- Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Pós-Graduação STRICTO SENSU em Ciências Ambientais e Saúde, Goiânia, 2017

Inclui referências, f. 16-35

1. Leishmaniose - Tegumentar Americana - 2007-2016 – Maranhão (Estado). 2. Dermatologia - infecção - Maranhão (Estado). 3. Leishmaniose - prevenção. I. Rodrigues, Flávia Melo. II. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. III. Título.

CDU: Ed. 2007 -- 616.928.5(043)

CLAUDIA VARÃO DA CUNHA

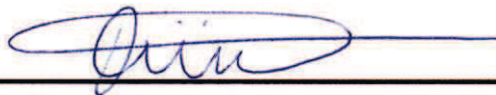
**ECOEPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO PERÍODO
DE 2007 A 2016 NA REGIÃO TOCANTINA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde, da Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde.

APROVAÇÃO: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA


Avaliador 01


Avaliador 02


Avaliador 03

Avaliador 03

Dedico este trabalho em primeiro lugar a Deus, Por ter me dado o dom da sabedoria, a todos os colegas de trabalho e meu maior tesouro: minha mãe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da sabedoria que nos proporciona dia a dia, pois sem ele não estaríamos aqui.

À minha mãe, que sempre esteve junto comigo em todos os momentos da minha vida. Incentivando-me a seguir em frente e ensinando a acreditar que eu sou capaz de vencer.

Aos meus companheiros de trabalho Osvaldo, Linhares, Erliene, Yara, que sempre me ajudaram com palavras de incentivo e a todos os colegas da Unidade Básica de Saúde que sempre colaboram comigo.

À minha grande amiga Analyta, pelas palavras de coragem nas horas de mais necessidade. Valeu demais!

À minha amiga Erika Tourinho que sempre me incentivou com palavras de confiança e fé.

Ao Prof. Dr. Jackson Costa por sua disponibilidade e por compartilhar seus conhecimentos, que contribuíram grandemente para enriquecer minha dissertação.

À equipe da Vigilância Epidemiológica de Imperatriz pelos dados a me fornecidos para a conclusão desta pesquisa.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Flávia Melo Rodrigues, pela paciência e dedicação que teve comigo, no decorrer desses dois anos de Mestrado, e a toda a equipe do Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde - PUC-GO, principalmente, a Prof^a. Dr^a. Vera Saddi pela sua compreensão e ajuda para finalização deste curso.

“Leishmaniose, seja vivo, proteja sua família e seu cão”.

Autor desconhecido

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana é uma das infecções dermatológicas mais importantes no Brasil, não somente pela frequência, mas também pelas deformidades que causam. Diante disso, o estudo teve por objetivo analisar o perfil ecoepidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) na Região Tocantina, período de 2007 a 2016. Essa região consiste numa área administrativa do estado do Maranhão, localizada no extremo oeste do Estado. Trata-se de um estudo com enfoque ecoepidemiológico descritivo com abordagem quantitativa, dos casos notificados de LTA na Região Tocantina no período de 2007 a 2016. A população estudada foi de 100% dos casos notificados de leishmaniose tegumentar americana. Os resultados revelaram que houve uma diminuição no número de casos de LTA nesse período, e que o ano de 2016 apresentou o menor número de casos notificados. Os municípios mais afetados da região foram Imperatriz e Itinga do Maranhão. Quanto ao perfil sociodemográfico dos casos de LTA consistia em homens, pardos, com baixa escolaridade e faixa etária entre 30 a 59 anos. Em relação ao tipo de entrada e a forma clínica observou-se que eram casos novos, com poucos casos de recidiva e na forma cutânea. No que se refere à classificação epidemiológica dos casos observou-se que eram casos importados, pois a infecção ocorreu fora da zona de residência do indivíduo afetado. No que tange ao diagnóstico, na maioria dos casos foi feito por meio do exame parasitológico direto. Porém, foi possível observar um número significativo de casos em que não ocorreu a realização deste exame, como também a Intradermoreação de Montenegro (IDRM) e o histopatológico. Em relação à evolução da LTA, os casos apresentaram cura, e os óbitos notificados tinham relação com outras causas. Diante dos resultados, conclui-se que há subnotificações dos casos de LTA, bem com falhas no diagnóstico, prevenção e controle da doença, o que exige melhorias por parte dos gestores, uma vez que a região é altamente endêmica.

Palavras-chave: Leishmaniose. Infecção dermatológica. Prevenção.

ABSTRACT

The Tegumentary Leishmaniasis Americana is one of the most important skin affections in Brazil, not only for the high frequency, but also by causing anatomical deformities. This study aimed to analyze the eco-epidemiological profile of Tegumentary Leishmaniasis Americana (TLA) in the region of Tocantina, in the period between 2007 to 2016. This region belongs to the administrative area of the State of Maranhão, in the Northeast of Brazil, and is located in the extreme west of the State. This is a descriptive epidemiological study that used a quantitative approach. Reported cases of TLA were registered in the region of Tocantina in the period of 2007 to 2016. The study population comprised 100% of the reported cases of Tegumentary Leishmaniasis Americana. The results showed that there was a decrease in the number of cases during this period, and that 2016 presented with the lowest number of reported cases. The municipalities most affected were Imperatriz and Itinga do Maranhão. The demographic profile of the TLA cases consisted of brown male subjects with low educational level and age between 30 to 59 years. Concerned to the type of input and the clinical form registered, the cases were classified as new cases, with a few cases of recurrence. As regards to epidemiological classification, it was observed that the cases were imported, since the infection occurred outside the area of residence of the affected subjects. With respect to the diagnosis, in most cases it was achieved through direct parasitological examination. However, it was possible to note that in a significant number of cases this exam was not completed, as well as the Montenegro Intradermoreação (MIDR) and the histological analysis. In relation to the evolution of the TLA cases, the cure was notified, and the death cases were related to other causes. Based on the results, it was possible to conclude that the cases of LTA are under-reported in the studied region, and that failure in diagnosis, prevention and control of the disease are observed, requiring more attention from the health managers, since the region is highly endemic.

Keywords: Leishmaniasis. Dermatological infection. Prevention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Formas evolutivas do parasita do gênero <i>Leishmania</i> . A) forma amastigota; B) forma promastigota.....	20
Figura 2	Mecanismo da divisão binária simples do gênero <i>Leishmania</i> . A) amastigota no interior de um macrófago; B) formas promastígotas; C) formas paramastígotas.....	20
Figura 3	Características morfológicas a <i>Leishmania</i> (A) e as fases do ciclo celular (B).....	21
Figura 4	Ciclo de vida do parasita do gênero <i>Leishmania</i> sp.....	23
Figura 5	Forma clínica da Leishmaniose Tegumentar Americana. Leishmaniose Cutânea (LC).....	26
Figura 6	Formas clínicas da Leishmaniose cutânea. A) Lesão cutânea localizada em estágio inicial. B) Forma cutânea disseminada (LD) na região posterior do tronco.....	27
Figura 7	Forma clínica mucosa da leishmaniose tegumentar americana. A) ulceração nas fossas nasais e destruição do septo cartilaginoso. B) infiltração, ulceração e destruição do septo cartilaginoso e do lábio superior.....	28
Figura 8	Mapa da Região Tocantina.....	37
Figura 9	Casos de Leshimaniose Tegumentar americana notificados nos municípios da Região Tocantina agrupados no período de 2007-2011 e 2012-2016 ($p=0,8637$, teste de Mann-Whitney).....	40
Figura 10	Casos de Leshimaniose Tegumentar americana notificados nos municípios da Região Tocantina no período de 2006 a 2016 ($r= -0,31$, $p=0,3833$, correlação de Spearman).....	41
Figura 11	Municípios de maior prevalência da LTA notificado no período de 2007 a 2016.....	42
Figura 12	Números de casos notificados por ano na Região Tocantina entre os anos de 2007 a 2016.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Cálculo de doses de antimoniato de N-metilglucamina utilizado no tratamento da LTA para adultos e crianças.....	31
Tabela 2	Esquema terapêutico da LTA conforme a forma clínica, dose e o tempo de duração.....	32
Tabela 3	Distribuição dos casos de LTA conforme os dados sociodemográficos nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016.....	43
Tabela 4	Distribuição dos casos de LTA conforme a faixa etária no período de 2007-2011 e 2012-2016.....	44
Tabela 5	Distribuição dos casos LTA conforme os dados clínicos nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016.....	44
Tabela 6	Distribuição dos casos da LTA conforme os dados dos exames no período de 2007-2011 e 2012-2016 na Região Tocantina.....	45
Tabela 7	Evolução dos casos de LTA notificados no período de 2007-2011 e 2012-2016 na Região Tocantina.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FII	Ficha individual de investigação
FIN	Ficha individual de notificação
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IFI	Imunofluorescência indireta
LC	Leishmaniose Cutânea
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LCL	Leishmaniose Cutânea Localizada
LCM	Leishmaniose Cutânea Mucosa
LD	Leishmaniose Cutânea Disseminada
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
OMS	Organização Mundial da Saúde
SINAN	Sistema de Informação de agravos de Notificação
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Objetivo Geral.....	15
2.2	Objetivos Específicos.....	15
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1	Histórico da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA).....	16
3.2	Conceito, etiologia e principais espécies envolvidas na Leishmaniose tegumentar americana.....	17
3.3	Transmissão da Leishmaniose.....	18
3.4	Estrutura e Morfologia do parasita.....	19
3.5	Ciclo biológico do parasita.....	22
3.6	Epidemiologia da LTA.....	24
3.7	Formas clínicas da LTA.....	25
3.8	Diagnóstico da LTA.....	28
3.9	Tratamento da LTA.....	30
3.10	Leishmaniose como problema de saúde pública no mundo e Brasil.....	33
3.11	Os impactos ambientais e a incidência de LTA.....	34
3.12	Sistema de informação de agravos de notificação.....	34
4	METODOLOGIA.....	36
4.1	Tipo de estudo.....	36
4.2	Área de estudo.....	36
4.3	População e amostragem.....	37
4.4	Instrumento e coleta de dados.....	38
4.5	Critérios de inclusão e exclusão.....	38
4.6	Aspectos éticos.....	38
4.7	Análise de dados.....	38
5	RESULTADOS.....	40
5.1	Distribuição dos casos notificados de LTA nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016 na Região Tocantina.....	40
5.2	Distribuições de casos notificados de LTA segundo dados	

	sociodemográficos nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016 na Região Tocantina.....	43
5.3	Distribuição dos casos da LTA conforme os dados clínicos nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016 na Região Tocantina.....	44
6	DISCUSSÃO.....	47
7	CONCLUSÕES.....	53
	REFERÊNCIAS.....	54
	ANEXOS.....	67
	Anexo I – Ficha de Notificação.....	68
	Anexo II – Autorização.....	70

1INTRODUÇÃO

No Brasil, a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma das doenças dermatológicas que merecem mais atenção, isso em decorrência da sua elevada incidência e o risco de causar deformidades, que podem gerar também consequências psicológicas, repercutindo no campo social e econômico do indivíduo. Contudo, apesar da gravidade, os casos dessa doença ainda são negligenciados e subnotificados (BRASIL, 2010b; NEGRÃO; FERREIRA, 2014; GUERRA et al., 2015).

Segundo a OMS estima-se que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco de adquirir a doença. Ressalta-se que estudos epidemiológicos recentes apontam que a LTA vem sofrendo mudanças no seu comportamento e consequentemente no perfil epidemiológico, estando associados às alterações ambientais, resultado de um desequilíbrio ecológico produzido pelo homem, em razão das atividades econômicas, como a expansão de fronteiras agrícolas e o extrativismo (NEGRÃO; FERREIRA, 2009; BRASIL, 2010; ANDRADE et al., 2012).

No Brasil, a LTA tem se apresentado como uma doença em fase de expansão geográfica, pois na década de 80 foram registrados casos somente em 19 estados brasileiros. Porém a partir de 2003, todos os estados passaram a registrar os casos da doença. Já em 2006, conforme dados do Ministério da Saúde foram notificados 25.782 casos de Leishmaniose Tegumentar Americana, destes 14.900 foram registrados nos estados que fazem parte da Amazônia brasileira. As maiores proporções de casos notificados são das regiões Norte e Nordeste, com 36,7% e 33,3%, respectivamente (SILVA; MUNIZ, 2009).

A LTA é uma doença de cadeia de transmissão complexa, sujeita em uma mesma região a inúmeros determinantes, incluindo o desequilíbrio ecológico produzido pela ação invasiva do homem aos nichos naturais da infecção, as variações sazonais e a susceptibilidade da população (GONÇALVES, 2010).

O Brasil apresenta importante incremento de casos com um duplo perfil ecopidemiológico, expresso pela manutenção de casos oriundos dos focos antigos ou de áreas próximas a eles e, ainda, pelo aparecimento de surtos epidêmicos associados, especialmente, ao processo de expansão das fronteiras agrícolas, construção de rodovias e invasões nas periferias das cidades.

Entre as áreas brasileiras endêmicas dessa doença, destaca-se a Região Tocantina, uma das regiões administrativas do estado do Maranhão, localizada no extremo oeste do Estado, na divisa com o Tocantins, composta por nove municípios: Amarante do Maranhão, Buritirana, Davinópolis, Governador Edison Lobão, Imperatriz, João Lisboa, Montes Altos, Ribamar Fiquene e Senador La Roque.

Diante desse quadro, este trabalho se estruturou em torno da seguinte questão norteadora: Quais as razões ou fatores que contribuíram para o aparecimento de Leishmaniose Tegumentar Americana na Região Tocantina?

E para responde-la, buscou-se analisar o comportamento da LTA na Região Tocantina, considerando alguns fatores que determinam o comportamento da doença, como as características ecológicas de cada região, a infectividade das espécies, os hábitos e a proporção de indivíduos suscetíveis à infecção na região.

Assim, levando em consideração a gravidade da Leishmaniose Tegumentar Americana e o comportamento epidemiológico variado da doença, um trabalho como este se apresenta como relevante para se discutir esse grave problema de saúde pública. Dessa forma, espera-se que o estudo possa contribuir para a criação e melhorias de práticas de vigilância adequadas, já que muitas vezes a doença é negligenciada por falta de conhecimento da realidade local ou até mesmo sobre o comportamento da doença por parte dos profissionais.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar o perfil ecoepidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) na Região Tocantina em dois períodos (2007-2011, 2012-2016).

2.2 Específicos

- Avaliar o número de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana por município estudado, por ano e nos períodos pré-definidos (2007-2011 e 2012-2016);
- Comparar os dois períodos avaliados (2007-2011 e 2012-2016);
- Identificar as principais diferenças em relação aos dados epidemiológicos e sociodemográficos coletados.
- Investigar os aspectos clínicos de diagnóstico e prognóstico dos casos de LTA nos dois períodos avaliados.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Histórico da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA)

A Leishmaniose Tegumentar Americana teve os primeiros registros datados ainda no período pré-inca, pelos pré-colombianos do Peru e do Equador, que retratavam a doença em peças de cerâmicas, nos anos 400-900 d.C. No Velho Mundo, foram relatados casos na Ásia, África e Europa, descrevendo como lesões na pele e mucosas, que causavam deformidades e conseqüentemente o sofrimento das pessoas acometidas por essa enfermidade. No Brasil, ela foi descrita pela primeira vez no ano de 1855 por Cerqueira, cuja doença era chamada de botão de Biskra ou botão do oriente (MOTA; MIRANDA, 2011).

Vale ressaltar que, o primeiro relato histórico sobre o parasita foi descrito pelo médico escocês David Douglas Cunningham, em 1885, quando prestava serviço em Calcutá, Índia, descrevendo as formas amastigotas nos casos de leishmaniose visceral. No ano de 1898, o pesquisador russo Peter Fokich Borovsky realizou um estudo minucioso dos parasitas encontrados nas úlceras, identificando as classes dos protozoários e descrevendo o curso clínico e histopatológico da doença (JOGAS JÚNIOR, 2014).

Em 1884, o dermatologista Achille Breda descreveu a doença em 18 pessoas na Itália, descrevendo os aspectos clínicos da doença e concluindo que a doença não era contagiosa. No ano de 1908, com a construção da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil, principalmente na cidade de Bauru, São Paulo, houve a infecção de várias pessoas, e nesse período a doença passou a se chamar úlcera-de-bauru, por conta da cidade onde ficavam os dormitórios dos trabalhadores, próximos as áreas de desmatamento (FURUSAWA; BORGES, 2014).

No ano de 1903, James Homer Wright, em Massachusetts, Estados Unidos, observou as formas dos protozoários presentes em úlcera cutânea de uma criança da Armênia, propondo o nome de *Welcozomatropicum* ao parasito, que posteriormente passou a se chamar *Leishmania tropica*. Já no ano de 1910, Edouard Jeanselme considerou que Breda foi o primeiro a descrever cuidadosamente a doença, chegando a propor que o nome fosse “doença de Breda”,

porém somente em 1911, a doença recebeu o nome de *leishmania brasiliensis*, dada pelo cientista brasileiro Gaspar Vianna (NEVES et al., 2011; JOGAS JÚNIOR, 2014).

Convém mencionar que o nome de Leishmaniose Tegumentar foi sugerido por um médico Francês, no início do século XIX, chamado Eduardo Rabello e pertencente à Sociedade Francesa de Dermatologia. No Brasil, a referência mais antiga que se tem sobre LTA foi datada entre os anos de 1774-1787, mencionada nas descrições feitas por Joseph Braga, um médico que residia no Amazonas, cujas descrições não tinham muita clareza sobre a doença. Sendo que a primeira referência que trouxe clareza sobre a LTA foi encontrada na tese de Júlio César Tello, em 1908, relatando a viagem do Frey Dom Hipólito Sanchez Rangel, que percorreu a região amazônica no ano de 1927, relatando ter observado indivíduos com úlceras nas pernas, braços e também no nariz e boca, além de mencionar a picada de mosquito (FURUSAWA; BORGES, 2014).

É importante frisar que a confirmação das formas de leishmanias em lesões cutâneas e nasobucofaríngeas só aconteceram em 1909, identificadas por Lindenberg em indivíduos que trabalhavam na construção de rodovias em São Paulo, em áreas desmatadas. Em 1911, Splendore descreveu a forma mucosa da doença, no ano de 1922, Aragão, descreveu o papel do flebotomíneo na transmissão da doença e Forattini, em 1958, identificou a presença do parasita em roedores silvestres (BRASIL, 2010).

3.2 Conceito, etiologia e principais espécies envolvidas na Leishmaniose tegumentar americana

As leishmanioses são doenças zoonóticas que acometem o homem, animais silvestres e domésticos. Elas são caracterizadas pelo desenvolvimento de feridas na pele e nas mucosas, promovendo a destruição dos tecidos, amplamente distribuída em todas as regiões brasileiras. Elas apresentam-se sob duas formas clínicas diferentes: a visceral (LV), que consiste na forma visceralizante, atingindo fígado, baço, linfonodos e intestinos, sendo esta responsável pelo óbito de 90% dos casos; e a forma tegumentar (LTA), que é a mais comum, dividida em duas formas: a cutânea e a mucosa, que apresentam diferentes manifestações (DIAS et al., 2007; RIBEIRO; ROEWER; NASCIMENTO, 2014; GUERRA et al., 2015).

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) consiste numa doença infecciosa, porém não contagiosa, de curso crônico, acometendo pele e mucosas, sendo marcada pela presença de úlceras com bordas bem delimitadas. Ela é causada por um protozoário flagelado do gênero *Leishmania*, pertencente à família *Trypanosomatidae* (MARZOCHI; MARZOCHI; SCHUBACH, 2010).

Até a década de 1960 só havia sido identificada uma espécie, a *Leishmania braziliensis*, e com o desenvolvimento dos estudos, atualmente, são conhecidas mais de dez espécies. No continente americano, a LT é causada por onze espécies de *leishmanias* causadoras de doença humana sendo: *Leishmania (Viannia) braziliensis*; *L. (V.) peruviana*; *L. (V.) guyanensis*; *L. (V.) panamensis*; *L. (V.) lainsoni*. *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi*, *L. (Leishmania.) mexicana*, *L. (L.) amazonensis*, *L. (L.) venezuelensis* e *L. (L.) pifanoi*, e oito espécies, descrita somente em animais (FURUSAWA; BORGES, 2014; BRASIL, 2010).

No Brasil, foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*, que 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*, encontradas nas regiões Norte e Nordeste. Vale ressaltar que de todas essas as mais prevalentes são *Leishmania (Viannia) braziliensis*; *L. (L.) amazonenses* e *L. (V.) guyanensis* (BRASIL, 2010; NEVES et al., 201).

3.3 Transmissão da Leishmaniose

A transmissão da Leishmaniose é por meio da picada de mosquitos flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* e *Psychodopygus* e causada pelo protozoário do gênero *Leishmania*. Existem três maneiras de transmissão da doença, a primeira consiste na transmissão silvestre, e acontece em área e vegetação primária, podendo atingir os homens quando os mesmos adentram nesse ambiente; a outra é ocupacional ou de lazer, ocorre quando a transmissão está associada à exploração e a derrubadas de matas; e a terceira, rural e periurbana, que acontece em áreas de colonização e próximas à mata (BRASIL, 2013).

A primeira descrição científica de um flebotomíneo foi realizada pelo cientista Filippo Bonanni em 1691, em Roma. No entanto, admite-se que o primeiro relato descritivo ocorreu em 1786, por Scopoli, na Itália, quando mencionou a espécie

Bibiopapatasi, e só no ano 1931 que foi identificada a presença dos protozoários do gênero *Leishmania* por meio da picada de uma fêmea. A partir de então, sendo considerados os únicos insetos transmissores da doença (COLACCICO-MAYHUGH et al., 2010; PIMENTA; FREITAS; SECUNDINO, 2012).

É importante ressaltar que até o ano de 2003 haviam sido descritas 464 espécies de flebotomíneos, sendo que destes 229 foram identificados no Brasil, sendo que no período de nove anos, dobraram-se os números de espécies desse inseto. Atualmente, são catalogas em torno de 926 espécies em todo mundo, desse total, 260 são encontradas no Brasil. Vale frisar que, os flebotomíneos são distribuídos em seis gêneros em todo mundo, conforme a morfologia e espaço geográfico: No Novo Mundo são encontrados os gêneros *Lutzomyia*, *Brumptomyia* e *Warileyia*, e no Velho Mundo: *Phlebotomus*, *Sergentomyia* e *Chinius* (SHIMABUKURO; TOLEZANO; GALATI, 2011; PIMENTA; FREITAS; SECUNDINO, 2012).

3.4 Estrutura e Morfologia do parasita

Os parasitas do gênero *Leishmania* são protozoários heteróxenos, intracelulares obrigatórios de células do sistema fagocitário, e que se apresentam sob duas formas evolutivas: uma flagelada ou promastigota, que tem vida extracelular, sendo encontrada no aparelho digestivo do inseto; e a forma aflagelada ou amastigota, que é de vida intracelular obrigatória, presente nos tecidos dos vertebrados infectados (KOBETS; GREKOV; LIPOLDOVA, 2012).

As formas promastigotas medem entre 14 e 20 µm de comprimento, possuem flagelo livre, corpo alongado e fusiforme. O seu flagelo é originado a partir do cinetoplasto, região onde se localiza a mitocôndria, no formato de bastão. Já as formas amastigotas possuem um corpo celular pequeno e ovulado, composto por uma membrana na região anterior, formando uma bolsa flagelar, e por um núcleo grande e arredondado, além de não apresentarem motilidade (figura 1) (NEVES et al., 2011).

Vale ressaltar que em ambas as formas há presença de mitocôndrias, que se estendem por todo o corpo celular do parasita. Além disso, em algumas regiões, é possível encontrar no corpo um arranjo de DNA mitocondrial, chamado de cinetoplasto (CAVALCANTI et al., 2008).

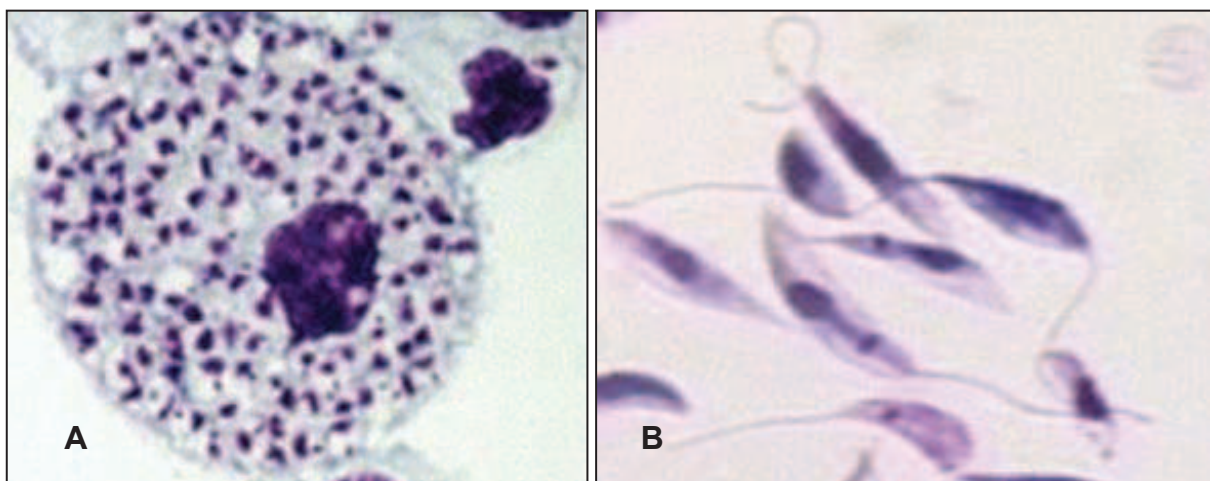


Figura 1 – Formas evolutivas do parasita do gênero *Leishmania*. A) forma amastigota; B) forma promastigota.

Fonte: ABC da Medicina, 2016.

A forma aflagelada ou amastigota é encontrada nos tecidos de humanos e de animais vertebrados, já a forma promastigota ou flagelada, é observada no intestino do inseto vetor, os flebotomíneos (MARZOCHI; MARZOCHI; SCHUBACH, 2010).

Já a sua multiplicação ocorre por divisão binária simples, sendo iniciada com a duplicação do cinetoplasto, mantendo o flagelo remanescente, enquanto que o outro promove a reprodução da estrutura flagelar. Em seguida, o núcleo começa a dividir-se, e logo em sequência, o corpo do parasita se divide no sentido ântero-posterior (Figura 2) (NEVES et al., 2011).

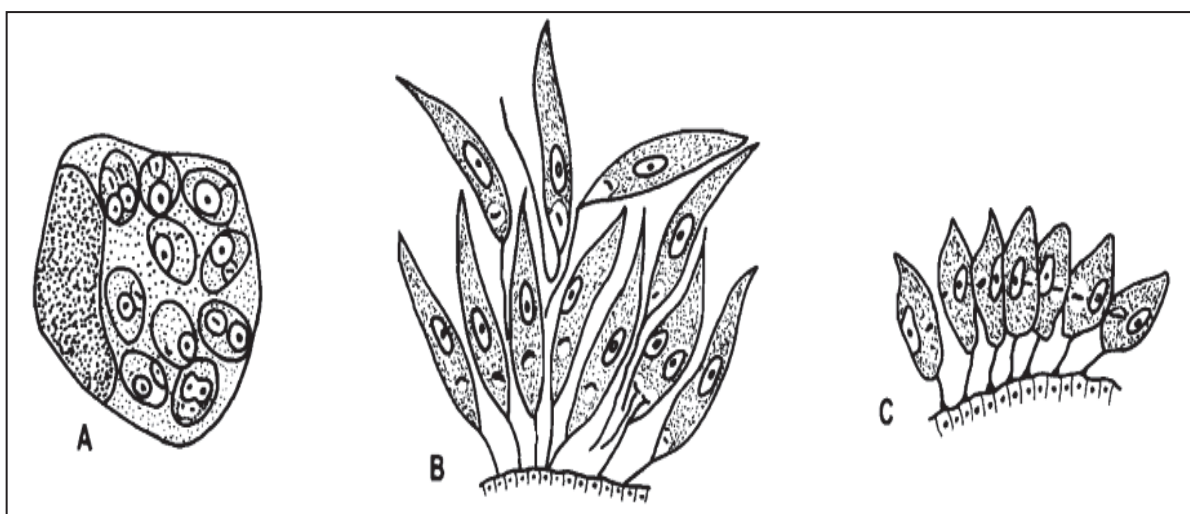


Figura 2 - Mecanismo da divisão binária simples do gênero *Leishmania*. A) amastigota no interior de um macrófago; B) forma promastigotas; C) forma paramastigotas

Fonte: Neves et al., 2011.

De acordo com Vieira (2016), a *Leishmania* é composta por três organelas: núcleo (N), kinetoplasto (K) e o corpo basal (B). Além disso, o autor ainda aponta que a principal diferença morfológica entre as formas amastigotas e promastigotas consiste na presença do flagelo e na sua forma esférica ou alongada. Outra diferença refere-se à posição do núcleo do parasita relacionado ao ciclo celular (Figura 3).

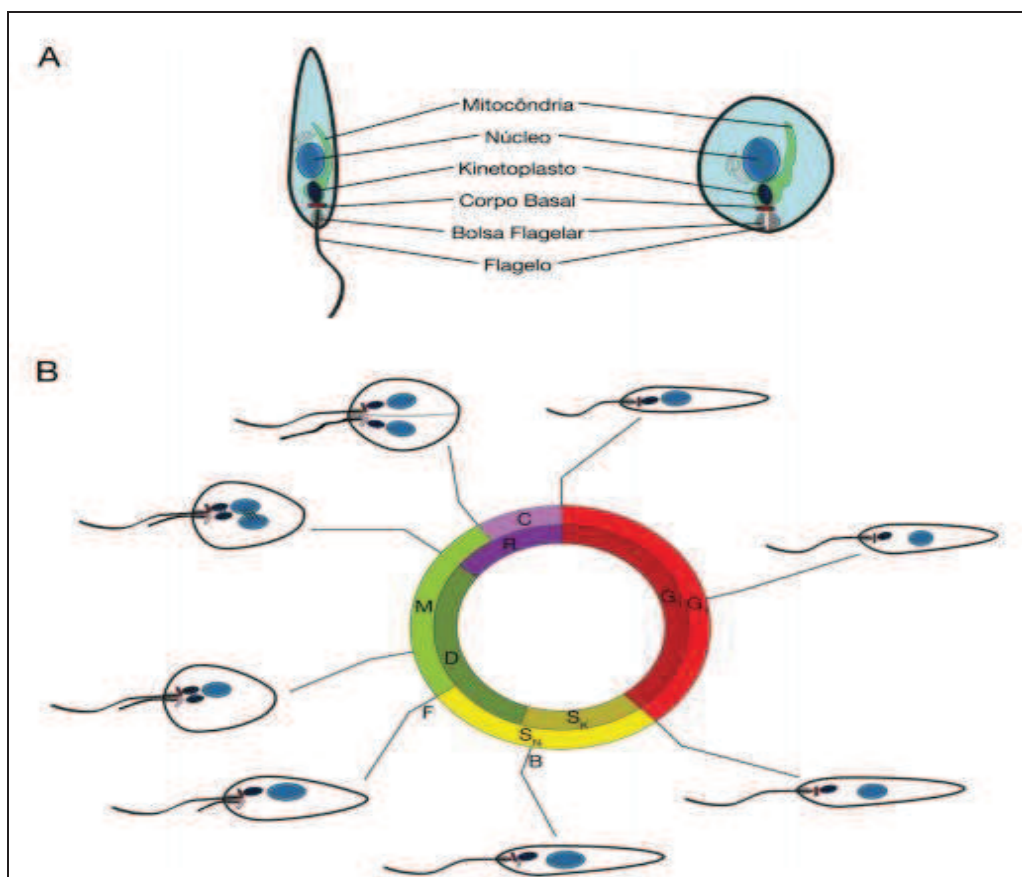


Figura 3 - Características morfológicas a *Leishmania* (A) e as fases do ciclo celular (B).
Fonte: Vieira, 2016.

Silverman et al. (2010), observaram, por meio da microscopia eletrônica e varredura, que no flagelo há presença de várias vesículas, com tamanhos que variavam de 3 a 100 nanômetros. Outros componentes presentes são os exossomos de *Leishmania*, cuja função é realizar a mediação entre o protozoário e os macrófagos (VIEIRA, 2016).

Os parasitas do gênero *Leishmania* possuem em sua composição as proteases, que auxiliam na invasão do hospedeiro por meio da absorção dos aminoácidos, para serem utilizados no metabolismo das proteínas ativas, ou ainda,

na diferenciação para tornar o parasita resistente às terapias medicamentosas. Essas enzimas são importantes para o funcionamento orgânico do parasita e para o desenvolvimento da doença. As proteases foram descritas pela primeira vez por Pupkins e Coombs nas formas promastigotas, sendo as cisteíno-proteases as principais proteases identificadas (MCKERROW et al., 2006; VAN DER GOOT; GRUENBERG, 2006; NISHI et al., 2007; BIERMAN et al., 2009).

Segundo Silva-López (2010), outra substância presente em todas as espécies de *Leishmania* consiste na Leishmanolisina ou glicoproteína, enzima responsável por facilitar a fixação do parasita ao macrófago, e também sua ligação às células NK, para que a infecção aconteça.

3.5 Ciclo biológico do parasita

A doença possui uma diversidade de agentes, hospedeiros e reservatórios, o que resulta em padrões complexos de transmissão, dificultando o seu controle. Os hospedeiros são divididos em dois grupos: o primeiro grupo consiste nos vertebrados, que incluem os roedores, como tatu, tamanduá e a preguiça; os marsupiais, como os gambás; e os primatas, que englobam o homem. O segundo grupo são os invertebrados, representados pelo inseto flebotomíneo fêmea do gênero *Lutzomyia* (CURTI et al., 2009; MARZOCHI; MARZOCHI; SCHUBACH, 2010).

O ciclo de vida começa com o vetor, quando o inseto fêmea pica o vertebrado, e nesse processo ingere as formas amastigotas, presentes no sangue do hospedeiro. No período de 0 a 2 dias após a ingestão e durante o percurso até o intestino do inseto, os macrófagos se rompem, e liberam as amastigotas, que ao serem liberadas sofrem divisão binária, transformando em promastigotas. Esse processo de transformação das amastigotas em promastigotas tem seu início 6 a 12 horas após o repasto (PIMENTA; FREITAS; SECUNDINO, 2012).

Ao longo dos dias, as formas promastigotas reproduzem-se por divisão binária. Nessa fase, elas continuam a se multiplicar livremente ou aderem às paredes do estômago, onde se transformam em paramastigotas, colonizando esôfago e faringe. Vale ressaltar que o tempo para que o ciclo se complete no vetor vai de 3 a 5 dias. Após cinco dias em que o parasita se encontra no intestino médio do flebotomíneo, ele se transforma em promastigotas metacíclicas, num processo

chamado de metaciclogênese, se tornando a forma infectante para o hospedeiro vertebrado, como o homem (NEUBER, 2008; MARTINS; LIMA, 2013; BATES et al., 2015).

Durante o processo de alimentação do flebotomíneo é que acontece a transmissão do parasita, quando as formas promastigotas são inseridas no local da picada, e que no período de 4 a 8 horas estão dentro dos macrófagos teciduais, por meio de um processo chamado de fagocitose, realizado pelos macrófagos. Após estarem dentro dessas células de defesa, as formas promastigotas se transformam em amastigotas, dentro de 24 horas. Ainda dentro do vacúolo fagocitário, as formas amastigotas já se adaptaram ao meio, e por isso, resistem às ações destruidoras dos lisossomos, começando o seu processo de multiplicação, por meio da divisão binária, até ocuparem todo o citoplasma, e promover a ruptura da membrana, liberando as formas amastigotas no tecido, onde acabam sendo fagocitadas novamente, dando início a uma reação inflamatória no local (Figura 4) (NEVES et al., 2011).

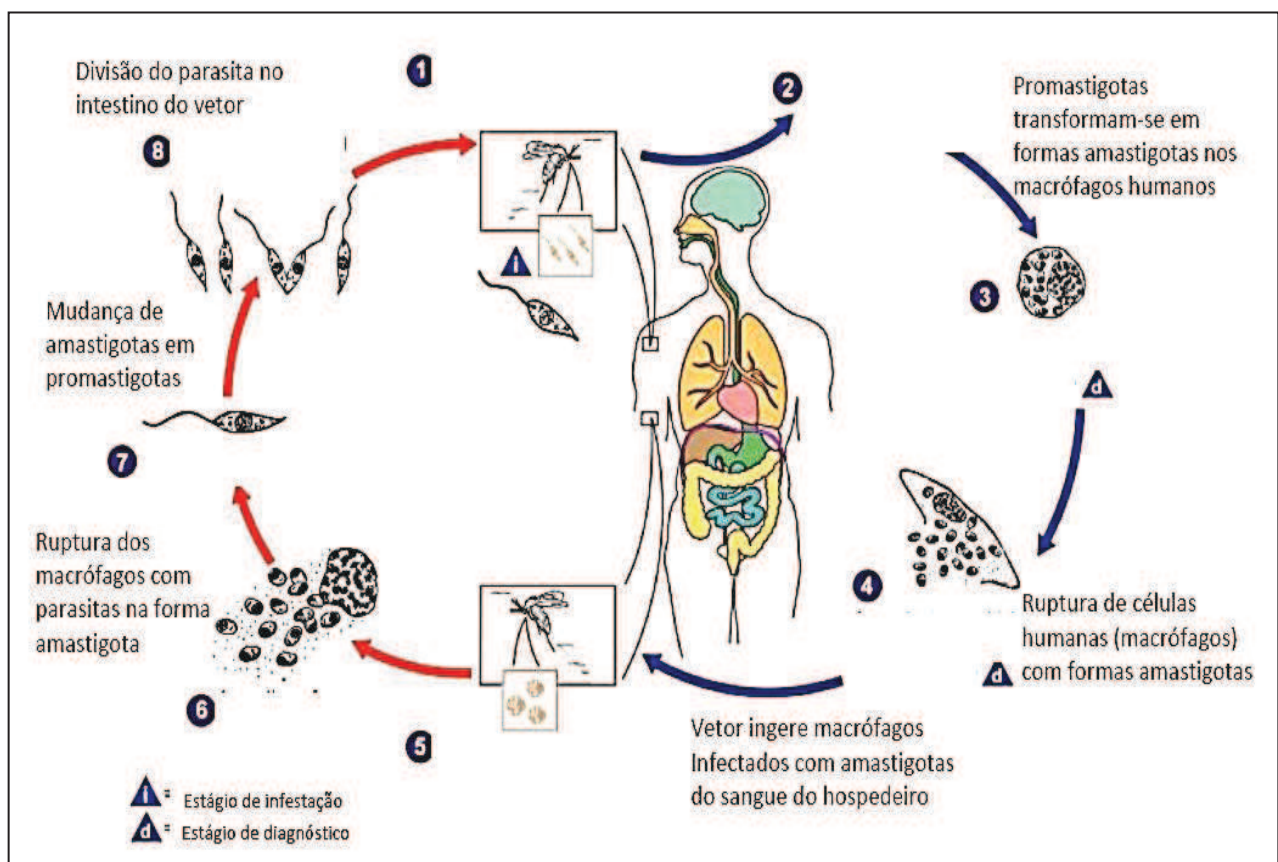


Figura 4 – Ciclo de vida de parasita do gênero *Leishmania* sp
Fonte: Siqueira, 2010.

Convém mencionar que o homem é afetado por acidente, devido à exposição em áreas próximas de áreas florestais, onde o mosquito é encontrado, por vários fatores como a luz, a presença de animais domésticos e até mesmo o homem. Além disso, tem-se a adaptação do flebotomíneo ao ambiente peridomiciliar, atingindo toda a população, independentemente da faixa etária, sexo ou profissão. Dessa maneira, pode-se afirmar que o ciclo de transmissão depende da região, do parasito, da presença de vetores, reservatórios e hospedeiros (GUERRA et al., 2007; BRASIL, 2010).

3.6 Epidemiologia da LTA

No Brasil, a LTA consiste na afecção dermatológica que mais merece atenção, devido ao seu alto potencial de produzir deformidades nos seres humanos, e também pelas questões psicológicas, tendo um grande reflexo no campo econômico e social, e por ser apontada como uma doença ocupacional. Além disso, apresenta registros em todas as regiões brasileiras (BRASIL, 2010).

A LTA é uma endemia que apresenta grande diversidade e constantes mudanças nos padrões epidemiológicos, tornando-se um problema sério de saúde pública, não somente pelas modificações que vem ocorrendo no seu perfil epidemiológico, como também pelos diferentes padrões de transmissão em relação à penetração do homem, assim como pela rápida adaptação dos vetores ao novo ambiente, que são áreas peridomésticas, atraindo os insetos devido ao grande acúmulo de matéria orgânica, e a novos reservatórios, sendo possível observar a presença do parasita em animais domésticos, como cães e gatos (NEGRÃO; FERREIRA, 2009; PELISSARI *et al.*, 2011; ANDRADE *et al.*, 2012; BATISTA *et al.*, 2014; ROCHA *et al.*, 2015).

A doença é prevalente principalmente nas áreas tropicais e subtropicais, sendo encontrada em 98 países, distribuídos nas Américas, em toda Europa, África e no continente Asiático, sendo registrados mundialmente cerca de 1 a 1,5 milhões de casos. Por esse motivo, é considerada como uma das seis doenças infecciosas mais preocupantes, devido seu alto coeficiente de detecção, além de sua capacidade de promover deformidades nos indivíduos (BRASIL, 2010; ALVAR *et al.*, 2012).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2016), mais de 90% dos casos novos da LTA ocorrem nos países como Afeganistão, Argélia, Bangladesh, Bolívia, Brasil, Colômbia, Etiópia, Índia, Irã, Peru, Sudão do Sul, Sudão e Síria, e estima-se que entre 0,9 e 1,7 milhões sejam infectados todos os anos, e destes em torno de 30.000 morram por conta da doença.

Vale ressaltar que, a real prevalência da LTA nas Américas tem sido difícil de ser mensurada, devido às subnotificações, diagnósticos errados, variedades de agentes etiológicos, além disso, tem-se as diferentes condições geográficas, principalmente no Brasil, que contribuem para a ocorrência da doença. Soma-se a isso, a falta de planejamento das ações para a prevenção da doença, que quando existem são insuficientes e inadequados, resultando na falta de medidas para o controle dos vetores e de medidas preventivas, e principalmente ações para a conscientização da população (NEGRÃO; FERREIRA, 2014).

No Brasil, o estado do Ceará é apontado como um dos Estados da Região Nordeste com o maior número de casos notificados de LTA. Esse dado é associado ao baixo índice de desenvolvimento, à ausência de investimentos na saúde e na educação, falta de medidas de controle, problemas de saneamento básico, entre outros fatores, que contribuem para a disseminação da doença na região (CAVALCANTE; VALE, 2014; OLIVEIRA; FIGUEIREDO; BRAGA, 2014).

3.7 Formas clínicas da LTA

A LTA é uma doença não contagiosa, possuindo diferentes apresentações clínicas, devido à existência de várias espécies que causam a *Leishmaniase*, e que dependendo do indivíduo podem apresentar desde lesões não aparentes até lesões disseminadas, acometendo a pele e mucosas. Por essa razão é possível observar diversas formas clínicas, que são inseridas em três grupos: leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose cutânea mucosa (LCM) e leishmaniose cutânea difusa (LCD), cuja diferença se relaciona ao estado imunológico do hospedeiro (MARZOCHI; MARZOCHI; SCHUBACH, 2010; NEVES et al., 2011).

A Leishmaniose cutânea é caracterizada pela presença de pápulas que evoluem para a formação de úlceras, podendo se apresentar de forma única, múltiplas, disseminadas e difusas na derme, porém com epiderme ulcerada. Além disso, também podem aparecer nas formas vegetantes e verrucosas. No início da

infecção, a maior concentração dos parasitas localiza-se nas bordas das úlceras, e à medida que a lesão se torna crônica, a quantidade de parasita presente na ferida fica reduzido. Vale mencionar que esse tipo de lesão é a mais comum, sendo apontada como a forma clássica da doença, pois acomete cerca de 90 a 95% dos casos de LTA (Figura 5) (GOTO; LAULETTA; LINDOSO, 2012; REIS; ANDRADE NETO, 2016).



Figura 5 - Forma clínica da Leishmaniose Tegumentar Americana. Leishmaniose Cutânea (LC)
Fonte: Guimarães *et al.*, 2005.

As bordas da lesão são elevadas, com fundo granuloso e incolor, que ao evoluir para a cura, deixam cicatrizes atróficas e com superfície lisa. Algumas vezes podem se tornar hipertróficas e permanecer ativas por vários anos (COSTA *et al.*, 2009; GOTO; LAULETTA LINDOSO, 2012).

Vale ressaltar que outras espécies também provocam esse tipo de lesão, como a *L. guyanensis*, cuja lesão é conhecida como “pian bois”, por serem úlcera únicas, e a *L. amazonenses*, em que as lesões são simples e limitadas, porém com uma grande quantidade de parasita. Convém destacar que a lesão causada por esse agente não é comum nos homens (NEVES *et al.*, 2011).

De acordo com Costa *et al.* (2009), a leishmaniose cutânea pode se apresentar de duas formas: cutânea localizada (LCL), que consiste na lesão primária, tipo úlcera, podendo ser única ou múltipla, com máximo de 10 lesões e tendência a cura espontânea; e a outra forma é a cutânea disseminada (LD), caracterizada pelo aparecimento de múltiplas lesões em várias regiões do corpo, e com aparência acneiforme. No entanto, os locais mais frequentes são a face e o

tronco, com um número superior a 10 lesões. É importante ressaltar que a forma disseminada é rara, sendo observada em apenas 2% dos casos de LT (Figura 6).

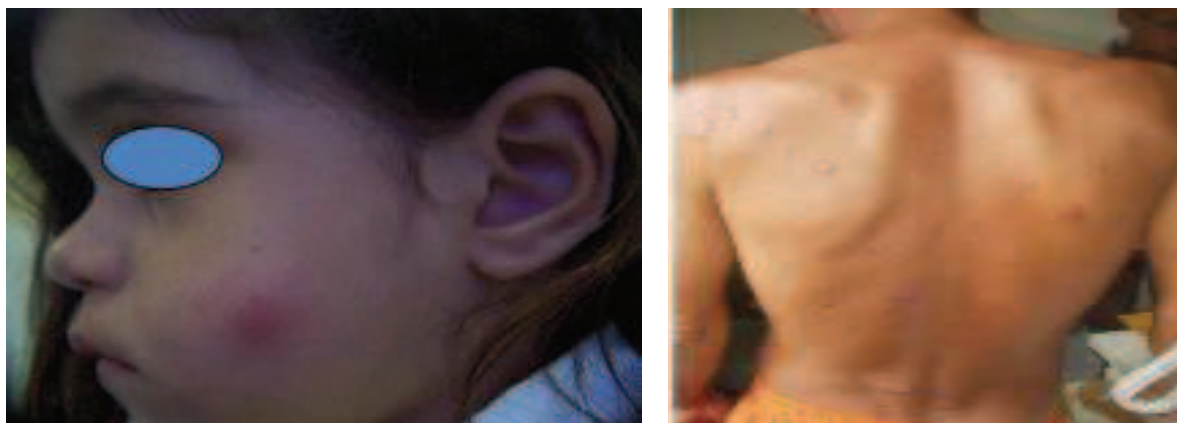


Figura 6 – Formas clínicas da leishmaniose cutânea. A) Lesão cutânea localizada em estágio inicial. B) Forma cutânea disseminada (LD) na região posterior do tronco. Fonte: Costa et al., 2009.

A forma cutânea disseminada é observada em 2% dos casos. Ela foi descrita em 1986 e possui relação com o comportamento imunológico e parasitológico, sendo causada por duas espécies a *Leishmania (V.) braziliensis* e a *Leishmania (L.) amazonenses*. Diferentemente das outras formas clínicas, a Leishmaniose cutânea difusa não provoca lesões ulceradas, mas sim, lesões espalhadas em todo o corpo, atingindo um número bem expressivo de amastigota. No Brasil, ela também é ocasionada pela *L. amazonenses*, atingindo várias partes expostas, principalmente as extremidades, como mãos e pés (BRASIL, 2010; NEVES et al., 2011).

A Leishmaniose cutâneo-mucosa ou simplesmente mucosa é caracterizada por placas verrugosas, nodulares, sendo mais frequente no nariz, boca e garganta, conhecida também como espúndia ou nariz de anta. Esse tipo de lesão consiste numa das infecções dermatológicas mais importantes, por duas razões: a primeira pela dificuldade de tratamento; e segundo, pelas sequelas e deformidades que ocasionam (PIRES et al., 2012; MCGWIRE; SATOSKAR, 2014).

De acordo com Neves et al. (2011), essa forma clínica produz a destruição das mucosas e cartilagens, num processo crônico e lento, apontada como uma extensão das lesões primárias diretas, sendo que as regiões mais afetadas são o nariz, a boca, a faringe e a laringe, locais de preferência dos agentes. É importante destacar também que ela é apontada como a forma clínica mais prevalente na América do Sul, isso porque seu principal agente é a *L. braziliensis*, sendo que sua

cronicidade se deve à capacidade de desenvolver metástases em mucosas, ocasionando um quadro clínico de desfiguração (Figura 7) (COSTA et al., 2009).



Figura 7 – Forma clínica mucosa da leishmaniose tegumentar americana. A) ulceração nas fossas nasais e destruição do septo cartilaginoso. B) infiltração, ulceração e destruição do septo cartilaginoso e do lábio superior.

Fonte: Brasil, 2006.

No que se refere à forma mucosa da LTA, ela pode ser classificada em: Mucosa tardia, estando associada às lesões cutâneas múltiplas e sendo a forma mais comum, podendo surgir após vários anos de cicatrização da cutânea; Mucosa sem lesão cutânea prévia: quando se apresenta clinicamente isolada, estando associada às infecções subclínicas ou lesões cutâneas pequenas sem ulceração; Mucosa concomitante, quando a lesão ocorre ao mesmo tempo em que a lesão cutânea ativa, sendo necessário investigar a imunodeficiência, devido sua apresentação ser incomum; e a Mucosa contígua, que surge por meio da propagação direta da lesão cutânea localizada próxima de áreas de mucosas, como as vias aerodigestivas (BRASIL, 2017).

3.8 Diagnóstico da LTA

O diagnóstico da LTA é realizado por meio da avaliação clínica, levando em conta os sinais e sintomas, e também por meio de exames laboratoriais, para identificação dos parasitas nos fluidos e tecidos. O diagnóstico clínico se baseia nas características das lesões, além disso, é necessário que seja feita toda uma anamnese, colhendo dados epidemiológicos para identificar as áreas de incidência e também realizando o diagnóstico diferencial com outras doenças dermatológicas que apresentam lesões semelhantes (OLIVEIRA; FERNANDES, 2014; REIS; ANDRADE NETO, 2016).

O diagnóstico diferencial com outras doenças deve levar em consideração a forma clínica e as características de cada lesão, desta maneira tem-se diagnóstico diferencial: para a forma cutânea localizada – tuberculose, úlceras de estase venosa, entre outras; cutânea disseminada-histoplasmose, criptococose cutânea, micobacteriose disseminada, cutânea difusa: hanseníase virchowiana, e para as formas mucosas, o diagnóstico diferencial deve ser feito com paracoccidiodomicose, linfomas, rinfoma, rinosporidiose, entomofotoromicose, sífilis terciária, perfuração septal traumática ou por uso de drogas, entre outras (BRASIL, 2017).

Convém destacar que o diagnóstico da Leishmaniose Tegumentar Americana é complicado devido aos sintomas e à variação em sua gravidade, quantidade de lesões, aparência clínica e também a duração (DABIRI et al., 2014; HERRILLO et al., 2015).

Em relação ao diagnóstico laboratorial, ele é feito a partir da pesquisa do parasita através do exame parasitológico direto, histopatológico, pela intradermorreação de Montenegro, exame sorológicos como o teste ELISA e também pela reação de imunofluorescência indireta. É importante frisar que as reações sorológicas como a imunoflorescência indireta (IFI) e imunoenzimáticas (ELISA), procuram identificar os anticorpos anti-Leishmania (MARZOCHI; MARZOCHI; SCHUBACH, 2010; OLIVEIRA; FERNANDES, 2014).

Em relação à Intradermorreação de Montenegro (IDRM), o resultado pode se apresentar negativo 4 a 6 semanas após o início da lesão, e testes repetidos com um intervalo pequeno, podem induzir o chamado “efeito reforço”, dificultando a interpretação do resultado. Além disso, mesmo após a cura clínica, o IDRM pode permanecer positivo durante vários anos, principalmente nas formas mucosas da LTA, já na forma cutânea difusa a IDRM, costuma apresentar resultado negativo (BRASIL, 2010).

Segundo Marzochi, Marzochi e Schubach (2010) na IDRM se obtêm resposta cutânea após 48 a 72 horas da injeção intradérmica de 0,1ml de antígeno, e assim, executar a medição. A região em que deve ser administrado consiste na face anterior do antebraço, e considera resultado positivo quando há um endurecimento da pele de 5 mm.

Outras abordagens diagnósticas podem ser utilizadas para aumentar a probabilidade de resultado positivo consiste na detecção molecular do DNA do parasita e nos testes sorológicos, principalmente para a Leishmaniose Visceral.

Convém destacar que os testes moleculares são mais sensíveis para *Leishmania* (ARONSON et al., 2017).

Gomes et al. (2014a; 2014b) apontam que as técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para o diagnóstico de Leishmaniose apresentam alta especificidade comparados aos testes imunológicos inespecíficos, e alta sensibilidade, em comparação aos testes parasitológicos. Dessa forma, entende-se que o PCR consiste no método mais preciso para o diagnóstico a Leishmaniose mucosa. Convém mencionar que, apesar das técnicas de PCR apresentarem respostas satisfatórias, é necessário que haja um consenso em protocolos para aperfeiçoar sua utilização em Leishmaniose mucocutânea (GOMES et al., 2015).

Segundo Van Den Bogaart et al. (2014), para a utilização de PCR é preciso observar a amostra do tecido coletado e o método de extração. Outra coisa a ser observada consiste na sequência de DNA e nas técnicas para melhorar a sensibilidade, como por exemplo, o PCR quantitativo em tempo real. Vale destacar também que os ensaios baseados em DNA devem ser realizados quando os outros testes não forem eficientes, devido a sua alta sensibilidade para o diagnóstico de leishmaniose (ARONSON et al., 2017).

A PCR consiste em uma técnica de biologia molecular idealizada pelo bioquímico estadunidense Kary Banks Mullis em 1983, e que permite o sequenciamento de ácidos nucleicos por meio de várias etapas onde há variação de temperatura, permitindo a duplicação das cadeias de DNA, sendo utilizado em diversas áreas, inclusive no diagnóstico de doenças infecciosas. A técnica se utiliza de quatro deoxinucleotídeos (dNTPs) do DNA (A-T-C-G), uma DNA polimerase termoestável, o DNA molde, cloreto de magnésio (MgCl₂), uma solução tampão e condição adequada (MOLINA; TOBO, 2004; HAAS; TORRES, 2016).

3.9 Tratamento da LTA

O tratamento da LTA foi introduzido no Brasil pelo médico Gaspar Viana, no ano de 1912, utilizando o antimonial tártaro emético, que durante vários anos, foi considerada a única droga para o tratamento da doença em todo mundo. Porém com os avanços tecnológicos e farmacêuticos, hoje existe uma variedade de drogas leishmanicidas, sendo que fármaco de escolha consiste nos antimoniais pentavalentes N-metil glucamina (Glucantime®) e para os casos em que há

resistência ao fármaco de escolha, deve se utilizar a anfotericina B (MARTINS et al., 2011; MURBACK et al., 2011).

Outras drogas que também podem ser usadas no tratamento da LTA são a anfotericina B, aminosidine, tratamentos orais com miltefosina e tópicos com paromomycin (aminosidine) e aminoglicosídeos, imunoterapia e termoterapia, cuja utilização dependerá da clínica do paciente (REVEIZ et al., 2013).

Existem dois tipos de antimoniais que são utilizados e disponíveis no mercado, o antimoniato de N-metilglucamina e o estibogluconato de sódio, sendo que este não é comercializado no Brasil. O antimoniato de N-metilglucamina na sua forma comercial, contém 1,5 g do antimoniato, que corresponde a 405 mg de Sb+5, e num frasco contendo 5 ml da solução, com esquema terapêutico padronizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que recomenda que a dosagem do medicamento seja calculada em mg/Sb+5/kg/dia, indicado para todas as formas clínicas da LTA (Tabela 1 e 2) (BRASIL, 2013; REIS; ANDRADE NETO, 2016).

Tabela 1 - Cálculo de doses de antimoniato de N-metilglucamina utilizado no tratamento da LTA para adultos e crianças

ANTIMONIATO DE N-METILGLUCAMINA
Apresentação= Frascos com 5 mL, contendo 81 mg/Sb ⁺⁵ por mL
Exemplos para cálculo das doses
Adultos com 60 kg:
10 mg Sb ⁺⁵ /Kg/dia
$10 \times 60 = 600 \text{ mg Sb}^{+5} / \text{dia} \div 81 = 7,4 \text{ mL}$ ou aproximadamente uma ampola e meia
15 mg Sb ⁺⁵ / Kg/dia
$15 \times 60 = 900 \text{ mg Sb}^{+5} / \text{dia} \div 81 = 11,1 \text{ mL}$ ou aproximadamente duas ampolas
20 mg Sb ⁺⁵ / Kg/dia
$20 \times 60 = 1200 \text{ mg Sb}^{+5} / \text{dia} \div 81 = 14,8$ ou aproximadamente três ampolas
Crianças com 10 Kg:
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
Dose máxima diária:
Adultos: 3 ampolas ou 1.215 mg/Sb+5
Crianças até 12 anos: metade da dose máxima de adultos (uma ampola e meia)
Fonte: Brasil, 2017.

Tabela 2 - Esquema terapêutico da LTA conforme a forma clínica, dose e o tempo de duração.

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

Fonte: Brasil, 2017.

Convém mencionar que esse fármaco possui meia vida de 32,8 horas, sendo pouco absorvido pelo trato digestivo, é encontrado em grandes concentrações no fígado e no baço, e a eliminação é feita pela urina. Do ponto de vista funcional dos rins, o fármaco é bem tolerado, apesar de alguns estudos apontarem para casos de disfunção tubular renal ocasionada pelo uso da medicação. A via de administração ser parenteral, intramuscular ou endovenosa, conforme o estado de saúde do paciente. Em pacientes desnutridos, a melhor via consiste na via endovenosa, com aplicação lenta, duração mínima de 5 min, e com agulha calibre 25x7 ou 25x8, sem diluição (SILVA, 2010; BRASIL, 2017).

Em casos em que o tratamento realizado pelo antimonial pentavalente não apresenta resposta satisfatória, utiliza-se as drogas de segunda escolha que consistem nas anfotericina B e as pentamidinas (sulfato de pentamidina e mesilato de pentamidina). É importante mencionar que a anfotericina B, é considerada droga de primeira escolha para gestantes (BRASIL, 2013).

A pentamidina vem sendo utilizada no tratamento devido seu baixo custo, efeitos colaterais menos severos e pela facilidade de administração, sem a necessidade de internação e feita por meio de aerossol ou injetável. Outro medicamento utilizado no tratamento da Leishmaniose consiste na paromicina, aprovada em 2006. As vantagens desse fármaco consistem no seu baixo custo, na maior eficácia e na possibilidade de combinar com outros tratamentos. A duração do tratamento com esse fármaco é de 21 dias. Os compostos bioativos em desenvolvimento também têm sido utilizados para combater a Leishmania, como por exemplo os derivados de salicilamidas (ARONSON, 2006; SUNDAR et al., 2009; MUSA et al., 2010; PIMENTEL et al., 2011; STEAC et al., 2012; WIWANITKIT, 2012; IGBAL et al., 2016).

Os estudos que versam sobre a elaboração de vacinas para a prevenção da leishmaniose apontam que tais experimentos iniciaram no século XX. A primeira elaborada e efetivada em humanos foi a *leishmanization*, que consiste na introdução do agente causador da doença diretamente na pele do indivíduo, a fim de tornar resistente à patologia. Já a segunda geração de vacinas inclui as proteínas recombinantes e poliproteínas e estão em fase de teste. Uma das proteínas estudadas e que mostra uma alternativa para criar novas vacinas consiste na protease cistina, especialmente as catepsinas (EVANS; KEDZIERSKI, 2012; QUINTINA et al., 2012; SINGH; SUNDAR, 2012).

Os critérios utilizados para determinar a cura clínica da LTA são:

Na forma cutânea: na epitelização das lesões ulceradas, redução total das infiltrações e eritema em aproximadamente três meses após a conclusão do esquema terapêutico, sendo indicado o acompanhamento regular de 12 meses; e na forma mucosa: é definido pela regressão de todos os sinais e comprovado pelo exame otorrinolaringológico, até seis meses após a conclusão do esquema terapêutico (BRASIL, 2010b, p. 89-91).

3.10 Leishmaniose como problema de saúde pública no mundo e Brasil

A Leishmaniose se apresenta como um problema de saúde pública em todo o mundo, pois conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2008), em torno de 12 milhões de pessoas são afetadas, e ainda, existem cerca de 350 milhões que correm o risco de adquirirem a doença por residirem em áreas consideradas endêmicas, sendo 1,5 milhões para a LTA e 500.00 para a Leishmaniose visceral.

As leishmanioses ocupam o segundo lugar entre as seis doenças infectoparasitárias mais prevalentes em todo o mundo. Essa doença possui alto coeficiente de detecção e também poder para produzir deformidades, ocasionando um abalo psicológico dos doentes, uma vez que traz reflexo no contexto social e econômico do indivíduo (BRASIL, 2007; NEGRÃO; FERREIRA, 2014).

No Brasil essa doença, apresenta uma infinidade de agentes, vetores e situação epidemiológica, em razão da diversidade dos ecossistemas, o que resulta numa transmissão complexa, dificultando o controle eficaz. Devido a isso, acredita-se que os números de casos notificados não traduzem a evolução da LTA, em razão da demora dos pacientes em procurarem os serviços de saúde (CURTI et al., 2009; CASAVECHIA, 2009; NEGRÃO; FERREIRA, 2014).

3.11 Os impactos ambientais e a incidência de LTA

A Leishmaniose Tegumentar Americana é uma doença que afeta a população de forma distinta, devido à variedade de agentes etiológicos. Além disso, está relacionada às condições ambientais, como por exemplo, o desmatamento, e também aos fatores sociais do próprio indivíduo afetado. Por esse motivo, é necessário que haja a conscientização da população a fim de garantir a eficácia das políticas públicas que são desenvolvidas para o controle da doença (MAGALHÃES; MOURA, 2015).

Essa doença acomete pessoas em diversos lugares ao redor do mundo e sob diversas formas clínicas epidemiológicas, tendo relação com as condições da flora e fauna, pois as mudanças na região geográfica, mudam o seu reservatório natural. Por esse motivo, as autoridades sanitárias não podem negligenciar essas alterações (OMS, 2008; SALOMÓN et al., 2010).

Durante muitos anos, a LTA foi considerada uma doença de caráter rural. No entanto, com a evolução da sociedade e o crescimento do processo de urbanização, muitas áreas florestais foram desmatadas e houve uma transformação do espaço geográfico, e como consequência, o aumento expressivo dos casos de LTA em humanos, que são acometidos por acidente (NEVES, 2005).

A esse respeito, Negrão e Ferreira (2014), assinalam que o aumento na migração da população está associado ao processo de crescimento urbano, tendo propiciado o aumento de áreas altamente endêmicas, principalmente em áreas urbanas, como consequência do intenso desequilíbrio ecológico, ocasionado pelo desmatamento de áreas antes compostas por mata. Dessa forma, entende-se que a ação do homem também é responsável pela disseminação da doença, e por esse motivo é muito importante o registro da LTA para a sua classificação epidemiológica, com a finalidade de identificar se o paciente é oriundo de área endêmica ou se trata de um novo foco de transmissão (MAGALHÃES; MOURA, 2015).

3.12 Sistema de informação de agravos de notificação

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foi implantado em 1993, nas unidades federadas e municípios. Porém a partir de 1998, ele foi regulamentado, passando a ser obrigatória a alimentação da base de dados

nacional pelos municípios, estados e também Distrito Federal, tendo a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) como gestora nacional do Sistema. No ano de 2003, foram criadas as Secretarias de Vigilância em Saúde (SVS), e a alimentação do sistema passou a ser de sua responsabilidade (BRASIL, 2006).

Segundo Laguardia et al. (2004), o SINAN foi criado para substituir o Boletim de Notificação Semanal de Doenças, cuja finalidade é armazenar as informações das doenças de notificação compulsória e de agravos que constam na lista nacional, tendo como base em suas fichas.

O sistema de informações funciona como um instrumento de coleta, processamento e análise de inúmeras informações, o que permite fazer um diagnóstico dinâmico de determinados eventos que acontecem na população. Por esse motivo é considerado um dos componentes fundamentais para o controle de doenças, pois ele fornece subsídios para explicar as causas dos agravos, e também identificar a realidade epidemiológica (LUNA, 2004; BRASIL, 2006).

Conforme Guimarães e Évora (2004), os sistemas de informações permitem que os gestores da saúde avaliem, monitorem e controlem as atividades de saúde a serem desenvolvidas. A ficha de notificação é o formulário utilizado para a investigação das doenças e do agravo. Esse formulário é dividido em duas partes: a Ficha Individual de Notificação (FIN), que deve ser preenchida pelos profissionais de saúde nas unidades de assistências tanto da rede privada como pública, e a Ficha Individual de Investigação (FII) (LAGUARDIA et al., 2004; BRASIL, 2010).

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Quanto ao método, trata-se de estudo com enfoque ecopidemiológico descritivo com abordagem quantitativa, dos casos notificados de LTA na Região Tocantina no período de 2007 a 2016.

4.2 Área do estudo

A Região Tocantina ou Região de Planejamento do Tocantins é uma das regiões administrativas do estado do Maranhão, localizada no extremo oeste do Estado, na divisa com o estado do Tocantins, por essa razão a região é chamada assim, além de ser banhada pelo Rio que dá nome ao Estado.

Essa região é uma das três regiões de planejamento que englobam municípios de regiões metropolitanas, como a Região de planejamento do Médio Parnaíba, que se estende de Timon até Teresina e a região de planejamento da ilha do Maranhão, que engloba municípios de Paço do Lumiar, Raposa, São José de Ribamar e São Luís.

A Região Tocantina é composta por nove municípios: Amarante do Maranhão, Buritirana, Davinópolis, Governador Edison Lobão, Imperatriz, João Lisboa, Montes Altos, Ribamar Fiquene e Senador La Roque.

No Sistema de Informações de agravos de Notificação da região foram identificados 67 municípios, que não fazem parte da Região Tocantina, considerados como fluxo de retorno: Ji-Paraná, Manaus, Abel Figueiredo, Anapu, Brejo Grande do Araguaia, Cumaru do Norte, Curianópolis, Dom Eliseu, Eldorado do Carajás, Goianésia do Pará, Gurupá, Itaituba, Itupiranga, Jacundá, Marabá, Novo Repartimento, Paragominas, Parauapebas, Redenção, Rondon do Pará, Santarém, São Félix do Xingu, Tailândia, Tucumã, Tucuruí, Ulianópolis, Uruará, Oiapoque, Serra do Navio, Ananás, Araguatins, Axixá do Tocantins, Carrasco Bonito, Itaguatins, Praia Norte, Sampaio, São Miguel do Tocantins, São Sebastião do Tocantins, Açailândia, Altamira do Maranhão, Arame, Bacuri, Bom Jesus das Selvas, Bom Lugar, Buriticupu, Buritirana, Campestre do Maranhão, Carutapera, Centro Novo do Maranhão, Cidelândia, Colinas, Estreito, Grajaú, Itinga do Maranhão,

Lajeado Novo, Pedreiras, Porto Franco, Presidente Dutra, Santa Luzia do Paruá, São João do Paraíso, São Luís, São Pedro da Água Branca, Sítio Novo, Vila Nova dos Martírios, Vitória do Mearim, Parari, Gaúcha do Norte, Rio Verde.

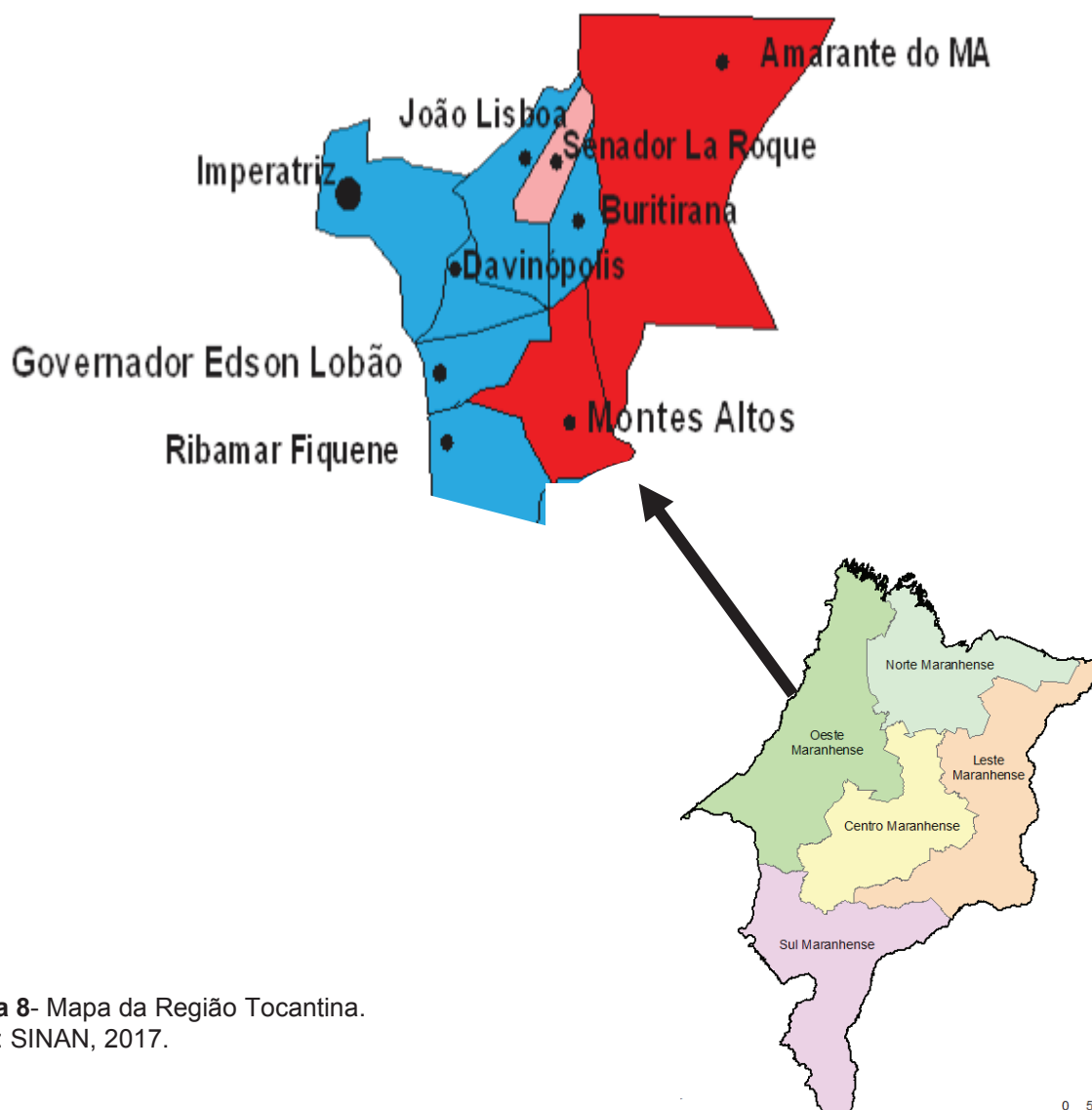


Figura 8- Mapa da Região Tocantina.
Fonte: SINAN, 2017.

4.3 População e amostragem

A população estudada foi de 100% dos casos notificados de Leishmaniose Tegumentar Americana no período compreendido entre 2007 a 2016, em que se permitiu observar a sua incidência e evolução na Região Tocantina, utilizando dos dados disponíveis no SINAN, sendo que este é um sistema público, onde todos têm acesso.

4.4 Instrumento e coleta de dados

Para coleta direta de dados, a pesquisadora foi até à coordenação de vigilância epidemiológica da cidade de Imperatriz – MA, onde estes foram coletados de um arquivo armazenado, utilizando como instrumento de pesquisa dados da ficha de notificação de agravos de notificação (SINAN) para casos de Leishmaniose Tegumentar Americana, conforme o anexo I.

As variáveis avaliadas foram a faixa etária, escolaridade, raça, sexo, forma clínica, manifestações clínicas (como presença de lesões, IDRMs, histopatologia), fonte de infecção e evolução do caso.

4.5 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos na pesquisa todos os casos de Leishmaniose Tegumentar Americana, notificados no período de 2007 a 2016, na Região Tocantina, independentemente de gênero, raça, entre outros dados. Foram excluídas as fichas com dados incompletos.

4.6 Aspectos éticos

Para coleta dos dados, a pesquisadora recebeu autorização do coordenador da vigilância epidemiológica do município de Imperatriz - MA, conforme atesta o anexo II.

O estudo por se tratar de dados públicos e sem identificação dos indivíduos, não exigiu aprovação do comitê de ética.

4.7 Análises de dados

Os dados foram registrados e analisados no pacote estatístico Bioestat, 5.0 (AYRES et al., 2007). Os dados foram divididos em dois períodos de cinco anos cada, a fim de verificar o aumento ou a diminuição dos casos ao longo de dez anos. Para comparar a quantidade de casos de leishmaniose nos dois períodos estudados (2007-2011 e 2012-2016) foi usado o teste de Mann-Whitney. Para verificar a

associação entre a quantidade de casos por município e o ano de notificação foi usado a correlação de Spearman. E para analisar se houve diferença nos dois períodos em relação aos dados sociodemográficos clínicos, foram usados os testes do qui-quadrado e teste G. Em todas as análises foi adotado um nível de significância igual ou menor a 5% ($p \leq 0,05$).

5 RESULTADOS

Os resultados desta pesquisa foram apresentados de acordo com os achados em distribuição de casos de LTA notificados no período de 2007 a 2016 na Região Tocantina, divididos em dois períodos de cinco anos; segundo o sexo, escolaridade, raça, faixa etária, dados clínicos, como tipo de entrada, classe epidemiológica e forma clínica, além dos exames laboratoriais e evolução dos casos.

5.1 Distribuição dos casos notificados de LTA nos períodos: 2007-2011 e 2012-2016 na Região Tocantina

Foram notificados 413 casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no período de 2007 a 2016 nos 77 municípios. Esses casos foram divididos em dois períodos de cinco anos cada para avaliar melhor a redução ou aumento do número de casos, sendo possível observar que entre os anos de 2007 a 2011, foram notificados 231 casos, e entre 2012 a 2016, 182 casos (Figura 9). Vale mencionar que não houve diferença significativa quanto à quantidade de casos por município entre os períodos estudados ($p= 0,8637$).

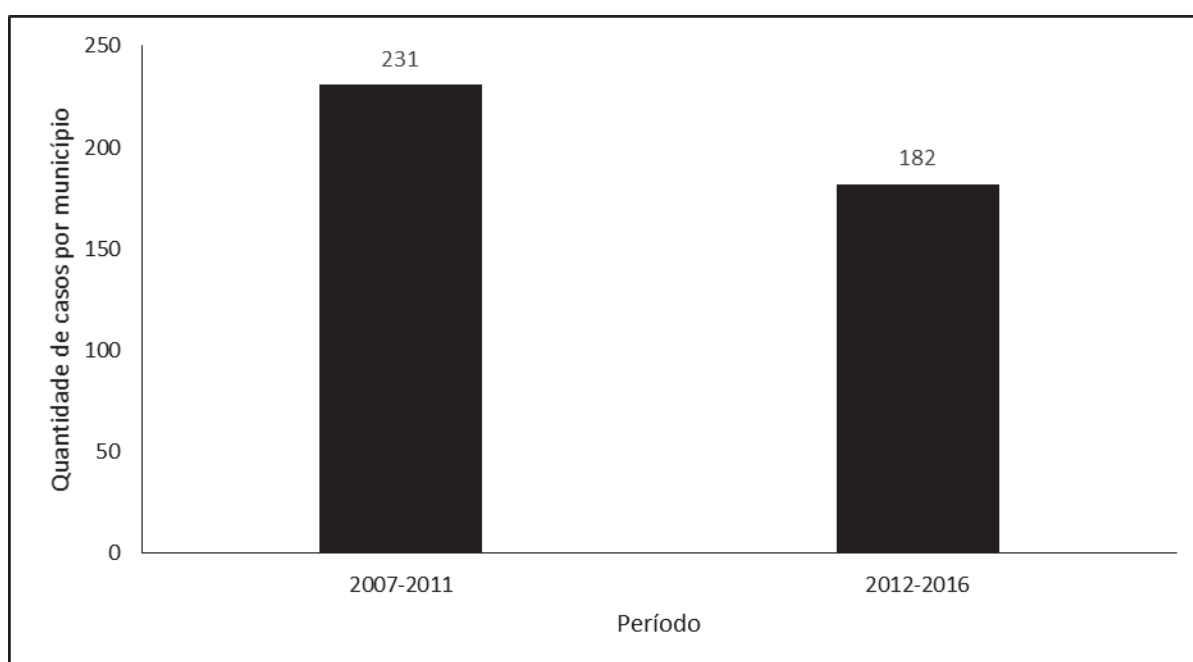


Figura 9 - Casos de Leshimaniose Tegumentar Americana notificados nos municípios da Região Tocantina agrupados no período de 2007-2011 e 2012-2016 ($p=0,8637$, teste de Mann-Whitney)

Observou-se que houve diminuição no número de casos nos municípios estudados (Figura 10). Ressalta-se ainda que não houve associação significativa entre a quantidade de casos por município e o ano de notificação ($p=0,3833$).

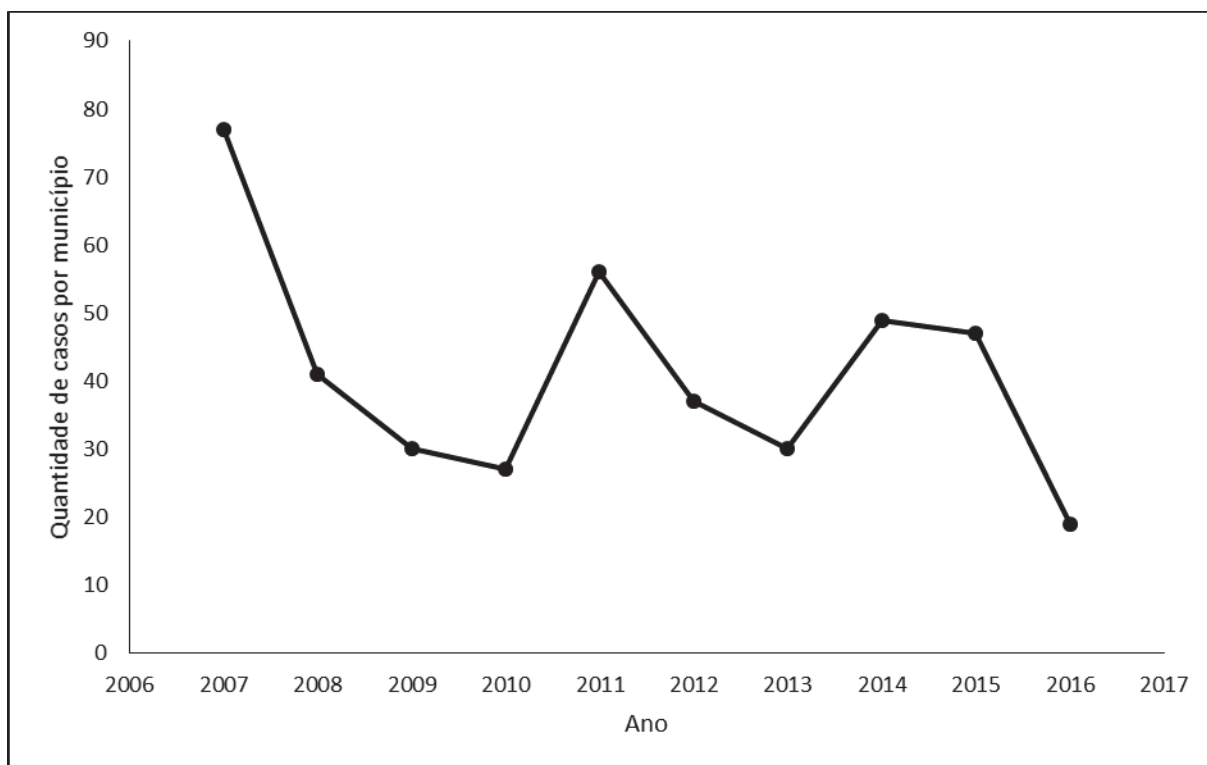


Figura 10 - Casos de Leshimaniose Tegumentar Americana notificados nos municípios da Região Tocantina no período de 2007 a 2016 ($r = -0,31$, $p = 0,3833$, correlação de Spearman).

Dos 77 municípios estudados, observou-se que o município de Imperatriz apresentou a maior prevalência de casos notificados ($n=100$, 24%), seguido do município do Itinga do Maranhão ($n=36$, 8,7%) (Figura 11).

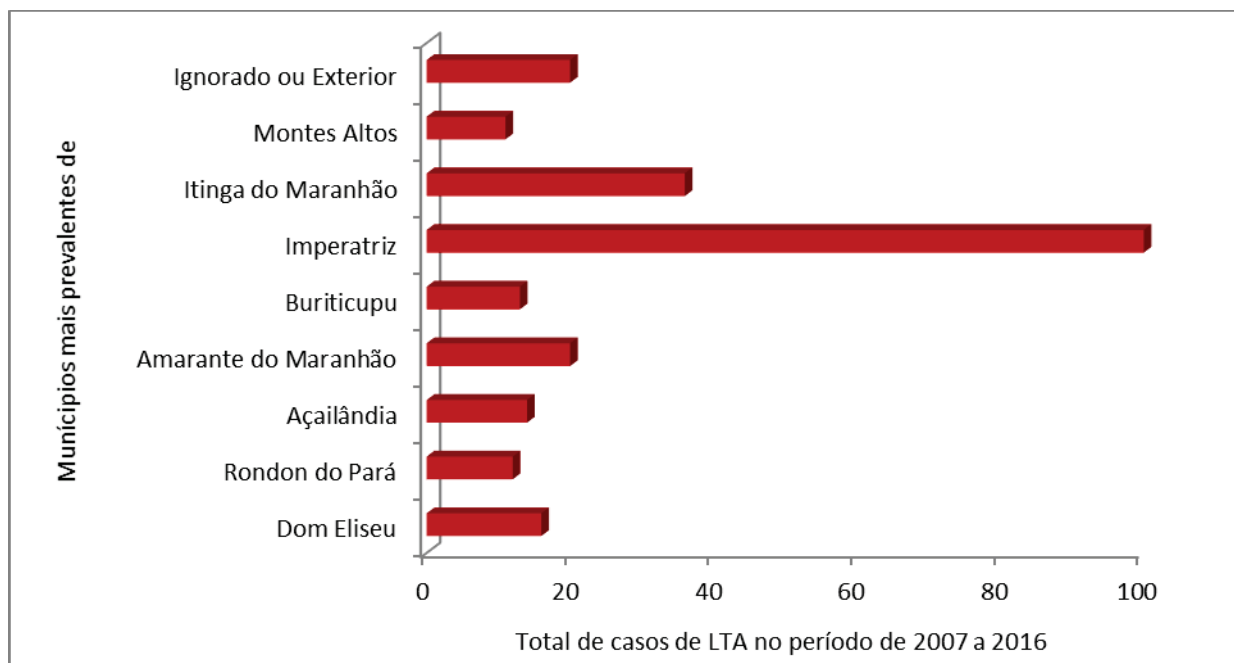


Figura 11 - Municípios de maior prevalência da LTA notificados no período de 2007 a 2016.

Em relação ao número de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana por ano observou-se que o maior foi em 2007, e o menor no ano de 2016 ($p < 0,0001$) (Figura 12).

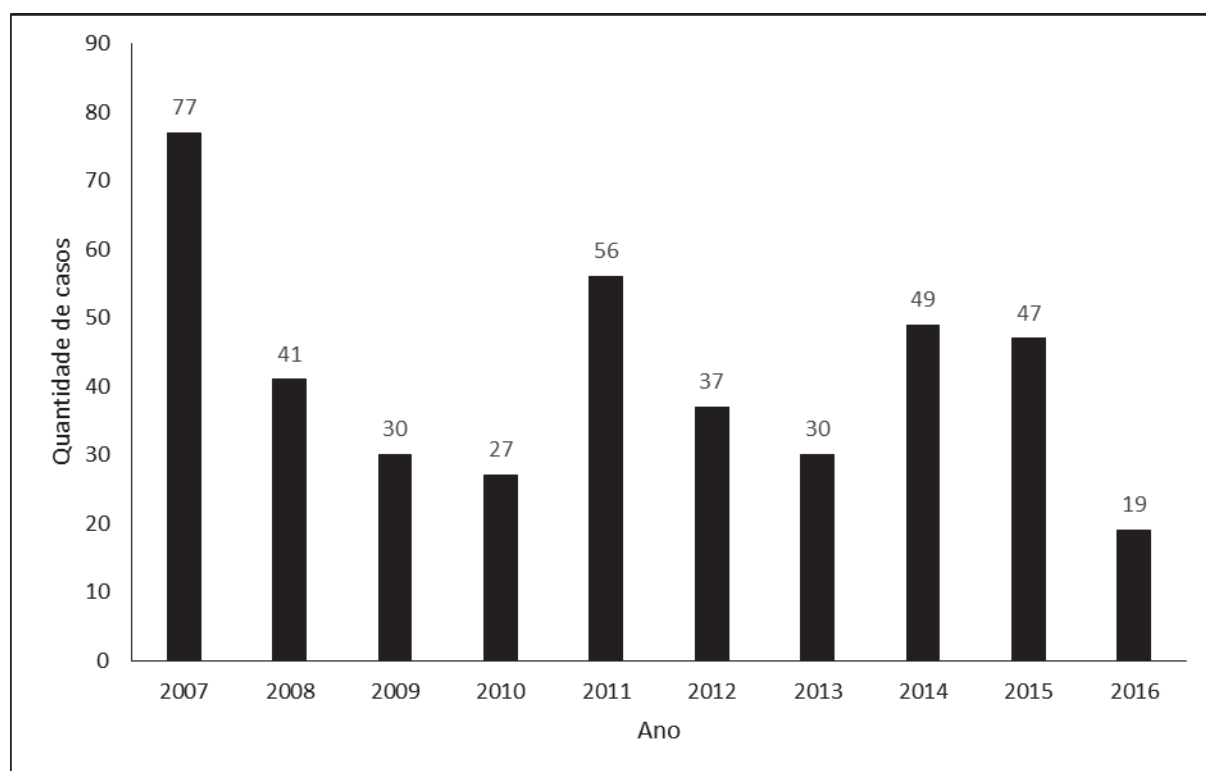


Figura 12– Quantidade de casos notificados por ano na Região Tocantina, entre os anos de 2007 a 2016.

5.2 Distribuições de casos notificados de LTA segundo dados sociodemográficos nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016 na Região Tocantina.

Os dados sociodemográficos demonstram que em relação ao sexo e escolaridade não houve diferença significativa nos dois períodos estudados ($p > 0,05$). No que se refere à raça/cor, a maioria dos indivíduos eram pardos ($n=181$, 78,4%; $n=103$, 56,5%), seguidos dos brancos ($n=44$, 19%; $n=71$, 39%), nos períodos 2007-2011 e 2012-2016 ($p < 0,0001$) (Tabela 3).

Tabela 3- Distribuição dos casos de LTA conforme os dados sociodemográficos nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016.

Variáveis	Período		p*
	2007-2011 n (%)	2012-2016 n (%)	
Sexo			
Masculino	197 (85%)	143 (79%)	0,0759
Feminino	34 (15%)	39 (21%)	
Escolaridade			
Ign/Branco	1 (0,5%)	5 (3%)	0,1095
Analfabeto	12 (5,2%)	7 (4%)	
1ª a 4ª série incompleta do EF	48 (20,7%)	34 (18,7%)	
4ª série completa do EF	29 (12,5%)	18 (8,5%)	
5ª a 8ª série incompleta do EF	32 (13,9%)	17 (9,5%)	
Ensino fundamental completo	35 (15,1%)	25 (14%)	
Ensino médio incompleto	24 (10,4%)	16 (9%)	
Ensino médio completo	32 (13,9%)	45 (25%)	
Educação superior incompleta	2 (0,8%)	2 (1,1%)	
Educação superior completa	9 (4%)	10 (5,5%)	
Não se aplica	7 (3,0%)	3 (1,7%)	
Raça/Cor			
Ign/Branco	0 (0%)	1 (0,5%)	< 0,0001
Branca	44 (19%)	71 (39%)	
Preta	5 (2,1%)	5 (3%)	
Amarela	1 (0,5%)	2 (1%)	
Parda	181 (78,4%)	103 (56,5%)	

*Teste G e qui-quadrado; Ign= Ignorado.

Em relação à faixa etária, o número de casos foi maior em indivíduos ≥ 30 anos ($n=132$, 57%; $n=126$, 69%), nos períodos nos períodos 2007-2011 e 2012-2016, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos casos de LTA conforme a faixa etária nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016

Faixa etária	Período		p*
	2007-2011 n (%)	2012-2016 n (%)	
< 30 anos	99 (43%)	56 (31%)	0.0684
≥ 30 anos	132 (57%)	126 (69%)	
Total	231	182	---

*teste G

5.3 Distribuição dos casos da LTA conforme os dados clínicos nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016 na Região Tocantina

Em relação ao tipo de entrada da LTA, observou-se que a predominância foi de casos novos (n=226, 97,9%; n=175, 96,1%) ($p = 0,3124$). No que se refere à classificação epidemiológica, constatou-se que o número de casos importados foi maior em ambos os períodos, 2007-2011 e 2012-2016 (n=167, 72,3%; n=131, 72%) ($p = 0,5204$). Quanto à forma clínica, observou-se que a maioria dos casos tinha a forma cutânea (n=218, 94,4%; n=171, 94%) em ambos os períodos ($p= 0,8575$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição de casos LTA conforma dados clínicos nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016

Variáveis	Período		p*
	2007-2011 n (%)	2012-2016 n (%)	
Tipo de entrada			
Caso novo	226 (97,9%)	175 (96,1%)	0,3124
Recidiva	5 (2,1%)	7 (3,9%)	
Classe Epidemiológica			
Autóctone	64 (27,7%)	50 (27,5%)	0,5204
Importado	167 (72,3%)	131 (72%)	
Indeterminado	0 (0%)	1 (0,5%)	
Forma Clínica			
Cutânea	218 (94,4%)	171 (94%)	0,8575
Mucosa	13(5,6%)	11 (6%)	

*Teste do qui-quadrado e Teste G

Foram avaliados também os dados referentes aos exames para o diagnóstico da LTA, sendo possível observar que a proporção dos casos positivos confirmados por exame laboratorial avaliados nos dois períodos aumentou.

Em relação ao parasitológico direto, a maioria dos casos apresentou resultados positivos (n=136, 59%; n=139, 76,3%) em ambos os períodos. No entanto, observou-se que houve diferença ($p= 0,0002$) para os casos nos quais não houve a realização do exame nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016 (n=88, 38%; n=36, 19,7%) (Tabela 6).

Outro exame avaliado foi a Intradermoreação de Montenegro (IDRM), sendo constatado que a predominância foi a não realização do exame no geral ($p= 0,001$). Porém ao analisar por período, percebeu-se que a não realização do exame foi mais frequente no período de 2007-2011 (n=126, 54,5%). Já no período de 2012-2016 houve mais resultados positivos (n=87, 47,8%) (Tabela 6).

No que se refere ao exame histopatológico para a maioria dos casos não houve a realização desse exame (n= 185, 80%; n=115, 63%) nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016, respectivamente ($p= <0,0001$) (Tabela 6).

Tabela 6- Distribuição os casos da LTA conforme os dados dos exames nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016 na Região Tocantina.

Variáveis	Período		p*
	2007-2011 n (%)	2012-2016 n (%)	
Parasitológico direto			
Positivo	136 (59%)	139 (76,3%)	
Negativo	7 (3%)	7 (4%)	0,0002
Não realizado	88 (38%)	36 (19,7%)	
IDRM			
Positivo	101 (43,7%)	87 (47,8%)	
Negativo	4 (1,8%)	16 (8,8%)	0,001
Não realizado	126 (54,5%)	79 (43,4%)	
Histopatologia			
Encontro do parasita	44 (19%)	58 (32%)	
Compatível	0 (0%)	7 (4%)	< 0,0001
Não compatível	2 (1%)	2 (1%)	
Não realizado	185 (80%)	115 (63%)	

*Teste G – IDRM- Intradermoreação de Montenegro

Ainda em relação aos exames laboratoriais, observou-se o número de exames aumentou proporcionalmente ao longo do período.

Os dados sobre a evolução demonstram que todos os casos evoluíram para cura (n= 215, 93%; n=173, 95%) e dentre os óbitos observados nenhum teve

associação com a LTA, pois estavam relacionadas a outras causas (n=3, 1,2%; n=1, 0,5%) nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016, respectivamente ($p= 0,4583$) (Tabela 7), devido a melhoria no diagnóstico laboratorial.

Tabela 7- Evolução dos casos de LTA notificados nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016 na Região Tocantina

Evolução do caso	Período		p*
	2007-2011 n (%)	2012-2016 n (%)	
IGN/branco	4 (1,8%)	5 (3%)	
Cura	215 (93%)	173 (95%)	
Abandono	1 (0,5%)	0 (0%)	0,4583
Óbito por outra causa	3 (1,2%)	1 (0,5%)	
Mudança de diagnóstico	8 (3,5%)	3 (1,5%)	
Total	231	182	----

*Teste G

6 DISCUSSÃO

A LTA consiste numa doença de notificação compulsória, o que permite conhecer os números reais de acometimentos dos indivíduos, e com base nos resultados obtidos com o estudo, pode se verificar que houve uma diminuição dos casos ao longo dos anos, ao dividir os casos em dois períodos de cinco anos, constatou-se que os casos notificados entre 2007 a 2011 foram de 231 e no período de 2012 a 2016, 182 casos. Vale mencionar que não houve diferença significativa, quanto à quantidade de casos por município entre os períodos estudados ($p=0,8637$).

Esses resultados foram semelhantes ao observado no estudo de Albuquerque et al. (2010) realizado no Município de Alagoa Grande, Estado da Paraíba e na pesquisa de Ribeiro, Roewer e Nascimento (2014), no Município de Barra do Garças, Estado de Mato Grosso, em que houve a redução no número de casos de LTA nos últimos anos.

Convém enfatizar que, essa diminuição é vista em todo o Brasil, principalmente entre os anos de 2001 a 2010, quando houve uma queda de 17,25% dos casos de LTA, em comparação a década anterior, que compreende os anos de 1991 a 2000, quando ocorreu um aumento de 49,02%, devido aos movimentos migratórios de cunho regional e a expansão agrícola, provocando mudanças comportamentais no perfil epidemiológico da doença (NEGRÃO; FERREIRA, 2014).

As principais medidas tomadas para que essa diminuição ocorresse consistem no diagnóstico e tratamento adequado, além de orientações para a população, boas condições sanitárias, e principalmente a capacitação dos profissionais (ROCHA et al., 2015).

A diminuição observada no estudo é decorrente de uma maior capacitação dos profissionais da área da saúde para identificar a doença, além de atividades de educação em saúde com a população sobre os cuidados necessários para que possam prevenir a doença e, conseqüentemente, reduzir a incidência de casos novos.

Convém mencionar que apesar da queda no número de casos ao longo do período, a área estudada ainda é considerada uma área altamente endêmica, e por esse motivo a LTA, continua sendo considerada um problema de saúde pública.

Nesse sentido, o que chama atenção é que ao analisar ano a ano, percebeu-se que em 2016 foram registrados somente 19 casos em toda a região, o que pode significar que está ocorrendo subnotificação, embora não tenha ocorrido nenhuma associação significativa entre o ano e a quantidade de casos ($p < 0,0001$).

Essa subnotificação pode ser explicada pela falta de preparo dos digitadores, responsáveis por incluir os dados no sistema, uma vez que, os mesmos dificilmente apresentam conhecimentos sobre as doenças, dificultando assim, a interpretação das informações contidas nas fichas.

Outra possível explicação para a diminuição dos casos de LTA consiste no despreparo dos profissionais para o diagnóstico adequado da doença, pois ela apresenta sinais e sintomas semelhantes a outras patologias dermatológicas, sendo de fundamental importância a realização do diagnóstico diferencial juntamente com os exames laboratoriais. Em outras palavras, tem-se o sub-diagnóstico.

De todos os municípios da Região Tocantina, os que apresentaram maior prevalência da LTA foram os municípios de Imperatriz e Itinga do Maranhão. Segundo dados do IBGE (2010), o município de Imperatriz possui densidade demográfica de 180,79 há/km² e o município de Itinga do Maranhão, 6,94 hab/km². Vale ressaltar que os estados do Amazonas, Amapá e Maranhão apresentam os maiores volumes de emigrantes (NEGRÃO; FERREIRA, 2014). Além disso, uma parcela da população reside ou trabalha em áreas de zona rural, vivendo da agricultura.

Segundo Coelho-Neto et al. (2012), as regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte são as que apresentam notificações acentuadas de LTA, com uma representatividade de 40% do total nacional. E o estado do Maranhão, é o segundo em número absoluto de LTA em comparação com outros estados brasileiros (COSTA, 2011).

No que se refere aos dados sociodemográficos observou-se que não houve diferença entre o sexo ($p = < 0,0759$), pois mulheres também são afetadas como demonstrado no estudo de Silva (2009). Porém, os homens foram os mais acometidos pela LTA, isso porque a doença possui relação com o tipo de atividade ocupacional, como agricultura, pecuária e garimpo, que em sua maioria são desempenhadas por homens (NOBRES et al., 2013; FRANÇA et al., 2009).

De acordo com Cardoso et al. (2015), o fato dos indivíduos afetados serem em sua maioria homens, é justificado pelo fato dos mesmos buscarem trabalho fora

do ambiente domiciliar, levando a maior proporção de acometimento em comparação às mulheres. Além disso, as mulheres e crianças estão mais domiciliares. Convém mencionar que a Região é dominada por plantações de eucalipto, e conseqüentemente há presença de muitos trabalhadores, expostos a adquirir a doença.

No que se refere à escolaridade, não houve diferença significativa ($p=0,1095$), apesar dos casos apresentarem baixa escolaridade, assemelhando-se ao estudo de Nobres et al. (2013), em que 50% dos indivíduos doentes possuíam entre quatro a sete anos de permanência escolar. Dessa forma, entende-se que quanto menor for o grau escolar do indivíduo, mais propenso estará a adoecer, uma vez que acabam residindo ou exercendo atividades ocupacionais em áreas de foco da doença.

Em relação à raça/cor, apesar de ter observado uma diferença significativa entre os grupos ($p < 0,0001$), não existe nenhuma relação da cor com a susceptibilidade de adquirir a doença, uma vez que o Brasil é um país com alto índice de miscigenação, que conforme dados do IBGE em 2009, 44,2% da população se autodeclararam pardos (CARDOSO et al., 2015).

Em relação à faixa etária percebeu-se que os indivíduos mais afetados pela LTA são indivíduos acima de 30 anos (57%, 69%) e os menos afetados são pessoas abaixo de 30 anos, incluindo as crianças ($p=0,0684$). Esses dados são semelhantes a outros estudos, em que os indivíduos acometidos geralmente são adultos jovens, que compõe a força de trabalho, entre 20 a 49 anos (NOBRES et al., 2013; ALVES; RIBAS-SILVA, 2013; CARDOSO et al., 2015).

Conforme o Ministério da Saúde, indivíduos com essa faixa etária estão mais propensos a adoecerem por LTA, em razão das atividades laborais, que estão relacionadas ao desmatamento, atividades militares e ao trabalho em lavouras, estando em contato com o vetor transmissor com maior frequência (BRASIL, 2010).

Cruz (2010) verificou em sua pesquisa que todas as faixas etárias foram atingidas pela LTA, porém, a prevalência foi maior em idosos e em ambos os sexos, divergindo dos resultados encontrados nesta pesquisa. Já no estudo realizado por Araújo (2013) no estado do Pernambuco, observou-se que a média de idade dos acometidos pela doença era de 36 e 40 anos.

Segundo Cardoso et al. (2015), esse cenário em que a população economicamente ativa é mais afetada pela LTA, sendo decorrente da transmissão extradomiciliar. Isso pode ser explicado pelo fato do pouco estudo da população,

tendo que se deslocar da área de sua residência para o desempenho de atividades ocupacionais em outras regiões, como agricultura.

Quanto ao tipo de entrada da LTA, observou-se que os casos notificados consistiam em casos novos (97,9%; 96,1%) ($p = 0,3124$), assemelhando-se aos achados de Nobres et al. (2013), que dos 7.374 casos de LTA registrados no período de 2001 a 2008 no Mato Grosso, 296 eram casos de recidiva, divergindo dos dados apresentados no estudo de Oliart-Gusmán et al. (2013), no qual houve mais casos de recidiva, e nas formas mucosas.

No estudo realizado por Magalhães e Moura (2015) 5% dos casos de recidiva estavam associados ao abandono do tratamento. Porém, vale mencionar que muitos casos de recidiva podem ter sido registrados como novos, ou ainda, outras doenças dermatológicas sendo enquadradas como LTA, como se acredita que esteja acontecendo em Imperatriz.

Por isso é fundamental que seja realizada a busca ativa dos casos novos, caracterizando-os conforme a forma clínica e laboratorialmente, para que a partir desses resultados seja possível adotar medidas de controle eficazes. Além disso, que sejam feitos também os registros da LTA, uma vez que se trata de uma doença de notificação compulsória. Nessa investigação os casos devem ser classificados em autóctones ou importados, a fim de identificar se os pacientes são oriundos de áreas endêmicas ou se tratam de um novo foco de transmissão.

No que tange à classificação epidemiológica, os casos notificados eram importados, ou seja, a doença foi contraída fora da zona de sua residência ($n=167$, 72,3%; $n=131$, 72%) nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016, respectivamente ($p = 0,5204$). Casos importados se referem a casos confirmados que foram detectados em outra localidade diferente daquela onde ocorreu a transmissão da doença.

Dados que também foram observados no estudo de Negrão e Ferreira (2014), mostrando que em todo território brasileiro ocorreram 702.839 casos de LTA importados entre os anos de 1980 a 2010. Esse cenário é decorrente do grande volume de emigração e imigração da população de um estado para outro em busca geralmente de trabalho, ou de lazer.

Na região pesquisada neste estudo a chegada de uma empresa de papel e celulose na Região e as plantações de eucalipto tem contribuído muito para o crescimento dos casos importados na Região Tocantina, devido ao traslado dos

trabalhadores do município residente para outro, referente à sua localidade de trabalho.

Em relação à forma clínica os casos notificados se apresentaram na forma cutânea (n=94,4%; 94%) em ambos os períodos (p= 0,8575). Esses dados se assemelham aos encontrados no estudo de Cruz (2010), com 95,94% dos casos, assim como foi verificado por Nobres *et al.* (2013), com 96,80% cutânea, e apenas 2,95% na forma mucosa a LTA, da mesma forma que se aproxima dos dados apresentados por Alves e Ribas-Silva (2013), em que 100% dos casos da LTA tiveram forma clínica cutânea.

Em relação aos exames laboratoriais foi possível observar que o número de exames solicitados aumentou ao longo do período, bem como a proporção de casos positivos.

No que se refere à realização dos exames para o diagnóstico, observou-se que no exame parasitológico direto, a maioria dos casos apresentou resultados positivos (n=59%; 76,3%) nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016, respectivamente. Apesar disso, quanto a esse exame percebeu-se um grande número de casos nos quais o exame não foi realizado (n=38%; 19,7%) nos dois períodos, apresentando diferença significativa (p= 0,0002).

Sabe-se que o parasitológico direto consiste no principal exame para diagnóstico de LTA, uma vez que envolve técnicas baseadas nos anticorpos humanos e visualiza diretamente a presença do parasita no material biológico colhido. Por esse motivo, entende-se que se trata de um dos exames mais importantes para serem realizados (RÍOS; YUIL de RIOS, 2011).

De acordo com Araújo (2014), o diagnóstico parasitológico consome muito tempo, além de oferecer baixa sensibilidade, e os demais oferecem falhas na diferenciação em casos novos e recidiva. Por isso, uma das ferramentas mais importantes para o diagnóstico seria o uso de técnicas moleculares, devido sua rapidez no resultado e também pela sua alta sensibilidade e especificidade. Essa técnica possibilita maiores chances e resultados positivos por meio da detecção molecular do DNA do parasita. Além disso, são mais sensíveis para *Leishmania* (ARONSON *et al.*, 2017).

O diagnóstico molecular permite amplificar o DNA do parasita e apresenta 94% de sensibilidade. No entanto, para isso, depende de algumas variáveis como:

área endêmica, tipo de amostra, o DNA escolhido e o método de extração (SOUZA et al., 2013).

Em relação ao IDRМ, a não realização do exame foi predominante somente no período de 2007-2011 (54,5%), e a histopatologia (n= 80%; 63%), em ambos os períodos, 2007-2011 e 2012-2016. Convém mencionar que o IDRМ não permite diferenciar os casos novos dos antigos, uma vez que permanece positivo em pessoas que já tiveram a doença (NOGUEIRA; SOTTO; CUCÉ, 2008; READY 2010).

Convém mencionar que houve diferença significativa nos exames parasitológica direto ($p=0,0002$), no IDRМ ($p=0,001$) e no histopatológico ($p<0,0001$), quanto aos casos positivos e naqueles em que não houve a realização do exame, o que significa que pode haver falhas no diagnóstico dos casos de LTA. A esse respeito o problema observado foi que, em nos três exames avaliados, há casos que não houve a realização do exame, o que pode deduzir que muitos dos casos notificados como LTA podem ser outras doenças dermatológicas que apresentam características semelhantes.

Em relação à evolução da doença, verificou-se que os casos evoluíram para a cura nos períodos de 2007-2011 e 2012-2016, (93%; 95%) respectivamente, de forma semelhante aos achados do estudo realizado por Freitas *et al.* (2015), em que 69,4% dos casos evoluíram para a cura. Isso decorre do fato que a doença tende a evoluir para a cura espontaneamente e também da eficácia do tratamento.

No que concerne aos óbitos foi constatado que não houve diferença ($p=0,4583$), pois em nenhum deles teve associação com a LTA, mas estavam relacionadas a outras causas em ambos os períodos, 2007-2011 e 2012-2016, (1,2%; 0,5%) respectivamente. Isso porque a LTA não leva o indivíduo à morte, diferentemente da Leishmaniose visceral.

Convém mencionar que a melhoria do diagnóstico laboratorial, também possui relação com evolução das doenças, contribuindo para a cura, por esse motivo, é de fundamental importância à realização dos exames laboratoriais e também do diagnóstico diferencial pelos médicos, para o descarte de outras doenças dermatológicas.

Muita coisa ainda precisa ser melhorada para erradicar a LTA na região, e uma delas é capacitação dos profissionais, principalmente dos médicos, para o diagnóstico diferencial.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo constatou que a LTA na Região Tocantina, apesar da diminuição no número de casos ainda é considerada uma endemia, e por esse motivo continua sendo um problema de saúde pública. Observou-se que o período de 2007 a 2011 apresentou a maior prevalência de casos notificados de LTA, comparado ao período de 2012 a 2016, sendo que este último ano mostrou o menor número durante todo o período dos dez anos.

Quanto ao perfil sociodemográfico verificou-se que o maior número dos casos notificados de LTA, correspondia a homens, pardos, com idade entre 30 a 59 anos e com baixa escolaridade, sem nenhuma diferença entre os dois períodos. Diferentemente da raça/cor, que apresentou diferença entre os 2007-2011 e 2012-2016.

Em relação ao tipo de entrada, classificação epidemiológica e a forma clínica observou-se que os casos novos, os casos importados e a forma cutânea foram predominantes em ambos os períodos.

Quanto ao diagnóstico, a maioria foi feito por meio do parasitológico direto, principal exame para detecção da LTA. No entanto, o que se observou foi que um número significativo de casos não realizou, nem o a parasitológico direto, nem o IDR e nem a histopatologia.

No exame parasitológico direto, a não realização do exame foi mais observada no período de 2007-2011, comparado ao período de 2012-2016, que apresentou resultados positivos. Já no exame histopatológico, a não realização do exame foi vista em ambos os períodos, e no IDR, somente no período de 2007-2011.

A LTA apesar de ser endêmica é uma doença que apresentou uma taxa elevada de cura em ambos os períodos. Em relação aos óbitos observados, nenhum deles tinha relação com a doença, e sim com outras causas, sendo mais prevalente no período de 2007-2011.

O conhecimento adquirido com este trabalho acerca da LTA na região, contribuiu para identificar as falhas existentes no diagnóstico da doença e para a elaboração de novas estratégias de saúde para a erradicação da doença, e uma delas, consiste na capacitação dos profissionais médicos para o diagnóstico diferencial, dos digitadores, responsáveis por alimentar o SINAN.

REFERÊNCIAS

- ABC da medicina. **Leishmaniose Visceral e Cutânea**: Clínica, Ciclo de Vida do Parasita, publicado em 05 de março de 2016. Disponível em <<http://www.abcdamedicina.com.br/leishmaniose-visceral-e-cutanea-clinica-ciclo-de-vida-do-parasita.html>>. Acesso em 03 de novembro de 2017.
- ALBUQUERQUE, A. C. L.; PEREIRA, J. V.; OLIVEIRA, J. F. D.; CARVALHO, S. H. G.; SARMENTO, V. A.; ARAÚJO, C. R. F.; et al. Estudo da prevalência de Leishmaniose Tegumentar Americana com repercussão na cavidade bucal no município de Alagoa Grande (PB). **Revista Cienc Med Biol**, v. 9, n. 2, p. 108-12, 2010. Disponível em <<https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4941>>. Acesso em 20 de fevereiro de 2017.
- ALVAR, J.; VÉLEZ, I. D.; BERN, C.; HERRERO, M.; DESJEUX, P.; CANO, J. et al. Leishmaniose em todo o mundo e estimativas globais de sua incidência. **PLoSOne**, v. 7, n.5, e35671, maio 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22693548>>. Acesso em 30 de julho de 2017.
- ALVES, P. F. R.; RIBAS-SILVA, R. C. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana na região centro ocidental do Paraná. **SaBios: Rev. Saúde e Biol.**, v.8, n.1, p.77-84, jan./abr., 2013. Disponível em <<http://revista.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios2/article/viewFile/1234/475>>. Acesso em 29 de julho de 2017.
- ANDRADE, T.A.S.; SOARES, F.C.S.; RAMOS, J.V.A.; FAUSTINO, M.A.G. Perfil epidemiológico dos casos notificados de leishmaniose tegumentar americana no município de Igarassu (PE), no período de 2008 a 2010. **ScireSalutesAquibadã**, v.2, n.2, p. 5-14, 2012. Disponível em <<http://sustenere.co/journals/index.php/sciresalutis/article/view/ESS2236-9600.2012.002.0001>>. Acesso em 20 de julho de 2017.
- ARAÚJO, A. I. F. **Avaliação do método de coleta através do swab para o diagnóstico molecular da leishmaniose tegumentar americana em pacientes de áreas endêmicas de Pernambuco, Brasil**. 2013, 90 f. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Ageu Magalhães, 2013. Disponível em <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10370>>. Acesso em 01 de agosto de 2017.
- ARAÚJO, A. R. de. **Fatores de Risco Associados À Leishmaniose Tegumentar Americana em Área Endêmica do Estado de Pernambuco, Brasil**. 2014, 92 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical). Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Recife, 2014. Disponível em <<http://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/11467>>. Acesso em 12 de agosto de 2017.
- ARONSON J. K., editor. **Efeitos secundários das drogas de Meyler: aenciclopédia internacional de reações adversas e interações medicamentosas**. 15. ed. Elsevier: Amsterdam, Boston, 2006.

ARONSON, N.; HERWALDT, B. L.; LIBMAN, M.; PEARSON, R.; LOPEZ-VELEZ, R.; WEINA, P.; CARVALHO, E.; EPHROS, M.; JERONIMO, S.; MAGILL, A. Diagnóstico e Tratamento da Leishmaniose: Diretrizes de Prática Clínica pela Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) e da Sociedade Americana de Medicina Tropical e Higiene (ASTMH). **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 96, n. 1, p. 24-45, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5239701/>>. Acesso em 09 de novembro de 2017.

BATES, P. A. et al. Avanços recentes em flebotominas e pesquisas de moscas relacionadas com o controle de manobra. **Parasites & vectors**, v. 8, p. 131, 2015. Disponível em <<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-015-0712-x>>. Acesso em 02 de agosto de 2017.

BATISTA, F.M.A.; MACHADO, F.F.O.A.; SILVA, J.M.O.; MITTMAN, J.; BARJA, P.R.; SIMIONI, A.R. Leishmaniose: Perfil epidemiológico dos casos notificados no Estado do Piauí entre 2007 e 2011. **Rev. Univap**, v.20, n.7, jul, 2014. Disponível em <<http://revista.univap.br/index.php/revistaunivap/article/view/180>>. Acesso em 13 de agosto de 2017.

BIERMAN, W. F.; VAN AGTMAEL, M. A.; NIJHUIS, M.; DANNER, S. A.; BOUCHER, C. A. HIV monoterapia com inibidores de protease reforçados com ritonavir: uma revisão sistemática. **AIDS**, v.23, n. 279, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114854>>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim eletrônico epidemiológico**. Brasília, n.2, p.13-15, 2010b. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/boletim-epidemiologico#assunto>>. Acesso em 13 de agosto de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Atlas de leishmaniose tegumentar americana: diagnósticos clínico e diferencial**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_Ita.pdf>. Acesso em 01 de setembro de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação– Sinan: normas e rotinas** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_informacao_agravos_notificacao_sinan.pdf>. Acesso em 14 de agosto de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar**

Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed. atual., 3. reimpr. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_americana_2edicao.pdf>. Acesso em 20 de agosto de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.** Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf>. Acesso em 30 de julho de 2017.

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, 2010. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_americana.pdf>. Acesso em 12 de agosto de 2017.

CARDOSO, R. F.; MELO, B. F. de.; PEREIRA, W. M. M.; PALÁCIO, V. R. da C. M.; BARBOSA, A. V.; GONÇALVES, N. V. Estudo Socioepidemiológico e Espacial da Leishmaniose Tegumentar Americana em Município do Pará. **Revista Paraense de Medicina**, v. 29, n. 3, p. 29-36, julho-setembro 2015. Disponível em <[http://www.santacasa.pa.gov.br/data/news/REVISTA-SANTA-CASA-V29_3-RETIFICADA\(1\)-046b544d6b.pdf](http://www.santacasa.pa.gov.br/data/news/REVISTA-SANTA-CASA-V29_3-RETIFICADA(1)-046b544d6b.pdf)>. Acesso em 01 de agosto de 2017.

CASAVECHIA, M. T. G.; SILVEIRA T. G. V.; TEODORO U.; JANEIRO V.; UDO, M.; LONARDONI M. V. C. Variáveis associadas à cicatrização pós-tratamento de lesões em pacientes com leishmaniose cutânea americana no estado do Paraná, Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 45, n. 4, p. 841-847, 2009. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/bjps/v45n4/30.pdf>>. Acesso em 01 julho de 2017.

CAVALCANTE, I.J.M.; VALE, M.C. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v.17, n. 4, p. 911-924, out-dez 2014. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2014000400911&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em 23 de agosto de 2017.

CAVALCANTI, D. P.; THIRY, M.; DE SOUZA, W. ; MOTTA, M. C. M. A organização ultraestrutural de kinetoplast de tripanosomatídeos portadores de endosimbiontes como revelada por análise profunda, análise citocinêmica e imunocitoquímica. **HistochemCellBiol**, n. 130, p. 1177-1185. 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542983>>. Acesso em 30 de julho de 2017.

COELHO-NETO, GT; RODRIGUES, FMD; MENEZES, JGPB; GAMA, MEA; GONÇALVES, EGR; SILVA, AR; LAURENTI, MD; SILVEIRA, FT; CORBETT, CEP;

GOMES, CIMC. Estudo epidemiológico de pacientes com leishmaniose tegumentar americana em Buriticupu, Pré-Amazônia maranhense. **Rev. Ciênc. Saúde**, São Luís, v.14 n.2, p. 133-138, jul-dez, 2012. Disponível em <www.periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/rcisaude/article/download/1474/1158>. Acesso em 12 de agosto de 2017.

COLACICCO-MAYHUGH, M. G.; MASUOKA, P. M.; GRIECO, J. P. Modelo de nicho ecológico de *Phlebotomus alexandri* e *P. papatasi* (Diptera: Psychodidae) no Oriente Médio. **Revista Internacional de Geografia da Saúde**, London, v. 9, n. 2, p.1-9, 2010. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089198>>. Acesso em 01 de agosto de 2017.

COSTA, J. M. L. **Curso Colaborativo sobre Doenças Infecciosas - Leishmaniose Mucocutânea: Modalidades Epidemiológicas e Clínicas (Palestra nº 10)**. Programa de Estudos do Brasil. Escola de Saúde Pública de Harvard. DRCLAS, Universidade de Harvard. Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Salvador – BA, 2011.

COSTA, J. M. L.; SALDANHA, A. C. R.; NASCIMENTO, D.; SAMPAIO, G.; CARNEIRO, F.; LISBOA, E.; SILVA, L. M.; BARRAI, A. Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da leishmaniose tegumentar no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 79, n. 3, p. 70-83, 2009. Disponível em <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/9731/2/Costa%20JML%20Modalidades%20clinicas....pdf>>. Acesso em 25 de agosto de 2017.

CRUZ, C. F. R. **Leishmaniose tegumentar americana (LTA) no município de Bandeirantes – Paraná entre 2000 e 2009**. 2010, 135f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, Faculdade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-05042011.../CarolinaFordellone.pdf>. Acesso em 20 de agosto de 2017.

CURTI, M. C.M.; SILVERIA, T. G. V.; ARRAES, S. M. A. A.; BERTOLINI, D. A.; ZANZARINI, P. D.; VENZAZZI, E. A. S.; FERNANDES, A. C. S.; TEIXEIRA, J. J. V.; LONARDONI, M. V. C. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana na região Noroeste do Estado do Paraná. **RevCiêncFarm Básica Apl.**, v. 30, n. 1, p. 63-68, 2009. Disponível em <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/901/760>. Acesso em 20 de agosto de 2017.

DABIRI, S.; SAFAVI, M.; SHAMSI, S. M.; YOUSEFI, K. SHAMSI, M. M.; FOTOUHI, R. A.; FEKRI, M. S. Patologia molecular e achados histopatológicos em Linfadenite localizada de *Leishmania*. **Archives of Iranian Medicine**, v. 17, n 2, p. 122-126, February 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24527974>>. Acesso em 10 de novembro de 2017.

DIAS, E.S. et al. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) de um foco de leishmaniose tegumentar no Estado de Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n.1, p. 49-52, 2007. Disponível em

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822007000100009&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 13 de agosto de 2017.

EVANS, K. J; KEDZIERSKI, L. Desenvolvimento de vacinas contra leishmaniose visceral. **Journal of Tropical Medicine**, n. 1, p. 1-14, 2012. Disponível em <https://www.hindawi.com/journals/jtm/2012/892817/>. Acesso em 03 de novembro de 2017.

FRANÇA, E. L.; MANDADORI, M. N.; FRANÇA, J. L.; BOTELHO, A. C. F.; FERRARI, C. K. B.; FRANÇA, A. C. H. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Juína, Mato Grosso, Brasil. **Scientia Medica.**, v. 19, n. 3, p. 103-7, jul-set 2009. Disponível em <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/5231/4262>>. Acesso 25 de agosto de 2017.

FREITAS, M. de A. B. de; OLIVEIRA, M. D. de.; ARAÚJO, P. R.de; AZEVEDO, V. G. B. DE. Perfil epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Piauí de 2011 a 2013. **Revista Brasileira de biodiversidade e biotecnologia**, 2015. Disponível em <<https://gpicursos.com/slab2015/Sistema/trabalho-pdf.php?id=754>> . Acesso em 20 de setembro de 2017.

FURUSAWA, G. P.; BORGES, M. F. Colaboração para o conhecimento do histórico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil: possíveis casos entre escravos na Vila de Vassouras-RJ, nos anos 1820 a 1880. **RevPatol Trop.**, v. 43, n. 1, p. 7-25, jan-mar 2014. Disponível em <<https://www.revistas.ufg.br/iptsp/article/viewFile/29366/16315>>. Acesso em 04 de agosto de 2017.

GOMES, C.M.; DE PAULA, N. A.; CESETTI, M. V.; ROSELINO, A.M.; SAMPAIO, R.N. Leishmaniose mucocutânea: precisão e validação molecular de procedimentos não invasivos em uma área endêmica de *L. (V.) braziliensis*. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 79, p. 413-418, 2014a. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762015000200157>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

GONÇALVES, A. L. **Aspectos epidemiológico e molecular de flebotomíneos (diptera:psychodidae) com ênfase ao complexo lutzomyia intermedia (lutz & neiva, 1912), na região do vale do ribeira, área endêmica de Leishmaniose Tegumentar Americana, estado do Paraná, Brasil.** 2010, 98f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia, Parasitologia e Patologia). Programa de Pós-graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia - área de Concentração de Parasitologia. Setores de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Paraná., Curitiba, 2010. Disponível em <<http://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/25395/dissertacao%20de%20Andr e%20Luiz%20Goncalves.pdf?sequence=1>>. Acesso em 11 de novembro de 2017.

GOTO, H.; LAULETTA LINDOSO, J. A. Leishmaniose cutânea e mucocutânea. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 293-307, jun. 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632640>>. Acesso em 02 de setembro de 2017.

GRAÇA, G. C.; VOLPINI, A. C.; ROMERO, G. A. S.; DE OLIVEIRA NETO, M. P.; HUEB, M.; PORROZZI, R.; BOITÉ, M. C.; CUPOLILLO, E. Desenvolvimento e validação de ensaios baseados em PCR para diagnóstico de leishmaniose cutânea americana e identificação de espécies parasitas. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 107, p. 664-674, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22850958>>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

GUERRA, J. A. de O.; BARBOSA, M. das G. V.; OUREIRO, A. C. de S. P.; COELHO, C. P.; ROSA, G. G.; COELHO, L. I. de A. da C. R. Leishmaniose Tegumentar Americana em crianças: aspectos epidemiológicos de casos atendidos em Manaus, Amazonas, Brasil. **Cadernos de saúde pública**. Rio de Janeiro, v. 23, n. 9, p. 2215-2223, Set. 2007. Disponível em: www.scielo.br/pdf/csp/v23n9/22.pdf. Acessado em 06 de agosto de 2017.

GUERRA, J. A. de O.; MACIEL, G. M.; GUERRA, M. V. de F.; TALHARI, A. C.; PRESTES, S. R.; FERNANDES, M. A.; RUZ, A. M. da; MARTINS, A.; COELHO, L. de A. R. C.; ROMERO, G. A. S.; BARBOSA, M. das G. V. Leishmaniose Tegumentar no Estado do Amazonas: o que aprendemos e o que precisamos? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 1, p. 12-19, 2015. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v48s1/0037-8682-rsbmt-48-s1-00012.pdf>>. Acesso em 20 de julho de 2017.

GUIMARÃES, E. M. P.; ÉVORA, Y. D. M. Sistema de informação: instrumento para tomada de decisão no exercício da gerência. **Ciência da Informação**, Brasília, v. 33, n. 1, p.72-80, 2004. Disponível em <http://www.brapci.ufpr.br/brapci/_repositorio/2010/02/pdf_4d9054402d_0008213.pdf>. Acesso em 01 de outubro de 2017.

GUIMARÃES, L.H.; MACHADO, P. R. L.; LESSA, H. A.; LESSA, M.; OLIVEIRA JUNIOR, A. D.; EDGAR M. Aspectos Clínicos da Leishmaniose Tegumentar. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 75, n. 1, p. 66-74, jan-jun 2005. Disponível em <<http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/352/341>>. Acesso em 20 de julho de 2017.

HAAS, D. J.; TORRES, A. C. D. Aplicações das técnicas de PCR no diagnóstico de doenças infecciosas dos animais. **Revista Científica De Medicina Veterinária**, v. 14, n. 26, janeiro de 2016. Disponível em <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/5D3lu05EHeEnqPI_2017-1-12-8-29-47.pdf>. Acesso em 01 de dezembro de 2017.

HORRILLO, L.; SAN MARTIN, J.V.; MOLINA, L.; MADROÑAL, E.; MATÍA, B.; CASTRO, A.; GARCÍA-MARTÍNEZ, J.; BARRIOS, A.; CABELLO, N.; ARATA, I. G.; CASAS, J. M.; GIARIN, J. M. R. Apresentação atípica em adultos no maior surto comunitário de leishmaniose na Europa (Fuenlabrada, Espanha). **Clin microbiol Infect**, v. 21, n. 3, p. 269-273, março 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25658537>>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

IQBAL H.; ISHFAQ, M.; WAHAB, A.; ABBAS, M. H.; AHMAD, I.; REHMAN, A.; ZAKIR, M. Modalidades terapêuticas para combater a leishmaniose, uma revisão **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 6, n.1, p. 1-5, 2016. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/290789392_Therapeutic_modalities_to_combat_leishmaniasis_a_review>. Acesso em 01 de novembro de 2017.

JOGAS JÚNIOR, D. G. **Uma doença americana? A leishmaniose tegumentar na produção de conhecimento em medicina tropical (1909 – 1927)**. 2014.131 f. Dissertação (Mestrado em História das Ciências e da Saúde) – Fundação Oswaldo Cruz. Casa de Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2014. Disponível em <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/18970/2/174.pdf>>. Acesso em 20 de julho de 2017.

KOBETS, T.; GREKOV, I.; LIPOLDOVA, M. Leishmaniose: prevenção, detecção e tratamento de parasitas. **Química medicinal atual**, v. 19, n. 10, p. 1443–1474, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22360481>>. Acesso em 12 de setembro de 2017.

LAGUARDIA, J.; DOMINGUES, C. M. A.; CARVALHO, C.; LAUERMAN, C. R.; MACÁRIO, E.; GLATT, R. Sistema de informação de agravos de notificação em saúde (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.13, n.3, p. 135,147, set. 2004. Disponível em <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742004000300002>. Acesso em 20 de setembro de 2017.

LUNA, E. J. A. O Sinan e o resgate da informação para a vigilância epidemiológica, **Epidemiol. Serv. Saúde**. Brasília, v. 13, n. 3, p.1-2, Sept. 2004. Disponível em <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742004000300001>. Acesso em 02 de outubro de 2017.

MAGALHÃES, S.C. M.; MOURA, K. V. R. A expansão da leishmaniose tegumentar americana no município de Montes Claros - Minas Gerais. **Hygeia**, v. 11, n. 21, p. 80-92, dez 2015. Disponível em <www.seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/download/32228/18936>. Acesso em 20 de agosto de 2017.

MARTINS, A. L.G. P.; CLETO, N. G.; MARTINS, A. C. G. P.; TEIXEIRA, L. O.; SILVA, C. M. G. C. H.; SOARES, C. T. Leishmaniose mucocutânea: dificuldades diagnósticas em lesões crônicas. **Hansen Int.**, v. 36, n. 1, p. 47-50, 2011. Disponível em <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1982-51612011000100007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 23 de agosto de 2017.

MARTINS, G. A. de S.; LIMA, M. D. de. Leishmaniose: do diagnostico ao tratamento. Enciclopédia biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.9, n. 16, 2013. Disponível em <<http://www.conhecer.org.br/enciclop/2013a/multidisciplinar/leishmaniose.pdf>>. Acesso em 10 de novembro de 2017.

MARZOCHI, M. C. de A.; MARZOCHI, K. B. F.; SCHUBACH, A. de O. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: CIMERMAN, Benjamin; CIMERMAN, Sérgio.

Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2010. Capítulo 9, 39-56.

MCGWIRE, B. S.; SATOSKAR, A. R. Leishmaniose: síndromes clínicas e tratamento. **QJM**, v. 107, n. 1, p. 7–14, 2014. Disponível em <<https://academic.oup.com/qjmed/article/107/1/7/1513262/Leishmaniasis-clinical-syndromes-and-treatment>>. Acesso em 23 de agosto de 2017.

MCKERROW, J. H.; CAFFREY, C.; KELLY, B.; LOKE, P.; SADIJ, M. **Rev. Pathol. Dis.**, v. 1, n. 497, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039124>>. Acesso em 12 de novembro e 2017.

MOLINA, A.L.; TOBO, P. R. Série Biologia Molecular Parte 2- **Uso das Técnicas de biologia molecular para diagnóstico**. Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo-SP, 2004.

MOTA, L. A. A.; MIRANDA, R. R. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na leishmaniose. **Arq. Int. Otorrinolaringol. / Intl. Arch. Otorhinolaryngol.**, São Paulo - Brasil, v.15, n.3, p. 376-381, Jul/Ago/Setembro 2011. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/aio/v15n3/v15n3a17.pdf>>. Acesso em 28 de agosto de 2017.

MURBACK, N.D.N.; NASCIMENTO, R.A.F.; DORVAL, M.E.M.C.; HANS FILHO, G.; NAKAZATO, K.R.O. Leishmaniose Tegumentar Americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86, n.1, p.55-63, 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000100007>. Acesso em 30 de agosto de 2017.

MUSA, A. M; YOUNIS, B.; FADLALLA, A.; ROYCE, C.; BALASEGARAM, A.; WASUNNA, M.; EL-HASSAN, A.; KHALI, E. Paromomicina para o tratamento da leishmaniose visceral no Sudão: estudo aleatório, de etiqueta aberta, estudo de dose. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 855, 2010. Disponível em <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000855>>. Acesso em 09 de novembro de 2017.

NEGRÃO, G. N.; FERREIRA, M. E. M. C. Considerações Sobre a Leishmaniose Tegumentar Americana e sua Expansão no Território Brasileiro. **Revista Percorso – NEMO**, Maringá, v. 6, n. 1, p.147- 168, 2014. Disponível em <eduem.uem.br/ojs/index.php/Percorso/article/download/21375/13163>. Acesso em 20 de setembro de 2017.

NEGRÃO, G.N.; FERREIRA, M.E.M.C. Considerações sobre a dispersão da Leishmaniose Tegumentar Americana nas Américas. **Rev. Percorso**, Maringá, v.11, n.1, p. 85-103, 2009. Disponível em <eduem.uem.br/ojs/index.php/Percorso/article/download/8898/4917>. Acesso em 02 de setembro de 2017.

NEUBER, H. Leishmaniose. **J Dtsch Dermatol Ges**, v. 6, n. 9, p. 754-65, set 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19000063>>. Acesso em 25 de setembro de 2017.

NEVES, D.; MELO, A.; LINARDI, P.; VITOR, R. **Parasitologia Humana**. 12. ed. São Paulo. Atheneu, 2011. 47p.

NEVES, D.P. **Parasitologia Humana**. 11. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

NISHI, K. K.; ANTONY, M.; MOHANAN, P. V.; ANILKUMAR, T. V.; LOISEAU, P. M.; JAYAKRISHNAN, A. Conjugados anfotericina B-goma-árabe: síntese, toxicidade, biodisponibilidade e atividades contra Leishmania e fungos. **Pharm. Res.**, v. 24, n. 971, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372682>>. Acesso em 10 de novembro de 2017.

NOBRES, E. de S.; SOUZA, L. A. de.; RODRIGUES, D. de J. Incidência de Leishmaniose Tegumentar Americana no norte de Mato Grosso entre 2001 e 2008. **Acta Amazonica**, v. 43, n. 3, p. 297-304, 2013. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/aa/v43n3/a05v43n3.pdf>>. Acesso em 20 de setembro de 2017.

NOGUEIRA, M. F.; SOTTO, M. N.; CUCÉ, L. C. Leishmaniose tegumentar americana: células de Langerhans em teste de pele de Montenegro. **Rev. Int. Med. Trop.**, v. 50, n. 5, p. 283-286, set-out. 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18949347>>. Acesso em 20 de setembro de 2017.

OLIART-GUZMÁN, H.; MARTINS, A. C.; MANTOVANI, S. A. S.; BRAÑA, A. M.; DELFINO, B. M.; PEREIRA, T.M.; SANTOS, A. P. et al. Características Epidemiológicas da Leishmaniose Tegumentar Americana na Fronteira Amazônica: Estudo Retrospectivo em Assis Brasil, Acre. **Revista Patol Trop**, v. 42, n. 2, p. 187-200. abr.-jun. 2013. Disponível em <<https://www.revistas.ufg.br/iptsp/article/view/25522/0>>. Acesso em 27 de julho de 2017.

OLIVEIRA, A.R.; FERNANDES, C.A. Focos e fatores associados ao aparecimento de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no Cariri Cearense. **Rev. Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 2, n.5, 2014. Disponível em <<http://interfaces.leaosampaio.edu.br/index.php/revista-interfaces/article/view/93>>. Acesso em 24 de setembro de 2017.

OLIVEIRA, D.A.S., FIGUEIREDO, M.F.; BRAGA, P.E. Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana na Serra da Meruoca, Ceará, no período de 2001 a 2012. **Rev. SANARE**, Sobral, vol. 13, n.2, p.36-41, 2014. Disponível em <<https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/viewFile/571/305>>. Acesso em 03 de outubro de 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Leishmaniose**. World Health Org, FactSheet., 2016. Disponível em

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>. Acesso em 23 de agosto de 2017.

PELLISSARI, D.M.; CECHINE, M.P.; GOMES, M.L.S.; LIMA JUNIOR, F.E.F. Tratamento da leishmaniose visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. **Rev. Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 20, n. 1, p. 107-110, jan-mar, 2011. Disponível em <<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v20n1/v20n1a12.pdf>>. Acesso em 29 de agosto de 2017.

PIMENTA, P. F. P.; FREITAS, V. C. de; SECUNDINO, N. F. C. **A interação do Protozoário Leishmania com seus insetos vetores**. Tópicos Avançados em Entomologia Molecular Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Entomologia Molecular INCT, cap. 12, 2012. Disponível em <<http://www.inctem.bioqmed.ufrj.br/biblioteca/arthrolivro-1/capitulo-12-a-interacao-do-protozoario-leishmania-com-seus-insetos-vetores/view>>. Acesso em 26 de agosto de 2017.

PIMENTEL, M. I. F.; BAPTISTA, C.; RUBIN, E. F.; VASCONCELLOS, E. F.; LYRA, M. R.; SALGUEIRO, M. M. Leishmaniose cutânea americana causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* resistente ao antimoniato de meglumina, mas com boa resposta à pentamidina: um relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p.254-256, 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000200026> . Acesso em 01 de novembro de 2017.

PIRES, A.M.S.; COSTA, G.C.; GONÇALVES, E.G.R.; ALVIM, A.C.; NASCIMENTO, F.R.F. Aspectos imunológicos e clínicos da Leishmaniose Tegumentar Americana: uma revisão. **Rev. Ciênc. Saúde**, São Luís, v.14, n.1, p. 30-39, jan-jun, 2012. Disponível em <www.periodicoeletronicos.ufma.br/index.php/rcisaude/article/download/1281/2817>. Acesso em 24 de setembro de 2017.

QUINTANA, J.; BAYONA, L. M.; CASTELLANOS, L.; PUYANA, M.; CAMARGO, P.; ARISTIZÁBAL, F.; EDWARDS, C.; TABUDRAVU, J. N.; JASPARS, M.; RAMOS, F. A. Almiramide D, péptido citotóxico da cianobactéria marinha e *Oscillatoria nigroviridis*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 24, p. 6789-6795, 2014. Disponível em <<https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/almiramide-d-cytotoxic-peptide-from-the-marine-cyanobacterium-osc>>. Acesso em 04 de novembro de 2017.

READY, P. D. Emergência da leishmaniose na Europa. **Euro Surveill.**, v.15, n.10, mar. 2010. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403308>>. Acesso em 25 de agosto de 2017.

REIS, U. S. dos; ANDRADE NETO, O. A. Tratamento de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no Brasil. **Rev. Conexão Eletrônica**, Três Lagoas, MS, v. 13, n. 1, 2016. Disponível em <<http://revistaconexao.aems.edu.br/wp-content/plugins/download-attachments/includes/download.php?id=847>>. Acesso em 23 de agosto de 2017.

REVEIZ, L.; MAIA-ELKHOURY, A. N.; NICHOLLS, R. S.; ROMERO, G. A.; YADON, Z. E. Intervenções para leishmaniose cutânea e mucocutânea americana: uma atualização de revisão sistemática. **PLosOneYadon**, v. 8, n. 4, p. 1-14, 2013. Disponível em

<<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0061843>>. Acesso em 20 de junho de 2017.

RIBEIRO, J. O. G.; ROEWER, S.P.; NASCIMENTO, M. V. M. Prevalência de Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Barra do Garças-MT. **Interdisciplinar: Revista Eletrônica da UNIVAR**, v.1, n. 11, p. 71-76, 2014. Disponível em <http://revista.univar.edu.br>. Acesso em 20 de julho de 2017.

RÍOS, J. M.; YUIL de RÍOS, E. Métodos diagnósticos parasitológicos, imunológicos, histopatológicos y moleculares de leishmaniasis cutânea. **Rev. Méd. Cient.**, v.23, n.2, p.22-27, 2011. Disponível em <http://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/viewFile/260/pdf_13>. Acesso em 02 de outubro de 2017.

ROCHA, T. J. M.; BARBOSA, A. C. A.; SANTANA, E. P. C.; CALHEIROS, C. M. L. Aspectos epidemiológicos dos casos humanos confirmados de leishmaniose tegumentar americana no Estado de Alagoas, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v.6, n.4, dez. 2015. Disponível em http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232015000400007. Acesso em 11 de novembro de 2017.

ROCHA, T.S.M.; BARBOSA, A.C.A, SANTANA, E.P.C.; CALHEIROS, C.M.L. Aspectos epidemiológicos dos casos humanos confirmados de Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado de Alagoas, Brasil. **Rev. Pan-Amaz. Saúde**, v.6, n.4, p.49-54, 2015. Disponível em <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232015000400007>. Acesso em 01 de agosto de 2017.

SALOMÓN, O., D.; ANDRADE FILHO, J. D.; FERNÁNDEZ, M. S.; ROSA, J. R.; SZELAG, E. A.; SANTINI, M. S. Novos registros de Phlebotominae (Diptera: Psychodidae) para a Argentina. **Rev Soc Entomológica Argentina**, v. 69, n. 3-4, p. 261-265, 2010. Disponível em <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/5802>>. Acesso em 20 de julho de 2017.

SHIMABUKURO, P. H. F.; GALATI, E. A. B. Checklist dos Phlebotominae (Diptera, Psychodidae) do estado de São Paulo, Brasil, com comentários sobre sua distribuição geográfica. **Biota Neotropica**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 685-704, 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-06032011000500033>. Acesso em 27 de agosto de 2017.

SHIMABUKURO, P. H. F.; TOLEZANO, J. E.; GALATI, E. A. B. Chave de identificação ilustrada dos Phlebotominae (Diptera, Psychodidae) do estado de São Paulo. **Papéis Avulsos do Departamento de Zoologia**, São Paulo, v. 51, n. 27, p. 399-441, 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0031-10492011002700001>. Acesso em 23 de setembro de 2017.

SILVA, J. C. F. **Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), nos municípios de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha, Estado do Ceará, Brasil, 2003-2005**. 2009. 67f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2009. Disponível em <http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/1865/1/2009_dis_jcfsilva.pdf>. Acesso em 01 de outubro de 2017.

SILVA, N.S.; MUNIZ, V.D. Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado do Acre, Amazônia Brasileira. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.25, n.6, p. 1325-1336, jun 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v25n6/15.pdf>>Acessado em: 05 de maio de 2017.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1108p.

SILVA-LÓPEZ, R. E. Proteases e Leishmania: novos alvos para o desenvolvimento racional de fármaco. **Quim. Nova**, v. 33, n. 7, 1541-1548, 2010. Disponível em <http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol33No7_1433_21-RV09389.pdf>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

SILVERMAN, J. M. et al. An exosome-based secretion pathway is responsible for protein export from Leishmania and communication with macrophages. **Journal of Cell Science**, v. 123, n. 6, p. 842-852, March 15, 2010 2010. Disponível em: <<http://jcs.biologists.org/content/123/6/842.abstract>>. Acesso em 10 de novembro e 2017.

SINGH, B.; SUNDAR, S. Leishmaniose: candidatos e perspectivas de vacinas. **Vacina**. v. 30, n. 26, p. 3834-42, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22475861>>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

SIQUEIRA, C. A. T. **Aspectos químicos e atividade antiprotozoária in vitro de Annonacoriacea Mart. (Annonaceae)**. 2010. 178 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Programa de Pós-Graduação em Fármaco e medicamentos. Faculdade de Ciências Farmacêutica. Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, 2010. Disponível em <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9138/tde-31012011-140840/.../CarlosSiqueira.pdf>. Acesso em 25 de julho de 2017.

SOUZA, Y. C. P. e; CARVALHO, A. F. S. de; CARVALHO, L. A. R.; MANSUR, V.F. R. Testes diagnósticos para leishmaniose visceral – atualidade e perspectivas. **Revista Científica eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 19, n. 21, p. 1679-7353, julho de 2013. Disponível em <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/jMGetvi4ZMFD9rK_2013-8-14-17-14-35.pdf>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

STEAC, J.; HUANG, Q.; PIERONI, M.; KAISER, M.; FOMOVSKA, A.; MUI, E.; WITOLA, W. H. Síntese, avaliação biológica e relação estrutura-atividade de Bezoyl-2hidroxibenzamidas como agentes ativos contra *P. falciparum* (estirpe K1), tripanossomas e Leishmania. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 7, p. 3088-

3100, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3330251/>>. Acesso em 08 de novembro de 2017.

SUNDAR, S.; AGRAWAL, N.; ARORA, R.; AGARWAL, D; RAI, M.; CHAKRAVARTY, J. Tratamento de paromomicina de curta duração da leishmaniose visceral na Índia: tratamento de 14 dias contra 21 dias. **Doenças Infecciosas Clínicas**, v. 49, n. 6, 914-8, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19663597>>. Acesso em 08 de novembro de 2017.

VAN DEN BOGAART, E.; SCHOONE, G. J.; ADAMS, E. R.; SCHALLIG, H. D. PCR. Quantitativa reversa de transcriptase reversa para avaliação simultânea da atividade do medicamento contra amastigotas intracelulares de *Leishmania* e suas células hospedeiras. **Int J Parasitol Drugs Drug Resist**, v. 4, p. 14-19, 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940078/>>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

VAN DER GOOT, F. G.; GRUENBERG, J. Tráfego de membrana intra-endossomal. **Trends Cell Biol.**, v.16, n. 514, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949287>>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

VIEIRA, P. S. **Estrutura, conformação e inibição de quinases de *Leishmania***. 2016. 243 f. Tese (Doutorado em Biologia Funcional e Molecular, na Área de Bioquímica). Instituto de biologia. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, 2016. Disponível em <<http://repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/325758>>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

WIWANITKIT, V. Interesse na paromomicina pelo tratamento da leishmaniose visceral (kalaazar). **Terapêutica e Gestão de Riscos Clínicos**, v. 8, n. 323, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395406/>>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

ANEXOS

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 mucocutânea: 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 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA		Código (CID10) B 5 5. 1		3 Data da Notificação	
	4 UF		5 Município de Notificação				Código (IBGE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)				Código		7 Data do Diagnóstico	
Notificação Individual	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 1 - 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							
	15 Número do Cartão SUS				16 Nome da mãe			
Dados de Residência	17 UF		18 Município de Residência		Código (IBGE)		19 Distrito	
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)				Código	
	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							
Antec. Epidem.	31 Data da Investigação				32 Ocupação			
	33 Presença de Lesão 1 - Sim 2 - Não Cutânea Mucosa		34 Em Caso de Presença de Lesão Mucosa, Há Presença de Cicatrizes Cutâneas 1 - Sim 2 - Não		35 Co-infecção HIV 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
Dados Labor.	36 Parasitológico Direto 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado				37 IRM 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		38 Histopatologia 1 - Encontro do Parasita 2 - Compatível 3 - Não Compatível 4 - Não Realizado	
	39 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3-Transferência 9- Ignorado				40 Forma Clínica 1 - Cutânea 2 - Mucosa 9- Ignorado			
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					



ESTADO DO MARANHÃO - PREFEITURA DE IMPERATRIZ
SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE / SUS
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA / DAB

Anexo II - Autorização

AUTORIZAÇÃO

À Coordenador da Vigilância em Saúde
Sr. Franciso Handson Costa Coelho

Venho por meio desta, solicitar a coordenação da Vigilância em saúde de Imperatriz – MA, para autorização de dados do SINAN na ficha noticiat6ria de Leishmaniose Tegumentar Americana, na cidade de Imperatriz MA, dos anos de 2006 a 2016. Dados estes, que ser6o utilizados para realiza76o de pesquisa de disserta76o, no mestrado em Ci6ncias Ambientais e da Sa7ude, na Pontifca Universidade Cat6lica do Goi6s, da aluna Cl6udia Var6o da Cunha, enfermeira, residente na cidade de Imperatriz MA, funcion6ria da equipe de sa7ude do munic6pio.

Imperatriz. 09 de Junho de 2017.

Cl6udia Var6o da Cunha

Mestranda em Ci6ncias da Sa7ude e Meio Ambiente PUC-GO

Erika Ferreira Tourinho
Gestora da Aten76o Prim6ria

Érika Tourinho

Coordenadora do DAB Imperatriz MA