

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MANUAL DE VIGILÂNCIA DA
LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR

Brasília – DF
2017



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

MANUAL DE VIGILÂNCIA DA
LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR

Brasília – DF
2017



2017 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

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

Tiragem: 1ª edição – 2017 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis
Esplanada dos Ministérios, bloco G
Edifício Sede, 1º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Site: www.saude.gov.br/svs
E-mail: svs@saude.gov.br

Editora responsável:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria-Executiva
Subsecretaria de Assuntos Administrativos
Coordenação-Geral de Documentação e Informação
SIA, Trecho 4, lotes 540/610
CEP: 71200-040 – Brasília/DF
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794
Fax: (61) 3233-9558
Site: www.saude.gov.br/editora
E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Equipe editorial:

Normalização: Mariana Andonios Spyridakis Pereira
Revisão: Khamila Silva e Tamires Alcântara
Diagramação: Renato Carvalho

Ficha Catalográfica

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.
190 p. : il.

Edição eletrônica da 2ª edição do livro: Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, atualizado.
Modo de Acesso: World Wide Web: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf>
ISBN 978-85-334-2474-6

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

CDU 616.993.161(035)

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2017/0093

Título para indexação:

Manual for Surveillance of cutaneous leishmaniasis

Sumário

Apresentação.	6
1 Introdução	8
2 Vigilância Epidemiológica.	11
2.1 Situação epidemiológica	12
2.2 Objetivo geral	14
2.3 Vigilância e controle	14
2.3.1 Classificação epidemiológica da LT	15
2.4 Definição	18
2.5 Agente etiológico	18
2.6 Vetor	21
2.7 Hospedeiros e reservatórios	22
2.8 Modo de transmissão	24
2.9 Período de incubação	24
2.10 Padrões epidemiológicos	24
2.11 Ciclos de transmissão	26
2.11.1 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	26
2.11.2 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	27
2.11.3 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>	29
2.11.4 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) shawi</i>	30
2.11.5 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) lainsoni</i>	31
2.11.6 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) naiffi</i>	31
2.11.7 Ciclo de transmissão da <i>Leishmania (Viannia) lindenberg</i>	31
3 Fisiopatogenia	32
4 Diagnóstico Clínico	40
4.1 Classificação	41
4.1.1 Infecção inaparente	41
4.1.2 Leishmaniose cutânea	41
4.1.2.1 Diagnóstico diferencial da leishmaniose cutânea	51
4.1.3 Leishmaniose mucosa	54
4.1.3.1 Diagnóstico diferencial da leishmaniose mucosa	59
4.2 Coinfecção <i>Leishmania</i> -HIV	63
5 Diagnóstico Laboratorial.	65
5.1 Exames imunológicos	66
5.2 Exames parasitológicos	67
5.3 Exames histopatológicos	68

6 Tratamento.	71
6.1 Medicamentos disponíveis	72
6.1.1 Antimonial pentavalente.	72
6.1.2 Anfotericina B	76
6.1.3 Pentamidina	82
6.1.4 Pentoxifilina	85
6.2 Protocolo terapêutico de acordo com a forma clínica.	88
6.2.1 Leishmaniose cutânea localizada (LCL)	89
6.2.2 Leishmaniose recidiva cútis (LRC)	95
6.2.3 Leishmaniose cutânea disseminada (LD)	95
6.2.4 Leishmaniose cutânea difusa (LCD)	97
6.2.5 Leishmaniose mucosa (LM)	99
6.3 Situações especiais	101
6.3.1 Esquemas terapêuticos para indivíduos com LT coinfectados pelo HIV	103
6.4 Esquemas alternativos	104
6.5 Seguimento pós-tratamento	105
6.5.1 Critérios de cura	105
6.5.2 Acompanhamento regular	107
6.5.3 Situações que podem ser observadas	107
6.5.4 Situações que podem ser observadas durante o acompanhamento clínico.	108
6.5.5 Complicações por intercorrência.	109
7 Vigilância	111
7.1 Vigilância de casos humanos	112
7.1.1 Definição de casos	112
7.1.2 Conduta frente a um caso suspeito	113
7.1.3 Definição de fluxo e periodicidade do sistema de informação	115
7.1.4 Análise e divulgação dos dados	115
7.2 Vigilância entomológica	118
7.2.1 Objetivos específicos	118
7.2.2 Metodologia	118
7.2.3 Indicadores entomológicos	122
7.3 Vigilância de reservatórios e hospedeiros	123
7.3.1 Reservatórios silvestres	123
7.3.2 Animais domésticos.	123
8 Medidas Preventivas	125
9 Medidas de Controle	127
9.1 Orientações dirigidas para o diagnóstico oportuno e o tratamento adequado dos casos humanos.	128
9.2 Orientações dirigidas para o controle de vetores.	130
9.3 Orientações dirigidas para o controle de hospedeiros e reservatórios	132
9.3.1 Reservatórios silvestres	132
9.3.2 Animais domésticos	133
9.4 Atividades de educação em saúde	133
9.5 Recomendações específicas para cada uma das classificações dos municípios para a vigilância e o controle da leishmaniose tegumentar.	134

Referências	137
Anexos	155
Anexo A – Casos novos de leishmaniose tegumentar, segundo unidades federadas – Brasil, 1995-2014	156
Anexo B – Coeficiente de detecção de leishmaniose tegumentar por 100 mil habitantes – Brasil, 1995-2014	157
Anexo C – Taxonomia da <i>leishmania</i>	158
Anexo D – Distribuição das <i>leishmanias</i> responsáveis pela transmissão da LT, segundo unidade federada – Brasil, 2005	159
Anexo E – Distribuição das espécies de flebotomíneos prováveis ou potenciais vetores de LT, segundo unidade federada – Brasil, 2015	160
Anexo F – Critérios para definir a competência vetorial de flebotomíneos	161
Anexo G – Critérios para definir uma espécie animal como reservatório de um agente patogênico	161
Anexo H – Leishmaniose tegumentar no Brasil, classificação clínica e respectivos agentes etiológicos segundo Marzochi	163
Anexo I – Técnicas diagnósticas	164
Anexo J – Ficha de investigação	171
Anexo K – Ficha de investigação de óbitos por leishmaniose tegumentar	173
Anexo L – Centros de referência para diagnóstico e tratamento da LT	179
Equipe Técnica	186

Apresentação

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

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

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

Secretaria de Vigilância em Saúde

Introdução

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

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

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

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

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

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

Vigilância
Epidemiológica

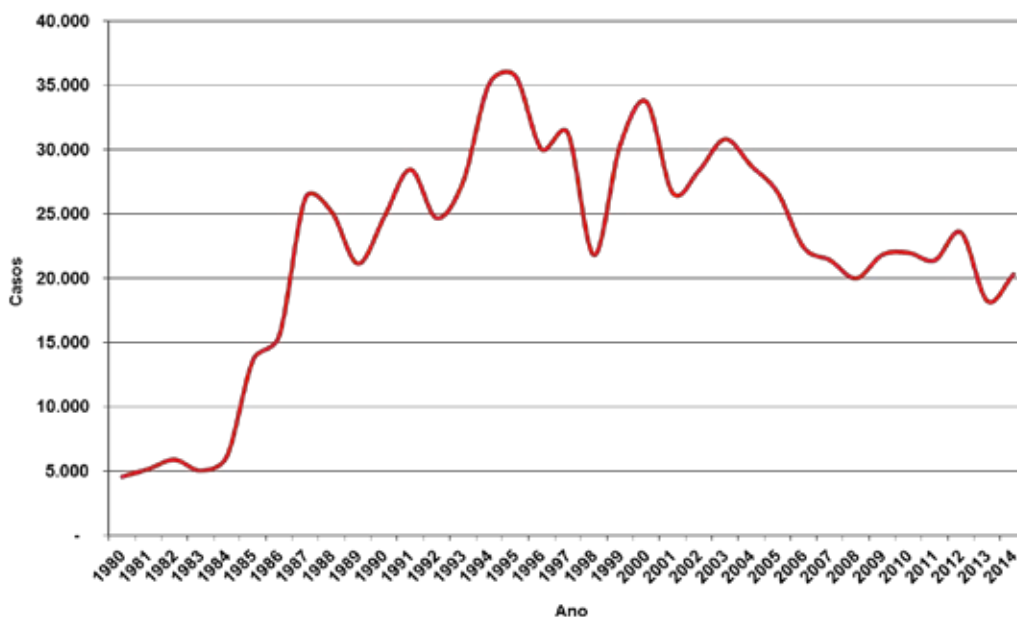
2.1 Situação epidemiológica

A leishmaniose tegumentar (LT) constitui um problema de saúde pública em 85 países, distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e Ásia), com registro anual de 0,7 a 1,3 milhão de casos novos. É considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das seis mais importantes doenças infecciosas, pelo seu alto coeficiente de detecção e a capacidade de produzir deformidades.

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

A partir da década de 1980, verifica-se aumento no número de casos registrados, variando de 3.000 (1980) a 35.748 (1995). Observam-se picos de transmissão a cada cinco anos, apresentando tendência de aumento do número de casos, a partir do ano de 1985, quando se solidifica a implantação das ações de vigilância e controle da LT no País (Figura 1). No período de 1995 a 2014, verifica-se uma média anual de 25.763 casos novos registrados e coeficiente de detecção médio de 14,7 casos/100 mil habitantes, verificando-se coeficiente mais elevado no ano de 1995, quando atingiu 22,94 casos por 100 mil habitantes (anexos A e B).

Figura 1 – Casos confirmados de leishmaniose tegumentar, Brasil – 1980 a 2014



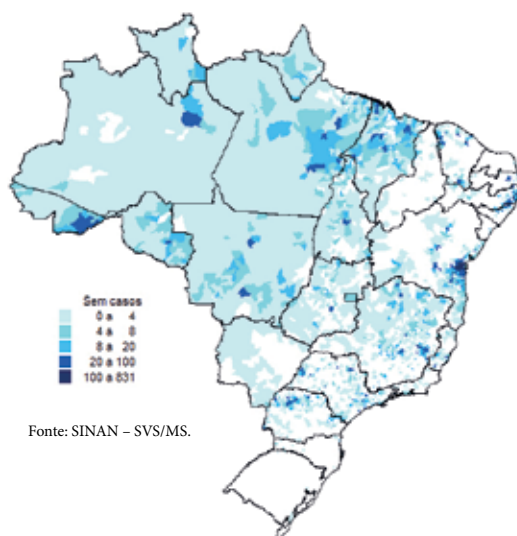
Fonte: SVS/MS.

Na década de 1980, registraram-se casos de LT em 19 UFs; em 2003, havia casos autóctones registrados em todos os estados brasileiros, o que evidencia a expansão da doença. Observa-se uma ampla dispersão dos casos e, em algumas áreas, uma intensa concentração. (figuras 2 e 3).

Figura 2 – Casos de leishmaniose tegumentar por município, Brasil – 2015



Figura 3 – Densidade de casos de leishmaniose tegumentar por município, Brasil – 2015



A LT ocorre em ambos os sexos e em todas as faixas etárias, entretanto, na média do País, predominam os maiores de 10 anos (92,5% do total de casos) e o sexo masculino (74% no ano de 2014).

2.2 Objetivo geral

Reduzir a morbidade da LT, as deformidades e os óbitos em pacientes com a doença.

Objetivos específicos:

- Realizar o diagnóstico e o tratamento adequados e oportunos dos casos humanos de LT.
- Manter um sistema de vigilância epidemiológica efetivo.
- Reduzir o contato dos hospedeiros suscetíveis com o vetor.
- Promover as ações de educação em saúde e mobilização social.

Para atingir os objetivos propostos, as atividades do Programa de Vigilância da LT (PV-LT) compreendem:

Assistência à saúde de casos humanos.

Vigilância de casos humanos e óbitos.

Vigilância de eventos adversos a medicamentos.

Vigilância entomológica e controle vetorial.

Promoção de ações de educação em saúde.

2.3 Vigilância e controle

As ações de vigilância no âmbito da LT compreendem a coleta e a análise de dados dos casos humanos, dos vetores e dos fatores de risco. Essas análises subsidiam a tomada de decisão referente às recomendações de prevenção, vigilância e controle da LT, de forma a otimizar os recursos disponíveis e aumentar a sua efetividade.

Nesse contexto, para operacionalização e otimização das ações de vigilância e controle da LT, considerou-se estratégico classificar os municípios segundo a situação epidemiológica da doença.

2.3.1 Classificação epidemiológica da LT

A classificação epidemiológica dos municípios para LT tem como objetivo conhecer qualitativamente a magnitude e a incidência da doença, a fim de priorizar e orientar as ações de vigilância e o controle do PV-LT. Para tanto, devem ser consideradas as seguintes definições:

- Municípios sem transmissão ou silencioso: municípios sem registro de ocorrência de casos humanos autóctones de LT nos últimos três anos. Esses municípios são classificados de acordo com a vulnerabilidade e a receptividade.

- Municípios vulneráveis: municípios sem transmissão ou silencioso com biomas favoráveis à presença do vetor: a) que são contíguos às áreas com transmissão; b) que sofreram modificações ambientais (desmatamento, assentamentos, planos de desenvolvimento etc.).

- Municípios não vulneráveis: municípios sem transmissão ou silenciosos que não preenchem os critérios de vulnerabilidade.

- Municípios receptivos: municípios vulneráveis ou não vulneráveis com registro da presença do vetor.

- Municípios não receptivos: municípios vulneráveis ou não vulneráveis sem o registro da presença do vetor. Para caracterizar um município como não receptivo, é necessário que tenha sido realizado o levantamento entomológico recente.

- Municípios com transmissão: municípios com histórico de registro de casos humanos autóctones de LT, contínuos ou não, nos últimos três anos.

- Ocorrência de surtos: presença de casos de LT em uma área sem transmissão/silenciosa ou aumento de casos em relação ao número esperado em áreas com transmissão.

- Ambiente silvestre não modificado: território com vegetação densa, sem intervenção humana prévia significativa do ambiente.

- Ambiente silvestre modificado: território com vegetação densa, que tenha sofrido intervenção humana prévia significativa do ambiente.

- Ambiente rural: território com vegetação de densidade média a baixa e baixa densidade populacional, usada para atividades agropecuárias, agroindustriais, extrativistas, entre outras.

– Ambiente periurbano: território com densidade populacional baixa a média, localizada geralmente na periferia das cidades, porém sem alta densidade populacional, utilizado somente para atividades rurais de escala familiar.

Para a classificação epidemiológica dos municípios com transmissão, o PV-LT baseou-se na classificação adotada pela Organização Pan-Americana da Saúde (Opas). Para tanto, criou-se um indicador composto de leishmaniose tegumentar (ICLT), formado pelos seguintes indicadores: número de casos novos, taxa de incidência de casos e densidade de casos.

Com base no ICLT, os municípios com transmissão foram classificados em cinco estratos, utilizando o método *Natural Breaks* (quebras naturais): transmissão esporádica, moderada, intensa baixa, intensa média e intensa alta. Os indicadores estão detalhados no Quadro 1.

Quadro 1 – Indicadores para classificação epidemiológica da leishmaniose tegumentar

Indicadores	Cálculo	Uso
Casos de leishmaniose tegumentar	Número total de casos novos de leishmaniose tegumentar, por ano, por município de infecção.	Conhecer a ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar, a distribuição e a tendência.
Taxa de incidência de leishmaniose tegumentar	(Número total de casos novos de leishmaniose tegumentar, por ano, por município de infecção/total da população residente no município) x 100 mil.	Identificar e monitorar o risco de ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar.
Densidade de casos de leishmaniose tegumentar	(Número total de casos novos de leishmaniose tegumentar, por ano, por município de infecção/área do município em Km ²) x 1000.	Quantificar a ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar.

continua

conclusão

Indicadores	Cálculo	Uso
Índice Composto de Leishmaniose Tegumentar (ICLT)	Uma vez calculados os indicadores anuais de casos, a incidência e a densidade para os municípios, para cada indicador se calcula a média e o desvio padrão e se faz a normalização segundo o cálculo: Índice normalizado de casos = $\frac{n^\circ \text{ casos} - \text{média casos}}{\text{desvio padrão}}$. Índice normalizado de casos = $\frac{(n^\circ \text{ de casos} - \text{média de casos})}{\text{desvio-padrão}}$. Índice normalizado de incidência = $\frac{(\text{taxa de incidência} - \text{taxa de incidência média})}{\text{desvio-padrão}}$. $ICLT = \sum \text{índice normalizado de casos} + \text{índice normalizado de incidência} + \text{índice normalizado de densidade}$. O ICLT para cada município analisado se categoriza por meio do cálculo dos pontos de cortes naturais (<i>natural break points</i>), que permitem gerar os cinco estratos de risco de transmissão.	Conhecer as áreas de ocorrência de leishmaniose tegumentar, integrando as informações contidas nos casos, a incidência e os indicadores de densidade. As categorias do indicador são usadas para direcionar e priorizar as ações de vigilância, prevenção e controle.

Fonte: SVS/MS.

Com base em informações entomológicas, ambientais, geográficas, bem como no indicador ICLT, definiu-se um algoritmo para classificação epidemiológica da LT nos municípios (Figura 4).

Figura 4 – Classificação epidemiológica para a vigilância e o controle da leishmaniose tegumentar



Fonte: SVS/MS.

2.4 Definição

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

2.5 Agente etiológico

A *Leishmania* é um protozoário pertencente à família *Trypanosomatidae* (Anexo C), parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, com duas formas principais: uma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor, e outra aflagelada ou amastigota, observada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados (figuras 5 e 6).

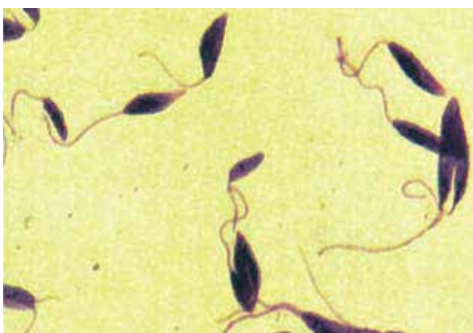


Figura 5 – *Leishmania* – Forma flagelada ou promastigota.

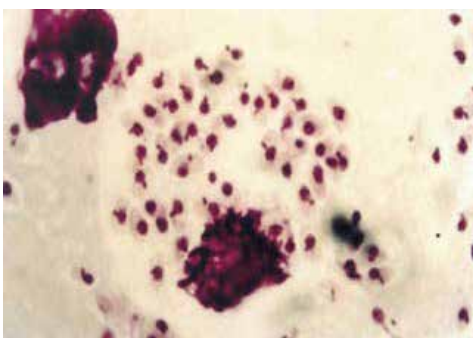


Figura 6 – *Leishmania* – Forma aflagelada ou amastigota

Nas Américas, são atualmente reconhecidas 12 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e oito espécies descritas somente em animais. No entanto, no Brasil, já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As três principais espécies são: *L. (V.) braziliensis*, *L.(V.) guyanensis* e *L.(L.) amazonensis* e, mais recentemente, as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi* foram identificadas em estados das regiões Norte e Nordeste.

A distribuição das principais espécies de *Leishmania* responsáveis pela transmissão da LT no Brasil está escrita no Anexo D e na Figura 7.

Figura 7 – Distribuição de espécies de *Leishmania* responsáveis pela transmissão da leishmaniose tegumentar – Brasil, 2005



Fonte: SVS/MS.

2.6 Vetor

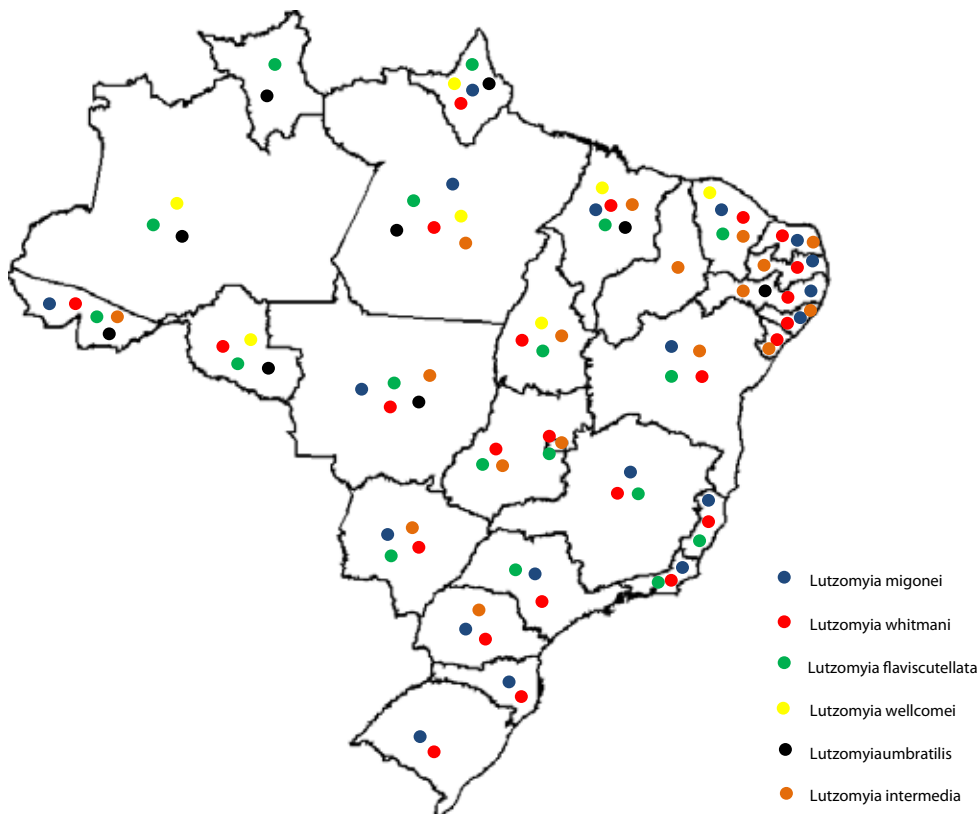
Os vetores da LT são insetos denominados flebotomíneos, pertencentes à Ordem *Díptera*, Família *Psychodidae*, Subfamília *Phlebotominae*, Gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente, dependendo da localização geográfica, como mosquito-palha, tatuquira, birigui, entre outros (Figura 8).



Figura 8 – Fêmea de flebotomíneo ingurgitada (foto ampliada)

No Brasil, as principais espécies envolvidas na transmissão da LT são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *Lu. whitmani*, *Lu. umbratilis*, *Lu. intermedia*, *Lu. wellcomei* e *Lu. migonei* (Anexo E, Figura 9). Essas espécies de flebotomíneos foram definidas como vetoras por atenderem aos critérios que atribuem a uma espécie a competência vetorial (Anexo F). Embora ainda não tenha sido comprovado o papel da *Lu. neivai* e *Lu. fischeri* como vetores da LT, estas espécies têm sido encontradas com frequência em ambientes domiciliares em áreas de transmissão da doença.

Figura 9 – Distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetoras da leishmaniose tegumentar no Brasil, 2015



Fonte: SVS/MS.

2.7 Hospedeiros e reservatórios

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

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

Reservatórios Silvestres

Já foram registrados como hospedeiros e possíveis reservatórios naturais algumas espécies de roedores (figuras 10 a 12), marsupiais, edentados, quirópteros, e canídeos silvestres.

Figura 10 – Roedor
Bolomys lasiurus



Figura 11 – Roedor
Rattus rattus



Figura 12 – Roedor
Nectomys squamipes



Animais Domésticos

São numerosos os registros de infecção em animais domésticos (figuras 13 e 14). Entretanto, não há evidências científicas que comprovem o papel destes animais como reservatórios das espécies de leishmânias, sendo considerados hospedeiros acidentais da doença.

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

Figura 13 – LT – Cão com
lesão de focinho e lábios



Figura 14 – LT – Gato com
lesão no focinho



2.8 Modo de transmissão

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

2.9 Período de incubação

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

2.10 Padrões epidemiológicos

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

- a) Silvestre – Neste padrão, a transmissão ocorre em área de vegetação primária e é fundamentalmente uma zoonose de animais silvestres, que pode acometer o ser humano quando este entra em contato com o ambiente silvestre, onde esteja ocorrendo a enzootia.
- b) Ocupacional e lazer – Este padrão de transmissão está associado à exploração desordenada da floresta e à derrubada de matas para construção de estradas, usinas hidrelétricas, instalação de povoados, extração de madeira, desenvolvimento de atividades agropecuárias e de treinamentos militares e ecoturismo (figuras 15 e 16).

Figura 15 – Área em desmatamento na Região Amazônica



Figura 16 – Casa construída em área da floresta amazônica para extrativismo de borracha



- c) Rural e periurbano em áreas de colonização – Este padrão está relacionado ao processo migratório, à ocupação de encostas e aos aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais (figuras 17 e 18).

Figura 17 – Assentamento Rio Piorini, na Região Norte do Brasil



Figura 18 – Ocupação de encosta da Serra do Mar



2.11 Ciclos de transmissão

Os ciclos de transmissão da LT variam de acordo com a região geográfica e envolvem uma diversidade de espécies de parasito, vetores, reservatórios e hospedeiros. A seguir, são apresentados os ciclos de transmissão para cada espécie de *Leishmania*.

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

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

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

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

Seu principal vetor, *Lu. flaviscutellata*, apresenta ampla distribuição geográfica, sendo encontrado em diferentes *habitats* de países fronteiriços ao Brasil e nos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Bahia, Ceará, Maranhão, Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Espírito Santo, Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro, ocorrendo em matas úmidas, que apresentam densidade elevada (Figura 19).

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

Figura 19 – Ciclo de transmissão da *Leishmania (Leishmania) amazonensis* na Amazônia brasileira



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

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

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

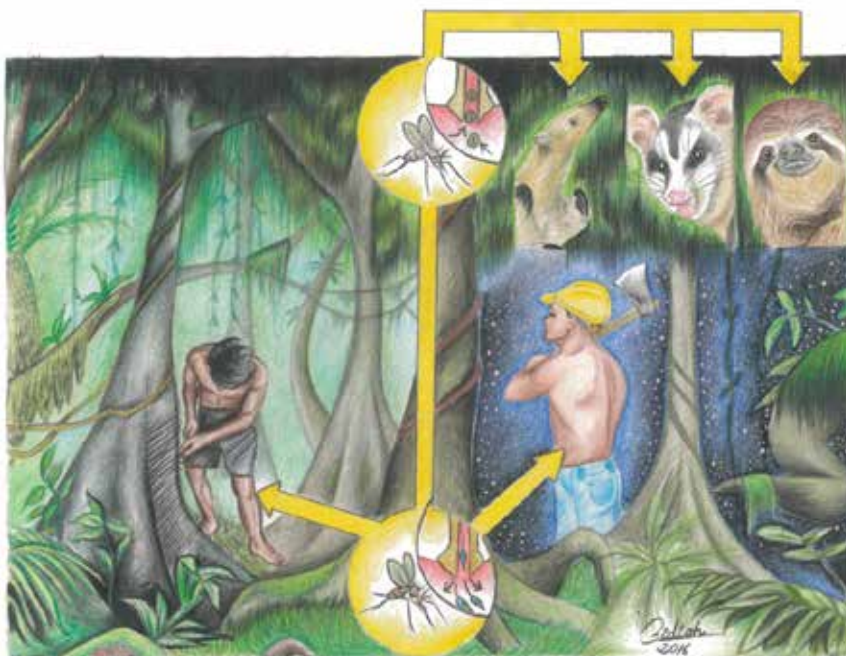
Os vetores conhecidos são *Lu. umbratilis* (principal vetor) e *Lu. anduzei*. A espécie *Lu. umbratilis* apresenta alta densidade tanto na copa das árvores, onde predomina o ciclo silvestre, como no solo, sobre o tronco das árvores de grande porte, onde é encontrado em estado de repouso nas primeiras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

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

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

A doença atinge principalmente indivíduos do sexo masculino, jovens e adultos, em fase produtiva, o que caracteriza a ocorrência ocupacional nas frentes de trabalho associada ao desflorestamento, à penetração em áreas de florestas virgens e aos exercícios militares. Em áreas endêmicas, pode haver percentuais expressivos de crianças acometidas pela doença (Figura 20).

Figura 20 – Ciclo de transmissão da *Leishmania (Viannia) guyanensis* na Amazônia brasileira



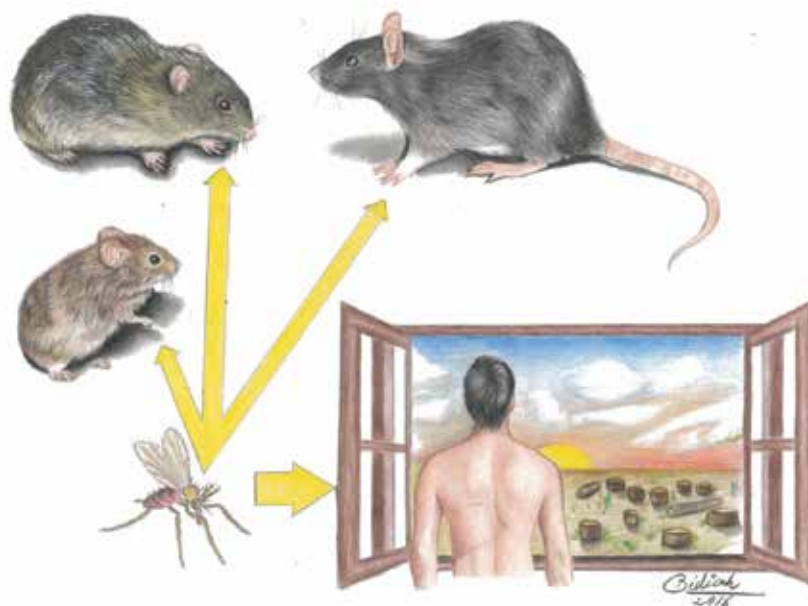
2.11.3 Ciclo de transmissão da *Leishmania (Viannia) braziliensis*

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

O parasito foi isolado de roedores silvestres (*Bolomys lasiurus*, *Nectomys squamipes*) e sinantrópicos (*Rattus rattus*) em Pernambuco; felídeos (*Felis catus*) no Rio de Janeiro; Marmosa (*Gracilinanus agilis*) em São Paulo; canídeos (*Canis familiaris*) no Ceará, na Bahia, no Espírito Santo, no Rio de Janeiro e em São Paulo; e equídeos (*Equus caballus*, *Equus asinus*) nos estados do Ceará, da Bahia e do Rio de Janeiro. Embora o papel desempenhado por estes animais no ciclo de transmissão ainda não tenha sido bem definido, as evidências indicam apenas os roedores silvestres como prováveis reservatórios primários desta *Leishmania*. A ecoepidemiologia da LT associada à *L. (V) braziliensis* vem assumindo características distintas no decorrer do tempo nos diferentes biomas do País.

No Pará, o parasito foi isolado e caracterizado dos vetores *Lu. complexa* e *Lu. wellcomei*, destacando que este último tem como hábito picar o indivíduo mesmo durante o dia (Figura 21). *Lutzomyia wellcomei*, embora não tenha sido encontrada infectada, é o principal vetor da *L. (V) braziliensis*, em algumas áreas de transmissão no ambiente florestal no estado do Ceará. Nos estados da Bahia, do Ceará, do Mato Grosso do Sul e do Paraná, o parasito foi isolado e caracterizado do vetor *Lu. whitmani*, e nos estados do Ceará, de Pernambuco e do Rio de Janeiro, da espécie *Lu. migonei*. No sul do Brasil, *Lu. neivai* é sugerido como vetor. No Rio de Janeiro, em São Paulo e Minas Gerais, *Lu. intermedia* é a espécie incriminada como vetora, e tem sido encontrada nos domicílios e anexos, em plantações, principalmente as de subsistência e em áreas de floresta.

Figura 21 – Ciclo de transmissão da *Leishmania (Viannia) braziliensis* entre *Lutzomyia wellcomei* e roedores silvestres na Amazônia brasileira



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

A doença humana é caracterizada por úlcera cutânea, única ou múltipla, cuja principal complicação é a metástase, por via hematogênica, para as mucosas da nasofaringe, com destruição desses tecidos, forma mucosa da doença. A frequência desta complicação tem sido em torno de 5% dos casos no País (5,55 % em 2014); no entanto, pode superar a 25% dos casos em alguns municípios endêmicos.

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

A *L. (Viannia) shawi* está distribuída nas regiões nordeste e sudeste do estado do Pará e na região oeste do Maranhão. O parasito foi isolado de amostras de vísceras e pele de alguns mamíferos silvestres como: macacos (*Chiropotes satanas* e *Cebus apella*), quati (*Nasua nasua*) e preguiça (*Choloepus didactylus*). Como estes animais são predominantemente arbóreos, considera-se que o ciclo enzoótico ocorre neste ambiente, porém a transmissão

para o homem ocorre no nível do solo. Esta *Leishmania* foi unicamente caracterizada em *Lu. whitmani*.

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

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

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

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

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

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

Fisiopatogenia

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

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

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

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

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

apresentadoras de antígeno no processo de reconhecimento antigênico. É provavelmente neste momento que características como intensidade e qualidade da resposta imune são definidas, influenciando assim a evolução da doença para cura espontânea, formas autolimitadas ou formas progressivas.

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

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

Mesmo com a diversidade de espécies de *Leishmania* envolvidas na LT, a manifestação clínica da doença depende não apenas da espécie envolvida, mas também do estado imunológico do indivíduo infectado. Um espectro de formas clínicas pode se desenvolver na dependência das características da resposta imune mediada por células.

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

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

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

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

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

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

Na LM, este exagero na produção das citocinas do tipo 1 associa-se a uma produção relativamente baixa de IL-10, uma citocina capaz de modular a resposta e inibir a ativação de macrófagos. Verificou-se que as células de pacientes com LM apresentam baixa capacidade de

resposta a citocinas inibidoras da secreção de IFN- γ . Foi sugerido então que a incapacidade de promover uma modulação adequada da resposta do tipo 1 nos casos de LM possa estar envolvida na patogênese desta grave manifestação clínica. A resposta terapêutica da LM não é boa. Ainda que as lesões regredam ou mesmo desapareçam com os tratamentos convencionais, as recidivas são frequentes. Embora a resposta imune que se desenvolve na LM não seja capaz de controlar a doença e muito provavelmente seja responsável pelas manifestações clínicas, ela é capaz de conter a multiplicação parasitária, e os parasitos são escassos nas lesões mucosas. A patogênese da LM continua sendo um mistério, embora alguns estudos tenham associado um risco aumentado a determinadas características genéticas.

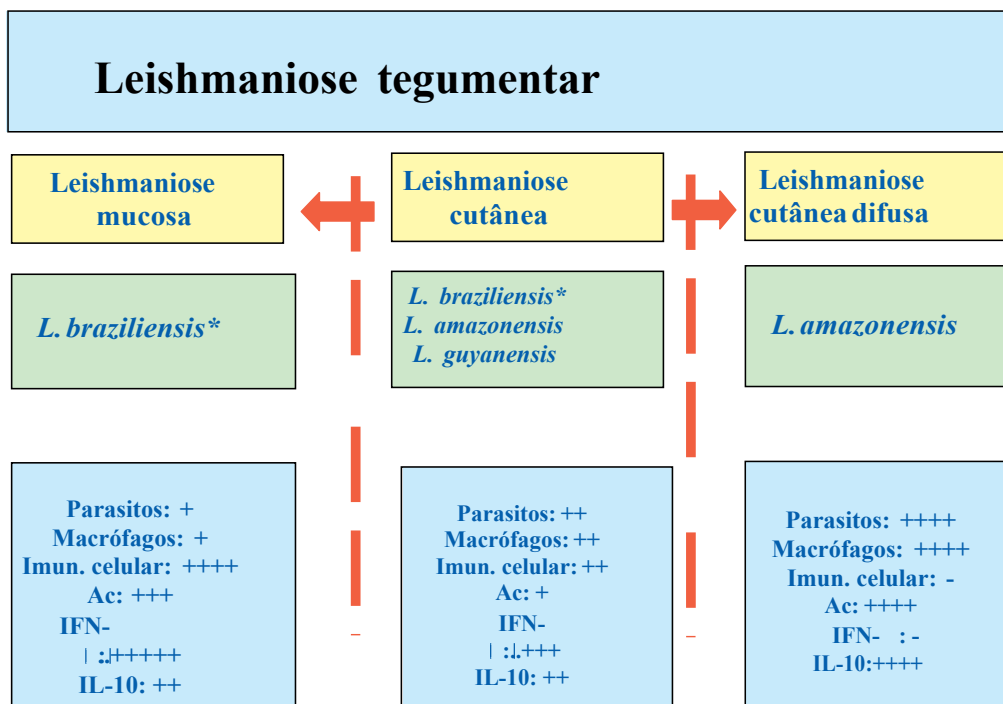
Quanto mais intensa a resposta de tipo 1, maior a eficiência na eliminação do parasito. Quanto mais presente a resposta de tipo 2, ao contrário, maior será a sobrevivência do protozoário. Esta dinâmica pode explicar porque o isolamento de parasitos é mais difícil em lesões antigas, já com substituição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

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

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

com LT. Entretanto, em estágios iniciais da LC, é possível encontrar-se negativo, tornando-se positivo com a evolução da doença. É importante frisar o risco do estabelecimento de diagnóstico baseado apenas na IDRM positiva. Uma reação positiva não pode ser considerada como elemento suficiente para o diagnóstico em indivíduos moradores de área endêmica, já que pode não significar leishmaniose em atividade ou representar hipersensibilidade ao conservante, em especial, o thimerosal (merthiolate).

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



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

Ac: Anticorpos

IFN-γ: Interferon gama

IL-10: Interleucina 10

- ausência

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

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

Diagnóstico Clínico

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

4.1 Classificação

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

4.1.1 Infecção inaparente

O reconhecimento da infecção sem manifestação clínica baseia-se em resultados positivos de IDRM em indivíduos sem sinais de lesão atual ou pregressa de LT e geralmente são encontrados em inquéritos e investigações realizados em residentes de áreas com transmissão de LT.

O uso de testes sorológicos é controverso e não está indicado, pois eles não foram validados para a detecção de infecções assintomáticas e a sua interpretação nesse contexto pode ser problemática pela presença de reações cruzadas, principalmente quando os títulos dos testes baseados em imunofluorescência ou índices de reatividade dos testes imunoenzimáticos apresentam-se próximos ao ponto de corte. Cabe salientar que nenhum teste sorológico atualmente disponível foi registrado para a detecção da infecção assintomática. A infecção assintomática não constitui indicação para o tratamento específico.

4.1.2 Leishmaniose cutânea

O período de incubação varia usualmente entre duas semanas e dois meses. A lesão ulcerada é precedida por uma mácula, que perdura de um a dois dias depois da picada infectante. A mácula evolui formando uma pápula que aumenta progressivamente produzindo, geralmente, uma úlcera. A linfadenomegalia satélite pode ocorrer antes, durante ou após o aparecimento da lesão.

A úlcera típica de leishmaniose cutânea (LC) é geralmente indolor e costuma localizar-se em áreas expostas da pele; tem formato arredondado ou ovalado; mede de alguns milímetros até alguns centímetros; tem base eritematosa, infiltrada e de consistência firme; apresenta bordas bem delimitadas e elevadas com fundo avermelhado e granulações grosseiras. A infecção bacteriana, quando associada, pode causar dor local e produzir

exsudato seropurulento que, ao dessecar-se em crostas, recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera. Adicionalmente, a infecção secundária e o uso de produtos tópicos podem causar eczema na pele ao redor da úlcera, modificando seu aspecto (lesão ectimoide).

Outros tipos de lesões cutâneas menos frequentes podem ser encontrados. As lesões iniciais costumam ser nodulares, localizadas profundamente na hipoderme, ou pequenas pápulas, semelhantes à picada de inseto, que evoluem aumentando em tamanho e profundidade (lesões pápulo-tuberosas) e ulcerando no vértice. As lesões vegetantes caracterizam-se pelo aspecto papilomatoso, úmido e de consistência mole. As lesões verrucosas caracterizam-se por superfície seca, áspera, com presença de pequenas crostas e de descamação. Estes dois tipos de lesões podem ser primários ou evoluir a partir de úlceras. Ao redor da lesão principal, poderão surgir induração subcutânea e pápulas satélites que podem coalescer e formar placas. Novas lesões de LC podem surgir em áreas traumatizadas. A linfangite nodular, com ou sem linfadenopatia regional (Figura 22), quando presente, costuma estar recoberta por pele íntegra ou eritematosa (forma esporotricóide). Eventualmente, pode haver formação de úlceras no trajeto, porém não é comum observar a formação de gomas, com supuração e fistulização das lesões.

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

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

Pode-se classificar a leishmaniose cutânea de acordo com as seguintes apresentações clínicas:

- a) **Forma cutânea localizada:** representa o acometimento primário da pele. A lesão é geralmente do tipo úlcera, com tendência à cura espontânea e apresenta boa resposta ao tratamento, podendo ser única ou múltipla (até 20 lesões em um mesmo segmento corporal). Na Região Norte (calha norte do Rio Amazonas), as lesões múltiplas são frequentemente causadas por *L. (V.) guyanensis* e parecem relacionar-se às múltiplas picadas de *L. umbratilis*. A forma localizada pode acompanhar-se de linfadenopatia regional e de linfangite nodular e costuma apresentar IDRM positiva (figuras 23 a 32).



Figura 22 – Linfadenomegalia satélite
Fonte: <<http://pt.slideshare.net/dapab/esplenomegalia-linfadenomegalia>>.



Figura 23 – LT – Lesão cutânea localizada em estágio inicial, com característica de placa infiltrativa (observar a ausência de ulceração nesta fase)



Figura 24 – LT – Lesão cutânea localizada, ulcerada franca com bordas elevadas, infiltradas com hiperemia ao seu redor – Estágio inicial da ulceração



Figura 25 – LT – Lesão ulcerada franca, única, pequena, com bordas elevadas, infiltradas com hiperemia ao seu redor e fundo granuloso



Figura 26 – LT – Lesão ulcerada franca, única, arredondada, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso



Figura 27 – LT – Lesão em placa infiltrativa com borda crostosa e áreas satélites de aspecto de nódulo infiltrativo



Figura 28 – LT – Lesão em placa infiltrativa, com descamação central e hiperpigmentação ao redor, lembrando lúpus discoide



Figura 29 – LT – Lesões cutâneas múltiplas, ulceradas, pequenas, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso



Figura 30 – LT – Lesões cutâneas múltiplas, ulceradas, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso com crosta a nível central



Figura 31 – LT – Lesão com aspecto esporotricóide, localizada nas pernas



Figura 32 – LT – Lesão cutânea com aspecto ectimóide, localizada no punho. Notar hiperemia e infiltração nas bordas

- b) Forma cutânea disseminada:** a forma disseminada da LT é uma expressão incomum que pode ser observada em até 2% dos casos. As duas espécies reconhecidas como causadoras desta síndrome são *Leishmania (V.) braziliensis* e a *Leishmania (L.) amazonensis*, embora a maioria dos casos relatados na literatura seja infecção por *L. (V.) braziliensis*.

Essa forma de apresentação é caracterizada pelo aparecimento de múltiplas lesões papulares e de aparência acneiforme que acometem vários segmentos corporais, envolvendo com frequência a face e o tronco. O número de lesões pode alcançar as centenas. A história natural da doença nestes pacientes inicia com uma ou várias lesões localizadas com as características clássicas de úlceras de fundo granuloso e bordas elevadas. A adenomegalia satélite, observada em mais da metade dos casos da forma localizada da doença, raramente é detectada nos pacientes com a forma disseminada e, quando se apresenta, é de forma discreta. O fenômeno de disseminação ocorre posteriormente ao desenvolvimento das lesões primárias, provavelmente por disseminação do parasito por

via hemática ou via linfática, mais ou menos aguda, que se estabelece em poucos dias, às vezes em 24 horas, causando lesões distantes do local da picada. A disseminação pode ocorrer após tratamento já iniciado para a forma cutânea localizada.

Outros aspectos a serem destacados nesta forma clínica são o acometimento mucoso concomitante, que tem sido observado em até 30% dos pacientes, e as manifestações sistêmicas, como febre, mal-estar geral, dores musculares, emagrecimento, anorexia, entre outros, que podem ocorrer em alguns casos, sugerindo que há parasitemia (figuras 33 a 36).

O encontro do parasito na forma disseminada é baixo quando comparado com a forma difusa, forma da qual também se diferencia pela presença de IDRM positiva e ulcerações. Os pacientes apresentam títulos elevados de anticorpos séricos antileishmania, resposta variável na IDRM e na resposta linfoproliferativa *in vitro*, que podem ser positivas ou negativas, quando investigadas, geralmente em serviços de pesquisa. Outro aspecto relevante no exame histopatológico é a presença de acometimento folicular que se correlaciona com a expressão clínica acneiforme.

Em relação à resposta ao tratamento específico, pode-se afirmar que apresenta resultados variáveis com o uso de antimoniato de meglumina. A maioria dos pacientes necessita de tratamentos adicionais para alcançar a cura clínica, mas podem existir diferenças regionais.

Figura 33 A – LT – Forma cutânea disseminada: Lesões primárias ulceradas, com bordas elevadas e fundo granuloso



Figura 33 B – LT – Forma cutânea disseminada – Mesmo paciente das figuras 37 e 38, apresentando múltiplas lesões papulares, algumas com ulceração superficial



Figura 34 A – LT – Forma cutânea disseminada – Mesmo paciente das figuras 33 A e B, com acometimento facial, apresentando múltiplas lesões ulceradas com envolvimento de pálpebra

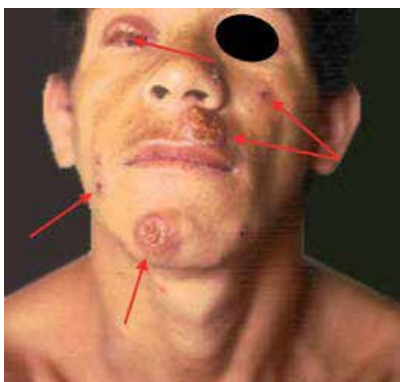


Figura 34 B – LT – Forma cutânea disseminada – Paciente com acometimento mucoso, envolvendo nariz e mucosa oral. Observar lesão na língua, que raramente é acometida na forma clínica da leishmaniose mucosa



Figura 35 A – LT – Forma cutânea disseminada – Lesões cutâneas com aspecto verrucoide, bordas infiltradas, com pequenas lesões nódulo-crostosas satélites e em outras áreas da face



Figura 35 B – LT – Forma cutânea disseminada – Lesão na face posterior do tronco, de aspecto nódulo verrucoide, com infiltração local e descamação



Figura 36 A – LT – Forma cutânea disseminada – Lesão em placa infiltrada extensa com crostas no local, algumas áreas com aspectos impetigoide e nódulo infiltrativo



Figura 36 B – LT – Forma cutânea disseminada – Polimorfismo lesional (lesões nódulo infiltrativa, impetigoide e ulceradas pequenas) distribuídas na face posterior do tronco



c) **Forma recidiva cútis:** caracteriza-se por ativação da lesão nas bordas, após cicatrização da lesão, mantendo-se o fundo com aspecto cicatricial. A resposta terapêutica costuma ser inferior à da lesão primária (figuras 37 a 39).

Figura 37 – LT – Forma recidiva cútis – Lesão apresentando cicatrização central com bordas infiltradas em algumas áreas e lesões satélites ao redor



Figura 38 – LT – Forma recidiva cútis – Lesão com cicatriz central, bordas infiltradas, lesões satélites com algumas crostas localizadas



Figuras 39 A e B – LT – Forma recidiva cútis – Lesões com cicatrizes centrais, bordas infiltradas, lesões satélites com algumas crostas localizadas



- d) Forma cutânea difusa:** no Brasil, a doença é causada pela *L. (L.) amazonensis*. Constitui uma forma clínica rara e grave, que ocorre em pacientes com anergia e deficiência específica na resposta imune celular a antígenos de *Leishmania*. Inicia de maneira insidiosa, com lesão única e má resposta ao tratamento; evolui de forma lenta com formação de placas e múltiplas nodulações não ulceradas recobrimdo grandes extensões cutâneas. A resposta à terapêutica é pobre ou ausente e a IDRM apresenta-se negativa (figuras 40 a 44).

Figura 40 – LT – Forma cutânea difusa – Lesão infiltrada com áreas descamativas na orelha (Tempo de doença: 12 anos)



Figura 41 – LT – Forma cutânea difusa – Polimorfismo lesional (lesões em placa infiltrada, com exulceração, tubérculos em face, orelha e membro superior. Tempo de doença: três anos)



Figura 42 – LT – Forma cutânea difusa
Polimorfismo lesional (lesões em placa infiltrada, exulceração, tubérculos, nódulos deformidades nas extremidades. Tempo de doença: 11 anos)



Figura 43 – LT – Forma cutânea difusa
– Lesões infiltradas com exulcerações em bordas (orelhas, nariz e lábio superior. Tempo de doença: 12 anos)



Figura 44 – LT – Forma cutânea difusa Lesão vegetante extensa no nariz e nódulo infiltrativo na face. (Tempo de doença: oito anos)

4.1.2.1 Diagnóstico diferencial da leishmaniose cutânea

O diagnóstico diferencial com outras doenças sempre deve ser considerado, de acordo com a forma clínica e as características da lesão. Seguem os principais diagnósticos diferenciais de acordo com a forma clínica (figuras 45 a 54).

- Forma cutânea localizada: tuberculose (Figura 49), micobacterioses atípicas (Figura 45), paracoccidioidomicose cutânea, úlceras de estase venosa, úlceras decorrentes da anemia falciforme, picadas de insetos, granuloma por corpo estranho, ceratoacantoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, histiocitoma, linfoma cutâneo, esporotricose, cromoblastomicose (Figura 54), piodermites, trauma local.

- Forma cutânea disseminada: histoplasmose, criptococose cutânea, micobacteriose disseminada.
- Forma cutânea difusa: hanseníase virchowiana (Figura 51).

Figura 45 – Granuloma de piscina causado por micobactérias atípicas



Figura 46 – Carbunculose – Lesão tuberosa



Figura 47 – Lesões ectmatoides causadas por bactérias (estafilococos, estreptococos)



Figura 48 – Úlcera traumática. Notar os bordos rentes à pele normal



Figura 49 – Tuberculose cutânea –
Presença de lesões ulceradas com
crostas e secreção purulenta



Figura 50 – Cromomicose – Lesão
verruco-vegetante em membro inferior



Figura 51 – Hanseníase virchowiana.
Lesões pápulo-túbero-nodulares
infiltrativas em toda a face e orelhas,
associadas à madarose



Figura 52 – Edema com características
inflamatórias no pavilhão auricular
(Pseudomonas aeruginosas)



Figura 53 – Cromomicose – Lesões verruco-vegetantes no membro inferior (perna e pé).
Notar edema gigante no membro inferior



Figura 54 – Cromoblastomicose – Lesões em aspecto verruco-vegetante disseminadas no membro inferior – com infiltração e edema local



4.1.3 Leishmaniose mucosa

Clinicamente, a LM expressa-se por lesões destrutivas localizadas nas mucosas das vias aéreas superiores. A forma clássica de LM é secundária à lesão cutânea. Dos casos notificados de LT no Brasil, 3% a 6% são casos de LM; no entanto, em alguns municípios endêmicos, essa proporção pode ser superior a 25%.

Com frequência, pacientes com LM referem história de LC de evolução crônica e curada sem tratamento ou com tratamento inadequado. Pacientes com lesões cutâneas múltiplas, lesões extensas e com mais de um ano de evolução, localizadas acima da cintura, são o grupo com maior risco de desenvolver metástases para a mucosa. Acomete com mais frequência o sexo masculino e faixas etárias usualmente mais altas do que a LC, o que provavelmente se deve ao seu caráter de complicação secundária. É comum que pacientes com LM apresentem cicatriz indicativa de LC anterior. Outros apresentam concomitantemente lesões cutânea e mucosa. Alguns indivíduos com LM não apresentam cicatriz sugestiva de LC. Supõe-se, nestes casos, que a lesão inicial tenha sido fugaz.

Em alguns, a lesão mucosa ocorre por extensão de lesão cutânea adjacente (contígua) e há também aqueles em que a lesão se inicia na semimucosa exposta, como o lábio. O início dos sintomas é insidioso com pouca sintomatologia. Geralmente, a lesão é indolor e inicia-se no septo nasal anterior, cartilaginoso, próxima ao introito nasal, sendo, portanto, de fácil visualização. A mucosa nasal é a mais acometida, mas podem haver lesões em orofaringe, palato, lábios, língua, laringe e, excepcionalmente, traqueia e árvore respiratória superior.

Mais raramente, pode haver comprometimento de conjuntivas oculares e mucosas de órgãos genitais e ânus. As lesões de pele, próximas aos orifícios naturais, também podem,

por contiguidade, invadir as mucosas. Pode haver, também, lesão de mucosa sem lesão primária detectável na pele (15% dos casos).

A forma mucosa tem como queixas obstrução nasal, eliminação de crostas, epistaxe, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispneia e tosse. Raramente há queixa de prurido nasal e dor. Entretanto, na ocorrência de infecção secundária e sinusite, pode haver dor local e cefaleia. Sugere-se sempre examinar as mucosas dos pacientes com leishmaniose cutânea, porque as lesões mucosas iniciais podem ser assintomáticas.

Ao exame da mucosa, podem ser observados eritema, infiltração, crostas, pontos sangrantes, erosão e ulceração com fundo granuloso. Caso haja infecção secundária, as lesões podem apresentar-se recobertas por exsudato mucopurulento e crostas. Na mucosa do nariz, pode haver perfuração ou até destruição do septo cartilaginoso. Na boca, pode haver perfuração do palato mole. Nas lesões crônicas e avançadas, pode haver mutilações com perda parcial ou total do nariz, lábios, pálpebras, causando deformidades e consequente estigma social.

As evidências sugerem que, entre os pacientes com LC que evoluem para LM, 90% ocorrem dentro de dez anos. Destes, 50% ocorrem nos primeiros dois anos após a cicatrização das lesões cutâneas. A principal espécie causadora de LM em nosso país é a *L. (V.) braziliensis*, porém *L. (V.) guyanensis* pode também causar lesão mucosa.

Esta forma da doença se caracteriza por apresentar IDRM fortemente positiva, mas com difícil confirmação parasitológica devido à escassez parasitária, e por apresentar difícil resposta terapêutica. O tratamento exige doses maiores de drogas e recidivam com mais frequência (7,5%) que a forma cutânea (4,3%). É também mais susceptível às complicações, principalmente as infecciosas, podendo evoluir para o óbito em 1% dos casos.

Pode-se classificar a leishmaniose mucosa de acordo com as seguintes apresentações clínicas:

- a) **Forma mucosa tardia:** é a forma mais comum. Pode surgir até vários anos após a cicatrização da forma cutânea. Classicamente está associada às lesões cutâneas múltiplas ou de longa duração, às curas espontâneas ou aos tratamentos insuficientes da LC (figuras 55 a 58). Esta forma clínica é causada principalmente pela *L. braziliensis*, porém na região da calha norte do Rio Amazonas, *L. guyanensis* também pode causar esta forma clínica.



Figura 55 – LT – Forma mucosa tardia –
Edema nasal com infiltração em asa e
base do nariz



Figura 56 – LT – Forma mucosa tardia –
Edema nasal com ulceração na parte anterior
do septo, apresentando bordas infiltradas e
hiperemia local

Figura 57 – LT – Forma mucosa tardia –
Lesão ulcerada do palato mole, com bordas
infiltradas recoberta por exsudato



Figura 58 – LT – Forma mucosa tardia –
Edema nasal com áreas de ulceração – crostas
no local e edema no lábio superior



- b) Forma mucosa sem lesão cutânea prévia:** quando a LM apresenta-se clinicamente isolada, não sendo possível detectar nenhuma outra evidência de LC prévia. Tais formas estariam provavelmente associadas às infecções subclínicas ou lesões cutâneas pequenas, não ulceradas, de evolução rápida e que teriam passado despercebidas sem deixar cicatrizes perceptíveis (Figura 59 e 60). Esta forma clínica é causada principalmente pela *L. braziliensis*.

Figura 59 – LT – Forma mucosa indeterminada – Lesões ulceradas em palato mole e lábio superior com áreas de infiltração local (hiperemia nas bordas)



Figura 60 – LT – Forma mucosa indeterminada – Edema nasal com desabamento do mesmo. Destruição do septo nasal



- c) Forma mucosa concomitante:** quando a lesão mucosa ocorre à distância, porém ao mesmo tempo em que a lesão cutânea ativa (não contígua aos orifícios naturais). Frequentemente, esta forma clínica é causada pela *L. braziliensis*. Por ser uma apresentação incomum, nesta forma clínica deve-se investigar imunodeficiência (infecção pelo HIV), figuras 61 e 62.

Figura 61 – LT – Forma mucosa – Lesões ulceradas em palato, infiltração do lábio e lesão ulcerada em asa do nariz



Figura 62 – LT – Forma mucosa – Lesão de mucosa nasal com ulceração das asas do nariz e diversas lesões nódulo infiltrativas, algumas com crostas na face



- d) Forma mucosa contígua:** ocorre por propagação direta de lesão cutânea localizada próxima a orifícios naturais, para a mucosa das vias aerodigestivas. A lesão cutânea poderá encontrar-se em atividade ou cicatrizada na ocasião do diagnóstico. Esta forma clínica pode ser causada pelas diferentes espécies de *Leishmania* que causam lesão cutânea no Brasil (figuras 63 e 64).



Figura 63 – LT – Forma mucosa contígua – Lesão em placa infiltrativa na face acometendo o nariz



Figura 64 – LT – Forma mucosa contígua – Apresenta lesões úlcero-crostosa, com áreas de infiltração e edema inflamatório gigante no nariz e lábio

- e) Forma mucosa primária:** ocorre eventualmente pela picada do vetor na mucosa ou semimucosa de lábios genitais. Pode ser causada pelas diferentes espécies de *Leishmania* que causam lesão cutânea no Brasil (figuras 65 e 66).



Figura 65 – LT – Forma mucosa primária – Lesão úlcero-crostosa no lábio inferior, com infiltração local



Figura 66 – LT – Forma mucosa primária – Lesões ulceradas francas, com bordas elevadas, infiltradas fundo granuloso, localizadas no pênis

Apesar da diversidade de formas clínicas de LM, não existem estudos prognósticos que embasem recomendações terapêuticas específicas para cada uma delas.

4.1.3.1 Diagnóstico diferencial da leishmaniose mucosa

O diagnóstico diferencial é feito com paracoccidioidomicose, carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular, linfomas, rinofima, rinosporidiose, entomoforomicose, hanseníase Virchoviana, sífilis terciária, perfuração septal traumática ou por uso de drogas, rinite alérgica, sinusite, sarcoidose, granulomatose de Wegener, entre outras (figuras 67 a 74).

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

Os carcinomas epidermoide e basocelular geralmente apresentam-se como lesões ulceradas, de evolução lenta, em áreas expostas, com base infiltrada e endurecida; necessita de confirmação pelo exame histopatológico. Quanto aos linfomas, o exame histopatológico e a imuno-histoquímica ajudarão a concluir o diagnóstico.

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

As lesões da entomoforomicose apresentam consistência endurecida ou lenhosa à palpação, são mais invasivas, acometendo locais posteriores ao septo nasal anterior, e os exames histopatológico e micológico demonstram a presença de hifas e isolamento do fungo em meio de cultura.

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

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

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

Figura 67 – Paracoccidioidomicose – Placa infiltrada úlcero-crostosa abrangendo região geniana, lábio superior, inferior e mento



Figura 68 – Paracoccidioidomicose – Lesão ulcerada com infiltração em nariz e lábios



Figura 69 – Paracoccidioidomicose – Lesão de palato com ulceração e granulações



Figura 70 – Entomoftromicose rinofacial – Lesão tumoral com infiltração acometendo nariz lado direito, seios da face e lábios superior. Nota-se aumento do volume prejudicando a respiração do paciente





Figura 71 – Entomoftoromicose – Lesão infiltrada com edema de características inflamatórias nos seios da face, nariz e lábios

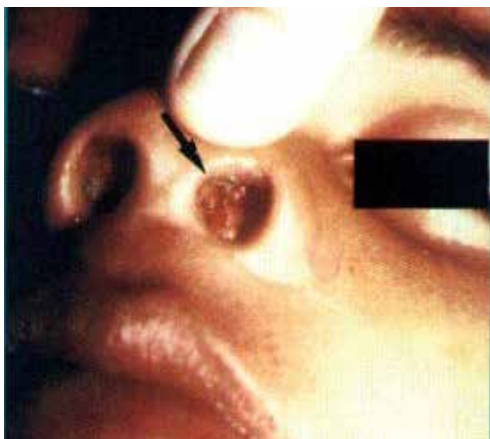


Figura 72 – Rinosporidiose – Lesão infiltrada no septo nasal (lado esquerdo)



Figura 73 – Sarcoidose – Lesões de pele com infiltração e comprometimento do nariz e dos lábios



Figura 74 – Rinofima – Lesão infiltrativa e hiperemia com edema no nariz

4.2 Coinfecção *Leishmania*-HIV

Nos pacientes com coinfecção *Leishmania*-HIV, o espectro de lesão tegumentar é variado. As lesões cutâneas variam de pápulas a úlceras, sendo únicas ou múltiplas, lesões atípicas caracterizadas por máculas ou pápulas disseminadas podem ser encontradas, mas as úlceras são mais comuns. Em pacientes coinfectados com imunossupressão grave, as lesões podem ser encontradas não só em áreas expostas, mas também em outras áreas não expostas, tal como a região genital. Pode haver também manifestação de leishmaniose tegumentar como síndrome inflamatória de reconstituição imune em paciente com HIV/aids, em uso de antirretrovirais; neste caso, as manifestações clínicas são caracterizadas por aparecimento de lesões novas ou então piora de lesões preexistentes ao início do tratamento antirretroviral (TARV).

O diagnóstico da coinfecção *Leishmania*-HIV pode ter implicações na abordagem da leishmaniose quanto à indicação terapêutica, ao monitoramento de efeitos adversos, à resposta terapêutica e à ocorrência de recidivas. Portanto, deve-se oferecer a sorologia para HIV a todos os pacientes com LT, independentemente da idade, conforme as recomendações do Ministério da Saúde (MS). Ressalta-se a importância de se obter o resultado da sorologia para HIV o mais rapidamente possível. As crianças cujas mães apresentaram testes negativos para HIV durante a gravidez poderão ser consideradas como potenciais exceções, desde que se exclua o risco de aquisição de HIV após o nascimento. Em crianças maiores de 18 meses, deverá ser seguido o algoritmo de diagnóstico específico para essa faixa etária.

Quadro 2 – Condições que sugerem comportamento oportunista da leishmaniose tegumentar e podem sugerir coinfeção com HIV

• Qualquer forma cutânea, sem exposição recente (durante o último ano) a uma área de transmissão de leishmaniose.
• Forma disseminada com ou sem acometimento mucoso concomitante.
• Forma mucosa com acometimento fora da cavidade nasal.
• Forma cutânea ou mucosa com achado de parasitos em vísceras.
• Qualquer forma clínica associada à reação de Montenegro negativa.
• Achado de amastigotas no exame direto de material obtido de lesões mucosas.
• Isolamento em material de pele ou mucosas de espécie de leishmanias viscerotrópicas: <i>Leishmania (Leishmania) chagasi</i> (syn <i>Leishmania infantum</i>) ou não descritas como causadoras de lesões tegumentares.
• Falha terapêutica, como definida neste Manual.
• Recidiva ou reinfeção, como definidas neste Manual, em especial quando ocorrer um ano ou mais após a cura clínica.
• Lesões cutâneas que aparecem após o diagnóstico de lesão mucosa em atividade.

Fonte: SVS/MS.

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

• Qualquer tipo de lesão cutânea ou mucosa com mais de duas semanas de evolução em pacientes expostos à área de transmissão de LT em qualquer época da vida. ¹

Fonte: SVS/MS.¹

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

Diagnóstico Laboratorial

Na ocorrência de lesões sugestivas de leishmaniose, o diagnóstico presuntivo pode ser baseado em critérios clínicos e epidemiológicos. Entretanto, o diagnóstico clínico-epidemiológico deve ser complementado por pesquisa direta ou IDRM e, eventualmente, pela prova terapêutica. Tendo em vista o número de doenças que faz diagnóstico diferencial com a LT, nos casos em que o diagnóstico não for conclusivo pelos métodos anteriores, o paciente deverá ser investigado por outros métodos de diagnósticos.

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

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

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

O diagnóstico laboratorial da leishmaniose tegumentar deve seguir os fluxogramas 1 e 2 e constitui-se fundamentalmente de quatro grupos de exames:

5.1 Exames imunológicos

Teste intradérmico (Intradermoreação de Montenegro ou da *Leishmania*)

Fundamenta-se na resposta de hipersensibilidade celular retardada, podendo ser negativa nas primeiras quatro a seis semanas após o surgimento da lesão cutânea. Após esse período, a IDRM costuma ser positiva em mais de 90% dos pacientes. Uma IDRM negativa em pacientes com lesões com mais de seis semanas de evolução indica a necessidade de outras provas diagnósticas para LT e diagnóstico diferencial.

Pacientes com LM costumam apresentar IDRM exacerbada, com vários centímetros de induração e presença de vesiculação no centro da reação, podendo ocorrer ulceração e necrose local. Na leishmaniose cutânea difusa, a IDRM costuma ser negativa. A repetição da IDRM com poucas semanas de intervalo, com finalidade de diagnóstico ou inquéritos epidemiológicos, pode induzir um “efeito reforço”. Nessas situações, os resultados devem ser interpretados com cuidado.

Após a cura clínica (espontânea ou por tratamento), a IDRM pode permanecer positiva durante vários anos, sendo de limitado valor para o diagnóstico de eventual reativação da LT nesses pacientes. Alternativamente, a IDRM pode negatizar, principalmente, nos indivíduos fraco-reatores e nos oportunamente tratados.

Em áreas endêmicas, a IDRM positiva pode ser interpretada como leishmaniose anterior ou mesmo aplicação anterior de antígeno de IDRM, exposição ao parasito sem doença (infecção), alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras). Nas populações de área endêmica, na ausência de lesão ativa ou cicatriz, a positividade varia entre 20% e 30%.

5.2 Exames parasitológicos

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

a) Demonstração direta do parasito

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

Para a pesquisa direta, são utilizados os seguintes procedimentos: escarificação do bordo da lesão, biópsia com impressão do fragmento cutâneo em lâmina por aposição e punção aspirativa cujas metodologias estão descritas no Anexo I. A sensibilidade desta técnica poderá ser aumentada pela repetição do exame e a leitura de várias lâminas.

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

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

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

c) Isolamento *in vivo* (inoculações animais)

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

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

d) Reação em cadeia da polimerase (PCR)

A PCR é um método utilizado no diagnóstico das leishmanioses que se baseia na amplificação do DNA do parasito em diferentes tipos de amostras, tais como pele e mucosa. É um método considerado de alta sensibilidade e especificidade e utiliza diversos alvos moleculares, sendo alguns gênero-específicos e outros espécie-específicos. Uma das principais vantagens do uso da PCR é a possibilidade de detecção de DNA do parasito mesmo quando há baixa carga parasitária. As desvantagens das técnicas moleculares são relacionadas ao seu custo elevado, à necessidade de infraestrutura laboratorial especializada e ao risco de contaminação durante a realização dos exames. As técnicas estão disponíveis atualmente em laboratórios de instituições de pesquisa e, se houver indicação para a sua realização, o laboratório de referência mais próximo deve ser consultado.

5.3 Exames histopatológicos

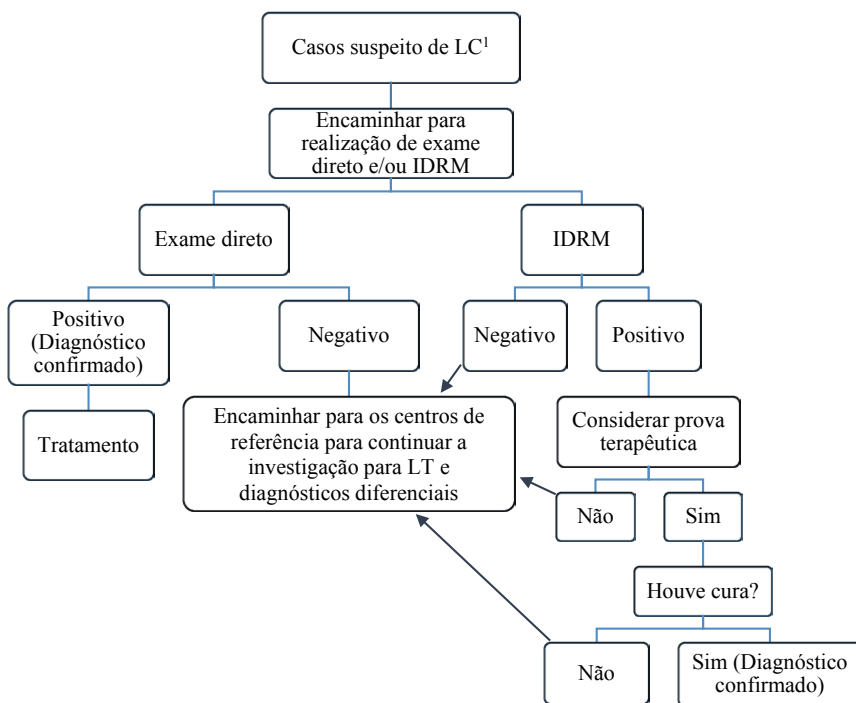
O quadro histopatológico típico da LT é uma dermatite granulomatosa difusa ulcerada. Os granulomas vistos na maioria dos casos são classificados como “tuberculoídes”, com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário associado e, ocasionalmente, necrose. Entretanto, granulomas malformados, constituídos de agregados mal delimitados de macrófagos ativados, chamados de “clareiras de Montenegro”, também são considerados característicos. Quando há representação da borda da úlcera, nota-se hiperplasia de epitélio escamoso da epiderme ou de anexos cutâneos. Do mesmo modo que o quadro clínico, os achados do exame microscópico podem apresentar alguma variabilidade, supostamente relacionada a fatores como o tempo de evolução e o aspecto macroscópico (clínico) da lesão, a amostra tecidual e o *status* imunológico do paciente, entre outros. Assim, podem-se observar, por vezes, reações menos características, como granulomas de outros tipos (como “supurativos”, “sarcoides” e “em paliçada”) e dermatites inespecíficas. Entretanto, o diagnóstico de certeza da LT depende da visualização de formas amastigotas (arredondadas ou ovaladas, com núcleo e cinetoplasto) de *Leishmania* sp. intra ou extracelulares, e nem sempre é obtido.

Outras doenças não infecciosas que podem se assemelhar clinicamente à LT, como neoplasias, doenças inflamatórias e doenças vasculares, apresentam achados

histopatológicos distintos. Nesses casos, o aspecto histopatológico pode ser suficiente para descartar LT e para estabelecer o diagnóstico definitivo. No caso de outras doenças infecciosas, cujo aspecto histopatológico também seja de dermatite granulomatosa difusa, como micoses, tuberculose e outras micobacterioses, a visualização do agente etiológico no próprio exame histopatológico (com o emprego de técnicas histoquímicas especiais de demonstração de microrganismos), por imuno-histoquímica, por cultura ou outro método microbiológico, permite alcançar o diagnóstico de certeza. Embora as leveduras sejam desprovidas de cinetoplasto, pode haver o confundimento entre as formas amastigotas de *Leishmania* e formas em levedura de *Sporothrix* sp. e de *Histoplasma capsulatum*.

O diagnóstico da LT deve ser orientado pelos fluxogramas descritos a seguir:

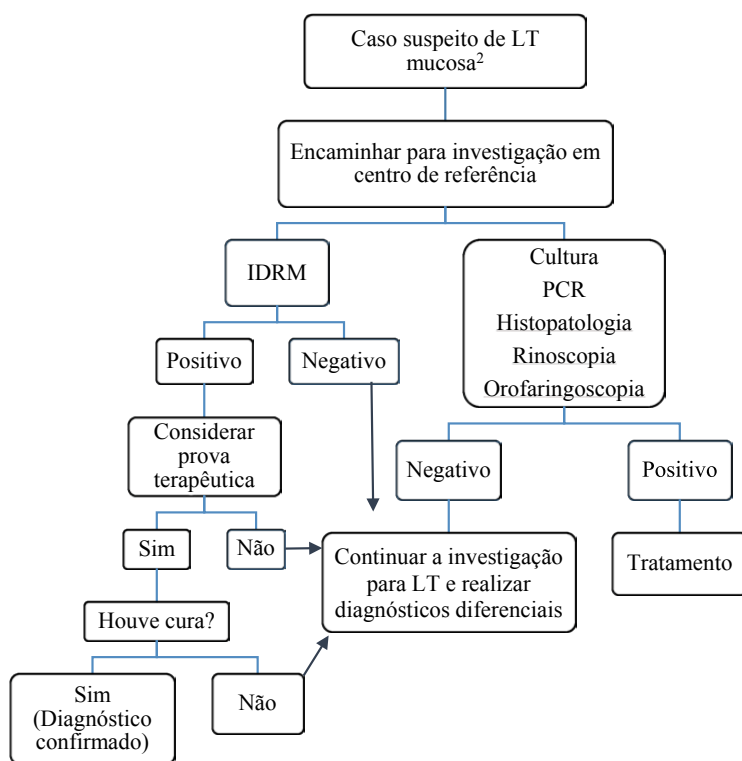
Fluxograma 1 – Diagnóstico da leishmaniose tegumentar cutânea



Fonte: SVS/MS

¹ **Caso suspeito de LT cutânea:** indivíduo com presença de lesões de pele ulceradas ou não com 3 semanas ou mais de evolução em paciente residente ou exposto à área de transmissão.

Fluxograma 2 – Diagnóstico da leishmaniose tegumentar mucosa



Fonte: SVS/MS

²**Caso suspeito de LT mucosa:** indivíduo com presença de lesão de mucosa de vias aéreas superiores, principalmente nasal, em paciente residente ou exposto à área de transmissão.

Tratamento

6.1 Medicamentos disponíveis

6.1.1 Antimonial pentavalente

Atualmente, existem duas formulações de antimoniais pentavalentes disponíveis no mercado internacional: o antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio, sendo este último não comercializado no Brasil. Com o objetivo de padronizar o esquema terapêutico, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a dose desse antimonial seja calculada em miligramas de antimônio pentavalente (Sb^{+5}) por quilograma de peso corporal por dia ($\text{mg Sb}^{+5}/\text{kg}/\text{dia}$).

O antimoniato de meglumina apresenta-se comercialmente em frascos de 5 ml, que contém 1,5 g do antimoniato bruto, correspondendo a 405 mg de Sb^{+5} . Portanto, uma ampola com 5 ml corresponde a 405 mg de Sb^{+5} e cada ml contém 81 mg de Sb^{+5} . O antimonial pentavalente pode ser utilizado para o tratamento de todas as formas clínicas da LT.

6.1.1.1 Modo de aplicação

No tratamento sistêmico, as injeções devem ser feitas por via IM ou EV, com repouso após a aplicação. A via IM pode apresentar o inconveniente da dor local. Sugere-se, então, alternância dos locais, preferindo-se a região glútea. Em casos de pacientes desnutridos, com pouca massa muscular e naqueles com trombocitopenia, deve-se fazer a medicação preferencialmente por via EV.

A via EV é melhor, pois permite a aplicação de grandes volumes sem o inconveniente da dor local. A aplicação deve ser lenta, por no mínimo cinco minutos, com agulha calibre 25x7 mm ou 25x8 mm. A bula do medicamento indica que não existe a necessidade de diluição, no entanto, a experiência em alguns centros de referência para tratamento das leishmanioses indica a possibilidade de diluição em 100 ml de soro glicosado 5% e administração lenta em 30 minutos. Vale ressaltar que não existe diferença entre as vias EV e IM no que diz respeito à eficácia e à segurança do medicamento.

No caso de uso intralesional de antimonial meglumina, devem-se seguir as orientações descritas neste manual (item 6.2.1.1).

6.1.1.2 Efeitos adversos

Podem ocorrer um ou mais dos seguintes efeitos adversos durante o tratamento sistêmico (Quadro 4): artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaleia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda (IRA). Os eventos adversos são geralmente leves ou moderados e raramente exigem

a suspensão do tratamento. Porém, particularmente na dose de 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia, o antimonial pode atingir seu limiar de toxicidade, levando a alterações cardíacas, hepáticas, pancreáticas ou renais que indiquem modificação ou interrupção do tratamento.

O efeito adverso mais grave do uso dos antimoniais pentavalentes é decorrente de sua ação sobre o aparelho cardiovascular. Este efeito é dose e tempo-dependente, traduzindo-se por distúrbio de repolarização (inversão e achatamento da onda T e aumento do intervalo QTc). Para monitorização desse efeito adverso, recomenda-se realizar eletrocardiograma semanal e uma cuidadosa ausculta cardíaca diária, com o objetivo de detectar arritmias. Caso isso ocorra, o paciente deve ser avaliado criteriosamente e, se necessário, o medicamento deverá ser suspenso e indicado um medicamento de segunda escolha.

Em algumas ocasiões, no início do tratamento, há uma exacerbação do quadro clínico com o aumento da infiltração, do eritema e, no caso de acometimento mucoso, das secreções nasal e faríngea. Presume-se que isso decorra de uma resposta aos antígenos liberados com a morte do parasito. Sugere-se que, em caso de lesão em laringe e adjacências, nos primeiros três dias de tratamento, o paciente deverá ser mantido em ambiente hospitalar, em regime de internação. Este quadro pode ocorrer com qualquer tratamento específico.

No tratamento intralesional pode ocorrer dor no local da lesão e os mesmos efeitos adversos do tratamento sistêmico, porém de grau leve a moderado e reversível após o término do tratamento.

6.1.1.3 Contraindicações

Considerando que o antimonial atravessa a barreira transplacentária e que existem evidências experimentais de teratogenicidade e embriotoxicidade em ratos, o tratamento não deve ser administrado em gestantes.

Não se recomenda o uso dos antimoniais pentavalentes como primeira escolha em pacientes com idade acima dos 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias, hipersensibilidade aos componentes da medicação, e deve-se evitar o uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QTc.

6.1.1.4 Recomendações

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

Em todos os pacientes, deverá ser feita avaliação clínica antes e durante o tratamento, com acompanhamento eletrocardiográfico, hemograma e exame bioquímico do sangue para avaliação das funções renal (ureia e creatinina), pancreática (amilase e lipase) e hepática (transaminases, bilirrubinas, glutamil gama GT e fosfatase alcalina). Tais exames

deverão ser monitorizados semanalmente, para orientar a redução da dose ou a suspensão do medicamento, bem como para indicar uma terapia alternativa.

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

- Arritmias cardíacas.
- Insuficiência renal aguda.
- Insuficiência hepática aguda.
- Icterícia e/ou elevação de transaminases maior que cinco vezes o limite superior da normalidade.
- Pancreatite aguda e/ou elevação de amilase e lipase maior que cinco vezes o limite superior da normalidade.
- Óbitos.

Reações não usuais também podem ser notificadas no *site*: < no *link* da farmacovigilância.

NA DÚVIDA, NOTIFIQUE!

6.1.1.5 Tratamento para crianças

O esquema terapêutico para a leishmaniose cutânea em crianças é semelhante ao utilizado para adultos.

Segue o Quadro 4, que resume os itens descritos anteriormente a respeito do uso do medicamento antimoniato de meglumina.

Quadro 4 – Quadro resumo do uso de antimoniato de meglumina – via de administração sistêmica e intralesional

Antimoniato de meglumina	
Apresentação	Ampolas de 5 ml contendo 1.500 mg do sal bruto de antimoniato de meglumina, o que equivale a uma concentração do sal bruto de 300 mg/ml. Uma ampola corresponde a 405 mg de Sb ⁺⁵ , ou seja, cada ml contém 81 mg de Sb ⁺⁵ .
Dose e via de aplicação	<u>Sistêmica</u> : 10 mg a 20 mg Sb ⁺⁵ /kg/dia. Administrar, preferencialmente, por via endovenosa (EV) lenta por, no mínimo, cinco minutos. Infundir no máximo três ampolas por dia. <u>Intralesional</u> : de uma a três aplicações, por via subcutânea (SC) de, aproximadamente, 5 ml por sessão, com intervalo de 15 em 15 dias.

continua

continuação

Antimoniato de meglumina	
Reconstituição/ Diluição	Não necessita de reconstituição. <u>Sistêmica</u> : A dose poderá ser diluída em solução glicosada a 5% (100 ml) para facilitar a infusão endovenosa. <u>Intralesional</u> : Não há necessidade de diluição.
Tempo de infusão	<u>Sistêmica</u> : Intramuscular: infusão lenta. Endovenosa: • Sem diluição: lenta, por aproximadamente cinco a seis minutos. • Diluída em 100 ml de soro glicosado a 5%: lenta, por aproximadamente 30 minutos. <u>Intralesional</u> : Não se aplica.
Efeitos adversos	<u>Sistêmica</u> : Efeitos adversos mais comuns são mialgias, artralgias, cefaleia, anorexia, náuseas e febre. Alterações laboratoriais: Aumento de ALT/AST, fosfatase alcalina, amilase, lipase, ureia e creatinina, diminuição da hemoglobina e de leucócitos. Eletrocardiograma (ECG) – aumento na amplitude da onda P, inversão da onda T (ou diminuição da sua altura), alargamento do segmento ST, ou prolongamento do intervalo QTc, que é o efeito adverso mais sério e associado à morte. Esses efeitos adversos são dose e tempo-dependentes e normalmente reversíveis com a suspensão do medicamento. <u>Intralesional</u> : Reação local. Podem ocorrer os mesmos efeitos adversos do tratamento sistêmico, porém de grau leve a moderado e reversível após o término do tratamento.
Contraindicações	Absoluta: Gravidez e hipersensibilidade aos componentes da droga. Relativa: Uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QTc, disfunção renal, disfunção cardíaca e disfunção hepática.
Precauções/ Recomendações	Recomenda-se repouso físico relativo e abstinência de bebidas alcoólicas durante o período de tratamento, devido às alterações hepáticas. Realizar semanalmente exame eletrocardiográfico, hemograma e exame bioquímico do sangue para avaliação das funções renal (ureia e creatinina), pancreática (amilase e lipase) e hepática (transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina). Realizar uma cuidadosa ausculta cardíaca diária, com o objetivo de detectar arritmias. Não se recomenda o uso do medicamento por via sistêmica em pacientes com idade acima de 50 anos, com doenças cardíacas, renais, hepáticas e com o uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QTc. Quando utilizado, esses pacientes devem realizar o exame eletrocardiográfico duas vezes por semana.

continua

conclusão

Antimoniato de meglumina	
Exemplo para cálculo da dose para uso sistêmico	Considerar: Paciente com leishmaniose tegumentar com 60 kg. Frasco com 5 ml, contendo 81 mg/Sb ⁺⁵ por ml.
	<u>Cálculo da dose 10 mg Sb⁺⁵/kg/dia:</u> 10 mg/kg de Sb ⁺⁵ /dia x 60 kg = 600 mg de Sb ⁺⁵ /dia 600 mg ÷ 81 mg/Sb ⁺⁵ = 7,4 ml ≈ 1,5 ampola/dia
	<u>Cálculo da dose 15 mg Sb⁺⁵/kg/dia:</u> 15 mg/kg de Sb ⁺⁵ /dia x 60 kg = 900 mg de Sb ⁺⁵ /dia 900 mg ÷ 81 mg/Sb ⁺⁵ = 11,1 ml ≈ 2 ampolas/dia
	<u>Cálculo da dose 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia:</u> 20 mg/kg de Sb ⁺⁵ /dia x 60 kg = 1.200 mg de Sb ⁺⁵ /dia 1.200 mg ÷ 81 mg/Sb ⁺⁵ = 14,8 ml ≈ 3 ampolas/dia

Fonte: SVS/MS.

Obs.: o cálculo da dose e a técnica para o tratamento intralesional estão descritos no item 6.2.1.1.

6.1.2 Anfotericina B

A anfotericina B é um antibiótico poliênico com excelente atividade *in vitro* na destruição de *Leishmania* intra e extracelular. Em *hamsters* e macacos infectados com *L. donovani*, a anfotericina B foi 400 vezes mais potente que o antimonial pentavalente. No Brasil, estão disponíveis o desoxicolato de anfotericina B e as formulações lipídicas de anfotericina B. O Ministério da Saúde dispensa para o tratamento da leishmaniose tegumentar o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal.

6.1.2.1 Desoxicolato de anfotericina B

É formulada em suspensão coloidal e comercializada em frascos-ampola com 50 mg.

6.1.2.1.1 Modo de aplicação

A infusão deverá ocorrer por intravenosa lenta, aplicando durante um período de aproximadamente quatro a seis horas, observando-se as precauções usuais para a terapêutica intravenosa.

6.1.2.1.2 Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentes são febre, cefaleia, tremores, cianose, hipotensão, hipomagnesemia, distúrbio de comportamento, calafrios, náuseas, vômitos, hipopotassemia e flebite no local da infusão, que podem ser atenuados ou evitados usando-

-se, respectivamente, antitérmicos, antieméticos, reposição de potássio e hidrocortisona 50 mg a 100 mg acrescentados ao soro. A presença dos sintomas descritos não contraindica o uso da droga, mas indica um correto manejo na administração do medicamento. Outros efeitos adversos importantes são anorexia, comprometimento da função renal, anemia, leucopenia e alterações cardíacas.

6.1.2.1.3 Contraindicações

Este medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência renal e em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade à anfotericina B ou a algum outro componente da formulação, a menos que, na opinião do médico, a condição que requer o tratamento envolva risco de vida e seja sensível somente à terapia com anfotericina B.

A anfotericina B atravessa a barreira placentária. Estudos de reprodução em animais não evidenciaram danos para o feto atribuídos à infusão intravenosa de anfotericina B. Observam-se bons resultados na utilização da anfotericina B em gestantes, não sendo observados efeitos indesejáveis sobre os fetos; entretanto, o número de casos relatados é pequeno. Baseado nos estudos de reprodução em animais e pelo fato de não terem sido conduzidos estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas, este medicamento deverá ser empregado durante a gravidez com cuidado e somente se os prováveis benefícios a serem obtidos com a medicação prevalecerem sobre os potenciais riscos envolvidos ao feto. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas e lactantes sem orientação médica.

6.1.2.1.4 Recomendações

Quando houver necessidade de uso sequencial do desoxicolato de anfotericina B após antimoníato de meglumina, recomenda-se que o desoxicolato de anfotericina B seja iniciado somente após 14 dias do término do tratamento com o antimoníato, para evitar toxicidade cardíaca grave.

Durante a terapia com anfotericina B, recomenda-se a monitorização da função renal, do fígado, eletrólitos séricos e dos componentes sanguíneos. Os pacientes devem ser monitorizados quanto à concentração de nitrogênio ureico no sangue (*Blood Urea Nitrogen* – BUN) e à concentração sérica de creatinina; caso o BUN e a creatinina aumentem a concentrações clinicamente significativas, poderá ser necessário suspender a medicação até que a função renal melhore.

Segue o Quadro 5, que resume os itens descritos anteriormente a respeito do medicamento desoxicolato de anfotericina B.

Quadro 5 – Quadro-resumo desoxicolato de anfotericina B

Desoxicolato de anfotericina B	
Apresentação	Frasco com 50 mg de desoxicolato sódico liofilizado de anfotericina B.
Dose e via de aplicação	0,5 a 1,0 mg/kg/dia, com dose total de 25 a 40 mg/kg. Dose máxima diária de 50 mg. Administrar por via endovenosa.
Reconstituição/ Diluição	Antes da reconstituição, o pó liofilizado da anfotericina B deve ser mantido sob refrigeração (temperatura 2°C a 8°C) e protegido contra a exposição à luz. Reconstituir o pó em 10 ml de água destilada para injeção. Agitar o frasco imediatamente até que a solução se torne límpida. Esta solução inicial tem 5 mg de desoxicolato de anfotericina B por ml (1 mg/0,2 ml) e pode ser conservada a temperatura de 2°C a 8°C e protegida da exposição luminosa por no máximo uma semana, com perda mínima de potência e limpidez. Para preparar a solução para infusão, diluir cada 1 ml da solução anterior em 50 ml de soro glicosado a 5%. Exemplo: Paciente com peso de 60 kg. Dose: 0,7 mg/kg/dia. Cálculo para dose diária: 0,7 mg/kg/dia x 60 kg = 42 mg/dia. Se cada 1 ml = 5 mg, então 0,2 ml = 1 mg. Logo, 42 mg/dia x 0,2 ml/mg = 8,4 ml/dia da solução inicial (reconstituída). <u>Diluição:</u> Para cada 1 ml da solução inicial (reconstituída), deve-se adicionar 50 ml de soro glicosado a 5%; logo, 8,4 ml/dia x 50 ml/mg = 420 ml/dia da solução glicosada a 5% devem ser adicionadas a 8,4 ml da solução inicial (reconstituída).
Tempo de infusão	De quatro a seis horas.
Efeitos adversos	Febre, cefaleia, náuseas, vômitos, anorexia, tremores, calafrios, flebite, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia, comprometimento da função renal, anemia e distúrbios do comportamento.
Contraindicação	Insuficiência renal, hipersensibilidade à anfotericina B ou outro componente da formulação.

continua

conclusão

Desoxicolato de anfotericina B	
Precaução/ Recomendações	O uso sequencial de desoxicolato de anfotericina B após antimoníato pode causar toxicidade cardíaca grave. A utilização de desoxicolato de anfotericina B deve ser feita em ambiente hospitalar, em regime de hospital-dia ou internação, com acesso a exames para monitorar a toxicidade do medicamento. A aplicação pode ser diária ou em dias alternados e o monitoramento dos eletrólitos séricos, componentes sanguíneos, função renal e hepática minimamente a cada três doses infundidas. Os pacientes deverão ser monitorados minimamente quanto à concentração de nitrogênio ureico no sangue (BUN) e à concentração sérica de creatinina, e o aumento significativo pode sugerir suspensão do tratamento até a melhora desses níveis. Repor o potássio e o magnésio quando indicado. Em caso de reações febris com calafrios durante a infusão do medicamento, tratar com antitérmicos e, como prevenção de nova reação, administrar antitérmico uma hora antes da próxima infusão. Em caso de disfunção renal, com níveis de creatinina acima de duas vezes o maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por dois a cinco dias e reiniciado em dias alternados quando os níveis de creatinina reduzirem. No caso de uso sequencial de desoxicolato de anfotericina B após antimoníato, recomenda-se que o desoxicolato de anfotericina B seja iniciado somente após 14 dias do término do tratamento com o antimoníato para evitar toxicidade renal e cardíaca graves.
Exemplo para cálculo da dose	Exemplo: Paciente com peso de 60 kg. Dose diária: 0,7 mg/kg/dia. Dose acumulada: 30 mg/kg. <u>Cálculo da dose total:</u> $30 \text{ mg/kg} \times 60 \text{ kg} = 1.800 \text{ mg}$ (36 ampolas). (1 ampola = 50 mg) <u>Cálculo da dose diária:</u> $0,7 \text{ mg/kg/dia} \times 60 \text{ kg} = 42 \text{ mg/dia}$. Nº de ampolas: $42 \text{ mg/dia} \div 50 \text{ mg/ampola} = 0,84 \text{ ampola/dia}$ ou, se cada ampola tem 10 ml, a dose será de 8,4 ml/dia da solução inicial (reconstituída). Dessa forma, o tratamento será realizado com 0,84 ampola/dia (8,4 ml/dia da solução reconstituída) durante 42 a 43 dias consecutivos ou alternados (total de 36 ampolas). <u>Obs.: a solução deve ser diluída conforme subitem "Reconstituição/Diluição" deste quadro.</u>

Fonte: SVS/MS.

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

6.1.2.2 Anfotericina B lipossomal

A anfotericina B lipossomal apresenta-se comercialmente como produto liofilizado estéril para infusão intravenosa, fornecido na forma de pó estéril amarelo-vivo em frascos-ampola de vidro. Cada frasco-ampola contém como ingrediente ativo 50 mg de anfotericina B encapsulada em lipossomas.

6.1.2.2.1 Modo de aplicação

Uma dose teste (1 mg) deve ser administrada por infusão lenta durante até dez minutos. Em seguida, o paciente deve ser cuidadosamente observado por 30 minutos. A administração é feita por meio de uma infusão intravenosa com 30 a 60 minutos de duração. Para doses acima de 5 mg/kg/dia, recomenda-se infundir durante duas horas.

6.1.2.2.2 Efeitos adversos

Febre e tremores ou calafrios são as reações mais comuns associadas à infusão e são esperadas durante a administração do fármaco. Mais raramente, as reações infusionais podem causar um ou mais dos seguintes sintomas: aperto ou dor no peito, dispneia, bronco espasmo, rubor, taquicardia, hipotensão, artralgia e mialgias. Essas reações se resolvem rapidamente ao se interromper a infusão e podem não ocorrer em doses subsequentes ou quando são utilizadas taxas de infusão mais lentas (duas horas).

Em dois estudos duplos-cegos, a incidência de nefrotoxicidade em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (definida como aumento da creatinina sérica maior do que 2,0 vezes a medida basal) foi aproximadamente a metade da relatada para os tratados com anfotericina B convencional ou com complexos lipídicos de anfotericina B.

6.1.2.2.3 Contraindicações

É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, a menos que, na opinião do médico, a condição que requer tratamento traga risco de morte e não haja outra opção terapêutica.

Ainda não foi estabelecido se o medicamento é seguro quando usado durante a gravidez e a lactação. Nenhum estudo de toxicidade reprodutiva foi conduzido com o uso da anfotericina B lipossomal. Dessa forma, esse fármaco deverá somente ser utilizado durante a gravidez se os possíveis benefícios se sobrepuserem aos potenciais riscos envolvidos. A amamentação deverá ser interrompida durante o tratamento.

6.1.2.2.4 Recomendações

A recomendação para uso da anfotericina B lipossomal no tratamento da LT é baseada na prática clínica com a leishmaniose visceral, que tem utilizado até 40 mg/kg de dose total e em alguns estudos, principalmente de séries de casos que utilizaram a anfotericina B lipossomal no tratamento da leishmaniose mucosa, com dose variável de 18 a 40 mg/kg

Segue o Quadro 6, que resume os itens descritos anteriormente a respeito do medicamento anfotericina B lipossomal.

Quadro 6 – Quadro-resumo anfotericina B lipossomal

Anfotericina B lipossomal	
Apresentação	Frasco – ampola com 50 mg de anfotericina B lipossomal liofilizada.
Dose e via de aplicação	2 a 5 mg/kg/dia, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 25 a 40 mg/kg, dependendo da resposta clínica. Administrar por via EV.
Reconstituição/ Diluição	Antes de reconstituição, o pó liofilizado da anfotericina B lipossomal deve ser mantido sob refrigeração (temperatura 2°C a 8°C) e protegido contra a exposição à luz. Reconstituir o pó em 12 ml de água destilada para injeção, agitando vigorosamente o frasco por 15 segundos a fim de dispersar completamente a anfotericina B lipossomal. Esta solução contém 4 mg/ml de anfotericina B lipossomal e pode ser guardada por até 24 horas entre 2°C e 8°C. A concentração para infusão é de 0,2 mg a 2 mg/ml. Para isso, cada ml da primeira diluição deve ser diluída em 1 ml a 19 ml de solução glicosada 5%. Preparo da solução para infusão: cada 1 ml do frasco reconstituído (4 mg) pode ser diluído em 1 ml a 19 mL de solução glicosada a 5%. Portanto, o volume final variaria de 96 ml a 960 ml. A infusão deverá ser iniciada em no máximo seis horas após a diluição em solução glicosada 5%.
Tempo de infusão	A escolha do volume final de infusão depende da tolerância do paciente para receber a medicação no tempo recomendado de 30 a 60 minutos. Para doses acima de 5 mg/kg/dia, recomenda-se infundir durante duas horas.
Efeitos adversos	Semelhantes aos observados com a desoxicolato de anfotericina B, mas com menor frequência e intensidade. Raramente as reações infusionais podem causar um ou mais dos seguintes sintomas: dispneia, bronco espasmo, rubor, taquicardia, hipotensão, artralgia e mialgias. Essas reações se resolvem rapidamente ao se interromper a infusão e podem não ocorrer em doses subsequentes ou quando são utilizadas taxas de infusão mais lentas (duas horas). Além desses eventos, o paciente pode desenvolver dores na região lombar inferior, alguns minutos após o início da infusão, que revertem com a interrupção da infusão. A dor lombar não ocorre em todas as aplicações e pode ser evitada com a redução da velocidade de infusão. Alguns casos de dor lombar podem vir acompanhados de dor e sensação de aperto no peito durante a infusão. Em raras ocasiões, isto foi grave.

continua

conclusão

Anfotericina B lipossomal	
Contraindicação	Hipersensibilidade à anfotericina B ou aos componentes da formulação. Esse medicamento deverá somente ser utilizado durante a gravidez se os possíveis benefícios se sobrepuserem aos potenciais riscos envolvidos. A amamentação deverá ser interrompida durante o tratamento.
Precaução/ Recomendações	O uso sequencial de anfotericina B após antimoníato pode causar toxicidade cardíaca grave. Monitorar diariamente a função renal, potássio e magnésio sérico. Repor o potássio e o magnésio quando indicado. Em caso de reações febris com calafrios durante a infusão do medicamento, tratar com antitérmicos e, como prevenção de nova reação, administrar antitérmico uma hora antes da próxima infusão. Na disfunção renal com níveis de creatinina acima de duas vezes o maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por dois a cinco dias e reiniciado em dias alternados quando os níveis de creatinina reduzirem.
Exemplo para cálculo da dose	Exemplo: Paciente com peso de 60 kg. Dose diária: 3 mg/kg/dia. Dose acumulada: 30 mg/kg. <u>Cálculo da dose total:</u> $30 \text{ mg/kg} \times 60 \text{ kg} = 1.800 \text{ mg}$ (36 ampolas). (1 ampola = 50 mg). <u>Cálculo da dose diária:</u> $3 \text{ mg/kg/dia} \times 60 \text{ kg} = 180 \text{ mg/dia}$. Nº de ampolas: $180 \text{ mg/dia} \div 50 \text{ mg/ampola} = 3,6 \text{ ampolas/dia}$. Neste caso, como a dose diária pode variar de 3 mg a 5mg/kg/dia, recomenda-se arredondar para 200 mg/dia (4 ampolas/dia), o que corresponde a 3,3 mg/kg/dia. A dose total deverá ser mantida (1.800 mg). Dessa forma, o tratamento será realizado com 4 ampolas/dia durante nove dias consecutivos (total de 36 ampolas).

Fonte: SVS/MS.

6.1.3 Pentamidina

As pentamidinas são pertencentes às diamidinas aromáticas, que podem ser usadas no tratamento da leishmaniose tegumentar em áreas endêmicas dos continentes americano, asiático e africano. O fármaco é apresentado como isetionato (Di-B-Hidroxietano Sulfonato) de pentamidina em frasco ampola contendo 300 mg do sal.

6.1.3.1 Modo de aplicação

A substância seca de isetionato de pentamidina 300 mg deve ser dissolvida em aproximadamente 5 ml de água para solução injetável antes da administração. A aplicação poderá ser feita por via IM ou EV. Para a perfusão EV, a dose necessária deve ser aspirada e depois misturada com 50 ml a 200 ml de solução de glucose ou de solução salina a 0,9% para perfusão. O isetionato de pentamidina não deve ser misturado com qualquer outra solução de perfusão. A dose recomendada deve ser administrada de preferência por perfusão intravenosa lenta durante 60 minutos.

6.1.3.2 Efeitos adversos

As reações adversas mais frequentes são dor, induração e abscessos estéreis, se aplicação IM, além de náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaleia, hipotensão, lipotímias, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia. O diabetes *mellitus* pode se manifestar a partir da administração da dose total de 2 g. O efeito diabetogênico é dose dependente. Devido ao medicamento ter ação tóxica aguda sobre as células beta-pancreática, pode haver hipoglicemia durante o tratamento e diabetes *mellitus* tardio.

Podem ocorrer reações adversas graves, como pancreatite, arritmias cardíacas, leucopenia, trombocitopenia, insuficiência renal aguda, hipocalcemia e taquicardia ventricular e choque anafilático.

As reações locais que podem ocorrer variam de desconforto e dor à induração, formação de abscessos e necrose muscular. Foram também observadas elevações dos níveis da creatinina fosfoquinase (CPK) e da desidrogenase láctica (LDH) séricas.

6.1.3.3 Contraindicações

O medicamento é contraindicado no caso de gestação, aleitamento, crianças menores de 1 ano, diabetes *mellitus*, intolerância à glicose, insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças cardíacas ou hipersensibilidade aos componentes do medicamento.

6.1.3.4 Recomendações

A pentamidina deve ser utilizada com precaução em pacientes com disglícemia, cardiopatas, nefropatas, hepatopatas, hipertensão, hipotensão, hiperglicemia, hipoglicemia, hipocalcemia, leucopenia, trombocitopenia e pacientes com uso concomitante de medicações que alteram o intervalo QT. Deve efetuar-se a monitorização frequente dos valores laboratoriais relevantes. O paciente deverá estar alimentado antes de receber o medicamento. Após a infusão, deverá permanecer em repouso por no mínimo 15 minutos.

Monitorar função renal, pancreática e realizar eletrocardiograma e glicemia antes, durante e no final do tratamento.

A glicemia deve ser acompanhada mensalmente durante um período de seis meses, quando a dose total do medicamento ultrapassar 2 g.

Segue o Quadro 7, que resume os itens descritos anteriormente a respeito do medicamento isetionato de pentamidina.

Quadro 7 – Quadro-resumo isetionato de pentamidina

Isetionato de Pentamidina	
Apresentação	Frasco – ampola com 300 mg do sal.
Dose/Via de aplicação	3 – 4 mg/kg/dia, em dias alternados, de três a dez doses dependendo da região e da forma clínica. Endovenosa lenta ou intramuscular.
Reconstituição/ Diluição	Reconstituir o pó liofilizado em 3 ml a 5 ml de água destilada (300 mg). Para uso intramuscular, usar essa solução reconstituída. Para infusão endovenosa, a dose necessária deve ser aspirada e reconstituída em um volume de 50 ml a 250 ml de solução glicosada a 5% ou solução salina a 0,9% para perfusão.
Tempo de infusão	A dose recomendada deve ser administrada de preferência por perfusão intravenosa lenta com duração de 60 a 120 minutos. Nunca inferior a 60 minutos.
Efeitos adversos	Dor, induração e abscessos estéreis no local da aplicação intramuscular. Além de náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaleia, hipotensão, lipotímias, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia. Devido ao medicamento ter ação tóxica aguda sobre as células beta-pancreáticas, pode haver hipoglicemia durante o tratamento e diabetes <i>mellitus</i> tardio. Também foram observadas elevações dos níveis da creatinina fosfoquinase (CPK) e da desidrogenase láctica (LDH) séricas. Podem ocorrer reações adversas graves, como pancreatite, arritmias cardíacas, leucopenia, trombocitopenia, insuficiência renal aguda, hipocalcemia e taquicardia ventricular e choque anafilático.
Contraindicação	Gestação, aleitamento, crianças menores de 1 ano, diabetes <i>mellitus</i> , intolerância à glicose, insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças cardíacas ou hipersensibilidade aos componentes do medicamento.

continua

conclusão

Isetionato de Pentamidina	
Precauções/ Recomendações	Recomenda-se cautela em pacientes com disglycemia, cardiopatas, nefropatas, hepatopatas, hipertensão, hipotensão, hiperglicemia, leucopenia, trombocitopenia ou pacientes em uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT. O paciente deverá estar alimentado antes de receber o medicamento. Após a infusão, deverá permanecer em repouso por no mínimo 15 minutos. Monitorar função renal, pancreática e realizar eletrocardiograma e glicemia antes, durante e no final do tratamento. A glicemia deve ser acompanhada mensalmente durante um período de seis meses, quando a dose total do medicamento ultrapassar 2 g.
Exemplo para cálculo da dose	Considerar: Paciente com leishmaniose tegumentar com 60 kg. Frasco com 300 mg do sal. <u>Cálculo da dose total:</u> 3 mg/kg/dia por sete dias: $3 \text{ mg/kg/dia} \times 60 \text{ kg} \times 7 \text{ dias} = 1.260 \text{ mg do sal.}$ Se em 1 frasco-ampola = 300 mg do sal, $1.260 \text{ mg do sal} = 4,2 \text{ ampolas.}$ <u>Cálculo da dose diária:</u> $3 \text{ mg/kg/dia} \times 60 \text{ kg} = 180 \text{ mg do sal/dia.}$ $180 \text{ mg do sal/dia} \div 300 \text{ mg do sal/ ampola} = 0,6 \text{ ampola/dia.}$ Caso a ampola seja reconstituída em 5 ml de água destilada, a dose diária será de 3 ml da solução reconstituída/dia. Obs.: em caso de administração por via endovenosa, a solução reconstituída deverá ser diluída conforme subitem "Reconstituição/ Diluição" deste quadro.

Fonte: SVS/MS.

6.1.4 Pentoxifilina

A pentoxifilina é um fármaco da classe de vasodilatadores periféricos com propriedades hemorreológicas. É apresentado como comprimido revestido, de liberação prolongada, contendo 400 mg de pentoxifilina.

Algumas pesquisas têm demonstrado sucesso no emprego da pentoxifilina como coadjuvante (imunomodulador) no tratamento da leishmaniose tegumentar, com desfecho de cura em menor tempo quando comparado ao tratamento convencional. O seu papel é atuar como um adjuvante, não tem indicação como medicamento isolado, mas sim em associação ao antimonioato de meglumina.

A Organização Mundial da Saúde e a Organização Pan-Americana da Saúde recomendam o uso da pentoxifilina como coadjuvante no tratamento da leishmaniose tegumentar.

Os estudos científicos publicados sobre o assunto são escassos e envolvem número reduzido de pacientes; no entanto, são robustos na sua execução, por se tratar de ensaios randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados. Nos referidos estudos, demonstrou-se que o uso da pentoxifilina diminui a toxicidade do tratamento com o antimoníato, pois contribui para a melhora da taxa de cura e proporciona cura mais rápida, o que evitaria a exposição a um segundo ciclo de tratamento com antimoníato de meglumina, especialmente lesivo em pacientes mais vulneráveis como idosos e aqueles que apresentam progressão da doença com lesões agressivas e desfigurantes.

6.1.4.1 Modo de aplicação

A dose usual é de um comprimido revestido de liberação prolongada de pentoxifilina 400 mg, duas ou três vezes ao dia, ingerido inteiro, após as refeições, com um pouco de líquido (aproximadamente 1/2 copo de água).

Em pacientes com comprometimento importante da função renal (clearance de creatinina abaixo de 30 ml/min), pode ser necessário reduzir a dose diária em 30% a 50%. A redução a ser implementada irá variar de acordo com a tolerância do paciente ao medicamento.

6.1.4.2 Efeitos adversos

Especialmente quando a pentoxifilina é administrada em altas doses, podem ocorrer frequentemente as seguintes reações: *flush* (rubor facial com sensação de calor) e distúrbios gastrintestinais como sensação de pressão gástrica, plenitude, náusea, vômito ou diarreia.

Pode ocorrer, ocasionalmente, arritmia cardíaca (ex.: taquicardia), vertigem, dores de cabeça, agitação e distúrbios do sono. Ocasionalmente, podem ocorrer também prurido, eritema e urticária.

Em casos isolados, podem ocorrer colestase intra-hepática, elevação das transaminases, meningite asséptica e reação anafilática/anafilactoide acompanhada, por exemplo, de edema angioneurótico, broncospasmo e, às vezes, até mesmo insuficiência circulatória (choque).

Raramente, pode ocorrer angina pectoris, queda da pressão sanguínea e, principalmente em pacientes com tendência à hemorragia, sangramentos (por exemplo: na pele e/ou mucosa, no estômago e/ou intestino) e, em casos isolados, trombocitopenia.

6.1.4.3 Contraindicações

A bula do medicamento contraindica o uso da pentoxifilina na faixa etária pediátrica (menor de 12 anos de idade). Além disso, na análise de incorporação da pentoxifilina como indicação para tratamento adjuvante ao tratamento padrão da LM, consideraram-se como critérios de exclusão para uso do medicamento as seguintes variáveis: gestação, lactação, histórico de hemorragia recente, hipersensibilidade à pentoxifilina (e a outras metil-xantinas ou a algum de seus excipientes), coinfeção pelo HIV, imunossuprimidos, transplantados e portadores de insuficiência renal, hepática ou cardíaca.

6.1.4.4 Recomendações

O tratamento deve ser iniciado com baixas doses em pacientes com hipotensão ou em pacientes cuja circulação é instável, assim como em pacientes que apresentam risco especial decorrente de uma redução da pressão arterial (ex.: pacientes com doença coronariana grave ou estenose relevante dos vasos sanguíneos que nutrem o cérebro); em tais casos, a dose deve ser aumentada somente de forma gradual. O medicamento não deve ser utilizado em crianças.

Em pacientes com comprometimento severo da função hepática, é necessária uma redução da dose, de acordo com a tolerância individual.

Na ocorrência de passagem acelerada pelo intestino e estômago (exemplo: diarreia, uso de laxativos ou diminuição cirúrgica do intestino), pode haver excreção de fragmentos residuais do comprimido.

Segue o Quadro 8, que resume os itens descritos anteriormente a respeito do medicamento pentoxifilina.

Quadro 8 – Quadro-resumo pentoxifilina

Pentoxifilina	
Apresentação	Comprimidos revestidos – 400 mg de pentoxifilina.
Dose/Via de aplicação	Um comprimido de 400 mg, três vezes ao dia, durante 30 dias. Via oral. Em pacientes com comprometimento importante da função renal (clearance de creatinina abaixo de 30 ml/min), pode ser necessário reduzir a dose diária em 30% a 50%. A redução a ser implementada irá variar de acordo com a tolerância do paciente ao medicamento.
Reconstituição/Diluição	Não se aplica.
Tempo de infusão	Não se aplica.

continua

conclusão

Pentoxifilina	
Efeitos adversos	<i>Flush</i> (rubor facial com sensação de calor) e distúrbios gastrointestinais, como sensação de pressão gástrica, plenitude, náusea, vômito ou diarreia.
Contraindicação	Alergia à pentoxifilina e a outras metilxantinas ou a algum de seus excipientes; hemorragias maciças (risco de aumento da hemorragia); hemorragia retiniana extensa (risco de aumento da hemorragia) e durante a gravidez. O uso do fármaco é contraindicado a crianças.
Precauções/ Recomendações	Recomenda-se uma cuidadosa monitoração médica em pacientes com: arritmia cardíaca severa; infarto agudo do miocárdio; pressão sanguínea baixa (hipotensão), iniciando o tratamento com baixas doses e fazendo o aumento gradual; comprometimento da função renal ("clearance" de creatinina abaixo de 30 ml/min); comprometimento severo da função hepática e tendência aumentada a hemorragias devido, por exemplo, ao uso de medicamento anticoagulantes ou distúrbios na coagulação.
Exemplo para cálculo da dose	A dose será um comprimido de 400 mg, três vezes ao dia, durante 30 dias, independentemente do peso do paciente.

Fonte: SVS/MS.

6.2 Protocolo terapêutico de acordo com a forma clínica

O Programa de Vigilância da LT tem como principal objetivo diagnosticar e tratar oportunamente e adequadamente os pacientes detectados, visando reduzir os defechos desfavoráveis, tais como as deformidades e os óbitos. Nesse sentido, as recomendações sobre o manejo dos pacientes necessitam estar atualizadas e embasadas em evidências científicas, e, quando estas não existirem, deve-se buscar o consenso de especialistas na área.

Durante décadas, a OMS recomendou o uso de antimoniais pentavalentes por via sistêmica para o tratamento da LC. Entretanto, em 2010, o Comitê de Especialistas em Leishmanioses da OMS atualizou e modificou as recomendações para as leishmanioses, em nível global, publicadas em 1990. Nas últimas décadas, o tratamento utilizado caracterizou-se pela escassez de opções terapêuticas e pelo uso de medicamentos que causam grande toxicidade.

Em 2013, a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) atualizou e adaptou as recomendações da OMS para a realidade das Américas. Essa atualização foi realizada com base nas melhores evidências disponíveis, na forma de revisão sistemática, e publicada no guia *Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento*.

Com base nas evidências sobre eficácia e segurança constantes no referido guia e em outros estudos do Brasil publicados depois de 2013, nas experiências clínicas de especialistas do País, nas diferenças regionais (levando-se em consideração as espécies de

Leishmania circulantes e a resposta ao tratamento) e na disponibilidade do medicamento a ser utilizado nos diferentes níveis de atenção à saúde; o Ministério da Saúde decidiu atualizar, em conjunto com um grupo de especialistas, as recomendações sobre o manejo dos pacientes com LT para a realidade brasileira. Tais discussões resultaram na elaboração dos protocolos que serão descritos neste manual.

O tratamento da LT deve ser indicado de acordo com a forma clínica, com o apoio do diagnóstico laboratorial e obedecendo aos critérios estabelecidos para cada situação.

Para o início do tratamento, é necessária a confirmação do diagnóstico por critérios clinicolaboratoriais ou, quando este não for possível, por critérios clinicoepidemiológicos. O tratamento deve ser conduzido sob a responsabilidade do médico, com participação efetiva dos demais profissionais da equipe de saúde, após avaliação de possíveis contraindicações, desde que assegurada a monitorização de efeitos adversos do tratamento.

O tratamento pode ser realizado em centros de nível de atendimento primário, secundário ou terciário, dependendo da condição clínica do paciente, do tratamento indicado e da gravidade do quadro da leishmaniose tegumentar.

Ressalta-se que as recomendações descritas neste manual são diretrizes gerais que podem ser adaptadas pelos **centros de referência** para sua realidade local, de acordo com a avaliação de risco-benefício realizada pelo médico responsável por cada paciente.

6.2.1 Leishmaniose cutânea localizada (LCL)

Antes de iniciar o tratamento do paciente com leishmaniose cutânea localizada, as lesões devem ser medidas, pois isso auxiliará no acompanhamento do paciente, na evolução clínica das lesões, bem como na escolha da via de administração do medicamento.

A recomendação da droga para os pacientes dessa forma clínica deve considerar a espécie da *Leishmania* infectante. Como na rotina dos serviços não costuma haver disponibilidade de exames laboratoriais capazes de identificar espécies de *Leishmania*, as recomendações deverão se basear nas evidências preexistentes sobre a circulação do parasito no local provável de infecção.

A distribuição geográfica das diferentes espécies de *Leishmania* está diretamente relacionada à adaptação aos vetores e aos hospedeiros presentes no local. Por isso, a ocorrência de espécies de *Leishmanias* deve ser tratada como dinâmica. Dessa forma, o médico responsável deve discernir o tratamento a ser utilizado, considerando a situação epidemiológica do local de infecção e a forma clínica do paciente. Atualmente, o que se sabe sobre a distribuição das espécies da *Leishmania* no Brasil está apresentado na Figura 7 e Anexo D deste manual.

Os quadros 9 e 10 a seguir descrevem os protocolos de tratamento da LCL recomendados de acordo com a espécie infectante, *Leishmania braziliensis* e outras espécies, exceto *L. guyanensis*; e *L. guyanensis*, respectivamente.

Quadro 9 – Opções de tratamento para a forma cutânea localizada de leishmaniose tegumentar causada pela *Leishmania braziliensis* e por outras espécies de *Leishmania*, exceto *L. guyanensis*

Leishmaniose Cutânea Localizada – Pacientes infectados por <i>Leishmania braziliensis</i> e outras espécies, exceto <i>L. guyanensis</i>.	
Forma clínica	Terapêutica
Lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização	Primeira escolha • Antimoniato de meglumina EV ou IM: para pacientes de todas as regiões brasileiras, exceto aqueles com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, gestantes e com idade maior ou igual a 50 anos. • Anfotericina B lipossomal: para pacientes com idade a partir de 50 anos; com insuficiência renal, cardíaca ou hepática de qualquer idade; transplantados renais, cardíacos ou hepáticos; gestantes de qualquer idade. Segunda escolha • Desoxicolato de anfotericina B. • Isetionato de pentamidina, exceto em gestantes e lactantes.
Lesão única com até 3 cm no seu maior diâmetro , em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares, incluindo recidiva cútis e sem imunossupressão.	Primeira escolha • Todas as indicações de primeira escolha recomendadas para lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização. • <u>Outra opção:</u> antimoniato de meglumina intralesional. Segunda escolha • Todas as indicações de segunda escolha recomendadas para lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização.

Fonte: SVS/MS.

Quadro 10 – Opções de tratamento para a forma cutânea localizada de leishmaniose tegumentar causada por *Leishmania guyanensis*

Leishmaniose Cutânea Localizada – Pacientes oriundos de áreas onde há predomínio de <i>Leishmania guyanensis</i>	
Forma clínica	Terapêutica
Lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização	Primeira escolha Isetionato de pentamidina: para todos os pacientes, exceto os com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, diabéticos, gestantes, lactantes. Anfotericina B lipossomal: insuficiência renal, cardíaca e hepática; transplantados renais, cardíacos e hepáticos; gestantes, e para pacientes com idade a partir de 50 anos. Segunda escolha - Antimoniato de meglumina. - Desoxicolato de anfotericina B.
Lesão única com até 3 cm no seu maior diâmetro , em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares, incluindo recidiva cútis e sem imunossupressão.	Primeira escolha - Todas as indicações de primeira escolha recomendadas para lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização. <u>Outra opção:</u> Antimoniato de meglumina intralesional. Segunda escolha - Todas as indicações de segunda escolha recomendadas para lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização.

Fonte: SVS/MS.

As lesões ulceradas podem sofrer contaminação secundária, razão pela qual devem ser prescritos cuidados locais, como limpeza com água e sabão e, se possível, compressa com KMnO₄ (permanganato de potássio). Para evitar queimadura química, deve ser utilizada a diluição de 1/5.000 do permanganato de potássio, obtendo-se uma solução de coloração rosa clara.

No tratamento sistêmico da forma cutânea, recomenda-se como primeira escolha o antimoniato de meglumina (EV ou IM). A dose pode variar entre 10 mg e 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia, sugerindo-se 15 mg Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias seguidos. Não deve ser utilizada dose superior a três ampolas/dia ou 15 ml/dia. Caso não haja cicatrização completa em até três meses (12 semanas), após o término do tratamento, o paciente deverá ser reavaliado, sendo necessário observar os critérios de cura referidos no item 6.5.1. Caso haja necessidade, o esquema terapêutico deverá ser repetido, prologando-se, desta vez, a duração para 30 dias.

Para as áreas onde há predomínio de *Leishmania guyanensis*, recomenda-se preferencialmente o uso de isetionato de pentamidina como medicamento de primeira

escolha (EV lenta ou IM profunda), em 3 doses de 4 mg/kg/dia, com o intervalo de 72h (dose diária máxima: 300 mg).

Para pacientes com idade a partir de 50 anos, insuficiência renal, cardíaca e hepática, transplantados renais, recomenda-se, como primeira escolha, a anfotericina B lipossomal, na dose de 2 mg a 3 mg/kg/dia, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 20 mg a 40 mg/kg, dependendo da resposta clínica.

Para pacientes gestantes, quando não for possível adiar o tratamento para após o parto, recomenda-se como opção de primeira escolha a anfotericina B lipossomal. A outra opção terapêutica é o desoxicolato de anfotericina B, como droga de segunda escolha nos casos em que não houver resposta satisfatória com o tratamento.

Os esquemas para o tratamento da LCL são os seguintes:

Quadro 11 – Protocolos terapêuticos para o tratamento da leishmaniose cutânea localizada

Medicamento	Forma de administração	Esquema terapêutico
Antimoniato de meglumina (observar informações constantes no Quadro 4, pág. 74)	Endovenosa: - Endovenosa sem diluição: infusão lenta (mínimo de cinco minutos). - Endovenosa diluída em 100 ml de soro glicosado: infusão em 30 minutos. Intramuscular.	15 mg Sb ⁺⁵ /kg/dia (10 mg a 20 mg Sb ⁺⁵ /kg/dia) em dose única diária, durante 20 dias. Dose máxima diária: 1.215 mg Sb ⁺⁵ (três ampolas).
Antimoniato de meglumina (intralesional) ¹ (observar informações constantes no Quadro 4, pág. 74)	Subcutânea.	Uma a três aplicações de aproximadamente 5 ml por sessão. Intervalo entre as aplicações: 15 dias.
Isetionato de pentamidina (observar informações constantes no Quadro 7, pág. 84)	Endovenosa lenta ou intramuscular profunda.	4 mg/kg/dia em três doses, com intervalo de 72 horas (quando IM) ou de 48 horas (quando EV). Dose máxima diária: 300 mg.
Anfotericina B lipossomal (observar informações constantes no Quadro 6, pág. 81)	Endovenosa, seguir orientação de diluição (Quadro 6).	2 mg a 3 mg/kg/dia, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 20 mg a 40 mg/kg.
Desoxicolato de anfotericina B (observar informações constantes no Quadro 5, pág. 78)	Endovenosa, seguir orientação de diluição (Quadro 5).	0,7 mg a 1 mg/kg/dia por dia ou em dias alternados. Dose total de 25 mg a 40 mg/kg. Dose máxima diária: 50 mg (uma ampola).

Fonte: SVS/MS.

¹ O tratamento intralesional deve ser realizado exclusivamente por profissionais capacitados.

6.2.1.1 Outra opção para tratamento: antimonialto de meglumina intralesional

A recomendação para uso intralesional (via subcutânea) é restrita para a forma clínica da leishmaniose cutânea localizada (Figura 75) e leishmaniose recidiva cútis, de acordo com os critérios de indicação de tratamento local descritos nos quadros 9 e 10, págs. 90 e 91.

As atuais evidências não respaldam o uso generalizado dos tratamentos locais; por isso, devem ser realizados somente por profissionais capacitados.

TÉCNICA PARA TRATAMENTO INTRALESIONAL COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA:

Considerando os critérios citados anteriormente, o Ministério da Saúde utilizará como padrão o esquema a seguir, de acordo com a experiência da Fiocruz/RJ:

- 1) Realizar antisepsia na pele ao redor da lesão.
- 2) Ao iniciar a infiltração com antimonialto de meglumina, se o paciente referir dor, pode ser feita a aplicação de lidocaína 1% injetável.
- 3) Utilizar agulha relativamente comprida e calibrosa (por exemplo 30 x 0,8 mm) para facilitar a infiltração.
- 4) Utilizar seringa com conexão de rosca para agulha, porque a resistência encontrada para infiltrar a lesão pode ser grande, levando ao desencaixe abrupto da agulha com extravasamento do medicamento. Eventualmente, há necessidade de utilizar a força da palma da mão para pressionar o êmbolo.
- 5) Inserir a agulha na pele, em um ângulo de 45°, distante 0,5 cm a 1 cm da borda da lesão, e aprofundar no tecido subcutâneo, por baixo de cada quadrante, em direção ao centro da lesão, aspirando antes de iniciar aplicação para evitar injeção intravascular (Figura 76).
- 6) Injetar o volume necessário para infiltrar a base da lesão, elevando-a e deixando-a intumescida (geralmente injetar 5 ml do medicamento). É possível infiltrar lesões pequenas a partir de um ou dois pontos (Figura 77).
- 7) Durante a infiltração, pode ocorrer extravasamento em jato do medicamento pela superfície da lesão. Portanto, recomenda-se o uso de óculos, máscara, luvas e avental.

Lesões sobre proeminências ósseas, como a região pré-tibial, geralmente necessitam de um volume menor que o habitual. Lesões do mesmo tamanho, mas localizadas em regiões

como o abdome, necessitam de um volume maior. Na prática, pode-se injetar o volume necessário de antimoníato de meglumina até que a área infiltrada fique intumescida.

Espera-se observar resposta terapêutica favorável após uma a três aplicações. Caso a epitelização total não seja evidente por volta do 15º dia após a primeira aplicação, é indicada uma segunda aplicação. Se não ocorrer epitelização total das lesões por volta do 30º dia, é indicada uma terceira e última aplicação, após a qual o paciente será reavaliado a cada 15 dias, observando-se a progressão para a epitelização por até 120 dias. Nos meses seguintes à epitelização, observa-se o sucessivo desaparecimento de crostas, descamação, infiltração e, finalmente, do eritema, quando a lesão é considerada cicatrizada. Caso não ocorra progressão contínua para a cicatrização total até o terceiro mês do término do tratamento, este poderá ser reiniciado com o mesmo esquema terapêutico.

Podem ser observados efeitos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos leves ou eventualmente moderados, sem necessidade de interromper o tratamento.



Figura 75 – LCL antes da realização do tratamento intralesional com antimoníato de meglumina



Figura 76 – LCL durante a realização do tratamento intralesional com antimoníato de meglumina



Figura 77 – LCL ao fim do tratamento intralesional com antimoníto de meglumina

6.2.2 Leishmaniose recidiva cútis (LRC)

Os pacientes que evoluírem para LRC de forma espontânea ou após o primeiro esquema de tratamento deverão ser tratados ou retratados, respectivamente, conforme preconizado para LCL. Após completar os dois esquemas preconizados para LCL, sem resultado favorável, o paciente deverá ser encaminhado para o centro de referência.

6.2.3 Leishmaniose cutânea disseminada (LD)

O tratamento da LD deve ser realizado preferencialmente em centro de referência. A resposta ao tratamento com os medicamentos disponíveis varia de acordo com a região de ocorrência. Como medicamentos de primeira escolha podem ser usados:

- Antimoniato de meglumina na dose de 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia por 30 dias.
- A anfotericina B lipossomal será indicada como primeira escolha para os pacientes com idade acima de 50 anos, insuficiência renal, cardíaca e hepática, transplantados renais, gestantes e nos casos graves ou com grande número de lesões (acima de 20 lesões). O protocolo recomendado é 2 mg a 3 mg/kg/dia por infusão venosa, em dose única diária, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 35 mg a 40 mg/kg.

Quando houver comprometimento mucoso, devem-se seguir as recomendações para tratamento da LM. Não se recomenda a associação de antimoniato de meglumina com a pentoxifilina para o tratamento de pacientes de LD que tenham comprometimento mucoso, por falta de evidências de benefício nestes casos.

No caso da impossibilidade de encaminhar o paciente ao centro de referência, poderá ser realizado um primeiro tratamento com antimoniato de meglumina na dose

anteriormente preconizada. Em caso de não resposta ao tratamento, o paciente deverá ser encaminhado ao centro de referência para reavaliação e nova indicação terapêutica.

As opções para o tratamento da leishmaniose cutânea disseminada estão descritas no quadro a seguir:

Quadro 12 – Indicação terapêutica para leishmaniose cutânea disseminada

Primeira escolha • Antimoniato de meglumina EV ou IM: para pacientes de todas as regiões brasileiras, exceto aqueles com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, gestantes e com idade maior ou igual a 50 anos. • Anfotericina B lipossomal: idade a partir de 50 anos; insuficiência renal, cardíaca e hepática; transplantados renais, cardíacos e hepáticos; gestantes de qualquer idade. Segunda escolha • Desoxicolato de anfotericina B.

Fonte: SVS/MS.

Quadro 13 – Protocolo terapêutico para a forma cutânea disseminada de leishmaniose tegumentar

Leishmaniose Cutânea Disseminada			
Medicamento	Via e forma de administração	Esquema terapêutico	Indicação
Antimoniato de meglumina (observar informações constantes no Quadro 4, pág. 74)	Intramuscular Endovenosa: • Sem diluição: infusão lenta (cinco a seis minutos). • Diluída em 100 ml de soro glicosado 5%: infusão lenta (30 minutos).	20 mg Sb ⁺⁵ /kg/dia em dose única diária durante 30 dias. Dose máxima diária: 1.215 mg Sb ⁺⁵ (três ampolas).	Primeira escolha , exceto situações especiais descritas no item 6.3.

continua

conclusão

Leishmaniose Cutânea Disseminada			
Medicamento	Via e forma de administração	Esquema terapêutico	Indicação
Anfotericina B lipossomal (observar informações constantes no Quadro 6, pág. 81)	Endovenosa, seguir orientação de diluição.	2 mg a 3 mg/kg/dia, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 35 mg a 40 mg/kg.	Primeira escolha para pacientes com idade a partir de 50 anos, insuficiência renal, cardíaca e hepática, transplantados renais, gestantes e casos graves ou com grande número de lesões (acima de 20 lesões). Segunda escolha nos casos em que todas as demais opções terapêuticas tenham sido utilizadas sem sucesso ou contraindicadas.
Desoxicolato de anfotericina B (observar informações constantes no Quadro 5, pág. 78)	Endovenosa, seguir orientação de diluição.	0,7 mg a 1 mg/kg/dia ou em dias alternados na dose total de 25 mg a 40 mg/kg. Dose máxima diária: 50 mg.	Segunda escolha

Fonte: SVS/MS.

6.2.4 Leishmaniose cutânea difusa (LCD)

Considerando que a LCD é uma forma clínica rara e grave, com difícil resposta terapêutica e cura clínica, o **tratamento deve ser realizado nos centros de referência**. O medicamento de primeira escolha para esses casos é o isetionato de pentamidina na dose de 4 mg/kg/dia, em dias alternados, por dez doses. Outros medicamentos podem ser utilizados; no entanto, a melhor resposta terapêutica tem sido observada com isetionato de pentamidina.

Para o tratamento com antimoniato de meglumina, a dose recomendada é 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia, durante 30 dias seguidos. Inicialmente, pode haver uma resposta ao antimonial, porém são frequentes as recidivas, sendo necessário encaminhar o paciente para serviços especializados.

As opções para o tratamento da leishmaniose cutânea difusa estão descritas no quadro a seguir:

Quadro 14 – Indicação terapêutica para leishmaniose cutânea difusa

Primeira escolha • Isetionato de pentamidina: para todos os pacientes, exceto os com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, diabéticos, gestantes, lactantes. Segunda escolha • Antimoniato de meglumina. • Desoxicolato de anfotericina B. • Anfotericina B lipossomal.

Quadro 15 – Protocolo terapêutico para a forma cutânea difusa de leishmaniose tegumentar

Medicamento	Via e forma de administração	Esquema terapêutico
Isetionato de pentamidina (observar informações constantes no Quadro 7, pág. 84)	Endovenosa lenta ou intramuscular profunda.	4 mg/kg/dia em dias alternados por dez doses.
Anfotericina B lipossomal (observar informações constantes no Quadro 6, pág. 81)	Endovenosa, seguir orientação de diluição.	2 mg a 3 mg/kg/dia, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 35 mg a 40 mg/kg.
Antimoniato de meglumina (observar informações constantes no Quadro 4, pág. 74)	Intramuscular Endovenosa: • Sem diluição: infusão lenta (cinco a seis minutos). • Diluída em 100 ml de soro glicosado 5%: infusão lenta (30 minutos).	20 mg Sb ⁺⁵ /kg/dia em dose única durante 30 dias. Dose máxima diária: 1.215 mg Sb ⁺⁵ (três ampolas).
Desoxicolato de anfotericina B (observar informações constantes no Quadro 5, pág. 78)	Endovenosa, seguir orientação de diluição.	0,7 mg a 1 mg/kg/dia ou em dias alternados na dose total de 25 mg a 40 mg/kg. Dose máxima diária: 50 mg.

Fonte: SVS/MS.

6.2.5 Leishmaniose mucosa (LM)

O tratamento da LM deve ser realizado preferencialmente nos centros de referência com avaliação otorrinolaringológica, segundo os esquemas preconizados a seguir:

Recomenda-se como primeira escolha o antimoniato de meglumina (EV ou IM), na dose de 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia, dose máxima diária 1.215 mg Sb⁺⁵ (3 ampolas), durante 30 dias consecutivos, preferencialmente associado à pentoxifilina na dose de 400 mg, três vezes ao dia durante 30 dias. A bula do medicamento contraindica o uso da pentoxifilina na faixa etária pediátrica (menor de 12 anos de idade); portanto, nesses pacientes a pentoxifilina não deve ser utilizada. Recomenda-se a dose máxima diária 1.215 mg Sb⁺⁵ (3 ampolas), durante 30 dias consecutivos.

A anfotericina B lipossomal será indicada como primeira escolha para os pacientes com idade acima de 50 anos, insuficiência renal, cardíaca e hepática, transplantados renais e gestantes. O protocolo recomendado é 2 mg a 3 mg/kg/dia por infusão venosa, em dose única diária, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 35 mg a 40 mg/kg.

Caso não haja cicatrização completa em até três meses (12 semanas) após o término do tratamento, o esquema deverá ser repetido apenas uma vez. Em caso de não resposta, utilizar um dos medicamentos de segunda escolha.

Os medicamentos de segunda escolha são os seguintes:

- Desoxicolato de anfotericina B: 0,7 mg a 1 mg/kg/dia diariamente ou em dias alternados. A dose máxima diária é de 50 mg. Recomenda-se dose total acumulada de 25 mg a 40 mg/kg.
- Anfotericina B lipossomal: 3 mg a 5 mg/kg/dia por infusão venosa, em dose única diária, sem limite de dose máxima diária, até atingir a dose total de 25 mg a 40 mg/kg.
- Isetionato de pentamidina: 3 mg a 4 mg/kg/dia, em dias alternados, de sete a dez doses.

Em caso de lesões de laringe e faringe, podem ocorrer edema e insuficiência respiratória aguda nas primeiras doses do tratamento. Por isso, é aconselhável que a medicação seja administrada em regime de internação em hospital com disponibilidade para realizar traqueostomia de urgência. Nessas situações, com intuito de evitar o edema decorrente do tratamento específico, pode ser administrado corticoide por via sistêmica. Por exemplo, hidrocortisona na dose de 100 mg, EV de 6/6 horas iniciando-se antes da primeira dose do medicamento para LT e mantendo-se durante 48 a 72 horas.

As opções para o tratamento da leishmaniose mucosa estão descritas no quadro a seguir:

Quadro 16 – Indicação terapêutica para leishmaniose mucosa

Primeira escolha	
• Antimoniato de meglumina (EV ou IM) associado à pentoxifilina: para pacientes de todas as regiões brasileiras com idade maiores que 12 anos, exceto aqueles com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, com história de hemorragia recente, hipersensibilidade à pentoxifilina ou outras xantinas, coinfectados pelo HIV, imunosuprimidos, gestantes, nutrizes e com idade maior ou igual a 50 anos. • Antimoniato de meglumina (EV ou IM): para pacientes de todas as regiões brasileiras com idade menor que 12 anos, exceto aqueles com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, gestantes e com idade maior ou igual a 50 anos. • Anfotericina B lipossomal: idade a partir de 50 anos; insuficiência renal, cardíaca e hepática; transplantados renais, cardíacos e hepáticos; gestantes.	
Segunda escolha	
• Desoxicolato de anfotericina B. • Isetionato de pentamidina.	

Fonte: SVS/MS.

Quadro 17 – Esquema terapêutico para a forma mucosa de leishmaniose tegumentar

Medicamento	Forma de administração	Esquema terapêutico
Antimoniato de meglumina associado à pentoxifilina (observar informações constantes nos quadros 4 e 8, pág. 74 e 87)	Antimoniato de meglumina: endovenosa.	20 mg Sb ⁺⁵ /kg/dia em dose única diária durante 30 dias. Dose máxima diária: 1.215 mg Sb ⁺⁵ (três ampolas).
	Pentoxifilina: oral.	400 mg, três vezes ao dia, durante 30 dias.
Antimoniato de meglumina (observar informações constantes no Quadro 4, pág. 74)	Intramuscular. Endovenosa: • Sem diluição: infusão lenta (cinco a seis minutos). • Diluída em 100 ml de soro glicosado 5%: infusão lenta (30 minutos).	20 mg Sb ⁺⁵ /kg/dia em dose única diária durante 30 dias. Dose máxima diária: 1.215 mg Sb ⁺⁵ (três ampolas).
Anfotericina B lipossomal (observar informações constantes no Quadro 6, pág. 81)	Endovenosa, seguir orientação de diluição.	3 mg a 5 mg/kg/dia, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 30 mg a 40 mg/kg.

continua

conclusão

Medicamento	Forma de administração	Esquema terapêutico
Isetionato de pentamidina (observar informações constantes no Quadro 7, pág. 84)	Endovenosa lenta ou intramuscular profunda.	3 mg a 4 mg/kg/dia em dias alternados por sete a dez doses.
Desoxicolato de anfotericina B (observar informações constantes no Quadro 5, pág. 78)	Endovenosa, seguir orientação de diluição.	0,7 mg a 1 mg/kg/dia ou em dias alternados na dose total de 25 mg a 40 mg/kg. Dose máxima diária: 50 mg.

Fonte: SVS/MS.

6.3 Situações especiais

Em determinadas situações, o esquema terapêutico indicado deve levar em consideração o estado clínico do paciente e comorbidades existentes, com o intuito de reduzir ao máximo a toxicidade dos medicamentos utilizados no tratamento da leishmaniose tegumentar.

Os pacientes que se enquadrem em uma das situações especiais a seguir deverão ser encaminhados para tratamento no centro de referência.

- Gestantes:

No caso de pacientes gestantes, deve-se avaliar a possibilidade de adiar o início do tratamento para o período pós-parto. Caso exista necessidade de tratamento imediato, este deve ser realizado em centro de referência e o medicamento de escolha é anfotericina B lipossomal, conforme recomendações para cada forma clínica.

Obs.: o antimoniato de meglumina pode ser usado no tratamento de lactantes com leishmaniose tegumentar (forma cutânea e/ou mucosa), pois a concentração de Sb⁺⁵ no leite materno é pequena (3,5 µg Sb/mL), fato que não implicaria na absorção pelo recém-nascido.

- Idade a partir de 50 anos, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática e transplantados renais:

Para esses pacientes, recomenda-se como primeira escolha anfotericina B lipossomal na dose preconizada para cada forma clínica.

- Leishmaniose tegumentar e outros patógenos:

Pode ocorrer associação de leishmaniose tegumentar com outras doenças, tais como: esquistossomose mansônica, hanseníase, tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, paracoccidiodomicose, malária, cromoblastomicose, entre outras. Nesses casos, em

doenças que o tratamento for com dose única, ou poucas doses, como esquistossomose mansônica e malária, pode-se tratar inicialmente estas doenças com os medicamentos indicados e posteriormente começar o tratamento para LT com esquema terapêutico padronizado, conforme forma clínica descrita neste manual. No que se refere à tuberculose, recomenda-se ter um cuidado especial no monitoramento dos eventos adversos causados pela interação entre medicamentos, principalmente quando se decida utilizá-los de forma concomitante.

- Coinfecção pelo HIV e outras imunossupressões:

Para pacientes com leishmaniose tegumentar coinfectedos com o vírus HIV ou com outras imunossupressões, recomenda-se a desoxicolato de anfotericina B como medicamento de primeira escolha, conforme preconizado no *Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção Leishmania-HIV*. O ideal é que esses pacientes sejam acompanhados em serviços de referência ou especializados.

Durante o uso do desoxicolato de anfotericina B, deve haver o monitoramento cuidadoso da função renal, considerando as interações com outros medicamentos nefrotóxicos, especialmente o antirretroviral Tenofovir, atualmente recomendado como medicamento de primeira escolha para o início da terapia antirretroviral (TARV).

Os protocolos de tratamento e outras considerações mais detalhadas sobre a coinfecção *Leishmania-HIV* estão descritos no *Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção Leishmania-HIV*, que está disponível no sítio eletrônico do Ministério da Saúde.

Quadro 18 – Indicação terapêutica para pacientes com LT coinfectedos pelo HIV

Primeira escolha • Desoxicolato de anfotericina B: para todos os pacientes, exceto os com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, gestantes e com idade maior ou igual a 50 anos. • Anfotericina B lipossomal: idade a partir de 50 anos; insuficiência renal, cardíaca e hepática; transplantados renais, cardíacos e hepáticos; gestantes. Segunda escolha • Antimoniato de meglumina. • Isetionato de pentamidina.
--

Fonte: SVS/MS.

6.3.1 Esquemas terapêuticos para indivíduos com LT coinfectados pelo HIV

Quadro 19 – Tratamento e acompanhamento da forma cutânea localizada ou disseminada da leishmaniose cutânea em coinfectados pelo HIV

Leishmaniose Cutânea Localizada ou Disseminada em Coinfectados pelo HIV				
Medicamento	Dose	Via	Duração	Monitoramento durante o tratamento
Desoxicolato de anfotericina B	0,7 mg a 1 mg/kg/dia.	EV	Dose total de 25 mg a 40 mg/kg.	Diário
Anfotericina B lipossomal	2 mg a 3 mg/kg/dia sem limite de dose diária.	EV	Dose total de 20 mg a 40 mg/kg (cutânea localizada) e 35 mg a 40 mg/kg (disseminada).	Diário
Isetionato de pentamidina	Três doses de 4 mg/kg/dia. Dose diária máxima 300 mg.	IM ou EV	Três a dez doses em dias alternados.	Semanal
Antimoniato de meglumina ²	15 mg Sb ⁺⁵ /kg/dia. Sugerido 15 mg Sb ⁺⁵ /kg/dia por 20 dias.	EV ou IM	20 dias	Semanal

Fonte: SVS/MS.

¹ – Isetionato de pentamidina: três aplicações para pacientes infectados por *L.(V.) guyanensis* e dez aplicações para pacientes infectados por *L. (V.) braziliensis*.

² – Antimoniato de meglumina em pacientes com LT coinfectados pelo HIV: quando utilizar antimonial, recomenda-se uma dose menor (de 15 mg Sb⁺⁵/kg/dia), pois o tratamento pode causar aumento da toxicidade pancreática.

Quadro 20 – Tratamento e acompanhamento da forma mucosa da LT em coinfectados pelo HIV

Leishmaniose Mucosa em Coinfectados pelo HIV				
Medicamento	Dose	Via	Duração	Monitoramento durante tratamento
Desoxicolato de anfotericina B	0,7 mg a 1 mg/kg/dia. Dose máxima diária 50 mg.	EV	Dose total de 30 mg a 40 mg/kg, a depender da tolerância do paciente.	Diário
Isetionato de pentamidina ¹	3 mg a 4 mg/kg/dia.	EV ou IM	Sete a dez doses (em dias alternados).	Semanal
Anfotericina B lipossomal	2 mg a 3 mg/kg/dia dose única diária, sem limite de dose máxima diária.	EV	Dose total 30 mg a 40 mg/kg.	Diário
Antimoniato de meglumina ²	20 mg Sb ⁺⁵ /kg/dia; dose máxima diária 607,5 mg Sb ⁺⁵ (uma ampola e meia).	EV ou IM	30 dias consecutivos	Semanal

Fonte: SVS/MS.

¹ – Isetionato de Pentamidina: dez aplicações para pacientes infectados por *L.(V) braziliensis*.

O paciente com LT coinfectado pelo HIV deve ser acompanhado por tempo indeterminado, com avaliação otorrinolaringológica semestral, no primeiro ano após a detecção da cicatrização das lesões e, a seguir, anualmente, conforme descrito no *Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção Leishmania-HIV*.

6.4 Esquemas alternativos

De acordo com pesquisas desenvolvidas na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz-RJ), esquemas terapêuticos constituídos de doses baixas de antimoniato de meglumina podem ser seguros e eficazes no tratamento da leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa em pacientes do estado do Rio de Janeiro. Os seguintes esquemas terapêuticos foram avaliados: a) leishmaniose cutânea – doses de 5 mg Sb⁺⁵/kg/dia por 30 dias, de forma contínua ou em séries de dez dias, com dez dias de intervalo entre as séries; b) esquema de uso de uma ampola do medicamento por via intramuscular em dias alternados independentemente do peso corporal, até a cura clínica; c) leishmaniose mucosa – doses de 5 mg Sb⁺⁵/kg/dia, de forma contínua ou em séries de dez dias, com 10 dias de intervalo entre as séries, até a total epitelização das lesões e desinfiltração da mucosa (tolerando-se a persistência de um grau leve de infiltração da mucosa).

Não houve diferença significativa na resposta clínica terapêutica entre os pacientes com LC ou LM tratados com esquemas terapêuticos de doses baixas de antimoniato e os tratados com as doses regularmente recomendadas pelo Ministério da Saúde, bem como em relação a recidivas e evolução para leishmaniose mucosa durante longo tempo de acompanhamento após o tratamento (entre 5 e 25 anos).

É importante ressaltar que essa não é uma recomendação nacional e que se deve ponderar na sua adoção, pois o estudo foi desenvolvido com pacientes infectados com os genótipos de *Leishmania* sp. circulantes em uma região específica (o estado do Rio de Janeiro). No entanto, quando o uso de doses regularmente recomendadas seja um risco para os pacientes devido a suas condições clínicas, doses mais baixas podem ser ensaiadas.

6.5 Seguimento pós-tratamento

Após o término da terapêutica, os pacientes devem ser submetidos ao acompanhamento clínico para avaliação da resposta e também para a detecção de possível recidiva após terapia inicial bem-sucedida. Recomenda-se o acompanhamento, até a normalização, dos exames laboratoriais que alteraram durante o tratamento para avaliação de efeitos adversos.

6.5.1 Critérios de cura

O critério de cura é clínico, sendo indicado o acompanhamento regular por 12 meses para verificação da resposta terapêutica e também para a detecção de possível recidiva após terapia inicial bem-sucedida. Entretanto, para fins de encerramento do caso no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), não é necessário aguardar o término do acompanhamento.

6.5.1.1 Forma cutânea

O critério de cura é definido pela epitелização completa de todas as lesões e o desaparecimento de crosta, descamação, infiltração e eritema. Espera-se melhora progressiva e que a epitелização completa ocorra em até 90 dias após a conclusão do primeiro esquema de tratamento e que os sinais de crosta, descamação, infiltração e eritema desapareçam até o 180º dia (figuras 78 a 85).

As lesões completamente epitелizadas no 90º dia de acompanhamento, mas que apresentem crosta, descamação, infiltração ou eritema, devem ser observadas sem nova intervenção terapêutica até o 180º dia de acompanhamento, desde que haja evolução progressiva para a cura.

Caso haja falta de epitелização completa até o 90º dia após o tratamento ou piora das lesões ou aparecimento de novas lesões a qualquer momento, depois do primeiro esquema, recomenda-se a aplicação do segundo esquema de tratamento.

Figuras 78 e 79 – LT – Lesões ulcerosas no braço direito e cicatrizes atróficas seis meses após o tratamento



Figuras 80 e 81 – LT- Lesão ulcerada na orelha direita e cicatriz três meses após o tratamento



Figuras 82 e 83 – LT – Lesão ulcerada no cotovelo e parte do antebraço esquerdo, com dez anos de evolução. Após tratamento, observar cicatrização



Figura 84 – Esporotricose – Cicatriz atrófica pós-tratamento com itraconazol, assemelhando a cicatriz de LT



Figura 85 – LT – Cicatriz atrófica sete meses após tratamento com antimoniato de meglumina



6.5.1.2 Forma mucosa

O critério de cura é definido pela regressão de todos os sinais e é comprovado pelo exame otorrinolaringológico, até seis meses após a conclusão do esquema terapêutico. Na ausência do especialista, o clínico deve ser treinado para realizar pelo menos rinoscopia anterior e oroscopia.

6.5.2 Acompanhamento regular

O paciente deve retornar mensalmente à consulta durante três meses consecutivos após o término do esquema terapêutico para ser avaliada a cura clínica, com exceção dos pacientes coinfectados com o vírus HIV, que deverão ser acompanhados por seis meses. Uma vez curado, o paciente deverá ser acompanhado de dois em dois meses até completar 12 meses após o tratamento.

6.5.3 Situações que podem ser observadas

a) Tratamento regular

É definido como aquele caso que utilizou corretamente um dos esquemas de tratamento preconizados para a forma clínica.

b) Tratamento irregular

É definido como aquele caso que ultrapassou o tempo previsto para um tratamento regular.

c) Falha terapêutica

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

d) Recidiva e reinfeção

São definidas pelo reaparecimento de lesão leishmaniótica em qualquer parte do corpo após a cura clínica. Embora de difícil confirmação, a possibilidade de reinfeção pode ser pensada considerando-se a história da doença atual e a realidade epidemiológica de transmissão do agravo, bem como os possíveis deslocamentos do paciente.

e) Abandono

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

6.5.4 Situações que podem ser observadas durante o acompanhamento clínico

a) Tratamento regular

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

b) Tratamento irregular

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

1. Cura clínica (observar critérios no item 6.5.1).
2. Melhora clínica – após três meses de observação, reavaliar para alta ou reiniciar o esquema terapêutico completo.
3. Sem melhora clínica – reiniciar, de imediato, o esquema terapêutico.

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

- c) Falha terapêutica: recomenda-se adotar o esquema de segunda escolha preconizado para cada forma clínica.

- d) Recidiva e reinfecção: recomenda-se reiniciar o esquema terapêutico de primeira escolha indicado para cada forma clínica.
- e) Abandono: recomenda-se iniciar novamente o esquema terapêutico de primeira escolha indicado para cada forma clínica, a não ser que o paciente se apresente clinicamente curado.

6.5.5 Complicações por intercorrência

Na evolução da doença, podem surgir intercorrências que exijam cuidados:

- a) Infecção secundária das úlceras:
 - Lesão em mucosa nasal pode levar à rinite purulenta e a complicações como sinusite até broncopneumonia causada pela secreção aspirada da faringe. A complicação com broncopneumonia é a principal responsável por óbitos nos casos de forma mucosa.
 - Lesão extensa no centro da face pode levar à trombose de seio cavernoso.
- b) Eczema de contato ao redor da lesão devido à aplicação de tópicos pode ser tratado com corticoides tópicos associados ou não a antibióticos tópicos ou sistêmicos, em caso de infecção secundária.
- c) Lesões nasais, orais e faringe podem causar sialorreia e dificuldade na deglutição, levando à desnutrição, em especial as lesões orais são associadas a um pior prognóstico da LM, com maior frequência de recidiva e menor frequência de término de tratamento e cura das lesões mucosas; desnutrição associada à hipoalbuminemia é associada, por sua vez, a uma diminuição da cicatrização das lesões cutâneas e a um aumento de tempo de cicatrização nas lesões mucosas, sugerindo que uma intervenção nutricional nestes casos pode aumentar a efetividade do tratamento da LT.
- d) Em lesões avançadas da laringe, pode haver perda da voz e obstrução da passagem do ar, causada pelo edema ou pela cicatriz retrátil, obrigando a realização de traqueostomia de urgência.
- e) Pacientes com LM, mesmo na ausência de lesão laríngea, podem apresentar alterações vocais que persistem após a cura clínica, necessitando de reabilitação vocal fonoaudiológica.
- f) O antimoníato de meglumina é um agente químico ototóxico, levando a perda auditiva sensorineural bilateral de início precoce, na maioria das vezes irreversível

e, a princípio, não dose dependente, principalmente em mulheres, idosos e em indivíduos com perda auditiva prévia ao início da sua utilização. Portanto, pelo menos nesses indivíduos, recomenda-se monitoramento auditivo com audiometria tonal e de altas frequências e/ou otoemissões acústicas; ou na sua ausência, por busca ativa na anamnese durante a monitorização dos efeitos adversos do antimonio de meglumina, do surgimento ou da piora da queixa de perda auditiva, evitando assim o dano auditivo permanente nestas frequências, com consequente prejuízo da comunicação do indivíduo. Já a toxicidade vestibular evidenciada pelo aparecimento ou pela piora de tontura durante o tratamento com antimonio de meglumina também é um sintoma com início precoce, nos dez primeiros dias de tratamento, sendo na maioria das vezes reversível, com risco aumentado com a utilização da dose de 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia, em comparação à dose de 5 mg Sb⁺⁵/kg/dia, e em indivíduos com sintomas auditivos prévios. Portanto, recomenda-se em pacientes com história prévia de perda auditiva e tontura optar, sempre que possível, pela dose de 5 mg Sb⁺⁵/kg/dia.

- g) Lesões conjuntivais podem levar a distorções da fenda ocular e, raramente, à perda do olho.
- h) Mífase pode surgir como complicação de úlceras.
- i) Meningite pode ser uma complicação da disseminação da infecção de uma úlcera da face para a base do crânio.

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

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

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

Vigilância

7.1 Vigilância de casos humanos

7.1.1 Definição de casos

Suspeito

- **Leishmaniose cutânea:** indivíduo com presença de lesões de pele ulceradas ou não com três semanas ou mais de evolução em paciente residente ou exposto à área de transmissão.
- **Leishmaniose mucosa:** indivíduo com presença de lesão de mucosa de vias aéreas superiores, principalmente nasal, em paciente residente ou exposto à área de transmissão.

Confirmado

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

Descartado

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

7.1.2 Conduta frente a um caso suspeito

O caso suspeito deve ser submetido à investigação clínica e epidemiológica e aos métodos auxiliares de diagnóstico. Caso seja confirmado, inicia-se a investigação epidemiológica e o tratamento preconizado, acompanhando-se, mensalmente, para avaliação da cura clínica, durante três meses após conclusão do esquema terapêutico no caso de pacientes não coinfetados pelo vírus HIV e por seis meses no caso de pacientes coinfetados. Cabe ressaltar a importância da continuidade do acompanhamento do paciente durante 6 a 12 meses, após o término do tratamento, visando avaliar a possibilidade de ocorrência de recidiva.

7.1.2.1 Notificação e investigação de casos

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

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

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

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

- Demanda espontânea às unidades de saúde.
- Busca ativa de casos em áreas de transmissão.
- Visitas domiciliares dos profissionais do Programa de Agentes Comunitários de Saúde (Pacs) e Estratégia Saúde da Família (ESF).
- Encaminhamentos de suspeitos pela Rede Básica de Saúde.
- Após a detecção do caso de LT, a investigação epidemiológica faz-se necessária, de modo geral, para:
 - Conhecer as características epidemiológicas do caso (forma clínica, idade e sexo) e atividade econômica relacionada à transmissão.

- Identificar se o paciente é proveniente de área endêmica ou se é um novo foco de transmissão.
- Realizar busca ativa de casos novos e caracterizá-los clínica e laboratorialmente.
- Realizar, se necessário, a pesquisa entomológica, para a definição das espécies de flebotomíneos envolvidos na transmissão.
- Avaliar o local provável de infecção (LPI), para verificar a necessidade de adoção de medidas de controle químico.

7.1.2.2 Roteiro de investigação epidemiológica

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

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

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

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

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

Conceitos básicos para investigação

- **Caso autóctone:** é o caso confirmado de LT com provável infecção no local de residência.

- **Caso alóctone:** é o caso confirmado de LT importado de outra localidade, município, estado ou país.
- **Endemia:** é a ocorrência usual de uma doença, dentro da frequência esperada, em uma determinada área geográfica.
- **Município endêmico:** é o município com a ocorrência de casos autóctones de LT frequentes nos últimos dez anos.
- **Surto:** é a ocorrência epidêmica, em que os casos estão relacionados entre si, em uma área geográfica pequena e delimitada, como bairros, distritos ou em uma população institucionalizada ou restrita.
- **Local provável de infecção:** local onde estão presentes as condições necessárias para a transmissão.
- **Área de risco:** corresponde à área com a notificação de um ou mais casos de LT nos últimos dez anos e que mantém uma periodicidade na produção de casos.

7.1.3 Definição de fluxo e periodicidade do sistema de informação

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

7.1.4 Análise e divulgação dos dados

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

Indicadores epidemiológicos

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

O uso do coeficiente de detecção avalia melhor o risco de contrair a doença na localidade, por considerar no denominador a população mais exposta, permitindo também a comparação entre áreas.

- a) Número de casos novos de LT por UF (município, região administrativa ou localidade) fonte de infecção no ano.
- b) Coeficiente geral de detecção de casos de LT na unidade federada (município, RA ou localidade) por 100 mil habitantes.

$$\frac{\text{Nº de casos novos confirmados de LT por local provável de infecção (UF, município, RA ou localidade)}}{\text{População total da UF, município, RA ou localidade no ano}} \times 100.000$$

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

$$\frac{\text{Nº de casos novos na faixa etária < 10 anos, segundo UF, município, RA ou localidade fonte de infecção no ano}}{\text{Nº total de casos novos segundo UF, município, RA ou localidade fonte de infecção no ano}} \times 100$$

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

$$\frac{\text{Nº de casos novos na faixa etária } \geq 10 \text{ anos, segundo UF, município, RA ou localidade fonte de infecção no ano}}{\text{Nº total de casos novos segundo UF, município, RA ou localidade fonte de infecção no ano}} \times 100$$

- e) Proporção anual de casos de LT no sexo feminino entre o total de casos notificados no ano.

$$\frac{\text{Nº de casos novos no sexo feminino, segundo UF, município, RA ou localidade fonte de infecção no ano}}{\text{Nº total de casos novos segundo UF, município, RA ou localidade fonte de infecção no ano}} \times 100$$

- f) Proporção anual de casos de LT no sexo masculino entre o total de casos notificados no ano.

$$\frac{\text{Nº de casos novos no sexo masculino, segundo UF, município, RA ou localidade fonte de infecção no ano}}{\text{Nº total de casos novos segundo UF, município, RA ou localidade fonte de infecção no ano}} \times 100$$

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

$$\frac{\text{Nº de casos novos na forma mucosa, segundo UF, município, RA ou localidade fonte de infecção no ano}}{\text{Nº total de casos novos segundo UF, município, RA ou localidade fonte de infecção no ano}} \times 100$$

- h) Densidade de casos de LT.

$$\frac{\text{Nº de casos novos segundo UF, município, RA ou localidade fonte de infecção no ano}}{\text{Área em Km}^2 \text{ da UF, município, RA ou localidade}} \times 1.000$$

Outros indicadores

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

7.2 Vigilância entomológica

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

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

7.2.1 Objetivos específicos

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

7.2.2 Metodologia

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

7.2.2.1 Pesquisa entomológica em foco

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

Considerando-se que a transmissão da LT pode envolver uma ou mais espécies de vetores, a pesquisa entomológica em foco deverá utilizar o maior número de métodos disponíveis

(armadilha luminosa, armadilha de Shannon, capturas manuais em locais possíveis de criação e repouso do flebotômíneo, entre outras).

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

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

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

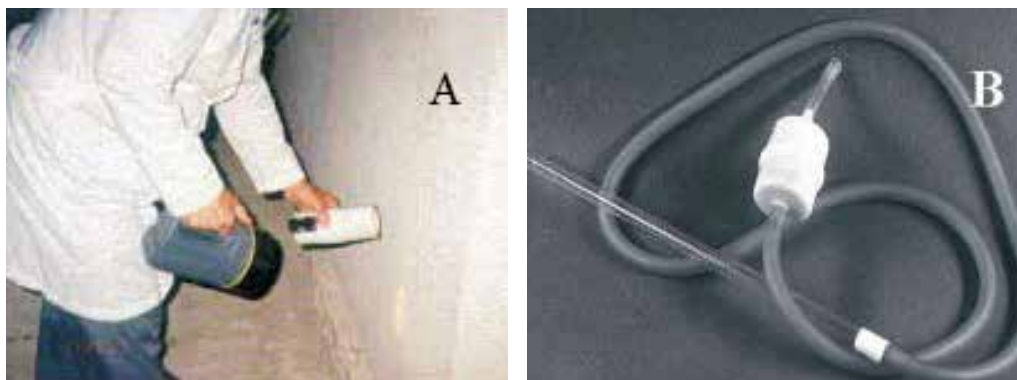
- 1 – Armadilhas luminosas: deverão ser utilizadas no mínimo três armadilhas, uma em cada ponto de coleta. Estas deverão ser expostas por 12 horas, a partir do crepúsculo vespertino, por no mínimo uma noite (Figura 86).
- 2 – Armadilha de Shannon com isca luminosa: deverá ser utilizada concomitante à noite da exposição da armadilha luminosa. A coleta deve ser realizada a partir do crepúsculo vespertino até às 22 horas ou 23 horas (no caso de horário de verão), preferencialmente no peridomicílio (Figura 87).

Figura 86 – Armadilha luminosa
(modelo CDC)



Figura 87 – Armadilha de Shannon



Figura 88 – Capturador motorizado (A) e tipo Castro (B)

- 3 – Coletas manuais com capturador motorizado ou com tubo de sucção tipo Castro (Figura 88 A e B): poderão ser realizadas nos mesmos pontos de coleta, por no mínimo uma noite, no período do crepúsculo vespertino até as 22 horas ou as 23 horas (no caso de horário de verão).

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

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

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

7.2.2.2 Monitoramento entomológico

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

Considerando-se que a distribuição das espécies de flebotômíneos acompanha um padrão de distribuição em relação à cobertura vegetal natural e à região geomorfológica, a

definição das EM deverá considerar esses parâmetros, de modo a obter áreas homogêneas, em que pelo menos uma EM deverá ser implantada. Portanto, cada município deverá ser classificado quanto à sua cobertura vegetal natural predominante e agrupado segundo características semelhantes, considerando a sua localização topográfica, independentemente da região administrativa. Para cada conjunto de municípios, deverá ser selecionada, no mínimo, uma localidade que representará a EM. De preferência a localidade deverá ser aquela que tiver concentrado o maior número de casos humanos autóctones de LT nos dois últimos anos.

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

- 1º ponto: intradomicílio.
- 2º ponto: peridomicílio (abrigo de animais ou local modificado por cultura de subsistência).
- 3º ponto: mata ou margem da mata.

Para o monitoramento, é recomendada a utilização de armadilha luminosa e armadilha de Shannon com isca luminosa, de modo a obter maior diversidade da fauna de flebotômíneos.

- 1) Armadilhas luminosas: deverão ser utilizadas, no mínimo, três armadilhas por EM, uma em cada ponto de coleta. Estas deverão ser expostas por 12 horas, a partir do crepúsculo vespertino, durante no mínimo três noites consecutivas para o monitoramento (Figura 86).
- 2) Armadilha de Shannon com isca luminosa: deverá ser utilizada por no mínimo uma noite, concomitantemente a uma noite da exposição da armadilha luminosa. A coleta deve ser realizada a partir do crepúsculo vespertino até as 22 horas ou as 23 horas (no caso de horário de verão), preferencialmente no peridomicílio (Figura 87).

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

Do ponto de vista operacional, outras metodologias poderão ser empregadas para a coleta de flebotômíneos, tais como: manual com capturador motorizado (Figura 88 A); capturas manuais com tubo de sucção tipo Castro (Figura 88 B); armadilhas adesivas e as armadilhas com iscas animais ou com feromônios, que nada mais são que uma otimização das metodologias anteriores.

Para esta atividade, recomendam-se como técnicas opcionais:

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

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

7.2.3 Indicadores entomológicos

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

Média mensal

$$\text{Média mensal Intra} = \frac{\sum \text{Nº de exemplares capturados de determinada espécie no intradomicílio}}{\text{Nº de dias trabalhados}}$$

$$\text{Média mensal Peri} = \frac{\sum \text{Nº de exemplares capturados de determinada espécie no peridomicílio}}{\text{Nº de dias trabalhados}}$$

$$\text{Média mensal Mata/margem da mata} = \frac{\sum \text{Nº de exemplares capturados de determinada espécie no mata/margem da mata}}{\text{Nº de dias trabalhados}}$$

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

$$\text{Média mensal Peri} = \frac{\sum \text{Nº de exemplares capturados de determinada espécie na armadilha}}{\text{Nº de capturadores/por dia de captura}}$$

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

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

Σ = Somatório

7.3 Vigilância de reservatórios e hospedeiros

7.3.1 Reservatórios silvestres

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

7.3.2 Animais domésticos

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

7.3.2.1 Diagnóstico clínico em cães

Nos cães, a úlcera cutânea sugestiva costuma ser única, eventualmente múltipla, localizada nas orelhas, focinho (Figura 89) ou bolsa escrotal (Figura 90). No entanto, deve-se estar atento a outras doenças que causem úlceras, tais como neoplasias, piodermites e micoses. Estas devem ser incluídas no diagnóstico diferencial. Entre as micoses, a esporotricose, especialmente, deve ser considerada, por se tratar de uma zoonose e apresentar lesões muito semelhantes às da LT, ocorrendo atualmente de forma epidêmica em cidades, como, por exemplo, no Rio de Janeiro (figuras 91 e 92).

Figura 89 – LT – Cão com lesão de focinho



Figura 90 – LT – Cão com lesão de bolsa escrotal



Figura 91 e 92 – Cães com lesão no focinho causada por esporotricose



7.3.2.2 Diagnóstico laboratorial em cães

O diagnóstico laboratorial da LTC consiste basicamente na utilização de técnicas parasitológicas que possibilitam a demonstração do parasito nas lesões cutâneas. Essas técnicas podem ser realizadas por meio de exames citológicos e histopatológicos ou por meio do isolamento em meio de cultura, permitindo posteriormente a identificação da amostra isolada. Métodos moleculares, como a PCR (Reação da Cadeia em Polimerase), também são amplamente empregados com fins diagnósticos; porém, carecem de uma validação da técnica para que seja possível de fato definir resultados precisos.

No entanto, cabe destacar que estas técnicas só deverão ser realizadas em situações especiais, conforme descrito no item 9.3.

Medidas Preventivas

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

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

Medidas de Controle

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

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

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

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

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

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

As ações voltadas para o diagnóstico oportuno e o tratamento adequado dos casos de LT são de responsabilidade das Secretarias Municipais de Saúde (SMS), com o apoio das SES e MS. Para tanto, faz-se necessário organizar a Rede Básica de Saúde para suspeitar, assistir, acompanhar e, quando indicado, encaminhar os pacientes com suspeita de LT para as unidades de referência ambulatorial ou hospitalar. Sendo assim, devem-se oferecer as condições para a realização do diagnóstico e do tratamento oportuno, bem como estabelecer o fluxo de referência e contrarreferência.

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

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

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

9.2 Orientações dirigidas para o controle de vetores

Controle químico

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

O controle químico está recomendado somente para áreas com:

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

Atenção:

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

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

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

Os produtos mais empregados para o controle químico são os inseticidas do grupo dos piretroides (Quadro 21).

Quadro 21 – Inseticidas indicados para o controle químico de vetores

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

Fonte: SVS/MS.

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

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

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

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

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

- Máscara facial completa com filtros combinados (Mecânico P2 + Químico Classe 1).
- Luvas nitrílicas.
- Capacete de aba total.
- Camisa de manga comprida.
- Calça de brim.
- Sapatos de segurança (botina que proteja pé e tornozelo).

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

No que refere às ações de vigilância e controle vetorial, caberá ao MS garantir o fornecimento de inseticidas para os estados e os municípios, às SES a aquisição e distribuição de EPIs quando indicado, e aos municípios os pulverizadores, conforme determina a Portaria nº 1.378, de 9 de julho de 2013.

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

9.3 Orientações dirigidas para o controle de hospedeiros e reservatórios

9.3.1 Reservatórios silvestres

Não são recomendadas ações objetivando o controle de animais silvestres, conforme item 7.3.1 deste manual.

9.3.2 Animais domésticos

Não são recomendadas ações objetivando o controle de animais domésticos com LT, conforme item 7.3.2 deste manual.

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

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

9.4 Atividades de educação em saúde

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

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

9.5 Recomendações específicas para cada uma das classificações dos municípios para a vigilância e o controle da leishmaniose tegumentar

Ações de vigilância e controle para áreas sem transmissão de LT frente ao registro de um caso da doença:

Procedimentos frente ao registro de um caso suspeito

- Confirmar o caso humano de LT por critério de laboratório.
- Garantir o tratamento oportuno e seguimento do caso.
- Investigar o caso e avaliar a autoctonia por meio do levantamento dos antecedentes epidemiológicos e entomologia.
- Se confirmada a autoctonia, desencadear as ações de busca ativa, o diagnóstico e o tratamento de casos e demais ações recomendadas para situações de surto (por primeiro caso).
- Caso não seja confirmada a autoctonia, informar o local provável de infecção do caso ao serviço de vigilância correspondente.

Procedimentos para áreas vulneráveis

- Realizar estudos entomológicos a cada cinco anos, ou quando ocorrer uma modificação ambiental ou evento que possa aumentar o risco de transmissão para a população.

Os municípios classificados como vulnerável e receptivo devem implementar a vigilância epidemiológica. Frente a uma modificação ambiental ou evento que possa aumentar o risco para a população (fenômenos meteorológicos extraordinários, migração intensa oriunda de áreas endêmicas ou em surto), deve-se intensificar a vigilância mediante busca ativa de casos.

Procedimentos para áreas não vulneráveis

Em princípio, nenhuma ação de vigilância está recomendada para as áreas não vulneráveis; no entanto, diante a qualquer modificação ambiental ou evento associado a um aumento potencial do risco para a população, devem-se adotar as medidas recomendadas para áreas vulneráveis.

Ações de vigilância e controle para áreas com transmissão de LT baixa:

- Manter as ações de vigilância de casos humanos.
- Garantir o acesso ao diagnóstico e ao tratamento oportunos.
- Notificar e monitorar os casos.
- Orientar as ações de promoção e prevenção individual e coletiva.
- Investigar novos focos de transmissão.

Ações de vigilância e controle para áreas com transmissão de LT moderada, intensa baixa, intensa média ou intensa alta:

- Para as áreas com transmissão moderada ou superior, as ações de vigilância e controle são as mesmas; no entanto, as categorias são orientativas para o direcionamento e priorização dos recursos. As atividades a serem implementadas são:
- Identificação dos focos de transmissão de LC em áreas de transmissão moderada, intensa baixa, intensa média e intensa alta.
- Identificação dos diferentes cenários de transmissão para as áreas com transmissão moderada, intensa baixa, intensa média e intensa alta: ambiente silvestre primário, modificado, rural ou periurbano.

Atividades a serem realizadas em ambiente silvestre primário:

- Garantir o acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento oportuno das pessoas afetadas.
- Caracterizar a situação epidemiológica e identificar os grupos de risco (ex.: idade, sexo, ocupação, tempo e lugar provável de exposição, entre outros).
- Orientar as ações de promoção e prevenção individual e coletiva, de acordo com os grupos de risco.
- Implementar e manter as ações de vigilância de casos humanos.

Neste cenário, não são recomendadas ações de vigilância entomológica e de controle vetorial.

Atividades a serem realizadas em ambientes silvestres modificado, rural ou periurbano:

- Garantir o acesso ao diagnóstico oportuno e ao tratamento oportuno das pessoas afetadas.
- Verificar se o padrão epidemiológico é de surto ou endêmico.

Em situação de surto:

- Garantir o acesso ao diagnóstico oportuno e ao tratamento oportuno.
- Investigar o surto para estabelecer se os sítios mais prováveis de transmissão são no ambiente doméstico (intra e/ou peridomicílio) ou extradoméstico (silvestre modificado).
- Orientar as ações de promoção e prevenção individuais e coletivas de acordo com os grupos de risco com participação intersetorial.
- Nos casos em que se defina o surto com transmissão doméstica-intradomiciliar, deve-se avaliar a factibilidade e a pertinência do controle químico. Caso seja considerado pertinente, deve-se implementar ações de controle químico.
- Implementar e manter as ações de vigilância de casos humanos.

Em situação endêmica:

- Garantir o acesso ao diagnóstico oportuno e ao tratamento oportuno.
- Realizar estudos epidemiológicos e entomológicos para estabelecer se as áreas mais prováveis de transmissão são no ambiente doméstico (intra e peridomiciliar) ou extradoméstico (silvestre modificado).
- Nos casos em que se defina a transmissão no ambiente doméstico, deve-se promover ações de manejo ambiental e orientar e implementar as ações de proteção individual e coletiva.
- Nos casos em que se defina a transmissão como extradoméstica, deve-se promover e implementar ações de proteção individual e coletiva.
- Manter as ações de vigilância epidemiológica.

Referências

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

MOREIRA, J. Distribuição geográfica. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 26, p. 369-374, 1895.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento**. Washington, D.C.: OPS, 2013.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Control of the leishmaniasis**: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. Switzerland, 2010. (WHO Technical Report Series, 949).

Bibliografia

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

ALMEIDA O. L. S; SANTOS, J. B. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 3, p. 497-506, 2011.

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

AMATO V. S. et al. Can we use a lower dose of liposomal amphotericin B for the treatment of mucosal American leishmaniasis?. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 85, n. 5, p. 818-819, 2011.

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

_____. et al. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 77, n. 2, p. 266-274, Aug. 2007.

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

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

_____. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. **International Journal for Parasitology**, [S.l.], v. 30, p. 1269-1281, 2000.

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

BAERMAN, J. E. et al. A study of variability in tuberculin test reading. **The American Review of Respiratory Disease**, [S.l.], v. 90, p. 913-919, 1964.

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

BARRAL, A. et al. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 53, p. 256-259, 1995.

_____. et al. Lymphadenopathy associated with *leishmania braziliensis* cutaneous infection. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 47, p. 587-592, 1992.

_____. et al. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. **International Journal of Dermatology**, [S.l.], v. 34, p. 474-479, 1995.

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

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

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

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

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

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

_____. et al. Leishmaniasis recidiva cutis in american cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Dermatology**, [S.l.], v. 32, p. 802-805, 1993.

_____; SODRÉ, A.; ANDRADE, Z. A. Pesquisa de anticorpos circulantes pelo método de imunofluorescência na leishmaniose tegumentar. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 10, p. 247-252, 1968.

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

_____. Wild and synanthropic hosts of leishmania (*Viannia*) *braziliensis* in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brasil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene**, [S.l.], v. 97, p. 291-296, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). **Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana**. 5. ed. Brasília, 2000. 62 p.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.172, de 15 de junho de 2004. Regulamenta a NOB SUS 01/96 no que se refere às competências da União, Estados, Municípios e Distrito Federal, na área de vigilância em saúde, define a sistemática de financiamento e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DE n. 115, 17 jun. 2004. Seção 1, p. 58.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: RENAME 2014. 9. ed. Brasília, 2015. 228 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. 1. ed. rev. e ampl. Brasília, 2015. 109 p., il.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 5. ed. rev. e ampl. Brasília, 2004b. v. 2.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância em saúde**. Brasília, 2014. 812 p.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 2. ed. atual. Brasília, 2007. 180 p., il.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância e monitoramento da leishmaniose tegumentar americana em Unidades Territoriais – Brasil, 1994 – 2001. **Boletim eletrônico epidemiológico**, Brasília, ano 2, n. 5, p. 1-7, 13 dez. 2002.

_____. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). 2016. Disponível em: <<http://portalsinam.saude.gov.br/>>. Acesso em: 18 maio 2015.

BRITO, G. et al. Short Report: Clinical and Immunological Outcome in Cutaneous Leishmaniasis Patients Treated with Pentoxifylline. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 4, p. 617-620, 2014.

BRYCESON, A. D. M. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia: II treatment. **Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 64, p. 369-370, 1970.

CAMARGO, M. E.; REBONATO, C. Cross-reactivity in fluorescence tests for Trypanosoma and Leishmania antibodies. A simple inhibition procedure to ensure specific results. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 18, p. 500-505, 1969.

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

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

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

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

_____. et al. T-cell subpopulations, expression of interleukin-2 receptor, and production of interleukin-2 and gamma interferon in human American cutaneous leishmaniasis. **Journal of Clinical Microbiology**, [S.l.], v. 26, p. 1207-1213, 1988.

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

CHIARI, C. A.; MAGALHAES, P; MAYRINK, W. Determination of antibodies by immunofluorescence in sera of patients with recent cutaneous lesions of mucocutaneous American leishmaniasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 15, p. 304-309, 1973.

_____; MAYRINK, W; MAGALHAES, P.A. Indirect immunofluorescent reaction in the control and treatment of American cutaneous leishmaniasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 15, p. 298-303, 1973.

CHULAY, J. D.; SPENCER, H. C.; MUGAMBI, M. Eletrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 34, p. 702-709, 1985.

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

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

_____; _____; RONDON, A. J. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 66, p. 603-610, 1972.

COSTA, J. M. L. et al. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 89, p. 319-323, 1986.

_____. et al. Estado atual da leishmaniose cutânea difusa (LCD) no estado do Maranhão: aspectos epidemiológicos, clínico-evolutivos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 25, p. 115-123, 1992.

_____. et al. Leishmaniose cutânea difusa (LCD) no Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.l.], v. 73, p. 565-576, 1998.

_____. et al. Tratamento da leishmaniose cutânea difusa (LCD) com a associação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) e sulfato de paramomicina (Gabbrox®). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 741, p. 63-67, 1999.

_____. O uso clínico das pentamidinas com especial referência nas leishmanioses. **Acta Amazônica**, [S.l.], v. 23, p. 163-172, 1993.

COSTA, J. M. Spontaneous healing of leishmaniasis caused by leishmania viannia braziliensis in cutaneous lesions. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 23, p. 205-208, 1990.

COUPPIE, P et al. Disseminated cutaneous leishmaniasis due to leishmania guyanensis: case of a patient with 425 lesions. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 71, n. 5, p. 558-560, Nov. 2004.

CUBA, C. A. C. et al. A focus of mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia – Brazil: characterization and identification of leishmania stocks isolated from man and dogs. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 79, p. 500-507, 1985.

_____. et al. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia – Brazil: an area of Leishmania braziliensis braziliensis transmission: I laboratory diagnosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 17, p. 161-167, 1984.

_____. et al. Parasitologic and imunologic diagnosis of American (mucocutaneous) leishmanias. **Bulletin of the Pan American Health Organization**, [S.l.], v. 15, n. 3, p. 249-259, 1981.

_____. et al. The use of different concentrations of leishmanial antigen in skin testing to evaluate delayed hypersensitivity in American cutaneous leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 18, p. 231-236, 1985.

CUNHA, M. A. et al. Efficacy and Safety of Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Mucosal Leishmaniasis from the New World: A Retrospective Study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 93, n. 6, p. 1214–1218, 2015.

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

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

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

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

FURTADO, T. Critérios para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 55, p. 81-86, 1980.

GALVÃO, C. E. S. et al. Leishmaniose cutânea disseminada produzida por leishmania viannia braziliensis no estado do Maranhão-Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 26, p. 121-123, 1993.

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

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

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

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

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

GONZALEZ, U. et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.l.], n. 2, p. CD004834, 2009.

_____. et al. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.l.], n. 4, p. CD005067, 2008.

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

GRIMALDI, J. R. G. et al. A simple procedure for the isolation of leishmanial parasites and for the recovery of parasite in avirulent stocks. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 78, p. 560, 1984.

GUERRA, M. O. P et al. Infecção sub-clínica na leishmaniose tegumentar americana. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 60, p. 365-369, 1985.

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

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

JESUS, A. R. de. et al. Pentoxifylline down modulate in vitro T cell responses and attenuate pathology in Leishmania and HTLV-I infections. **International Immunopharmacology**, v. 8, p. 1344-1353, 2008.

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

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

_____; WARD, D. H. Transmission of leishmaniosis by the bait of phlebotomine sandfly: possible mechanism. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 75, n. 1, p. 152-154, 1981.

KUBBA, R. et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis I: subcutaneous nodules. **International Journal of Dermatology**, [S.l.], v. 26, p. 300-304, 1987.

_____. et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis II: satellite papules and subcutaneous induration. **International Journal of Dermatology**, [S.l.], v. 27, p. 702-706, 1988.

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

LAINSON, R. et al. Leishmaniasis in Brazil XVI: isolation and identification of leishmania species from sandflies, wild mammals and man in north Pará State, with particular reference to leishmania braziliensis guyanensis, causative agent of “pian bois”. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 75, p. 530-536, 1981.

LAINSON, R. The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 77, p. 569-596, 1983.

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

_____; _____. Leishmania (viannia) naiffi sp. n., a parasite of the armadillo, dasypus novemcinctus (L.) in Amazonian Brazil. **Annales de parasitologie humaine et comparee**, [S.l.], v. 64, p. 3-9, 1989.

_____; _____. Leishmanias and leishmaniasis of the New World, with particular reference to Brazil. **Bulletin of the Pan American Health Organization**, [S.l.], v. 7, p. 1-19, 1973.

_____; _____. Leishmaniasis in Brazil I: observations on enzootic rodent leishmaniasis – incrimination of lutzomyia flaviscutellata (Mangabeira) as the vector in the lower Amazonian basin. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 62, p. 385-395, 1968.

_____; _____. Leishmaniasis of the New World: taxonomic problems. **British Medical Bulletin**, [S.l.], v. 28, p. 44-48, 1972.

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

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

_____; _____. LINS, Z. C. Leishmaniasis in Brazil IV: the fox cerdocyon thous as a reservoir of leishmania donovani in Para State, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 63, p. 741-745, 1969.

_____; _____. POVOA, M. The importance of edendates (sloths, anteaters) as primary reservoirs of leishmania braziliensis guyanensis, a causative agent of ‘pian bois’ in north Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 75, p. 611-612, 1981.

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

LESSA, H. A. et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 65, n. 2, p. 87-89, Aug. 2001.

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

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

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

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

MACHADO, P. R. L. et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 44, n. 6, p. 788–793, Mar. 2007.

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

MAGALHAES, A. V. et al. Histologia da leishmaniose tegumentar por Leishmania braziliensis 2: resposta humoral tissular. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 28, p. 300-311, 1986.

_____. et al. Histologia da leishmaniose tegumentar por Leishmania braziliensis 4: classificação histopatológica. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 28, p. 421-430, 1986.

_____. et al. Histopatologia da leishmaniose tegumentar americana por leishmania braziliensis 1: padrões histopatológicos e estudo evolutivo das lesões. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 28, p. 253-262, 1986.

MAGALHAES, H. M. T. V. et al. Programa de mudança do componente cognitivo da atividade de uma população da região endêmica do sul da Bahia diante da leishmaniose tegumentar. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 23, p. 49-52, 1987.

MARSDEN, P.D. et al. Spontaneous healing of leishmania braziliensis braziliensis skin ulcers. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 78, p. 561-562, 1984.

_____. Mucosal leishmaniasis ("espúndia" Escomel, 1911). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 80, p. 859-876, 1986.

_____. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 18, p. 187-198, 1985.

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

_____. et al. Evaluation of diagnostic criteria in human and canine mucocutaneous leishmania braziliensis occurs. In: REUNIÃO ANUAL DE PESQUISA EM DOENÇA DE CHAGAS, 19., 1982, Caxambu. **Anais...** Caxambu: [s.n.], 1982. p. 63.

_____. et al. Reação de imunofluorescência indireta e intradermoreação para leishmaniose tegumentar americana em moradores na área de Jacarepaguá (Rio de Janeiro). Estudo comparativo dos resultados observados em 1976 e 1987. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 22, p. 149-155, 1980.

_____. Leishmanioses no Brasil: as leishmanioses tegumentares. **Jornal Brasileiro de Medicina**, [S.l.], v. 63, p. 82-104, 1992.

_____.; MARZOCHI, K. B. F Leishmanioses em áreas urbanas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 30, p. 162-164, 1997.

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

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

MELO, M. N. et al. Padronização do antígeno de Montenegro. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 19, p. 61-164, 1977.

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

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

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

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

NONATA, R.; SAMPAIO, R.; MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], n. 91, p. 77, 1997.

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

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

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

PAPPAS, M. G. et al. Evaluation of the promastigote and amastigote antigens in the indirect fluorescent antibody test for American cutaneous leishmaniasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 32, p. 1260-1267, 1983.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ROMERO, G. A. S. et al. Simpósio sobre tratamento das leishmanioses. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 34, p. 58-68, 2001.

SADEGHIAN, G.; NILFOROUSHZADEH, M. A. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Dermatology**, [S.l.], v. 45, 7, p. 819-821, July 2006.

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

SAMPAIO, R. N. R. et al. Leishmaniose tegumentar americana: casuística do hospital escola da UnB. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 58, p. 69-79, 1980.

_____. et al. Tratamento com pentamidina de seis casos de forma mucosa de leishmaniose tegumentar. **Anais Brasileiros Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 63, p. 439-442, 1988.

_____; MARSDEN, P. D. Mucosa leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 91, n. 1, p. 77, Jan./Feb. 1997.

_____; PAULA, C. D. R. de. Leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 32, n. 5, set./out. 1999.

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

SANDS, M.; KRON, M. A.; BROWN, R. B. Pentamidine: a review. **Reviews of Infectious Diseases**, [S.l.], v. 7, p. 625-633, 1985.

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

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

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

_____. et al. An ulcerative lesion of the penis. **Archives of Dermatology**, [S.l.], v. 133, p. 1303-1308, 1997.

_____. et al. Leishmaniasis of glans penis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [S.l.], v. 10, p. 226-228, 1998.

SCHUBACH, T. M. et al. American tegumentary leishmaniasis in 2 cats from Rio de Janeiro – First report of natural infection with leishmania (viannia) braziliensis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 98, n. 3, p. 165-167, 2004.

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

SHAW, J. J. et al. Cutaneous leishmaniasis of man due to leishmania (viannia) shawi in Pará State, Brazil. **Annales de Parasitologie Humaine et Comparee**, [S.l.], v. 66, p. 243-246, 1991.

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

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

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

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

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

SILVEIRA, F T et al. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by leishmania (viannia) lindenbergi n. sp. A new leishmanial parasite of man in the Amazon region. **Parasite**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 43-50, 2002.

_____. et al. Leishmaniose cutânea na Amazônia: isolamento de leishmania (viannia) lainsoni do roedor agouti paca (rodentia: dasyproctidae), no Estado do Pará, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 33, p. 18-22, 1991.

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

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

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

SOKAL, J. E. Measurement of delayed skin test responses. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 293, p. 501-502, 1975.

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

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

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

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

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

TEKLEMARIAM, S. et al. Aminosidine and its combination with sodium stibogluconate in the treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis caused by leishmania aethiopica. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 88, p. 334-339, 1994.

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

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

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

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

WALTON, B. C. Evaluation of chemotherapy of American leishmaniasis by the indirect fluorescent antibody test. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 29, p. 747-752, 1980.

_____; BROOKS, W. H.; ARJONA, I. Serodiagnosis of American leishmaniasis by indirect fluorescent antibody test. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 21, p. 296-299, 1972.

WEIGLE, K. A. et al. Leishmanin skin test standardization and evaluation of safety, dose, storage, longevity of reaction and sensitization. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 44, p. 260- 271, 1991.

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

_____. **Safety monitoring of medicinal products**: guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala; Sweden: The Uppsala Monitoring Centre-UMC, 2000.

_____. **The leishmaniases**: report of a WHO expert committee. Geneva, 1984. (Technical Report Series; 701).

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

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

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

Anexos

Anexo A – Casos novos de leishmaniose tegumentar, segundo unidades federadas – Brasil, 1995-2014

UF	ANO																			
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
BRASIL	35.748	30.030	31.303	21.801	30.367	33.720	26.636	28.361	30.814	28.737	26.685	22.397	21.407	19.992	21.824	21.981	21.395	23.547	18.226	20.296
NO	13.117	9.987	11.068	6.078	9.129	11.140	8.107	10.207	13.508	13.125	10.679	8.833	9.890	8.680	8.272	7.108	8.615	10.196	8.407	10.387
RO	2.499	1.738	1.465	1.317	1.737	1.421	1.563	1.812	1.980	2.181	1.668	1.204	971	941	1.035	922	697	1.136	1.203	1.148
AC	365	490	413	280	490	903	717	1.076	1.385	1.532	1.356	1.124	913	972	906	1.026	878	1.134	923	1.030
AM	1.557	988	2.290	715		1.744	2.153	2.130	3.816	2.212	1.957	1.554	2.219	1.778	1.439	1.130	2.282	2.246	1.429	1.801
RR	251	303	308	244	146	352	454	451	303	160	280	285	340	350	441	641	222	444	524	463
PA	7.064	5.042	5.038	2.177	5.051	5.565	2.521	3.741	4.862	5.324	4.345	3.554	4.305	3.623	3.347	2.331	3.595	4.076	3.058	4.356
AP	645	563	902	892	884	592	52	377	555	1.162	580	595	667	629	513	462	534	693	761	958
TO	736	863	642	453	821	563	647	620	607	554	493	517	475	387	591	596	407	467	509	631
NE	13.887	11.303	11.868	8.455	9.112	13.078	11.149	9.373	7.985	7.863	8.112	6.169	5.925	6.003	6.910	8.911	7.952	8.279	5.355	4.969
MA	4.725	3.794	4.634	2.355	3.005	4.488	5.658	4.364	3.777	3.072	3.395	2.174	2.335	1.661	1.824	2.455	2.746	2.517	1.732	2.105
PI	40	96	102	96	106	95	164	151	126	117	257	152	108	73	104	146	173	120	69	85
CE	4.262	2.793	2.787	1.490	1.372	3.043	2.543	2.123	1.329	2.064	1.977	1.006	935	700	983	1.014	806	940	514	525
RN	15	42	49	26	13	11	8	5	8	13	10	7	6	6	56	82	7	6	6	8
PB	196	173	233	113	128	177	50	68	56	74	68	46	60	53	109	83	26	67	35	28
PE	891	714	667	643	979	1.149	518	556	558	719	337	413	446	388	501	419	431	314	228	198
AL	114	81	144	72	156	258	88	80	97	65	57	33	111	89	77	32	35	62	51	18
SE	52	19	47	34	30	58	93	61	16	7	11	6	4	10	11	7	7	9	3	4
BA	3.592	3.591	3.205	3.626	3.323	3.799	2.027	1.965	2.018	1.732	2.000	2.332	1.920	3.023	3.435	4.673	3.721	4.244	2.717	1.998
SE	2.605	2.369	2.294	2.945	3.983	2.938	2.112	2.894	3.252	2.540	2.809	2.868	1.898	1.592	1.605	2.428	2.179	1.388	1.150	1.460
MG	1.574	1.504	1.445	1.973	2.701	1.874	1.116	1.610	1.767	1.507	1.802	1.855	1.322	1.123	1.021	1.887	1.745	978	781	1.033
ES	307	244	404	646	884	548	351	209	234	146	193	241	109	76	100	124	122	107	73	89
RJ	241	282	302	186	269	250	169	289	226	209	317	283	119	55	92	86	65	41	25	19
SP	483	339	143	140	129	266	476	786	1.025	678	497	489	348	338	392	331	247	262	271	319
SUL	796	617	430	455	460	853	568	943	932	607	541	573	514	630	464	253	317	439	296	373
PR	794	616	428	453	457	850	553	909	886	579	444	409	438	533	409	228	309	419	273	350
SC	0	1	2	2	3	1	10	14	28	17	84	158	67	87	45	21	7	13	14	15
RS	2	0	0	0	0	2	5	20	18	11	13	6	9	10	10	4	1	7	9	8
CO	5.343	4.721	4.640	2.981	6.384	4.605	4.629	4.839	4.980	4.460	4.388	3.852	3.095	3.005	4.492	3.163	2.274	3.118	2.922	3.038
MS	568	178	433	256	338	158	372	301	235	192	139	116	99	118	105	89	93	135	128	141
MT	4.492	4.195	3.779	2.283	5.504	3.921	3.816	4.067	4.189	3.752	3.639	3.181	2.715	2.521	3.900	2.466	1.832	2.639	2.419	2.326
GO	281	348	414	440	532	525	411	441	500	458	578	505	246	351	460	553	314	310	355	535
DF	2	0	14	2	10	1	30	30	56	58	32	50	35	15	27	55	35	34	20	36
UF Ignorada	...	1.033	1.013	887	1.299	1.106	71	105	157	142	156	102	85	82	81	118	58	127	96	69

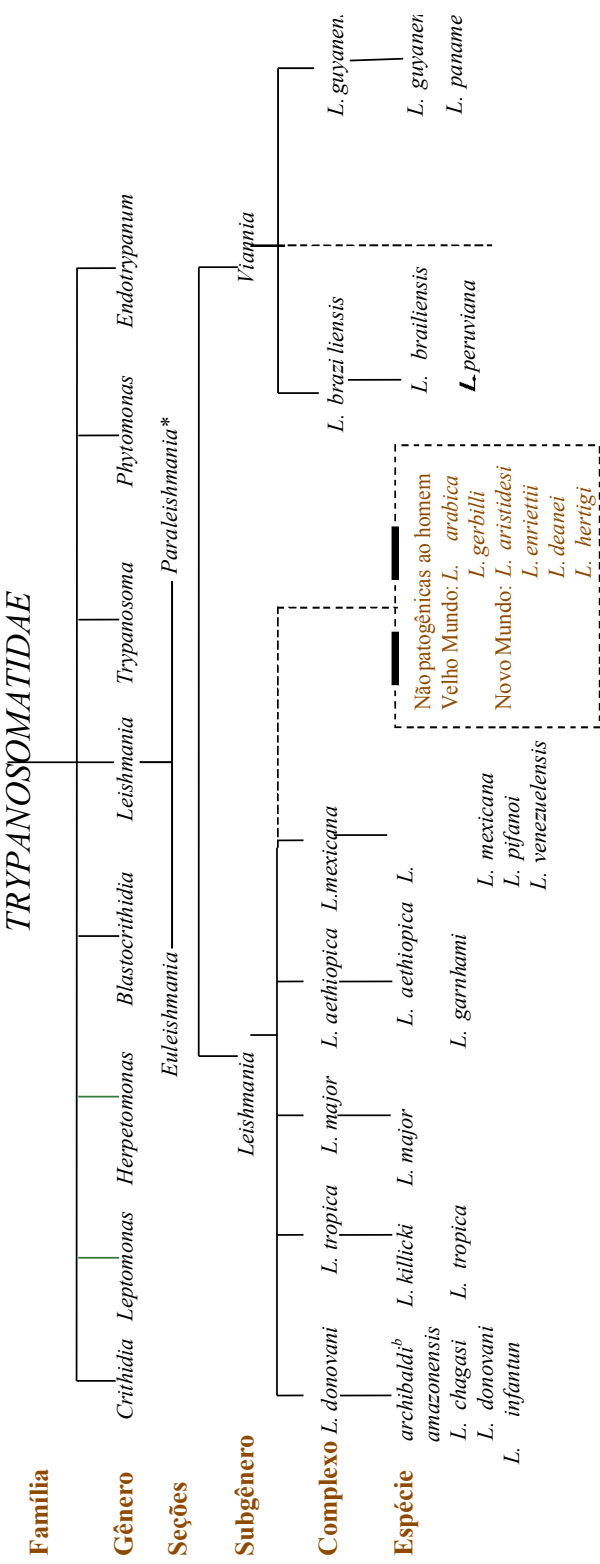
Fonte: SVS/MS.

Anexo B – Coeficiente de detecção de leishmaniose tegumentar por 100 mil habitantes – Brasil, 1995-2014

UF	ANO																			
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
BRASIL	22,94	19,02	19,61	13,47	19,78	20,29	15,45	16,24	17,42	16,04	14,49	11,99	11,31	10,54	11,40	11,52	11,12	12,14	9,07	10,01
NORTE	117,55	88,46	97,94	51,21	92,31	89,84	61,21	75,58	97,99	93,32	72,65	58,80	64,46	57,32	53,86	44,80	53,53	62,37	49,50	60,28
RO	186,56	141,19	119	103,19	134,35	107,84	111,02	126,56	136,00	147,37	108,69	77,06	61,07	63,00	68,82	59,01	44,21	71,45	69,61	65,66
AC	80,18	101,30	85,37	54,46	93,07	166,64	124,83	183,32	230,60	249,43	202,47	163,69	129,79	142,93	131,08	139,87	117,64	149,45	118,87	130,36
AM	67,71	41,35	95,94	28,36	80,83	66,02	74,24	71,92	125,90	71,35	60,54	46,93	65,48	53,22	42,41	32,43	64,49	62,55	37,53	46,49
RR	95,13	122,61	124,63	93,59	55,08	128,86	134,62	130,02	84,80	43,51	71,55	70,66	81,87	84,79	104,63	142,29	48,24	94,56	107,36	93,17
PA	129,65	91,49	91,41	37,73	86,16	92,67	39,75	57,97	73,95	79,51	62,33	49,98	59,39	49,48	45,04	30,75	46,76	52,11	38,37	53,95
AP	197,74	148,37	237,7	211,96	201,83	129,03	10,43	72,99	103,77	210,09	97,55	96,63	104,77	102,58	81,87	69,00	78,04	99,20	103,54	127,58
TO	73,09	82,30	61,22	40,89	72,34	48,44	54,61	51,37	49,34	44,20	37,76	38,80	34,95	30,22	45,74	43,08	29,05	32,94	34,43	42,15
NORDESTE	30,88	25,25	26,17	18,45	19,04	27,96	23,07	19,19	16,18	15,77	15,90	11,95	11,35	11,31	12,89	16,79	14,86	15,36	9,60	8,84
MA	90,32	72,65	88,72	43,96	55,72	81,89	98,74	75,20	64,30	51,68	55,63	35,15	37,27	26,34	25,51	37,34	41,32	37,49	25,49	30,73
PI	1,47	3,59	3,81	3,53	3,81	4,26	5,71	5,21	4,31	3,97	8,55	5,01	3,52	2,34	3,31	4,68	5,51	3,80	2,17	2,66
CE	63,48	41,01	40,92	21,24	17,6	42,26	33,69	27,74	17,13	26,25	24,42	12,24	11,22	8,28	11,62	10,92	9,45	10,92	5,86	5,94
RN	0,58	1,64	1,89	0,99	0,48	0,4	0,28	0,18	0,28	0,44	0,33	0,23	0,19	0,19	1,78	2,59	0,22	0,19	0,18	0,23
PB	5,87	5,23	7,04	3,36	1,21	5,2	1,44	1,95	1,59	2,09	1,89	1,27	1,64	1,42	2,89	2,20	0,69	1,76	0,89	0,71
PE	11,97	9,65	9,01	8,54	11,62	15,04	6,47	6,88	6,84	8,73	4,01	4,86	5,19	4,44	5,69	4,76	4,86	3,52	2,48	2,13
AL	4,24	3,08	5,46	2,67	5,76	9,42	3,08	2,77	3,32	2,21	1,89	1,08	3,60	2,85	2,44	1,03	1,11	1,96	1,55	0,54
SE	3,24	1,17	2,89	2,01	1,75	3,33	5,12	3,30	0,85	0,37	0,56	0,30	0,20	0,50	0,54	0,34	0,33	0,43	0,14	0,18
BA	28,40	28,63	25,21	28,21	25,72	28,92	15,34	14,75	15,01	12,78	14,48	16,72	13,63	20,84	23,47	33,34	26,40	29,94	18,06	13,21
SUDESTE	3,93	3,54	3,37	4,27	4,83	4,15	2,87	3,89	4,31	3,33	3,58	3,60	2,35	1,99	1,98	3,02	2,69	1,70	1,36	1,72
MG	9,54	9,02	8,54	11,53	12,06	10,71	6,16	8,78	9,52	8,03	9,37	9,52	6,70	5,66	5,10	9,63	8,85	4,93	3,79	4,98
ES	11,02	8,71	14,16	22,31	30,11	18,38	11,13	6,53	7,20	4,43	5,66	6,96	3,10	2,20	2,87	3,53	3,44	2,99	1,90	2,29
RJ	1,81	2,10	2,25	1,35	2,04	1,79	1,16	1,96	1,52	1,39	2,06	1,82	0,76	0,35	0,57	0,54	0,40	0,25	0,15	0,12
SP	1,43	0,99	0,41	0,39	0,36	0,73	1,26	2,06	2,65	1,73	1,23	1,19	0,84	0,82	0,95	0,80	0,59	0,63	0,62	0,72
SUL	3,44	2,62	1,8	1,88	1,88	3,44	2,23	3,66	3,58	2,31	2,01	2,10	1,86	2,29	1,67	0,92	1,15	1,58	1,03	1,29
PR	9,11	6,84	4,75	4,95	4,88	8,95	5,70	9,28	8,94	5,78	4,33	3,94	4,17	5,03	3,83	2,18	2,94	3,96	2,48	3,16
SC	-	0,02	0,04	0,03	0,05	0,01	0,18	0,25	0,50	0,30	1,43	2,65	1,11	1,44	0,74	0,34	0,11	0,20	0,21	0,22
RS	0,02	-	-	-	-	0,01	0,05	0,19	0,17	0,10	0,12	0,05	0,08	0,09	0,09	0,04	0,01	0,06	0,08	0,07
C. OESTE	52,01	45,10	44,18	27,11	50,45	40,22	38,95	39,99	40,43	35,59	33,70	29,03	22,90	21,94	32,33	22,50	15,96	21,62	19,49	19,96
MS	29,69	9,23	22,46	12,82	11,08	7,67	17,62	14,06	10,83	8,73	6,14	5,05	4,25	5,05	4,45	3,63	3,75	5,39	4,95	5,38
MT	194,15	187,63	169,01	97,91	206,05	162,05	149,03	156,14	158,00	139,08	129,81	111,34	93,29	85,23	129,93	81,25	59,56	84,71	76,02	72,14
GO	6,52	7,71	9,16	9,27	10,98	10,59	8,03	8,46	9,42	8,48	10,28	8,81	4,21	6,01	7,76	9,21	5,16	5,04	5,52	8,20
DF	0,12	-	0,76	0,1	0,5	0,04	1,43	1,40	2,56	2,60	1,37	2,10	1,44	0,59	1,04	2,14	1,34	1,28	0,72	1,26

Fonte: SVS/MS.

Anexo C – Taxonomia da leishmania



Anexo D – Distribuição das *leishmanias* responsáveis pela transmissão da LT, segundo unidade federada – Brasil, 2005

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

Anexo E – Distribuição das espécies de flebotomíneos prováveis ou potenciais vetores de LT, segundo unidade federada – Brasil, 2015

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

Anexo F – Critérios para definir a competência vetorial de flebotomíneos

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

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

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

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

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

Embora estes conceitos já tenham sido formulados desde a década de 1970, ainda o estudo ou a definição de reservatórios se ressentem da falta deste enfoque sendo em geral verticais, pontuais. Assim sendo, dificilmente refletem as condições epidemiológicas.

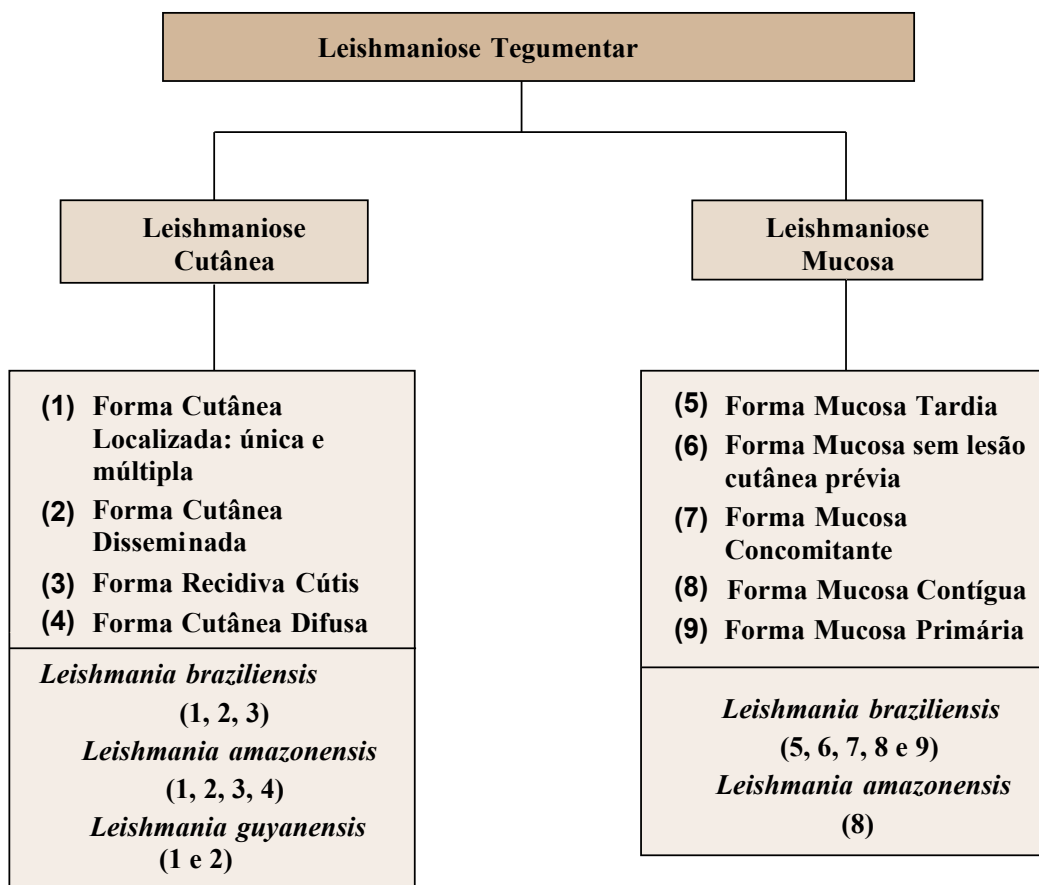
Consequentemente, apenas o acompanhamento de longo prazo poderá resultar em informações consistentes o suficiente para nortear as medidas de controle.

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

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

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

Anexo H – Leishmaniose tegumentar no Brasil, classificação clínica e respectivos agentes etiológicos segundo Marzochi



Anexo I – Técnicas diagnósticas

1) Coleta de material para demonstração direta do parasito

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

Detalhamento da técnica

- a) O esfregaço é realizado por escarificação da borda interna da úlcera ou da superfície de lesão fechada, utilizando-se lâminas de bisturi estéreis ou estilete (Figura 93).
- b) A punção aspirativa pode ser realizada após injeção de 3 ml de solução salina estéril na borda da lesão ou linfonodo, utilizando-se uma seringa de 5 ml e agulha 25x8 mm.
- c) Após a excisão cirúrgica, a técnica de aposição em lâmina (também denominada *imprint* ou *touch preparation*) pode ser realizada por meio da delicada compressão de fragmento de tecido, obtido por biópsia, sobre uma lâmina de vidro. Uma boa execução da técnica requer que o fragmento seja previamente banhado em solução salina estéril e o excesso de sangue e líquidos absorvidos em gaze ou papel de filtro. Recomenda-se que seja coletado material de diferentes pontos da lesão, mesmo que o material seja aposicionado em uma única lâmina.
- d) O material obtido por qualquer das técnicas deve ser distendido em 1 a 3 lâminas previamente limpas, desengorduradas e secas. Caso seja possível, empregar lâminas de borda fosca para melhor identificação do material (Figura 94). O material coletado deverá ser fixado em até 12 horas a partir da coleta. A fixação deverá ser realizada em álcool metílico (metanol), a temperatura ambiente.
- e) Após a confecção do esfregaço, as lâminas serão coradas com derivados do Romanowsky – Giemsa, Leishman ou corantes rápidos (este último ainda visto com algumas restrições por alguns cientistas) – e observadas no microscópio ótico para pesquisa de formas amastigotas. É importante registrar qual corante foi utilizado para cada lâmina.

Figuras 93 e 94 – LT – Escarificação da borda de lesão cutânea, localizada no membro superior, com lâmina de bisturi e confecção do esfregaço em lâmina de vidro



Técnicas de Coloração

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

Solução Estoque A: dissolver 11,866 g de fosfato de sódio secundário (dissódico) em 1.000 ml de água destilada.

Solução Estoque B: dissolver 9,073 g de fosfato de potássio primário (monopotássico) em 1.000 ml de água destilada.

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

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

Preparação do corante:

Pesar 1 g do corante Giemsa

Aquecer 55 mL de glicerina a 60°C e misturar o corante em pó com o auxílio de um bastão de vidro procurando dissolver todos os grânulos do corante. Misturar até o esfriamento total da mistura.

Após o esfriamento, acrescentar a solução, 45 mL de metanol, agitando levemente.

Filtrar em papel filtro.

Guardar em frasco escuro e protegido da luz.

Antes de empregar na rotina o novo lote do corante, validar o tempo de coloração a partir de um teste utilizando uma lâmina de esfregaço sanguíneo, observando a tonalidade dos componentes celulares.

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

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

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

A biópsia cutânea poderá ser em cunha, com o uso de lâmina de bisturi, ou ser realizada com o auxílio de *punch* de 4 mm a 8 mm de diâmetro. Devem-se preferir as lesões mais recentes, geralmente mais ricas em parasitos. No caso de lesão ulcerada, o procedimento deve ser executado na borda infiltrada e eritematosa. A limpeza do local deve ser feita com água e sabão, a antisepsia com álcool etílico a 70% e a anestesia local com lidocaína 1% ou 2%. (figuras 95 e 96). Nos casos de LM, o procedimento pode ser realizado com pinça de biópsia do tipo “saca-bocado”.

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



Figura 95 – LT – Anestesia local na borda da lesão cutânea, com lidocaína a 2% para realização de biópsia



Figura 96 – LT – Biópsia na borda da lesão cutânea, com auxílio de *punch* descartável

Diagnóstico parasitológico por método indireto – Isolamento em cultura

Detalhamento da técnica:

- a) Os fragmentos teciduais devem ser embebidos em solução salina estéril contendo 50 µg de 5-fluorocytocine; 1.000 UI de penicilina e 200 µg de estreptomicina por ml.
- b) Ao chegar ao laboratório, troca-se a salina em ambiente estéril e deixa-se nessa condição por 24 horas a 4°C.
- c) Após esse período, a amostra deve ser transferida assepticamente para placa de Petri e dividida em pequenos fragmentos que serão inoculados em tubos separados contendo meio de cultura bifásico (NNN acrescido de meio Schneider ou LIT com

10% de soro fetal bovino – SFB), e mantidos à temperatura de 26°C a 28°C em estufa biológica.

- d) Após o quinto dia, pequenas amostras da fase líquida são coletadas para exame a fresco, procurando evidenciar formas promastigotas. Esse exame é realizado em intervalos de sete dias durante 30 dias.

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

Diagnóstico histopatológico

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

3) Aplicação de Intradermoreação de Montenegro (IDRM)

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

Detalhamento da técnica:

- a) Fazer assepsia do local da aplicação (preferencialmente face anterior do antebraço) com álcool 70 %.
- b) Injetar 0,1 ml de antígeno por via intradérmica na face anterior do antebraço (Figura 97).
- c) Após 48 horas, medir o grau de resposta cutânea; a enduração é delimitada com caneta esferográfica, medida em milímetros, decalcada em papel umedecido e arquivada no prontuário do paciente (figuras 98 a 101).
- d) Para marcar os limites da enduração, utilizar a caneta esferográfica com inclinação aproximada de 45° com a pele, deslizando a ponta no sentido centrípeto, a partir de um ponto localizado cerca de 3 cm do limite determinado pela palpação.
- e) Uma enduração de 5 mm ou mais em seu maior diâmetro é considerada positiva.



Figura 97 – IDRM – Aplicação por via intradérmica: observar formação de pápula após injeção de 0,1 ml do antígeno de Montenegro



Figura 98 – IDRM – Observar marcação dos limites da enduração com caneta esferográfica. A leitura deverá ser realizada com régua milimetrada no maior diâmetro da enduração



Figura 100 – IRDM – A posição de papel umedecido com álcool sobre a marcação dos limites realizados com caneta esferográfica



Figura 101 – IRDM – Impressão da aposição da IDR em papel, para arquivamento

Anexo J – Ficha de investigação

República Federativa do Brasil
Ministério da SaúdeSINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE INVESTIGAÇÃO **LEISHMANIOSE TEGUMENTAR**

Nº

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

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		2 Agravo/doença LEISHMANIOSE TEGUMENTAR		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 1-1ºTrimestre 2-2ºTrimestre 3-3ºTrimestre 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. Epidemiol.	31 Data da Investigação		32 Ocupação			
Dados Clínicos	33 Presença de Lesão 1 - Sim 2 - Não		34 Em Caso de Presença de Lesão Mucosa, Presença de Cicatrizes Cutâneas 1 - Sim 2 - Não		35 Co-infecção HIV Há 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	Cutânea Mucosa					
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	
Clas. Caso	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		46 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial 1 - Anfotericina b 2 - Pentamidina 3 - Outros 4 - Não Se Aplica			
	Ampolas					

Leishmaniose Tegumentar Americana

Sinan NET

SVS 27/09/2005

47 Critério de Confirmação <input style="float: right;" type="checkbox"/> 1 - Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico	48 Classificação Epidemiológica <input style="float: right;" type="checkbox"/> 1 - Autóctone 2 - Importado 3 - Indeterminado
--	--

Local Provável de Fonte de Infecção

49 O caso é autóctone do município de residência? <input style="float: right;" type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado	50 UF 51 País
52 Município 	53 Distrito 54 Bairro

55 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - <input style="float: right;" type="checkbox"/> Sim 2 - Não 9 - Ignorado	56 Evolução do Caso <input style="float: right;" type="checkbox"/> 1-Cura 4-Óbito por outras causas 2-Abandono 5-Transferência 6-Mudança de diagnóstico
---	---

57 Data do Óbito 	58 Data do Encerramento
--	---

Informações complementares e observações

Deslocamento (datas e locais frequentados no período de seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas)

Data	UF	MUNICÍPIO	País

Anotar todas as informações consideradas importantes e que não estão na ficha (ex.: outros dados clínicos, dados laboratoriais, laudos de outros exames e necrópsia etc.)

[illegible]

Investigador	Município/Unidade de Saúde		Código da Unid. de Saúde	
	Nome	Função	Assinatura	
	Leishmaniose Tegumentar Americana	Sinan NET	SVS	27/09/2005

Anexo K – Ficha de investigação de óbitos por leishmaniose tegumentar

1. Identificação

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

2. Dados clínicos

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

Forma clínica LT: _____ cutânea ☐ mucosa ☐

Data do início dos sintomas: ____/____/____

Data do diagnóstico: ____/____/____

LT:

Tempo de doença até o diagnóstico: _____

Tempo de doença após o início do tratamento: _____

LT prévia: ☐ Sim ☐ Não

Diagnóstico laboratorial:

ID Montenegro: _____

Parasitológico: _____

Sorologia: _____

Exames realizados:☐ Sim☐ Não

Hemograma: _____

VHS: _____

Creatinina: _____

Transaminases: _____

Proteinograma: _____

Bilirrubinas _____

ECG: _____

Amilase: _____

Lipase _____

3. Dados sobre a medicação

Nome comercial: _____

Fabricante: _____

Data do início do tratamento: ____/____/____

Número do lote: _____

Dose diária: _____

Dose total: _____

Via de administração: _____

Tempo de tratamento até o óbito: _____

4. Dados sobre efeitos adversos

Sinais e sintomas presentes durante o tratamento com antimoniatto

Data do início dos efeitos adversos: ____/____/____

Data da interrupção do tratamento: ____/____/____

Nódulo: ☐ SimInduração: ☐ SimAbscesso: ☐ SimErupções cutâneas: ☐Erupções mucosas: ☐Febre: ☐ SimRecrudescência da febre durante o tratamento: ☐ Sim

Mialgia:	☐	Sim
Artralgia:	☐	Sim
Dor abdominal:	☐	Sim
Náuseas:	☐	Sim
Vômitos:	☐	Sim
Tosse:	☐	Sim
Palpitações:	☐	Sim
Desconforto respiratório:	☐	Sim
Dor precordial:	☐	Sim
Convulsões:	☐	Sim
Lipotímia:	☐	Sim
Herpes zoster:	☐	Sim
Icterícia:	☐	Sim

Outros: Especificar.

Observação: _____

5. Dados sobre a internação

O paciente foi internado? () Sim () Não

Data da internação: ____/____/____

Nº do prontuário: _____

Nome do hospital: _____

Município: _____

Condições do paciente na internação: _____

Fase inicial (momento da internação)

Temperatura: _____

Pressão arterial: _____X_____

Respiração: () eupneico () dispneico () taquidispnéico

Peso: _____ kg

Cefaleia: () Sim () Não Astenia () Sim () Não

Dor abdominal: () Sim () Não Icterícia () Sim () Não

Náusea: () Sim () Não Outros _____

Vômito: () Sim () Não _____

Prostração: () Sim () Não _____

Condições desenvolvidas durante a internação

Temperatura registrada mais elevada: _____ °C

Pressão arterial registrada mais elevada: _____X_____

Insuficiência respiratória: () Sim () Não _____

Alterações cardíológicas: () Sim () Não _____

Insuficiência renal aguda: () Sim () Não _____

Presença de coinfeção: () Sim () Não Se sim, qual? _____

TratamentoAntimoniato: _____ ml/dia _____ mg Sb⁺⁵/kg/dia. Número de doses _____ dia

Total de dias de tratamento realizado: _____ dias _____ séries

Via de administração: () muscular () venosa

Se venoso, () catéter heparinizado () soro contínuo () diluído em soro

Se soro contínuo ou diluído, qual? _____

Outros medicamentos**Medidas de suporte realizadas**

Diálise () Sim () Não

Hemodiálise () Sim () Não

Nebulização () Sim () Não

Entubação () Sim () Não

6. Exames realizados durante a internação

Exames	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Hemácias					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Plaquetas					

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

7. Dados referentes ao óbito

Data do óbito: ___/___/___

Nº da DO:

Local de ocorrência do óbito: Hospitalar ()

Domiciliar ()

Este paciente foi notificado no Sinan? Sim () N°

Não ()

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

Quais foram as quatro causas básica subsequentes estabelecidas no SIM?

Como o serviço de saúde tomou conhecimento do óbito?

Observações: _____

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

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

Nome do responsável pela investigação:

Local: _____ Data: ____/____/____

Anexo L – Centros de referência para diagnóstico e tratamento da LT

Acre

Serviço de Assistência Especializada
(SAE) – Estadual
Isaura Parente, s/nº
Bosque – Rio Branco/AC
CEP: 69900-000
Tel.: (68) 223-8571
Horário de atendimento: 8h às 13h

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

Alagoas

Hospital Escola Hêlvio Autodoenças
Tropicais (antigo HDT)
Rua Comendador Lira, s/nº
Trapiche da Barra – Maceió/AL
CEP: 57035-550
Tels.: (82) 315-0100 / 221-4486
Horário de atendimento: 8h às 11h / 13h às
17h

Hospital Universitário – Setor de
Ambulatório de Infectologia
Av. Lourival Melo Mota, s/nº
Tabuleiro dos Martins – Maceió/AL
CEP: 57072-900
Tel.: (82) 322-2494
Horário de atendimento: 8h às 11h / 13h
às 17h

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

Hospital dos Usineiros – Setor de
Dermatologia Sanitária
Av. Fernandes Lima, s/nº
Farol – Maceió/AL
CEP: 57000-000
Tels.: (82) 218-0100 / 0272 / 0135 / 0203
Horário de atendimento: 8h às 11h / 13h às 17h

Amazonas

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

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

Amapá

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

Bahia

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

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

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

Hospital Couto Maia
Rua São Francisco, s/n^o
Mont Serrat – Salvador/BA
CEP: 41000-000
Tels.: (71) 316-3084 / 3085 / 3261 / 3706 /
3748 / 3834
Horário de atendimento: 8h às 18h

Hospital Geral Camaçari
Av. Leste, Via Parafuso, s/n^o
Camaçari/BA
CEP: 41000-000
Tels.: (71) 621-2013 / 2042 / 2168 / 2256 /
2277 / 2434 / 2587 / 7375
Horário de atendimento: 8h às 18h

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

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

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

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

Ceará

Centro de Referência de Leishmaniose
Tegumentar Americana
Rua Pedro I, 1.033
Centro – Fortaleza/CE
CEP: 60000-000
Tel.: (85) 488-2284 / 2285
Horário de atendimento: 7h às 17h

Distrito Federal

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

Espírito Santo

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

Goiás

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

Maranhão

Hospital Getúlio Vargas – Doenças
Infecciosas
Av. 5 de Janeiro, s/nº
Jandova – São Luís/MA
CEP: 65000-000
Tel.: (98) 243-9809
Horário de atendimento: 8h às 18h

Minas Gerais

Hospital Universitário Clemente de Faria
Universidade Estadual de Montes Claros
Av. Cula Mangabeira, 562, Bairro Santo
Expedito
Montes Claros/MG
CEP: 39401-002
Tel: (38) 3229-8519
Horário de Atendimento: 8h às 17h

Universidade Federal de Minas Gerais
Centro de Treinamento e Referência de Doenças
Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz
Av. Alvaro Celso, nº 241
Tels.: (31) 3248-9547 / 3277-4341 / 3222-7900
Horário de atendimento: 8h às 18h

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

Mato Grosso do Sul

Hospital Universitário
Rua Filinto Müller, s/nº
Universitário – Campo Grande/MS
CEP: 79080-190
Tel.: (67) 345-3000
Horário de atendimento: 8h às 12h / 14h às 18h

Mato Grosso

Hospital Universitário Júlio Müller
 Rua João Felipe Pereira Leite, s/nº
 Alvorada – Cuiabá/MT
 CEP: 78048-790
 Tels.: (65) 615-7281 / 642-1767
 Horário de atendimento: 14h às 17h
 (segunda-feira e quarta-feira)

Pará

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

Paraíba

Hospital Universitário Alcides Carneiro
 Rua Carlos Chagas, s/nº
 São José – Campina Grande/PB
 CEP: 58107-670
 Tel.: (83) 341-1616
 Horário de atendimento: 7h às 11h

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

Pernambuco

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

Hospital das Clínicas
 Praça Oswaldo Cruz, s/nº
 Boa Vista – Recife/PE
 CEP: 50050-210
 Tel.: (81) 9972-9570
 Horário de atendimento: 8h às 18h

Piauí

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

Paraná

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

Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises
 Clínicas – Universidade Estadual de Maringá
 Bloco J – 90, sala 3
 Av. Colombo, 5.790
 Jardim Universitário – Maringá/PR
 CEP: 87020-900
 Tel.: (44) 261-4495
 Horário de atendimento: 7h45 às 17h30

Rio de Janeiro

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro
Chagas – Fundação Oswaldo Cruz
Av. Brasil, 4.365
Manguinhos – Rio de Janeiro/RJ
CEP: 21040-900
Tels.: (21) 3865-9541 / 3865-9525
Horário de atendimento: 8h às 17h

Rio Grande do Norte

Hospital Giselda Trigueiro
Rua Cônego Monte, s/nº
Natal/RN
CEP: 59000-000
Tel.: (84) 232-2509
Horário de atendimento: 8h às 18h

Rondônia

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

Roraima

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

Rio Grande do Sul

Ambulatório de Doenças Infecciosas e
Parasitárias
Faculdade Federal de Ciências Médicas –
Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Praça Dom Feliciano, s/nº
Centro – Porto Alegre/RS
CEP: 90650-090
Tel.: (51) 3214-8018
Horário de atendimento: 13h às 18h

Santa Catarina

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

Sergipe

Hospital Universitário
Rua Cláudio Batista, s/nº
Aracaju/SE
CEP: 49060-100
Tel.: (79) 243-6450
Horário de atendimento: 14h às 18h
(quinta-feira e sexta-feira)

São Paulo

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

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

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

Centro de Referência para Tratamento de
Coinfecção HIV/Aids-LT
Rua Santa Cruz, 81
Vila Mariana – São Paulo/SP
CEP: 04121-000
Tel.: (11) 5087-9911
Horário de atendimento: 8h às 12h

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

Hospital de Clínicas (Unesp)
Distrito de Rubião Júnior, s/nº
Botucatu/SP
CEP: 18618-970
Tel.: (14) 6802-6000
Horário de atendimento: 8h às 12h

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

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

Hospital das Clínicas/ Unidade
Clínico-Cirúrgica
Rua Aziz Atalah, s/nº
Marília/SP
CEP: 17.519-040
Tel.: (14) 433-1366
Horário de atendimento: 8h às 12h

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

Centro de Saúde I de Araçatuba
Rua Afonso Pena, 1.537
Vila Mendonça– Araçatuba/SP
CEP: 16015-000
Tel.: (18) 624-5749
Horário de atendimento: 8h às 12h

Centro de Saúde de Andradina
Rua Guararapes, 282
Centro– Andradina/SP
CEP: 16900-000
Tel.: (18) 3722-9292
Horário de atendimento: 8h às 12h

Tocantins

Unidade Clínica Médica de Doenças Tropicais

Av. José de Brito, 1.015

Setor Anhanguera – Araguaína/TO

CEP: 77818-530

Tel.: (63) 411-6020

Horário de atendimento: 8h às 12h

Equipe Técnica

Organização

Ana Maria Jansen – Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ)	Marcia Hueb – Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury – Organização Pan-Americana da Saúde (Opas/OMS)	Marcia Leite de Sousa Gomes – Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS)
Armando Schubach – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Fiocruz/RJ)	Maria Valdrinez Campana Lonardoni – Universidade Estadual de Maringá (UEM)
Fátima Conceição Silva – Fundação Oswaldo Cruz – (Fiocruz/RJ)	Maurício Vilela – Instituto Oswaldo Cruz – (Fiocruz/RJ)
Sergio Mendonça – Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ)	Paulo Chagastelles Sabroza – Escola Nacional de Saúde Pública (Fiocruz/RJ)
Edelberto Santos Dias – Centro de Pesquisa René Rachou (Fiocruz/MG)	Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio – Universidade de Brasília (UnB)
Elizabeth Rangel – Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ)	Sinval Pinto Brandão Filho – Centro de Pesquisa Ageu Magalhães (Fiocruz/PE)
Geane Maria de Oliveira – Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS)	Tania Maria Pacheco Schubach – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Fiocruz/RJ)
Gustavo Adolfo Sierra Romero – Universidade de Brasília (UnB)	Vera Lucia Fonseca de Camargo-Neves – Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo (SES/Sucen-SP)
Jackson Maurício Lopes Costa – Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz (Fiocruz/BA)	Wagner Alexandre Costa – Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS)
José Angelo Lauletta Lindoso (IIER e HC/Fmusp)	Waneska Alexandra Alves – Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS)
Jeffrey Shaw – Universidade de São Paulo (USP)	
Laura Ney Marcelino Passerat Sillans – Secretaria de Estado de Saúde da Paraíba (SES/PB)	
Luiz Henrique Santos Guimarães (UFSB)	

Colaboração

Agenor Barboza de Oliveira – Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo (SES/ES) Alessandra Gutierrez de Oliveira – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) Allan Martins da Silva – Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SES/PR)

Arnaldo da Silva Fayal – Secretaria Estadual de Saúde do Pará (SES/PA)

Catarina Zita Dantas de Araújo – Secretaria Estadual de Saúde de Sergipe (SES/SE)

Cláudio Rodrigues de Souza – Secretaria Estadual de Saúde do Acre (SES/AC) Ducinéia Barros de Aguiar – Secretaria Estadual de Saúde de Roraima (SES/RR) Edson Duarte Pacheco – Secretaria Estadual de Saúde de Alagoas (SES/AL) Elenice de Souza Borges Martins – Secretaria Estadual de Saúde Paraíba (SES/PB)

Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior (SVS/MS)

Getúlio Dornelles Souza – Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS) Humberto – Secretaria de Estado da Saúde de Tocantins (SES/TO)

Iraci Duarte de Lima – Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Norte (SES/RN) Isaiás Correa Pereira – Secretaria Estadual de Saúde do Amapá (SES/AP)

Joana Martins de Sena – Secretaria Estadual de Saúde do Tocantins (SES/TO)

João César Nascimento – Secretaria de Estado da Saúde de Mato Grosso do Sul (SES/MS)

Joao Bosco Baggio – Secretaria Estadual de Saúde do Amazonas (SES/AM)

José Assunção Alves Machado – Secretaria Estadual de Saúde do Piauí (SES/PI) Lindemberg Caranha de Souza – Secretaria Estadual de Saúde do Ceará (SES/CE) Lourdes Amélia de Oliveira Martins (SVS/MS)

Lucas Edel Donato (SVS/MS)

Luciano Alves do Nascimento – Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE) Marcos Nunes do Nascimento – Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ)

Maria Carmelinda Gonçalves Pinto – Secretaria Estadual de Saúde do Acre (SES/AC) Maria da Graça Teixeira Portes – Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina (SES/SC)

Maria Elizabeth Durval – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Maria do Socorro Laurentino de Carvalho – Secretaria de Saúde do Distrito Federal Mauro Lúcio Nascimento Lima – Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG)

Nanci Akemi Missawa – Secretaria Estadual de Saúde do Mato Grosso (SES/MT)

Paulo Silva de Almeida – Secretaria
Estadual de Saúde do Mato Grosso do Sul
(SES/MS)

Rafaella Albuquerque e Silva (SVS/MS)

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

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

Silvia Helena Tormen – Secretaria
Estadual de Saúde de Santa Catarina (SES/
SC) Valdenir Bandeira Soares – Escola
Nacional de Saúde Pública (Fiocruz/RJ)

Apoio administrativo

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

Fotografias

Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury	Figuras: 16 e 18.
Armando Schubach	Figuras: 32, 75, 76, 77, 78, 79, 84, 85, 93, 94, 95, 96.
Aline Fagundes	Figuras: 97, 98, 99, 100 e 101.
Bidiah Mariano da Costa Neto	Figuras: 19, 20 e 21.
Gustavo Adolfo Sierra Romero	Figuras: 33 A, 33B, 34A e 34B.
Jackson Maurício Lopes Costa	Figuras: 5, 6, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35A, 35B, 36A, 36B, 37, 38, 39A, 39B, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74.
Jorge Guerra	Figuras: 15 e 17.
José Dilermando Andrade Filho	Figura: 8.
Fabiano Borges Figueredo	Figuras: 13 e 90.
Márcia Hueb	Figuras: 31, 66, 80, 81, 82 e 83.
Maurício Luiz Vilela	Figura: 87.
Sinval Pinto Brandão Filho	Figuras: 10, 11 e 12.
Tania Maria Valente Pacheco	Figuras: 14, 91 e 92.
Vera Lucia Fonseca de Camargo Neves	Figuras: 86 e 88.
Waneska Alexandra Alves	Figura: 89.



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



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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

