

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ**  
**MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL**

**Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS DA  
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA  
DE TERESINA, PIAUÍ**

**WALFRIDO SALMITO DE ALMEIDA NETO**

**Teresina Brasil**

**2015**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ  
MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL**

**Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

**ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS DA  
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA  
DE TERESINA, PIAUÍ**

**WALFRIDO SALMITO DE ALMEIDA NETO**

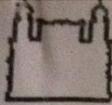
Orientadores: Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa

Co-orientador: Prof. Dr. Kelsen Dantas Eulalio

Dissertação apresentada ao Curso de  
Pós-Graduação em Medicina Tropical  
para obtenção do grau de Mestre.

**Teresina – Brasil**

**2015**



Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Oswaldo Cruz

## DECLARAÇÃO

Declaramos, para fins curriculares, que Walfrido Salmito de Almeida Neto, sob orientação do Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa, foi aprovado em 09/07/2015, em sua defesa de dissertação de mestrado intitulada: **"ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE TERESINA, PIAUÍ"**, área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias. A banca examinadora foi constituída pelos Professores: Dr. Regis Bernardo Brandim Gomes - FIOCRUZ-PIAUÍ (presidente), Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa - CPqGM - FIOCRUZ/BA e Dr<sup>a</sup> Martha Cecília Suarez Mutis - IOC/FIOCRUZ e como suplentes: Dr. Fabrício Pires de Moura do Amaral - UESPI/PI e Dr<sup>a</sup> Liliê Maria Soares Martins - UFPI/PI.

A Pós-graduação *Stricto sensu* em Medicina Tropical (Mestrado e Doutorado) está credenciada pela CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, de acordo com Portaria nº. 1740, de 20.12.94, do Ministro de Estado da Educação e do Desporto, e com a Portaria nº. 840, de 22.12.94, tendo validade no Brasil para todos os efeitos legais, e alcançando conceito 5 (cinco) na última avaliação trienal da CAPES.

Informamos ainda que, de acordo com as normas do Programa de Pós-graduação, a liberação do Diploma e do Histórico Escolar está condicionada à entrega da versão definitiva da dissertação/tese em capa espiral (1 cópia), juntamente com o termo de autorização de divulgação da dissertação/tese *on line* e o CD-rom com a dissertação completa em PDF.

Rio de Janeiro, 09 de julho de 2015.

Coordenação do Programa Pós Graduação  
Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

A447 Almeida Neto, Walfrido Salmito de

Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais da Leishmaniose tegumentar americana em hospital de referência de Teresina, Piauí / Walfrido Salmito de Almeida Neto. – Teresina, 2015.

xii,65 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2015.

Bibliografia: f. 63-73

1. Leishmaniose tegumentar americana. 2. Epidemiologia. 3. Doenças negligenciadas. I. Título.

CDD 616.9364

## DEDICATORIA

A meu pai Clênio (*in memoriam*), exemplo de vida  
À minha mãe Amparo exemplo de militância acadêmica,  
profissional e especial dedicação aos pacientes pobres,  
A minha esposa Wanessa e filha Valentina,  
As irmãs Norma e Lila pelo compromisso por toda vida

## AGRADECIMENTOS

A Deus, em quem deposito minha fé particular, Autor da vida, e que ilumina os caminhos trilhados e dá forças para superar dificuldades;

Ao Prof. Filipe Anibal, pela presença constante e incentivo à realização desse estudo;

Ao Carlos Alberto Mendonça Filho pelo apoio incondicional na área de informática;

Aos doutores Jesuíto Montoril Soares Dantas e Dr. Vinicius Fontenele de Meneses pela ajuda na realização das biópsias e na caracterização das formas clínicas;

Prof. Dr. Kelsen Dantas Eulálio pelo trabalho de co-orientação;

A Prof. Dra. Liliane Maria Soares Martins pela ajuda no diagnóstico laboratorial, exame parasitológico direto;

Ao Dr. Ronald Araújo pela execução dos exames histopatológicos;

Ao Sr. João Silva pela realização da intradermoreação de Montenegro e busca ativa dos pacientes para leitura do teste;

Ao professor e Dr. Almério Castro (*in memoriam*) pela participação no planejamento elaboração e discussão do projeto inicial em 2009 no bairro de Santa Teresa;

Aos funcionários e pacientes de IDTNP que contribuíram de maneira inequívoca para realização desse estudo.

*“A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”*

*Artigo 196 – Constituição brasileira, Brasil 1988*

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, reconhecida pela OMS no grupo das doenças negligenciadas causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania spp.*, que acomete pele e mucosas. **OBJETIVOS:** O trabalho objetiva descrever aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais dos casos de LTA atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella (IDTNP) em Teresina, Piauí entre 2007 e 2014. A casuística apresentada corresponde a cerca de 50% de todos os casos piauienses de LTA no período de 2007 a 2014. Os demais foram notificados em outros serviços de saúde. **MÉTODO:** Foi realizado um estudo do tipo série de casos, sendo os dados obtidos através de formulário do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). **RESULTADOS:** Observou-se que o hospital atende uma média de 85 casos por ano, com registro de picos superiores a 100 casos/ano em 2007, 2011 e 2014. Entre os 676 casos, 463 (68,5%) foram autóctones do Piauí, 182 (26,9%) procedentes do Maranhão e 27 (4%) do Pará. No Piauí, os municípios que apresentaram maior casuística foram Teresina 260 (56,15%) e Altos 17 (3,67%). Em Teresina os bairros com maior número de casos foram: Santa Teresa 23 (8,8%) e Santa Maria da Codipi 11 (4,2%). Do total de atendidos no IDTNP, 240 (35,5%) eram do gênero feminino e 436 (64,5%) eram do gênero masculino. A média de idade das pessoas com LTA foi  $43,9 \pm 20,7$  anos. A distribuição por faixa etária mostrou: 0 a 4 anos 20 (3%), 5 a 12 anos 27 (4%), 13 a 17 anos 34 (5%), 18 a 30 anos 111 (16,4%), 31 a 50 anos 228 (33,7%), 51 a 65 anos 142 (21%), maior de 65 anos 114 (16,9%). A coinfeção com o HIV foi documentada em 20 (3%) dos pacientes. Dentre os 676 casos, cerca de 615 (91%) foram confirmados por critérios laboratoriais e 282 (46%) tiveram apenas a intradermorreação de Montenegro positiva. O histopatológico mostrou lesões compatíveis com LTA, porém sem a visualização do parasita, sendo mais frequente nos casos da forma mucosa 63 do total de 77 (81,8%), nos casos de forma cutânea 144 dos 245 casos (58,8%). O tratamento com antimonial pentavalente foi aplicado em 511 (75,6%), 116 (17,2%) com anfotericina B e apenas 1 (0,1%) com pentamidina. Entre os casos, 570 (84,3%) tinham a forma cutânea e 106 (15,7%) tinham a forma mucosa da doença. Dos casos com comprometimento de mucosa, 24 (22,6%) apresentavam cicatrizes cutâneas. Entre os pacientes com a forma cutânea, 451 (79,1%) foram tratados com antimonial pentavalente e 79 (13,9%) com anfotericina B, entre as formas mucosas 43 (56,6%) foram tratados com antimoniais pentavalente e 27 (34,9%) com anfotericina B. O modelo multivariado demonstrou que a forma mucosa se associa a residir no Pará (OR = 5,43; IC 95% = 2,34 – 12,59), residir no Maranhão, (OR = 2,70; IC 95% = 1,72 – 4,25) e ter mais de 50 anos (OR = 1,94; IC 95% = 1,25 – 2,97). O gênero feminino apresentou apenas tendência a proteger do comprometimento da forma mucosa (OR = 0,64; IC 95% = 0,39 – 1,03). **CONCLUSÕES:** Conclui-se que a LTA vem sendo cada vez mais diagnosticada em Teresina e demais municípios do Piauí, em indivíduos do gênero masculino, sendo a forma mucosa identificada em níveis superiores à média nacional.

**Palavras-chave:** Leishmaniose Tegumentar Americana, Epidemiologia, Doenças Negligenciadas

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) is an infectious disease, not contagious, recognized by WHO in the group of neglected diseases caused by different species of protozoa of the genus *Leishmania*, which affects the skin and mucous membranes. **OBJECTIVES:** The paper aims to describe the clinical, epidemiological and laboratory cases of ACL treated at a referral center in Teresina-Piauí between 2007 and 2014. The case presented corresponds to about 50% cases of ACL in Piauí during the period 2007 to 2014, others were reported in other health services. **METHOD:** A study of case series, and data obtained from the National Notifiable Diseases System (SINAN) was performed. **RESULTS:** It was observed that the hospital serves an average of 85 cases per year, with record peaks above 100 cases / year in 2007, 2011 and 2014. Among the 676 cases 463 (68.5%) were native of Piauí, 182 (26.9%) coming from Maranhão and 27 (4%) of Pará. In Piauí, the municipalities that had larger samples were Teresina 260 (56.15%) and Altos 17 (3.67%). Teresina in the districts with the highest number of cases were: Santa Teresa 23 (8.8%) and Santa Maria da Codipi 11 (4.2%). Of the total, 240 (35.5%) were female and 436 (64.5%) were male. The average age of people with ACL was  $43.9 \pm 20.7$  years. The age distribution showed: 0-4 years 20 (3%), 5-12 years 27 (4%), 13-17 years 34 (5%), 18-30 years 111 (16.4 %), 31-50 years 228 (33.7%), 51 to 65 142 (21%), greater than 65 114 (16.9%). Co-infection with HIV has been reported in 20 (3%) patients. Among the 676 cases, about 615 (91%) were confirmed by laboratory criteria, 282 (46%) had the only positive Montenegro's reaction. Histopathological showed injuries consistent with ACL, but without viewing the parasite, most frequently in cases of mucosal form 63/77 (81.8%) than in cutaneous cases 144/245 (58.8%). The treatment with antimonial was applied in 511 (75.6%), 116 (17.2%) with amphotericin B, and only 1 (0.1%) with pentamidine. Among the cases 570 (84.3%) had the cutaneous form and 106 (15.7%) had the mucosal form of the disease. Part of cases with mucosal involvement, 24 (22.6%) had cutaneous scars. Among patients with cutaneous 451 (79.1%) were treated with antimonials, and 79 (13.9%) with amphotericin B, between the mucosal forms 56.6% were treated with antimonials and 34, 9% with amphotericin B. The multivariate model showed that the shape mucosa associated to reside in Pará (OR = 5.43; 95% CI = 2.34 to 12.59), reside in Maranhão (OR = 2, 70; 95% CI = 1.72 to 4.25) and have more than 50 years (OR = 1.94; 95% CI = 1.25 to 2.97). The females showed only tendency to protect the impaired mucosal form (OR = 0.64; 95% CI = 0.39 to 1.03). **CONCLUSIONS:** We conclude that the LTA has been increasingly diagnosed in Teresina and other cities of Piauí, in male subjects, the mucosal form identified at levels above the national average.

**Key-words:** Tegumentary Leishmaniasis, Epidemiology, Neglected Diseases

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Imagens de <i>Leishmania</i> spp. em amostra biológica. (A) Forma promastigota; (B) Forma amastigota (Adaptado M.S) .....	16
Figura 2 - Taxonomia de <i>Leishmania</i> . (Adaptado Atlas Ministério da Saúde) .....	18
Figura 3 - <i>Lutzomyia</i> sp. Aspecto geral de macho adulto (Service, 1996). (A) Ovo; (B) Larva; (C) Pupa e (D). Adulto .....	20
Figura 4 - Ciclo de vida da <i>Leishmania</i> spp. (Adaptado Dedet & Pratlong, 2009).....	21
Figura 5 - Lesões cutâneas provocadas em membros inferiores. IDTN– - Teresina, 2014. ....	26
Figura 6 - Teste de Montenegro positivo. IDTNP - Teresina, 2014. ....	27
Figura 7 - Teste de Intradermoreação de Montenegro (IDRM). IDTNP - Teresina, 2014 .....	28
Figura 8 - Intradermoreação de Montenegro Positiva. IDTNP - Teresina 2014. ....	28
Figura 9 - Biopsia de lesão realizada para exame histopatológico. IDTNP - Teresina, 2014. ....	29
Figura 10 - Lesão em paciente do gênero masculino apresentado ulcera verrucosa e submetido a tratamento com antimonial. (A) Lesão antes do tratamento; (B) Lesão após o tratamento. IDTNP - Teresina, 2014.....	31
Figura 11 - Paciente apresentando lesão cutânea disseminada e submetido a tratamento com anfotericina B. A) Características das lesões antes do tratamento; (B) Imagens das lesões do paciente após conclusão do tratamento. IDTNP - Teresina, 2014. ....	32
Figura 12 - Taxa de Detecção de LTA por Município (Média 2010-2012 e 2013). ....	34
Figura 13 - Casos de leishmaniose tegumentar no Brasil - 1980 A 2013.....	34

Figura 14 - Densidade de Casos de LTA por Município (Média 2010-2012 E 2013)	36
Figura 15 - Fêmea de flebotomíneo ingurgitada. Fonte: SVS/MS.	38
Figura 16 - (Extraído e adaptado de Heusser Júnior, et al., 2010)	38
Figura 17 - Número de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) registrados em Teresina entre 2007-2014 por Estado de origem do paciente atendidos no IDTNP.	44
Figura 18 - Distribuição por sexo de casos autóctones e importados de LTA registrados no IDTNP entre 2007-2014.	46
Figura 19 - Número de casos de LTA registrados no IDTNP entre 2007-2014 distribuídos por sexo e faixa etária.	47
Figura 20 - Criança apresentando lesão nasal. Teresina, 2014.	47
Figura 21 - Paciente HIV-positivo apresentando forma mucosa atendida no IDTNP.	48
Figura 22 - Distribuição de casos por método de diagnóstico utilizado para confirmação da doença. Teresina-PI. 2014.	49
Figura 23 - Paciente apresentando forma mucosa atendido no IDTNP. (A) e (B) Imagens antes do tratamento; (C) após tratamento com glucantime.	50
Figura 24 - Casos de LTA distribuídos por forma de apresentação e estado de origem dos pacientes atendidos no IDTNP entre 2007 e 2014.	51
Figura 25 - Casos de LTA registrados e distribuídos por forma de lesão e faixa etária entre 2007 e 2014 atendidos no IDTNP.	51
Figura 26 - Paciente portadora de L.E.S com lesão cutânea de LTA na face, histopatológico positivo atendida no IDTNP.	52

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Municípios do Piauí com registro de 5 casos ou mais de LTA no período 2007 a 2014 e atendidos no IDTNP. ....	45
Quadro 1 - Diferenças entre as formas clínicas da leishmaniose tegumentar. (Fonte - SVS/MS).....	24

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida**

**CENEPI - Centro Nacional de Epidemiologia**

**ESF - Equipe de Saúde da Família**

**GEEZON – Gerência de Zoonoses**

**GEEPI - Gerência de Epidemiologia do Piauí**

**HE- Hematoxilina-Eosina**

**HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana**

**IDTNP – Instituto de Doenças Tropicais Dr. Natan Portella**

**IDRM - Intradermorreação de Montenegro**

**LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico**

**LTA – Leishmaniose Tegumentar Americana**

**LM – Lesão Mucosa**

**LMC- Lesão Mucosa-Cutânea**

**OMS – Organização Mundial da Saúde**

**PCR-Reação em Cadeia da Polimerase**

**PV-LTA - Programa Nacional de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar**

**SINAN – Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação**

**SUS- Sistema Único de Saúde**

**SUCEN – Superintendência de Controle de Endemias**

**SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde**

## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	14
2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....	15
2.1 Histórico .....	15
2.2 O parasita.....	16
2.2.1 Taxonomia .....	16
2.3 Ciclo, vetores e reservatórios.....	18
2.4 Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento .....	22
2.5 Epidemiologia e Controle .....	32
3. OBJETIVO GERAL .....	41
3.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	41
4. METODOLOGIA .....	42
4.1 Fonte de dados e desenho do estudo .....	42
4.2 Local do Estudo .....	42
4.3 Amostragem e critérios de inclusão .....	43
4.4 Aspectos Éticos.....	43
5. RESULTADOS.....	44
5.1 Distribuição espaciotemporal e características sociodemográficas dos pacientes com LTA atendidos entre 2007 e 2014.....	44
5.2 Coinfecção por HIV e frequência das formas clínicas .....	48
5.3 Proporção de casos confirmados laboratorialmente e critérios diagnósticos utilizados.....	48
5.4 Tratamento da LTA no centro de referência em doenças infecciosas .....	50
5.5 Fatores associados às formas mucosas .....	50
6. DISCUSSÃO .....	54
7. CONCLUSÕES .....	62
REFERENCIAS.....	63
APENDICE .....	74
APÊNDICE .....	75
ANEXO.....	76
ANEXO.....	77

## 1. INTRODUÇÃO

As leishmanioses (Visceral e Tegumentar) são consideradas doenças infecciosas, não contagiosas, causadas por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que acomete pele, mucosas e vísceras (SVS/MS, 2010). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco, com registro aproximado de 12 milhões de novos casos das diferentes formas clínicas por ano (SVS/\_MS 2010). Segundo Marzochi & Marzochi (1994), a LTA é um problema de saúde pública em 88 países, estando distribuída em quatro continentes (América, Europa, África e Ásia). No Brasil, esta doença ocorre, com frequências variáveis, em todos os estados (Aguiar e Medeiros 2003). Os dez países com maior incidência de LTA são Afeganistão, Argélia, Colômbia, Brasil, Irã, Síria, Etiópia, Sudão, Costa Rica e Peru, onde ocorrem 70 a 75% dos casos (Alvar *et al.* 2012).

A LTA apresenta-se em múltiplas formas e acredita-se que este polimorfismo clínico dependa de diversos fatores como a resposta imune do hospedeiro humano, características de determinadas cepas do parasita e mesmo elementos ligados aos vetores envolvidos na transmissão (Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2014).

Desta forma, independentemente da espécie de *Leishmania*, as infecções tegumentares podem ser assintomáticas ou produzir diferentes formas clínicas, como a leishmaniose cutânea, cutâneo-mucosa, disseminada e cutânea difusa. Algumas relações entre a apresentação clínica e a espécie do parasita podem ser feitas: a forma mucosa, muito mais frequente no novo mundo, está mais associada à infecção por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, comumente *L. braziliensis*.

A forma disseminada, caracterizada pela presença de múltiplas lesões, também é frequentemente causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*. A forma de reação anérgica, caracterizada por múltiplas lesões nodulares com grande número de parasitas, denominada cutânea difusa está associada à infecção por *Leishmania (Leishmania) mexicana* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

### 2.1 Histórico

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença com origens conhecidas desde a antiguidade, existindo relatos e descrições encontrados na literatura a partir o séc. I d.C. Nas Américas a Leishmaniose Cutânea Mucosa foi demonstrada em cerâmicas pré-colombianas datadas entre os anos 400 e 900 d.C. feitas pelos índios do Peru, essas cerâmicas apresentavam mutilações de lábios e narizes. No Brasil a LTA foi referida pela primeira vez no documento da Pastoral Religiosa Político-Geográfica de 1827, citado no livro de Tello intitulado "Antiguidad de la Syphilis en el Peru", onde ele relata a viagem de Frei Dom Hipólito Sanches de Fayas y Quiros de Tabatinga (AM) até o Peru, percorrendo as regiões do vale amazônico. (Tello, 1909)

O primeiro a observar o parasita do gênero *Leishmania* foi Cunningham (1885), na Índia, em casos de leishmaniose visceral. No Brasil, Cerqueira, em 1855, observara a existência da moléstia da pele, identificando-a clinicamente como botão de Biskra. Em 1895, na Itália, Breda, descreveu a moléstia em italianos provenientes de São Paulo.

No Brasil, a natureza leishmaniótica das lesões cutâneas e nasofaríngeas só foi confirmada, pela primeira vez, em 1909, por Lindenberg, que encontrou formas de *Leishmania*, idênticas à *Leishmania tropica* (Wright, 1903) da leishmaniose do Velho Mundo, em lesões cutâneas de indivíduos que trabalhavam nas matas do interior do Estado de São Paulo. Gaspar Vianna, por considerar o parasito diferente da *Leishmania (Leishmania) tropica*, o batizou de *L. braziliensis*, ficando assim denominado o agente etiológico de "úlceras de Bauru", "ferida braba" ou "nariz de tapir".

Em trabalho de revisão da literatura sobre LTA no Brasil, Costa 1992a descreve a existência de alguns períodos como o período das origens imprecisas da doença no país, período dos estudos baianos (fase clínica da doença) e o período microbiológico onde foi observado o parasita em lesões mucosas e descoberta da quimioterapia.

## 2.2 O parasita

### 2.2.1 Taxonomia

Os protozoários do gênero *Leishmania*, são parasitas pertencentes a diversas espécies da ordem Kinetoplastidae e à família Trypanosomatidae. O gênero foi descrito por Ross em 1903, a partir da identificação de corpúsculos intracelulares no interior de macrófagos em material obtido por punção esplênica de paciente com calazar proveniente da Índia (Figura 1). As classificações se basearam em estudos clínicos, biológicos, ecológicos e epidemiológicos. Posteriormente, análises imunológicas, bioquímicas e moleculares contribuíram para a definição de diferentes espécies no gênero *Leishmania*. Distinguir as espécies de *Leishmania* é importante para a compreensão da história natural da doença e das variações clínicas envolvendo, por exemplo, o prognóstico e a resposta ao tratamento.

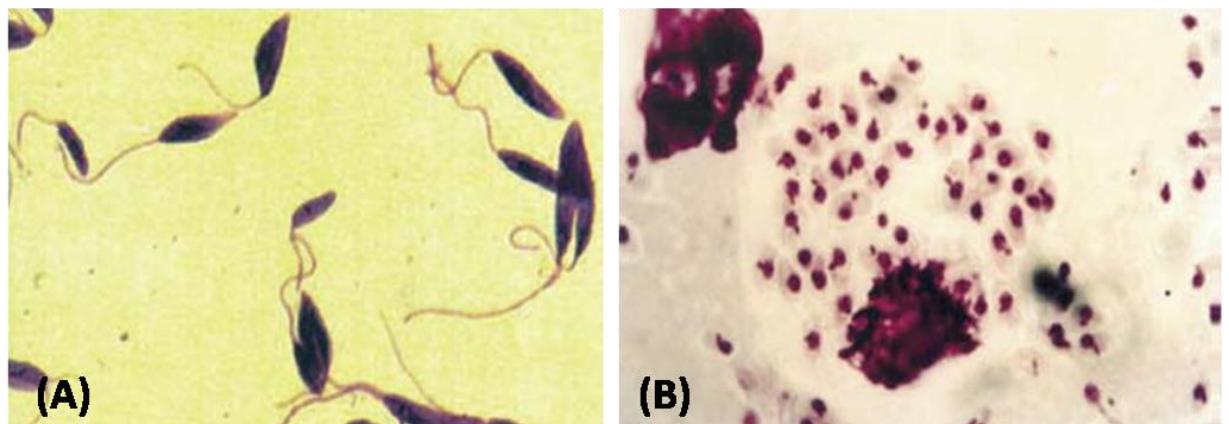


Figura 1 - Imagens de *Leishmania* spp. em amostra biológica. (A) Forma promastigota; (B) Forma amastigota (Adaptado M.S)

As espécies de *Leishmania* são agrupadas em 3 subgêneros, sendo que o subgênero *L. (Sauroleishmania)* inclui apenas espécies parasitas de répteis. As espécies que parasitam mamíferos agrupam-se nos subgêneros *L. (Leishmania)* e *L. (Viannia)*. As espécies agrupadas em *L. (Viannia)* desenvolvem-se no intestino posterior do inseto vetor, os flebotomíneos. As espécies deste subgênero circulam no continente americano. As espécies agrupadas no subgênero *L. (Leishmania)* se

desenvolvem no intestino médio e anterior dos vetores, além de circularem nas Américas, na África, na Ásia e na Europa.

Utiliza-se ainda a classificação das espécies em complexos. Lainson e Shaw (1972) agruparam as espécies em 3 complexos: complexo *L. braziliensis*, complexo *L. mexicana* e complexo *L. donovani*. Os ensaios de eletroforese de isoenzimas corroboram esta classificação. Entre 30 espécies de *Leishmania* definidas atualmente, considera-se que 20 sejam patogênicas para o homem.

Entre as espécies de caráter dermatrópico destacam-se: i) *L. (V.) braziliensis* responsável por formas cutâneas e mucosas, com distribuição em todas as regiões geográficas brasileiras, ii) *L. (V.) guyanensis*, cujo quadro clínico se caracteriza frequentemente por múltiplas lesões e está restrita à região amazônica e iii) *L. (L.) amazonensis*, associada à forma difusa (Lainson, 1983; Lainson & Shaw 2006; Rangel & Lainson, 2009; Brasil 2007).

Considerando-se todas as espécies referidas como agentes etiológicos da LTA temos, dentro do subgênero *Leishmania (Viannia)*: i) o complexo *Leishmania braziliensis*, contendo *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) peruviana*, *Leishmania (Viannia) colombiensis*, *Leishmania (Viannia) lainsoni*, *Leishmania (Viannia) shawii* e *Leishmania (Viannia) naiffi*; e ii) o complexo *L. guyanensis*, contendo *Leishmania (Viannia) guyanensis*, *Leishmania (Viannia) panamensis*. Dentro do subgênero *Leishmania (Leishmania)* temos o complexo *Leishmania mexicana*, contendo *Leishmania (Leishmania) mexicana*, *Leishmania (Leishmania) amazonenses*, *Leishmania (Leishmania) garnhami*, *Leishmania (Leishmania) venezuelensis* e *Leishmania (Leishmania) pifanoi* (Grimaldi *et al.* 1989; Cupolillo *et al.* 1994).

Em 1987, Lainson & Shaw propuseram uma nova classificação das leishmanias, com adoção dos subgêneros *Leishmania* (Saf'ianova, 1982) e *Viannia* (Lainson & Shaw, 1997), elevando, ao nível de espécie, leishmanias outrora classificadas como subespécies. (Figura 2)



Os protozoários do gênero *Leishmania* são transmitidos por pequenos dípteros muito pilosos, reconhecíveis pela postura ao pouso: asas entreabertas e levantadas. São conhecidos por diversos nomes: mosquito-palha, cangalha e tatuíra. Estes insetos, em realidade, não são mosquitos, pois pertencem à família Psychodidae, subfamília Phlebotominae. São, portanto, genericamente conhecidos como flebotomíneos, tendo sido descritas mais de 300 espécies, sendo algumas responsáveis pela transmissão das leishmanioses.

As fêmeas dos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus*, incluindo novas denominações de gênero mais recentes, como *Nyssomyia*, *Bichromomyia*, *Pintomyia*, *Migonemyia* e *Psychodopygus* infectam-se ao sugar sangue, que irão evoluir no seu tubo digestivo. A maioria dos flebotomíneos habita o ambiente silvestre, porém podem atacar os homens e animais, cujas habitações estão próximas a regiões de mata. Algumas espécies apresentam acentuada antropofilia e domiciliação, o que as tornam importantes na transmissão de doenças. Somente as fêmeas são hematófagas. O repasto sanguíneo realizado no hospedeiro pode durar de três a cinco minutos e estará finalizado quando ocorrer a saída de uma gota de plasma sanguíneo da extremidade posterior do abdome. (Miranda *et al.*, 2011; Coura, 2013)

Os flebotomíneos necessitam de carboidratos a fim de promover o seu metabolismo e oferecer condições favoráveis para que as formas promastigotas de *Leishmania* desenvolvam-se e multipliquem-se em seu trato digestivo. Os ovos destes insetos possuem forma elíptica, são alongados e pouco encurvados. A alimentação com sangue se faz necessária para promover o desenvolvimento do folículo ovariano. Cada fêmea pode produzir entre 40 e 70 ovos, que permanecerão aderidos ao substrato graças à substância produzida pelas glândulas acessórias. O período de incubação dos ovos é de aproximadamente uma semana, em condições ótimas de temperatura, entre 25°C e 27°C, e elevada umidade relativa do ar. Na ausência de umidade os ovos não resistem por mais de 48 horas (Grimaldi & Tesh, 1993; Lainson & Shaw, 1998; Rey, 2001). Os criadouros do mosquito encontram-se em solo úmido, mas não molhado e em detritos ricos em matéria orgânica em decomposição. (Figura 3)

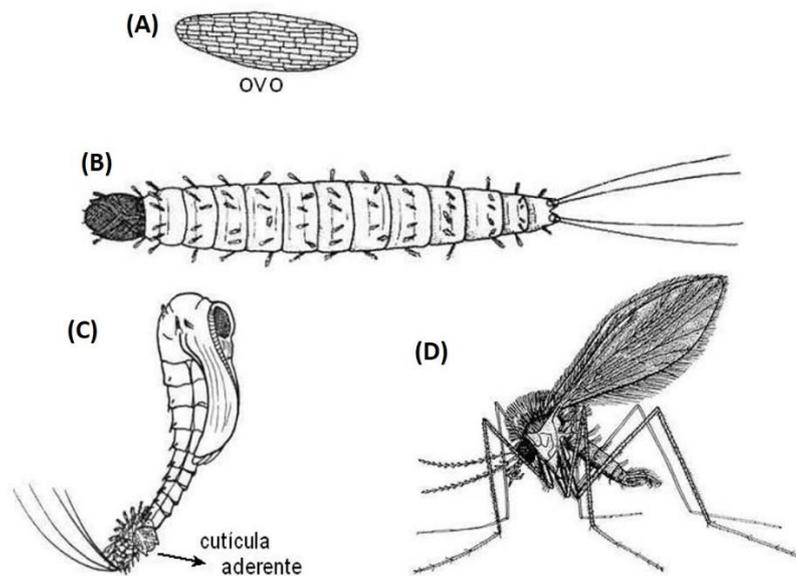


Figura 3 - *Lutzomyia* sp. Aspecto geral de macho adulto (Service, 1996). (A) Ovo; (B) Larva; (C) Pupa e (D). Adulto

No tubo digestivo dos flebotomíneos, os amastigotas tornam-se flagelados, convertendo-se em promastigotas. Em 24 horas os parasitas completam esta transformação, passando a multiplicar-se por divisão binária. A multiplicação dos parasitas no tubo digestivo dos insetos pode levar à obstrução que dificulta a ingestão de sangue em um novo repasto sanguíneo. A regurgitação de sangue que ocorre quando o inseto tenta se alimentar em outro hospedeiro proporciona a transmissão do parasita. Na pele do vertebrado, os promastigotas serão fagocitados pelos macrófagos e retornarão à forma amastigota, intracelular, completando-se o ciclo. No hospedeiro vertebrado, portanto, *Leishmania* é parasita intracelular de células do sistema fagocítico mononuclear. (Figura 4)

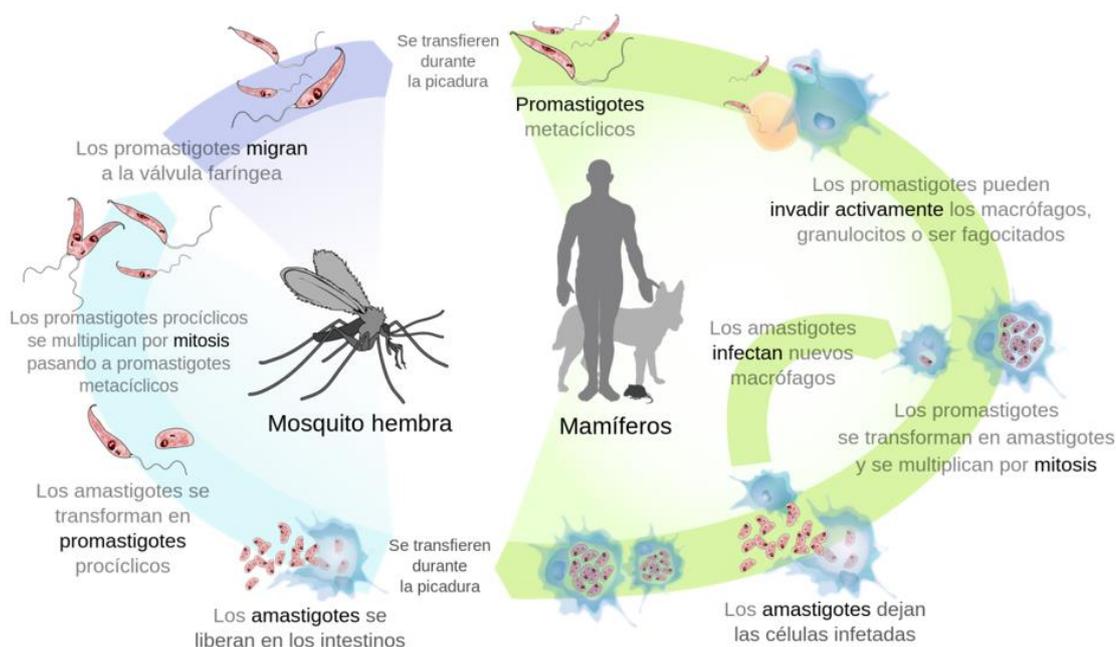


Figura 4 - Ciclo de vida da *Leishmania* spp. (Adaptado Dedet & Pratlong, 2009)

Gomes (2012), em trabalho realizado em São Paulo relata o predomínio de *Nyssomyia neivai* (95,8%), provável vetor de *Leishmania braziliensis*, de *Bichromomyia flaviscutellata*, principal vetor da *Leishmania amazonensis*, e *Lutzomyia almerioi*, espécie antropofílica, capturada pela primeira vez no Estado. O encontro dessas três espécies pode representar um risco para a transmissão de *Leishmania* spp. na região.

Segundo Rangel & Lainson (2003) no Piauí existem relatos de onze espécies de flebotomíneos identificadas, sendo a fauna da capital ainda pouco estudada. Monteiro (2007) identificou em Teresina (seis bairros estudados) quatro espécies de flebotomos (*Lutzomyia longipalpis*, *Lutzomyia whitmani*, *Lutzomyia lenti* e *Lutzomyia trinidadensis*) e capturou 1.856 flebotomíneos, sendo 1.471 no peridomicílio e 385 no intradomicílio, nos dois ambientes a captura do *L. longipalpis* teve predominância. Os insetos capturados foram identificados no laboratório de entomologia da Gerência de Zoonoses de Teresina (GEZOON) e revisados pelo Instituto Evandro Chagas de Belém.

Os protozoários do gênero *Leishmania* são parasitas multi-hospedeiros, isto é, capazes de infectar diferentes espécies de mamíferos. Esse ecletismo biológico reflete-se na infecção de diferentes ordens de mamíferos. Diversas espécies de mamíferos silvestres e sinantrópicos já foram identificadas como estando

infectadas por diferentes espécies de *Leishmania*. A condição de reservatório de cada um, entretanto, varia entre os diferentes contextos ambientais. Na ordem *Marsupialia* temos o gênero *Didelphis*, com grande dispersão no continente americano. Estes gambás têm sido encontrados infectados por *Leishmania*, sendo potencial reservatório do parasita. Na super ordem *Xenarthra* temos tatus, preguiças e tamanduás, todos já tendo sido identificados infectados por *Leishmania*. Na ordem *Rodentia*, temos os roedores, que talvez sejam os mamíferos mais dispersos no mundo. Diversas espécies de ratos são importantes reservatórios de *Leishmania*. Na ordem Carnívora, temos felídeos (como gatos, onças etc.), canídeos (cães, lobos, raposas etc.) atuando como reservatórios. Na ordem Primata temos diversas espécies de macacos, porém poucos trabalhos identificaram a infecção natural por protozoários do gênero *Leishmania* em primatas do Novo Mundo (Roque & Jansen, 2014).

#### **2.4 Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento**

Os principais agentes etiológicos da LTA no Brasil são as espécies *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis*, que estão presentes em todo o território brasileiro e causam uma proporção de 80% e 20% dos casos, respectivamente. Espécies como *L. (V.) guyanensis* estão restritas à região Norte do país (Weirather *et al.*, 2011; Ministério da Saúde, 2007).

A LTA é considerada uma zoonose primária de mamíferos silvestres, dessa forma o homem adquire a infecção ao entrar em contato com áreas florestais, evento que tem ocorrido com mais frequência com o crescimento das cidades e invasão do homem em áreas florestais onde existem enzoontias provocadas pelas diversas espécies de *Leishmania*. Apesar de não ser uma doença que resulte em risco imediato à vida do indivíduo, a LTA apresenta um aspecto social muito forte. Devido às deformações que pode causar, esta moléstia é responsável por problemas estéticos que estigmatizam o doente, além de apresentar um odor fétido, o que causa repugnância aos outros. Desta forma, aspectos psicológicos do doente também podem ser envolvidos, causando reflexos no campo social e econômico, já que a convivência dentro e fora do ambiente familiar fica comprometida (Falqueto & Sessa, 1996).

A LTA apresenta-se em diferentes formas clínicas, possivelmente relacionadas à resposta imune específica contra *Leishmania* mediada por células do hospedeiro humano (Quadro 1). Assim, tem sido proposto um pólo hiperérgico, representado pelas formas mucosas, caracterizada por pobreza parasitária tecidual e potente resposta pró-inflamatória específica, demonstrada pela forte reatividade à reação de Montenegro. Em contraste, haveria o pólo anérgico, representado pela forma cutânea difusa, onde há pouca ou nenhuma resposta imune celular específica (Convit *et al.* 1993). Uma das classificações da LTA proposta é a de Marzochi & Marzochi (1994). Nela, as diferentes formas podem ser agrupadas em: i) *grupo subclínico*, caracterizado por ausência de lesão com intradermorreação de Montenegro positiva, ii) *grupo cutâneo*, com as formas a) cutânea localizada (lesões únicas ou múltiplas próximas ao sítio de inoculação), b) cutânea disseminada (lesões múltiplas não relacionadas ao sítio de inoculação) e c) cutânea difusa (lesões múltiplas não ulceradas, papulosas ou nodulares não relacionadas ao sítio de inoculação), iii) *grupo mucoso*, com as formas a) mucosa tardia (face, frequentemente nasal, com cicatriz cutânea em outro sítio), b) mucosa indeterminada (ausência de cicatriz de cutânea) e c) mucosa primária (mucosa externa exposta à picada do inseto) e iv) *grupo misto ou mucocutâneo*, com as formas a) mucocutânea concomitante (lesões cutânea e mucosa ativas simultaneamente) e b) mucocutânea contígua (lesão mucosa por contiguidade à lesão cutânea adjacente).

Achados	Formas Clínicas		
	LCD	LC	LM
clínicos	placas infiltradas e nódulos não ulcerados disseminados	úlceras limitadas	lesão destrutiva septo/palato
Imunológicos			
Resposta celular			reator (exacerbada)
IRM	não reator	reator	↑ IFN- $\gamma$
Citocinas	sem produção de IFN- $\gamma$ ↓ TNF- $\alpha$	↑ IFN- $\gamma$ ↑ TNF- $\alpha$	↑↑ TNF- $\alpha$ positiva
Linfoproliferação	negativa	positiva	
Resposta humoral (sorologia)	reator	reator	reator
Esfregaço	riqueza parasitária	escassez parasitária	escassez/ausência de parasitos
Histopatológico	sem formação de granuloma, poucos linfócitos e muitos macrófagos infectados	com formação de granuloma e infiltração de linfócitos	escassa formação de granuloma e infiltração de mononucleares
Espécie de <i>Leishmania</i> envolvida	<i>L. (L.) amazonensis</i>	<i>L. (L.) amazonensis</i> <i>L. (V.) braziliensis</i>	<i>L. (V.) braziliensis</i>
Cura espontânea	não	possível	não
Resposta à terapêutica	inadequada	adequada	adequada (em geral após dois esquemas)

Quadro 1 - Diferenças entre as formas clínicas da leishmaniose tegumentar (Fonte - SVS/MS).

A leishmaniose dérmica pós-calazar manifesta-se após o tratamento da leishmaniose visceral com antimoniais pentavalentes. Esta forma tem sido associada à coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). As lesões surgem em um período de tempo variável após o tratamento do calazar e caracterizam-se por máculas hipocrômicas, lesões nodulares e maculopapulosas.

Estas lesões possuem parasitas em grande número e são fontes de infecção para os vetores.

A LTA não é uma doença contagiosa e a sua transmissão só ocorre através da picada do flebotomíneo infectado e, mesmo sendo curável, o sucesso no tratamento depende de um diagnóstico precoce. As seguintes definições de casos foram retiradas do Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana da Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2007): i) caso suspeito de leishmaniose cutânea: pessoa com presença de úlcera cutânea, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura, ii) caso suspeito de leishmaniose mucosa: pessoa com presença de úlcera na mucosa nasal, com ou sem perfuração, ou perda do septo nasal, podendo atingir lábios, palato e nasofaringe. Casos confirmados devem obedecer aos seguintes critérios: i) residência, procedência ou deslocamento para área com confirmação de transmissão e encontro do parasito nos exames parasitológicos diretos e/ou indiretos; ii) residência, procedência ou deslocamento para área com confirmação de transmissão e intradermoreação de Montenegro (IRM) positiva; iii) residência, procedência ou deslocamento para área com confirmação de transmissão com outros métodos de diagnóstico positivo. Nas formas mucosas, considerar a presença de cicatrizes cutâneas como critério complementar para confirmação do diagnóstico.

O diagnóstico clínico da LTA pode ser realizado com base nas características da lesão, associadas à anamnese do paciente. Nas lesões mucosas, devem ser também considerados a ocorrência de tratamento anterior para LTA, preexistência de lesões cutâneas ou cicatrizes compatíveis (Marzochi, 1992). Assim como na maioria das doenças o diagnóstico precoce é importante para evitar danos graves (Schalling; Oskam, 2002). (Figura 5)

Como esta doença produz um amplo espectro de lesões, o diagnóstico clínico nem sempre é simples e imediato (Saravia *et al.*, 1989; Gontijo & De Carvalho, 2003). Neste contexto, os métodos convencionais disponíveis apresentam sérias limitações. O exame microscópico e a cultura são pouco sensíveis, sendo, a cultura por sua vez passível de contaminações, além da necessidade de maior tempo para a definição do diagnóstico. Já os métodos sorológicos podem ser úteis, porém possuem problemas, como reações cruzadas e têm dificuldade na diferenciação entre infecção atual e passada, não sendo acurados em pacientes

imunossuprimidos (Ikonomopoulos *et al.*, 2003; Piaurroux *et al.*, 1994; Wilson, 1995; Xiao-Su *et al.*, 2000). Infelizmente, ainda não existe um método que possa ser classificado como padrão-ouro para o diagnóstico das infecções provocadas por *Leishmania spp.* (Wilson, 1995).



Figura 5 - Lesões cutâneas provocadas em membros inferiores. IDTNP - Teresina, 2014.

O teste intradérmico (intradermorreação de Montenegro, IDRM) detecta resposta de hipersensibilidade celular retardada aos antígenos de *Leishmania* (Brasil, 2010; Andrade *et al.*, 2008). O aparecimento de um nódulo endurecido maior que 5 mm no local da aplicação dos antígenos de *Leishmania* determina um valor positivo ao teste (Goto & Lauletta Lindoso, 2012). O exame detecta positividade em

indivíduos com prévia exposição ao parasito, quando há cura espontânea das lesões ou mesmo após a cura clínica da doença, além disso são relatados em alguns trabalhos a possibilidade de apresentar reação cruzada com outras doenças, como doença de Chagas, tuberculose, hanseníase wirchowiana, dentre outras. A IDRМ não é capaz de diferenciar doença de infecção e também não há detecção nas formas cutâneas difusas e em pacientes imunodeprimidos (Andrade, *et al.*, 2008). A IDRМ, apesar de ser um método simples e útil no diagnóstico da leishmaniose tegumentar, tem seu uso mais indicado em inquéritos epidemiológicos e auxilia a diagnosticar casos em que os parasitas são escassos ou ausentes (Brasil, 2010; Andrade *et al.* 2008; Ferreira & Ávila, 2001). (Figura 6 ; Figura 7; Figura 8)



Figura 6 - Teste de Montenegro positivo. IDTNP - Teresina, 2014.



Figura 7 - Teste de Intradermoreação de Montenegro (IDRM). IDTNP - Teresina, 2014



Figura 8 - Intradermoreação de Montenegro Positiva. IDTNP - Teresina 2014.

Entre os exames parasitológicos, destaca-se a pesquisa de amastigotas em esfregaço de lesão ou *imprint* de fragmento de tecido, seguida pela cultura em meios artificiais e a inoculação em animais experimentais (hamster). Os exames histopatológicos baseiam-se na coloração de fragmentos obtidos por biópsia com hematoxilina e eosina (HE) ou técnicas de imuno-histoquímica (Figura 9). Entre os exames imunológicos está a intradermorreação de Montenegro e a sorologia por imunofluorescência indireta. Entre os testes moleculares está a PCR (reação em cadeia de polimerase). Para a caracterização das espécies realizam-se a PCR, anticorpos monoclonais, a eletroforese de isoenzimas entre outros. Estudos recentes apontam a biologia molecular como ferramenta promissora por agregar adequada sensibilidade e especificidade, mas com uso limitado pela necessidade de centros especializados para a realização da técnica (Silva *et al*, 2012).



Figura 9 - Biópsia de lesão realizada para exame histopatológico. IDTNP - Teresina, 2014.

Entretanto, os critérios diagnósticos para LTA ainda não foram definidos de forma homogênea. Os exames complementares que auxiliam esta ação são importantes, mas nem sempre disponíveis, além de não apresentarem alta sensibilidade (Goto; Lindoso, 2010; Zaghi *et al.*, 2011). De um modo geral, os

exames que detectam a resposta imune, geralmente apresentam boa sensibilidade, mas especificidade insatisfatória. O inverso ocorre com os exames que objetivam visualizar o parasito, que apresentam alta especificidade e baixa sensibilidade (Boggild *et al.*, 2007; Faber *et al.*, 2003; Rahman, Bari, 2003; Momeni *et al.*, 2013; Romero *et al.*, 2001).

O tratamento da LTA tem por objetivo obter a cura clínica do doente, evitando recidivas e a evolução das formas cutâneas para muco-cutâneas, prevenindo o surgimento de lesões mutilantes. Entretanto, apresenta limitações como, por exemplo, a toxicidade das drogas utilizadas e a falta de objetividade no critério de cura (Passos *et al.* 2001; SUCEN, 2001). Para o tratamento, os antimoniais pentavalentes (antimoniato de N-metil glucamina e estibogluconato de sódio) são indicados para o tratamento de todos os tipos de manifestações clínicas de leishmaniose, embora as formas LMC e LM exijam maior cuidado, por apresentarem resposta mais lenta e maior possibilidade de recidivas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a dose desse antimonial seja calculada em mg/Kg/dia. (Ministério Da Saúde, 2009). Considerando a possibilidade de toxicidade em gestantes o tratamento com antimoniato N-metil glucamina é geralmente contraindicado, que devem ser tratadas com Anfotericina B ou apenas com cuidados locais, observação clínica e sorológica, quando possível.

Estudos sobre os efeitos residuais do medicamento no leite estão sendo feitos no Brasil, mas sem resultados efetivos. O antimoniato está contraindicado também nos casos associados a outras doenças, como tuberculose, malária e esquistossomose. Em pacientes com mais de 50 anos de idade, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas também apresentam restrições ao tratamento por antimoniais, nestes casos deve ser feito um rigoroso acompanhamento clínico (CENEPI, 2002; Mitre 2002).

Os antimoniais pentavalentes atuam no metabolismo das formas amastigotas da *Leishmania*, especificamente na glicólise e beta-oxidação. Lesões cutâneas localizadas e disseminadas devem ser tratadas com 15 mg/Sbv/kg/dia, durante 20 dias seguidos (Figura 10). Na forma cutânea difusa, embora as recidivas sejam invariavelmente frequentes, a dose é de 20 mg/Sbv/kg/dia, durante 20 dias seguidos. Na presença de lesões mucosas, o regime é 20 mg/Sbv/kg/dia, durante 30 dias seguidos.

A aplicação dos antimoniais deve ser por via intramuscular ou endovenosa. Entretanto, a terapia com os antimoniais pode não ser eficaz, principalmente na forma mucosa. Foi demonstrado que a associação com um inibidor do fator de necrose tumoral, a pentoxifilina, pode produzir bons resultados. A posologia nestes casos é de 20 mg/Sbv/kg/dia de antimônio pentavalente com 400 mg de pentoxifilina três vezes ao dia, por 30 dias (Ministério da Saúde, 2000, 2004, Oliveira *et al.* 2005)

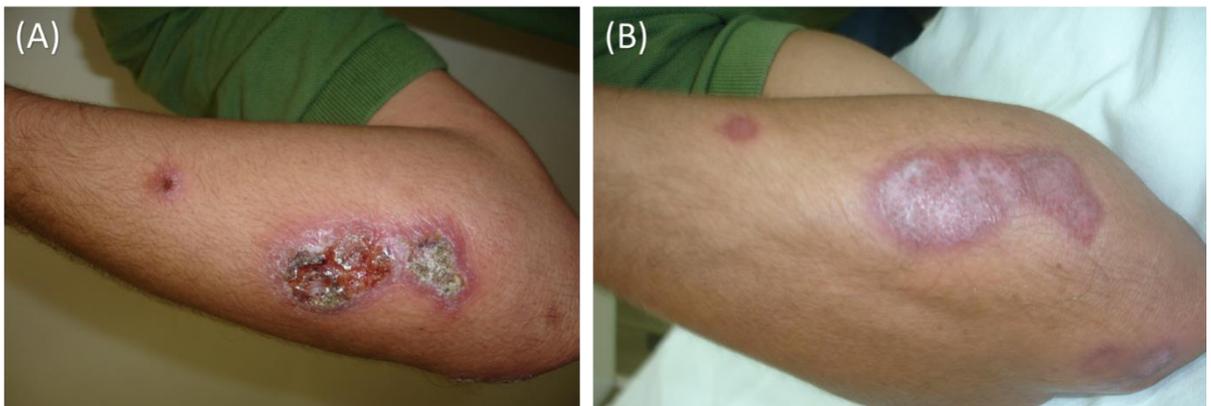


Figura 10 - Lesão em paciente do gênero masculino apresentado ulcera verrucosa e submetido a tratamento com antimonial. (A) Lesão antes do tratamento; (B) Lesão após o tratamento. IDTNP - Teresina, 2014.

Como droga de segunda linha no tratamento da LTA, utiliza-se a anfotericina B. Esta interage especificamente com o ergosterol, esteroide da membrana do parasita, causando aumento de permeabilidade e morte do parasito. A anfotericina B é aplicada por via endovenosa, diluída em soro glicosado 5% e infundida em quatro horas (Ministério da Saúde, 2004) (Figura 11). A pentamidina é considerada droga de segunda escolha para o tratamento da LTA. A pentamidina é comercializada sob a forma de isotionato, em frascos que contêm 300 mg de droga e age interferindo na síntese do DNA do parasito (Pradinaud, 1985). Formulações lipídicas da anfotericina B têm sido utilizadas no tratamento das formas cutâneas e mucosas da LTA, particularmente em pessoas infectadas pelo HIV (Sampaio *et al.* 1997). Com relação à miltefosina, estudos apontam para boa eficácia contra *L (V.) panamensis*, mas para *L (V.) braziliensis* não houve eficiência adequada (Soto *et al.* 2004).



Figura 11 - Paciente apresentando lesão cutânea disseminada e submetido a tratamento com anfotericina B. A) Características das lesões antes do tratamento; (B) Imagens das lesões do paciente após conclusão do tratamento. IDTNP - Teresina, 2014.

A cura da LTA segue critérios clínicos, devendo ser feito um acompanhamento mensal do paciente durante três meses consecutivos e, após o término do tratamento, este seguimento deve ser feito até completarem-se doze meses. O controle de cura clínico é insatisfatório, pois há registros de recidivas de casos mesmo após o tratamento e a cicatrização completa da lesão inicial (Passos *et al.* 2001, CENEPI, 2002). Para as lesões cutâneas, o diagnóstico de cura é dado quando ocorre regressão completa das lesões, evidenciado por uma reepitelização das formas ulceradas ou não, apresentando uma cicatriz atrófica ou hipertrófica que não apresenta atividade. Na forma mucosa, a cura é definida pela regressão completa de todos os sinais inflamatórios, podendo ser comprovada pelo exame otorrinolaringológico realizado até seis meses após a conclusão do tratamento. A forma cutânea difusa é considerada praticamente incurável (Marzochi 1988; CENEPI, 2000).

## 2.5 Epidemiologia e Controle

A Leishmaniose segundo a OMS está entre as importantes doenças infecciosas do mundo, pelo seu alto coeficiente de detecção e capacidade de produzir

deformidades. Todas as espécies são transmitidas pela picada de fêmeas ingurgitadas de flebotomíneos (Gontijo & Carvalho, 2003). As leishmanioses são consideradas endemias emergentes, negligenciadas e subnotificadas.

A LTA ocorre nas Américas desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina. Porém, os focos mais importantes na América do Sul estão nos países amazônicos. Sua importância, no continente americano encontra-se não só na alta incidência e ampla distribuição geográfica, mas também na frequência em que assume formas de lesões destrutivas, desfigurantes e incapacitantes com grande repercussão no campo psicossocial do indivíduo e sua família. Devido a uma adaptação dos parasitas, vetores e reservatórios aos ambientes modificados pela ação humana, surgem novos perfis epidemiológicos, que trazem dificuldades para a aplicação das medidas de controle e prevenção da doença. Com isso, faz-se necessário investimento em estudos e pesquisas voltadas principalmente, para o desenvolvimento de técnicas que simplifiquem o diagnóstico, tratamento e profilaxia.

A LTA é considerada uma zoonose primária de mamíferos silvestres, dessa forma o homem adquire a infecção ao entrar em contato com áreas florestais, principalmente com o crescimento das cidades e a invasão do homem em áreas florestais onde existem enzootias provocadas pelas diversas espécies de *Leishmania*. A coleta de dados sobre a procedência de casos suspeitos é a primeira etapa para o correto diagnóstico da LTA. O paciente deve ser indagado sobre as atividades de lazer, trabalho e habitat. A história de viagens a regiões endêmicas eleva a suspeita diagnóstica, contudo são crescentes os relatos da transmissão urbana da LTA na América Latina (Gil *et al.*, 2010).

Foi notificado no período de 2007 a 2013 um total de 159.301 casos de LTA no Brasil (Figura 12; Figura 13). Os estados do Pará, Bahia, Mato Grosso, Maranhão, Amazonas e Minas Gerais foram responsáveis por 109.770 casos, o que representa quase 70% do total. A doença está presente em todos os estados. O Piauí notificou 1.042 casos no período, 0,6% do total registrado no País (DataSUS, dados disponíveis em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php>).

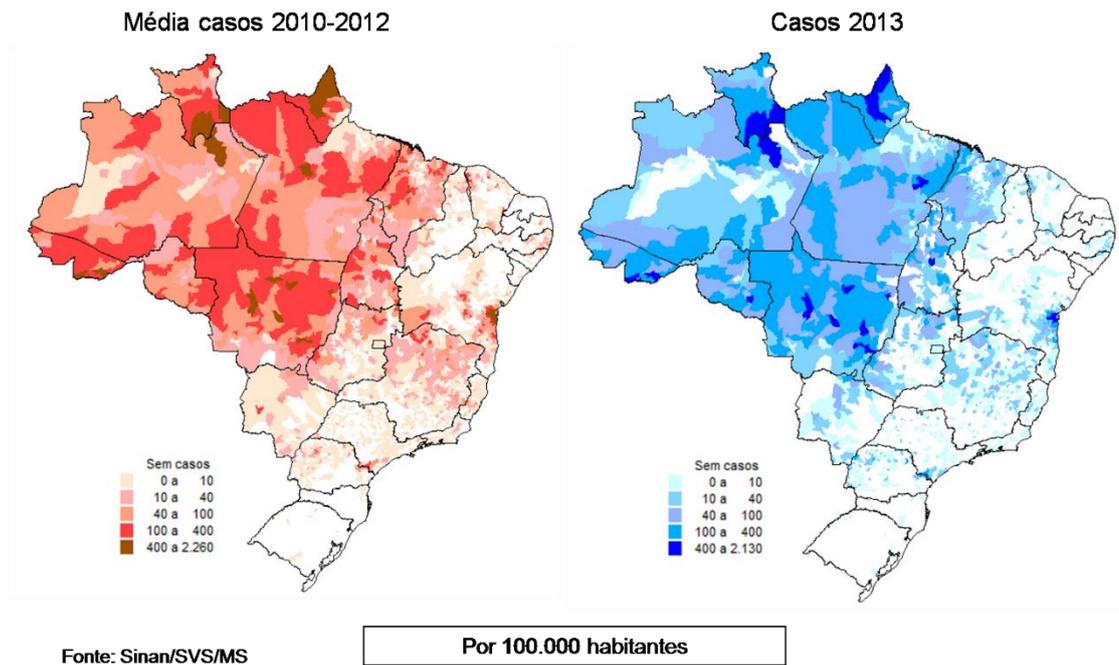
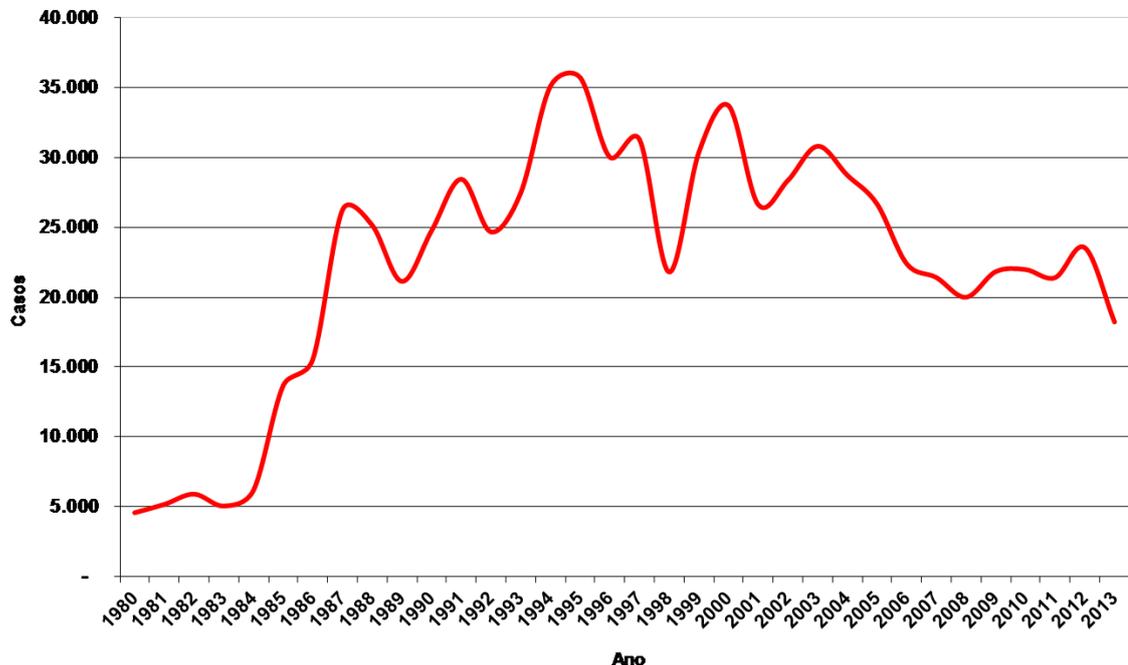


Figura 12 - Taxa de Detecção de LTA por Município (Média 2010-2012 e 2013).



Fonte: Sinan/SVS/MS.

Figura 13 - Casos de leishmaniose tegumentar no Brasil - 1980 A 2013

A LTA foi considerada uma endemia rural, embora haja crescentes registros de casos em ambiente urbano. Sua ocorrência, ainda assim, costuma depender do contato dos indivíduos com o ambiente florestal. Nas últimas décadas os estudos

têm demonstrado mudanças no padrão de transmissão da doença, inicialmente considerada zoonose de animais silvestres, que atingia ocasionalmente pessoas em contato com as florestas. Posteriormente, a doença começou a ocorrer em zonas rurais, já desmatadas, e em regiões periurbanas, portanto se apresentam três perfis epidemiológicos: i) silvestre, em que ocorre transmissão em área de vegetação primária (zoonose de animais silvestres) que pode acometer o ser humano quando este entra em contato com o ambiente silvestre, onde esteja ocorrendo a enzootia, ii) ocupacional, em área que a transmissão está associada à exploração desordenada da floresta e derrubada de matas para construção de estradas, usina hidrelétricas, instalação de povoados, extração de madeira, atividade agropecuária e ecoturismo e iii) rural ou periurbanas, em área de colonização (zoonose de matas residuais) ou periurbana, em que houve adaptação do vetor ao peridomicílio (zoonose de mata residuais e/ou antropozoonose) (Gomes *et al.*1989). Porém, no Brasil, desde a sua colonização reconhecem-se novos cenários, com aspectos ecoepidemiológicos associados às alterações ambientais, causadas principalmente por movimentos migratórios ocorridos nas últimas décadas, através de projetos de diferentes naturezas, que resultaram frequentemente em modelos de ocupação desordenados aliados à destruição da cobertura vegetal.

Essas alterações no meio ambiente favorecem a aproximação de mamíferos silvestres (reservatórios de *Leishmania*) do ambiente domiciliar, onde flebotomíneos, principalmente os que apresentam elevado ecletismo alimentar, acabam favorecendo o estabelecimento de ciclos de transmissão das leishmanioses próximos ao homem (Rangel, 1995). Atualmente, além dos já conhecidos fatores associados ao contexto da transmissão das leishmanioses, incluindo os biológicos (vetor, hospedeiro e parasita) e os fisiogeográficos, as condições socioeconômicas das populações que vivem em áreas de risco vêm assumindo papel importante.

O Programa Nacional de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (PV-LTA) associando indicadores de densidade de casos humanos de LTA (número de casos de LTA/Km<sup>2</sup>) e variáveis socioambientais vem avaliando a doença sob a ótica de circuitos de produção epidemiológicos, numa tentativa de analisar a espacialização da parasitose no Brasil. Neste sentido, um circuito espacial de produção de LTA é “uma região extensa, complexa e contínua, definida a partir da elevada

concentração de casos em um período considerado, sendo constituída por diversos pólos, na maior parte das vezes se superpondo a mais de um município. Os circuitos são decorrentes de processos socioambientais particulares e dinâmicos, podendo apresentar tendência à expansão ou retração, em função das características de seus determinantes” (Brasil, 2007). São descritos 24 circuitos de produção da LTA, que geraram 75% do total de casos registrados em 2004, distribuídos em 1.926 municípios. Dentre esses circuitos, o de maior densidade de casos está localizado na chamada Grande Região do Tucuui, que engloba áreas dos estados do Pará, Maranhão e Tocantins, produzindo uma densidade de 551,84 casos/Km<sup>2</sup>. (Figura 14)

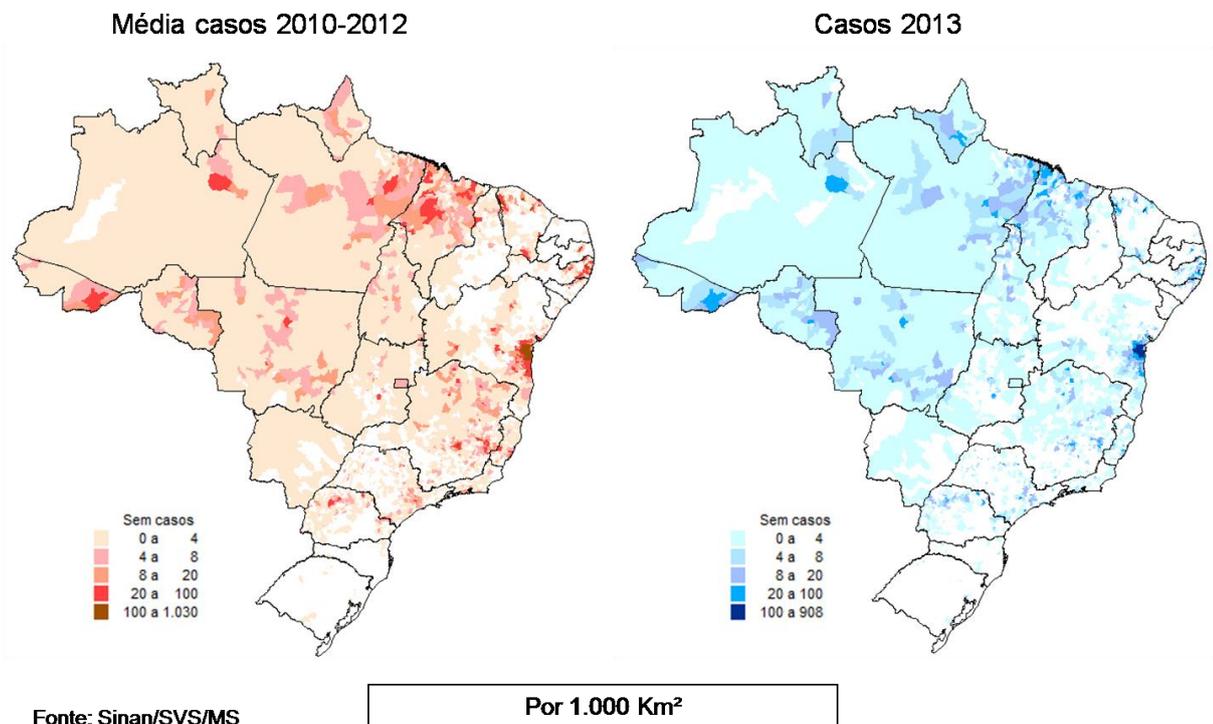


Figura 14 - Densidade de Casos de LTA por Município (Média 2010-2012 E 2013)

De acordo com Monteiro *et al.* (2008) estudos sobre a distribuição espacial da LTA permitem formular hipóteses sobre os principais fatores ambientais da proliferação da doença, podendo estas informações auxiliar o planejamento das políticas públicas de saúde, principalmente nas atividades da saúde ambiental no controle de vetores. Na concepção de Carvalho (1997) a técnica de análise espacial é compreendida em três métodos: métodos de visualização; métodos exploratórios

(para investigar a existência de algum padrão nos dados); e métodos que auxiliem a escolha de um modelo estatístico e a estimação dos parâmetros desse modelo.

No Brasil, o principal padrão de transmissão da LTA é associado ao desmatamento, que pode ser explicado pelas modificações que o meio ambiente sofre com a decomposição de árvores abatidas, fazendo com que haja alterações nos locais de abrigo e criadouros dos insetos vetores e, ainda, uma dispersão dos animais silvestres que servem de alimento para os flebotomíneos. Com isto, as espécies que conseguem resistir de alguma forma às condições adversas acabam por explorar novos ambientes e aproximam-se cada vez mais das residências humanas. A evolução constante do número de casos de LTA, neste aspecto, é uma consequência da destruição de florestas, principalmente tropicais, onde vários empreendimentos estão sendo implantados (Santos-De Marco 1997; Costa *et al.* 2000).

O Manual de Controle da LTA (2000) divide as ações de saúde para o controle dessa doença nas seguintes áreas: diagnóstico e tratamento precoce, atuação na cadeia de transmissão, proteção individual, controle de reservatórios e vetores domésticos, medidas educativas, administrativas e vacinação. Na cadeia de transmissão, deve ser feita uma análise epidemiológica de acordo com o número de casos humanos (levando-se em consideração o sexo e a idade dos pacientes, a procedência e a forma clínica), estudos entomológicos que definam as espécies vetoras (verificando dispersão e grau de antropofilia), estudos parasitológicos para definir a espécie do agente etiológico envolvido e estudos ecológicos que sirvam para determinar os reservatórios animais envolvidos. Todas estas ações têm por objetivo o diagnóstico precoce de casos humanos, a adoção de tratamento adequado para os doentes e a redução do contato entre o homem e o vetor através da aplicação de inseticidas, adoção de medidas de proteção individual e controle dos reservatórios domésticos (Alves 2001, CENEPI 2002) (Figura 15).



Figura 15 - Fêmea de flebotomíneo ingurgitada. Fonte: SVS/MS.

São considerados reservatórios da LTA as espécies de animais que garantam a circulação de leishmânias na natureza dentro de um recorte de tempo e espaço o que torna controle de reservatórios silvestres praticamente impossível. (SVS/MS, 2010). Quando domésticos, devem ser mantidos em locais limpos e afastados dos abrigos humanos, principalmente à noite, quando os contatos com os vetores e o risco de contaminação aumentam. (Marzochi 1988, Falqueto & Sessa 1996, CENEPI, 2000) (Figura 16). **(SÃO RESERVATÓRIOS OU INFECTADOS)**



Figura 16 - (Extraído e adaptado de Heusser Júnior, et al., 2010)

Tanto o Manual de Controle da LTA (2007), como o Guia de vigilância epidemiológica (2009), sugere que as atividades educativas em saúde devem estar presentes em todos os serviços. Estas atividades envolvem a capacitação de equipes no que se refere ao conhecimento técnico, aos aspectos psicológicos e às práticas relacionadas à doença e aos doentes; a adoção de medidas de prevenção que levem em conta o conhecimento a respeito da doença, as atitudes e as práticas da população referentes às condições de vida e ao trabalho das pessoas; o estabelecimento de relação dinâmica entre o conhecimento do profissional que vai atuar com as medidas educativas e a vivência da população em seus fatores sociais, econômicos, políticos e culturais.

Falqueto & Sessa (1996), citam em seus trabalhos os estudos feitos por Mayrink *et al.* em 1985, onde tentaram desenvolver uma vacina constituída por formas promastigotas inativadas, que, mesmo apresentando relativa eficácia, traz certos inconvenientes como a aplicação por via intramuscular, em duas doses e uma aparente imunidade transitória. Além disso, como a vacina era resultante da mescla de cinco linhagens do parasita, o controle de qualidade do produto era comprometido e por isso a comercialização foi cancelada (Mitre, 2002). Ainda no que se refere ao desenvolvimento de vacinas contra LTA, muitos estudos encontram-se em andamento e obtiveram certo êxito, mas por não apresentarem resultados conclusivos, sua utilização está restrita as áreas de pesquisa, não sendo disponíveis para o uso de rotina (CENEPI, 2000).

Machado-Pinto *et al.*, (2002), relata o uso de uma vacina produzida com formas promastigotas mortas associada a metade da dose de antimonial recomendado para tratamento se mostrou eficaz, com cura confirmada em todos os pacientes tratados com o novo esquema e em período mais curto que o tratamento convencional, evidenciando também a redução dos possíveis efeitos colaterais provocados pelo tratamento com antimoniais.

É importante ressaltar que o risco de infecção da população humana está relacionado, ainda, aos fatores históricos, econômicos e sócio-políticos que irão definir as reais e factíveis medidas de prevenção e controle a serem adotadas nas variadas áreas, onde as populações estão ou serão inseridas (Marzochi, 1996).

O presente trabalho justifica-se por se tratar de uma doença endêmica, negligenciada, atingindo principalmente populações pobres e pelo importante agravo psicossocial provocadas pelas deformidades consequentes à doença, além da escassez de dados sobre Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado.

### **3. OBJETIVO GERAL**

Descrever aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais dos casos de LTA atendidos em um centro de referência de Teresina (IDTNP), Piauí, entre 2007 e 2014.

#### **3.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Descrever a frequência das diferentes formas clínicas;

Descrever os critérios diagnósticos;

Descrever as modalidades terapêuticas;

Descrever a distribuição geográfica dos casos;

Descrever variáveis sócio-demográficas dos pacientes com LTA.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Fonte de dados e desenho do estudo**

Foi realizado um estudo do tipo série de casos com coleta dos dados de pacientes diagnosticados com LTA e atendidos em um centro de referência em doenças infecciosas de Teresina, Piauí, o Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella entre 2007 e 2014.

Os dados foram obtidos através de formulário ficha de investigação de Leishmaniose Tegumentar Americana (Ficha do SINAN) com as informações de variáveis clínicas e epidemiológicas como idade, sexo, local de moradia, forma clínica, tipo de diagnóstico, resposta ao tratamento, duração do tratamento e confirmação laboratorial. Os dados coletados foram analisados com frequências descritivas para as variáveis categóricas e médias para as variáveis contínuas.

Os pacientes foram divididos em dois grupos pela presença de comprometimento da forma cutânea e mucosa. A frequência de algumas variáveis sóciodemográficas foi comparada nos dois grupos, através do teste do qui-quadrado, com significância estatística estabelecida em 5% utilizando o EpiInfo 6.0.4.

### **4.2 Local do Estudo**

O estudo foi desenvolvido em um hospital público estadual em Teresina, capital do Piauí, sendo referência para atendimento de pacientes com doenças infecciosas, recebendo pessoas de todos os municípios do Estado. Pela proximidade com o Maranhão, também atende pacientes provenientes deste estado e mesmo de outros, como Pará e Tocantins. Pacientes com quadros suspeitos de LTA o procuram por conta própria ou através de encaminhamento pela rede de Atenção Primária à Saúde, através da Estratégia de Saúde da Família.

### **4.3 Amostragem e critérios de inclusão**

O hospital onde foi desenvolvido o estudo não atende a totalidade dos casos de LTA que ocorre no Piauí, de modo que muitos pacientes são manejados em nível local, no interior do Estado não sendo assim notificado pelo hospital todos os casos. Ressalte-se, porém, que a LTA, geralmente, não é passível de tratamento na rede privada de saúde, pela indisponibilidade da droga utilizada nesses serviços de saúde sendo exclusivamente fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), não comercializada em farmácias. O tratamento, ao nível do SUS, depende da notificação do caso pela unidade de saúde por este responsável. Neste sentido, é possível conhecer qual a proporção de casos de LTA ocorridos no estado do Piauí que foi atendida no centro de referência.

Foram notificados, pelas diversas unidades de saúde do Piauí, entre 2007 e 2013, 1042 casos de LTA.

Dos casos notificados entre 2007 e 2013, 572 (55,6% do total de casos notificados no Piauí) foram atendidos no centro de referência. Em 2014, foram notificados mais 104 casos, totalizando 676 casos entre 2007 e 2014, que correspondem à casuística estudada. Desta forma, pode-se inferir que são atendidos um pouco mais da metade dos casos de LTA notificados pelo Piauí, independentemente do estado de residência.

Os pacientes de LTA atendidos neste serviço podem ser considerados uma amostragem limitada de casos da doença ocorridos no estado. Tal fato se dá possivelmente em virtude de ser um hospital terciário, dedicado ao atendimento dos casos com maior complexidade, como por exemplo, as formas mais graves da doença.

### **4.4 Aspectos Éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz, protocolo de aprovação número CAAE: 39410814.6.0000.5248.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Distribuição espaciotemporal e características sociodemográficas dos pacientes com LTA atendidos entre 2007 e 2014

A distribuição anual dos casos de LTA atendidos revela que o hospital recebe uma média de 85 casos por ano, observando-se picos superiores a 100 casos/ano em 2007, 2011 e 2014 (Figura 17). Entre os 676 casos de LTA documentados entre 2007 e 2014, 463 (68,5%) foram autóctones do Piauí com base no município de residência, sendo 182 (26,9%) dos casos provenientes do Maranhão, 27 (4%) do Pará, dois (0,3%) de Pernambuco, um (0,1%) do Tocantins e um (0,1%) da Paraíba. Observou-se que 39 casos (5,7%) representavam recidivas da doença.

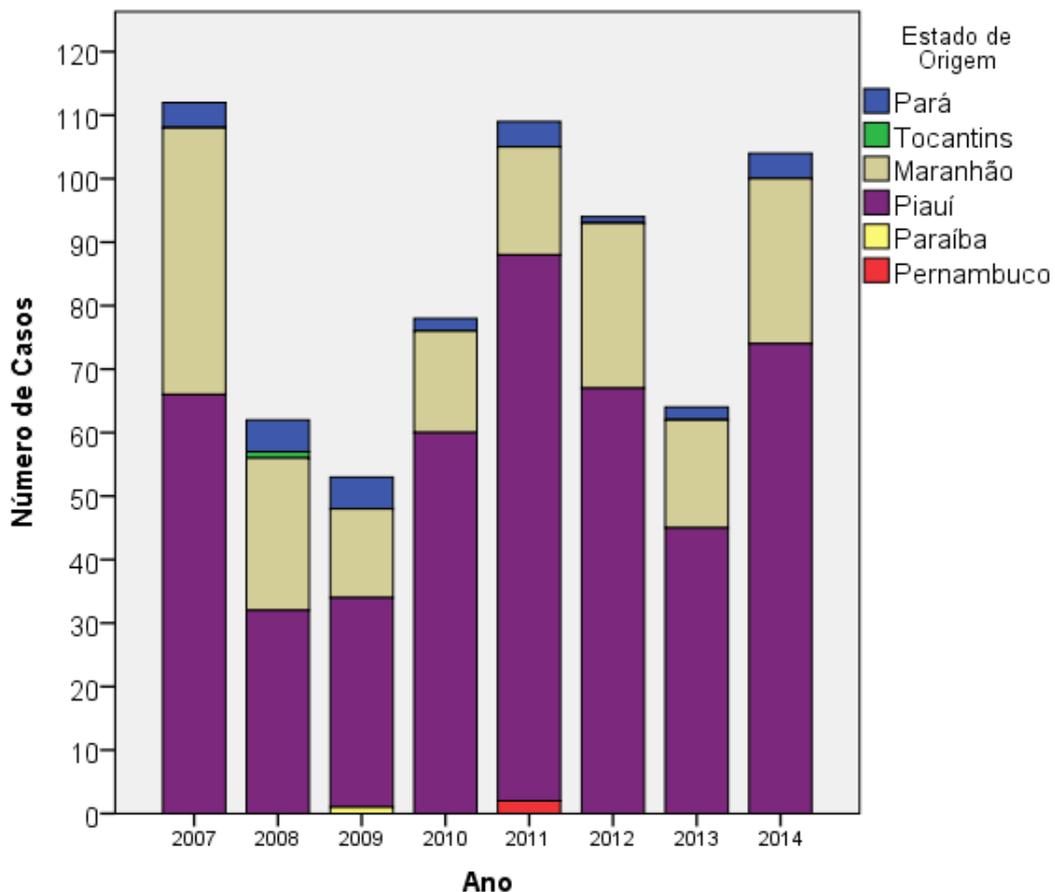


Figura 17 - Número de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) registrados em Teresina entre 2007-2014 por Estado de origem do paciente atendidos no IDTNP.

No Piauí, os municípios que mais tiveram casos documentados, considerando-se o local provável de infecção foram: Teresina (n=260), Altos (n=17), Barras (n=11), Ipiranga (n=9), Palmeirais (n=6), União (n=6), Boa Hora (n=5), Capitão de Campos (n=5), Esperantina (n=5), Monsenhor Gil (n=5), Nossa Senhora dos Remédios (n=5) e Pedro II (n=5). Outros 61 municípios registraram entre 1 e 4 casos no período. (Tabela 1)

Tabela 1 - Municípios do Piauí com registro de 5 casos ou mais de LTA no período 2007 a 2014 e atendidos no IDTNP.

<b>Municípios</b>	<b>Nº de casos</b>
Teresina	260
Altos	17
Barras	11
Ipiranga	9
Palmeirais	6
União	6
Capitão de Campos	5
Esperantina	5
Monsenhor Gil	5
Nossa Senhora dos Remédios	5
Pedro II	5
Boa Hora	5
Outros	124

Fonte: SINAN

Teresina é o município de residência da maioria dos casos de LTA atendidos, 260 pessoas. Os bairros de Teresina nos quais mais frequentemente residem os pacientes são: Santa Teresa, 23 casos (8,8%) e Santa Maria da CODIPI, 11 casos (4,2%). Observou-se que 408 pessoas (60,4%) residem em zona urbana e 254 (37,6%) em zona rural. Destaca-se, após Teresina, o município de Altos, com 17 casos atendidos no IDTNP. Contudo, Altos notificou 145 casos de LTA entre 2007 e 2013 atendidos em sistema de saúde local.

Entre os casos atendidos no centro de referência, 240 (35,5%) eram do gênero feminino e 436 (64,5%) eram do gênero masculino. Entre as mulheres, cinco (2%) estavam grávidas. A proporção de pessoas do gênero masculino foi significativamente maior entre os casos provenientes de outros estados 150/213

(70,4%), quando comparada àquela observada entre os casos piauienses 286/463 (61,8%),  $p = 0,029$  (teste do qui-quadrado) (Figura 18).

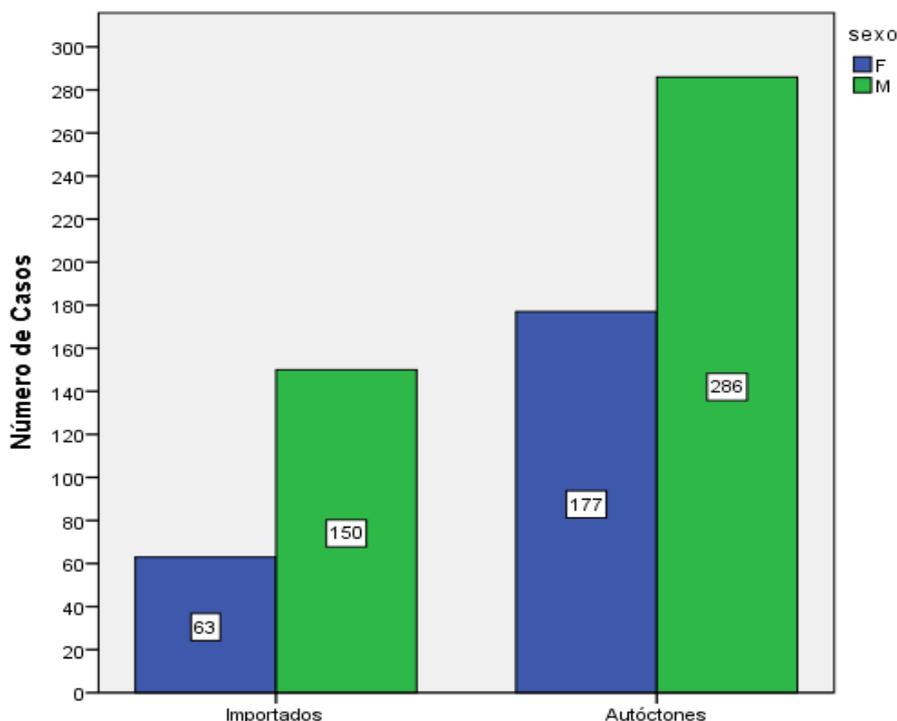


Figura 18 - Distribuição por sexo de casos autóctones e importados de LTA registrados no IDTNP entre 2007-2014.

Com relação às etnias, estas foram observadas com as seguintes frequências: brancos, 90 (13,3%), negros 55 (8,1%), amarelos 2 (0,3%), pardos 527 (78%), índios 1 (0,1%), ignorada 1 (0,1%). Os níveis de escolaridade dos pacientes com idade maior que 18 anos foram os seguintes: analfabetos 61 (10,2%), com primário incompleto 93 (15,5%), com primário completo 62 (10,3%), com ginásio incompleto 132 (22%), com ginásio completo 130 (21,7%), com médio incompleto 37 (6,2%), com médio completo 30 (5%), com superior incompleto 8 (1,3%), com superior completo 16 (2,7%), ignorado 16 (2,7%).

A média de idade das pessoas atendidas com LTA foi 43,9 anos, com desvio padrão de 20,7 anos. A mediana foi 43 anos. As idades variaram entre dois meses e 91 anos. Não houve diferenças entre as médias de idades dos casos autóctones do Piauí ( $44 \pm 21,2$  anos) e dos casos importados ( $43,7 \pm 19,6$  anos). A distribuição por faixa etária foi a seguinte: zero a 4 anos,  $n=20$  (3%), 5 a 12 anos,  $n=27$  (4%), 13 a 17 anos,  $n=34$  (5%), 18 a 30 anos,  $n=111$  (16,4%), 31 a 50 anos,  $n=228$  (33,7%), 51 a 65 anos,  $n=142$  (21%), maior de 65 anos,  $n=114$  (16,9%) (Figura 19).

Observa-se que em pacientes menores de 17 anos houve uma proporção semelhante de distribuição por gênero, enquanto o gênero masculino predominou em adultos (Figura 20).

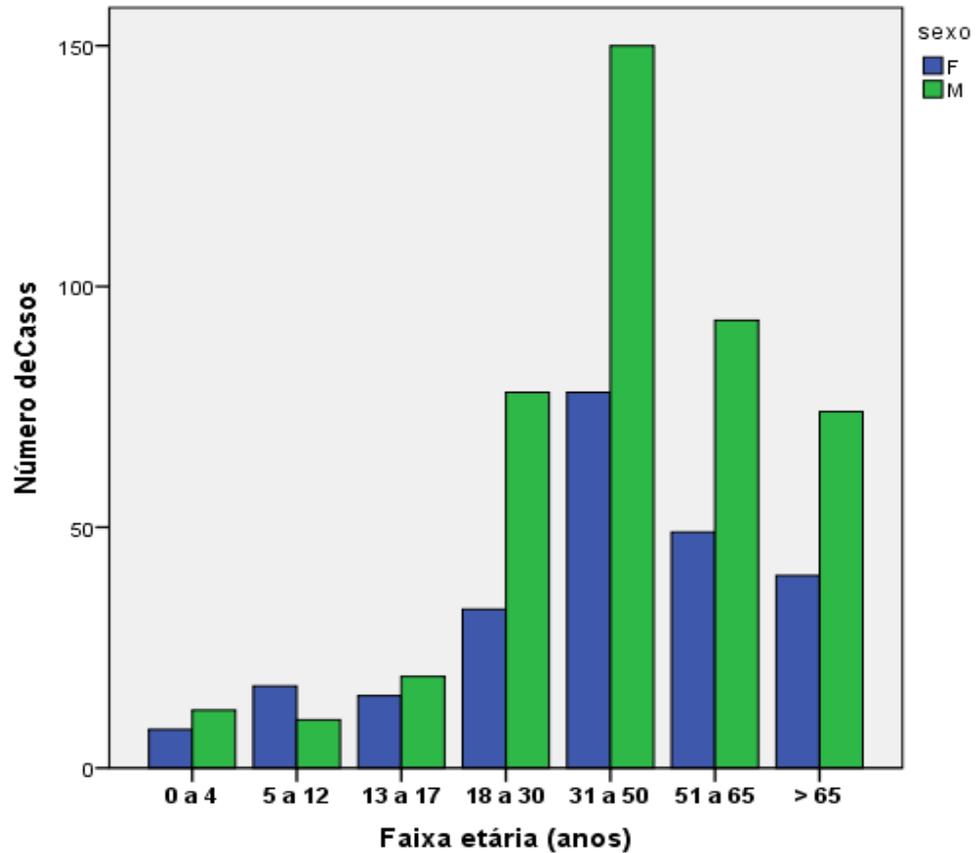


Figura 19 - Número de casos de LTA registrados no IDTNP entre 2007-2014 distribuídos por sexo e faixa etária.



Figura 20 - Criança apresentando lesão nasal. Teresina, 2014.

## 5.2 Coinfecção por HIV e frequência das formas clínicas

Entre os casos de LTA estudados, 570 (84,3%) tinham a forma cutânea e 106 (15,7%) tinham a forma mucosa da doença. Entre os casos com comprometimento de mucosa, 24 (22,6%) apresentavam cicatrizes de lesões cutâneas.

A coinfecção com o HIV foi documentada em 20 pacientes, o que representa 3% do total de pacientes com LTA vistos entre 2007 e 2014. (Figura 21)



Figura 21 - Paciente HIV-positivo apresentando forma mucosa atendida no IDTNP.

## 5.3 Proporção de casos confirmados laboratorialmente e critérios diagnósticos utilizados

Entre os 676 casos de LTA atendidos no Centro de Referência, 615 (91%) foram confirmados por critérios laboratoriais e 61 (9%) foram confirmados apenas com critérios clínicos.

Foi realizado exame parasitológico direto da lesão em 220 pacientes, havendo 49,5% de positividade. Desta forma 109 de 676 pacientes do IDTNP (16,1%) tiveram exame parasitológico direto positivo. A intradermoreação de Montenegro foi realizada em 532 pacientes, sendo positiva em 481 deles (90,4%). O exame histopatológico de fragmento da lesão obtido por biópsia foi realizado em 322

pacientes, sendo encontrado o parasita em 74 pacientes (23%) e alterações patológicas compatíveis com LTA em 207 pacientes (64,3%). Em 41 pacientes (12,8%) os achados histopatológicos não foram compatíveis com LTA. O exame histopatológico não foi realizado na maioria dos pacientes 354/676 (52,4%).

Entre os 615 casos confirmados laboratorialmente, observou-se que 282 pacientes (46%) tiveram apenas a intradermorreação de Montenegro positiva, sem confirmação por exame parasitológico direto ou exame histopatológico. Observou-se que, entre os confirmados laboratorialmente, 106 pacientes (17%) tiveram apenas o histopatológico com encontro do parasita ou lesões compatíveis e 12 pacientes (2%) tiveram como único exame positivo o parasitológico direto. Em 41 pacientes com LTA (7%) foram positivos a intradermorreação de Montenegro, o exame parasitológico direto e o exame histopatológico (Figura 22).

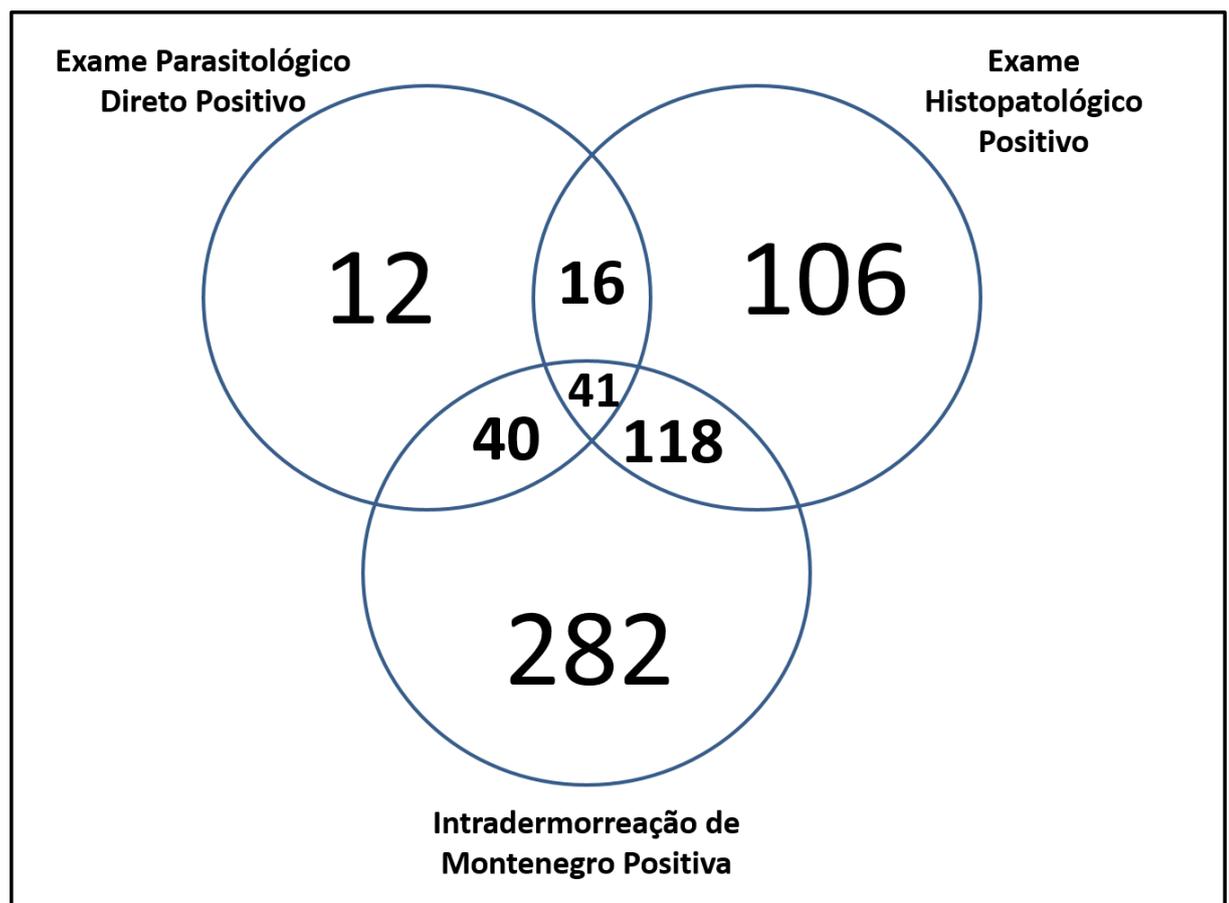


Figura 22 - Distribuição de casos por método de diagnóstico utilizado para confirmação da doença. Teresina-PI. 2014.

#### 5.4 Tratamento da LTA no centro de referência em doenças infecciosas

Com relação à droga utilizada para o tratamento da LTA, notou-se que 511 pacientes (75,6%) foram tratados com antimonial pentavalente, 116 (17,2%) com anfotericina B e um (0,1%) com pentamidina. Em 35 pacientes foram utilizadas outras abordagens terapêuticas, não havendo registro de utilização de tratamento específico em cinco pessoas.

#### 5.5 Fatores associados às formas mucosas

Como relatado acima, dos 676 pacientes com LTA atendidos entre 2007 e 2014, 15,7% tinham comprometimento de mucosa. Observou-se, entre os casos atendidos, que a proporção de formas mucosas da doença é distinta nos diferentes estados em que residem os pacientes (Figura 23). Entre os pacientes residentes no Piauí, a taxa de comprometimento mucoso é de 49/463 (10,6%). Entre os pacientes provenientes do Maranhão e do Pará, a proporção de acometimento mucoso é significativamente maior, atingindo 24,7% (45/182) e 40,7% (11/27), respectivamente (Figura 24)



Figura 23 - Paciente apresentando forma mucosa atendido no IDTNP. (A) e (B) Imagens antes do tratamento; (C) após tratamento com glucantime.

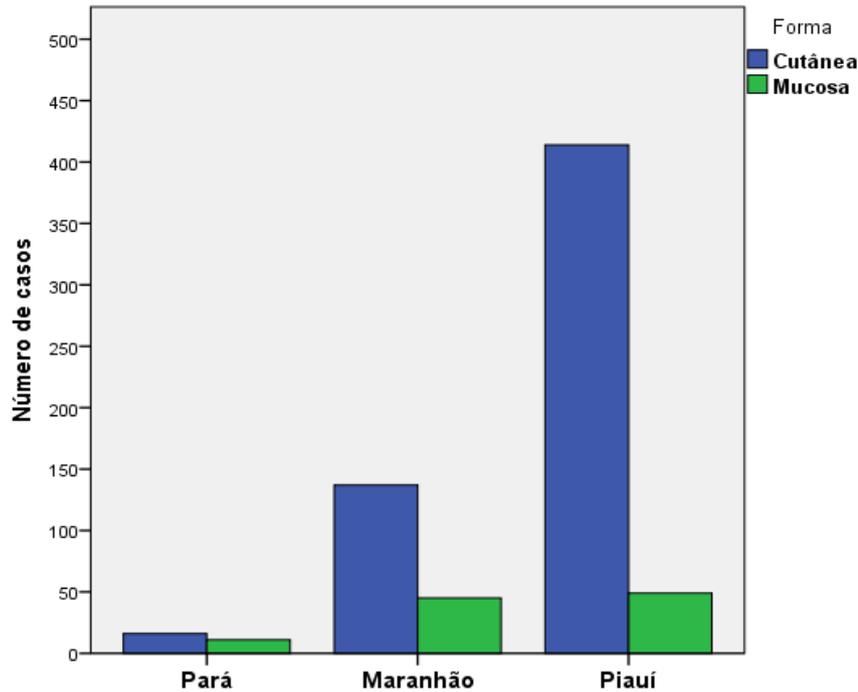


Figura 24 - Casos de LTA distribuídos por forma de apresentação e estado de origem dos pacientes atendidos no IDTNP entre 2007 e 2014.

A proporção de comprometimento de mucosa também é diferente entre as faixas etárias dos pacientes, atingindo 3,7% (3/81) em pacientes com menos de 18 anos e 21,1% (54/256) em maiores de 50 anos. (Figura 25)

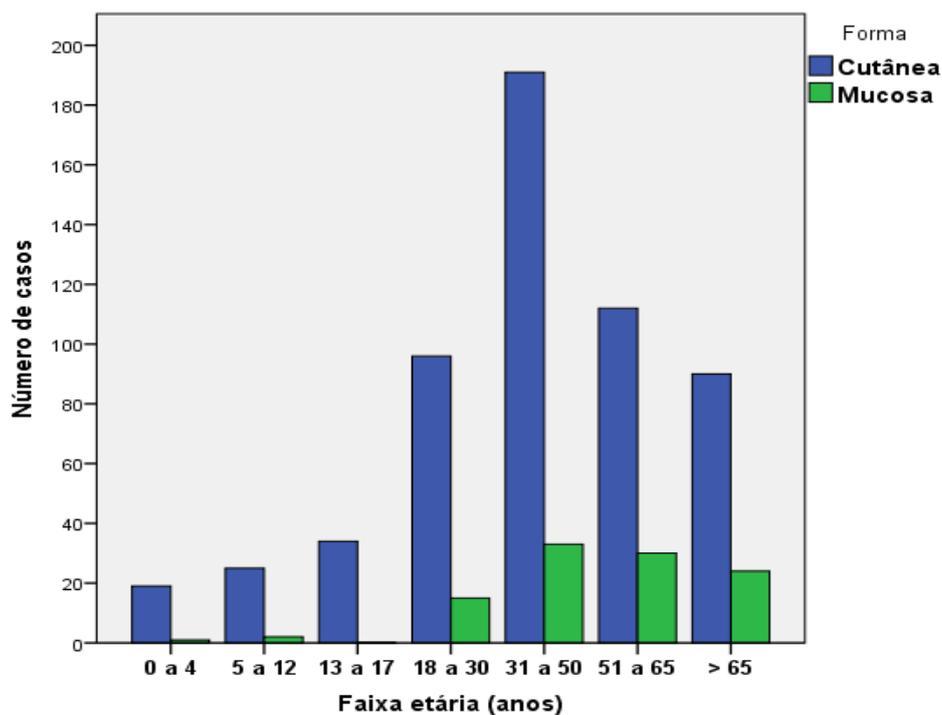


Figura 25 - Casos de LTA registrados e distribuídos por forma de lesão e faixa etária entre 2007 e 2014 atendidos no IDTNP.

Comparando-se as taxas de comprometimento de mucosa entre os gêneros, notou-se que entre homens 79/436 (18,1%) ela é significativamente maior do que entre mulheres 27/240 (11,2%). Comparamos também esta proporção em relação ao status do paciente quanto à coinfeção pelo HIV. Em pacientes HIV-positivos houve 10% (2/20) de comprometimento de mucosa taxa que atingiu 16,8% (82/489) em HIV-negativos, diferença que não foi estatisticamente significativa.

A intradermorreação de Montenegro foi realizada em 523 pessoas. A positividade da reação foi semelhante entre os grupos de casos cutâneos e mucosos, nos quais atingiu 423/466 (90,8%) e 58/66 (87,9%), respectivamente. A proporção em que observaram amastigotas intracelulares compatíveis com *Leishmania*, entre os pacientes que realizaram exame parasitológico direto também foi semelhante entre os dois grupos: 96/195 (49,2%) nas formas cutâneas e 13/25 (52%) nas formas mucosas. O exame histopatológico foi realizado em 322 pacientes. A presença do parasita foi identificada em 26,9% (66/245) dos casos cutâneos e 10,8% (8/77) dos casos da forma mucosa, diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Ao exame histopatológico, lesões compatíveis com LTA, porém sem a visualização do parasita foram identificadas mais frequentemente nos casos da forma mucosa 63/77 (81,8%) do que nos casos cutâneos 144/245 (58,8%). (Figura 26)



Figura 26 - Paciente portadora de L.E.S com lesão cutânea de LTA na face, histopatológico positivo atendida no IDTNP.

Os esquemas terapêuticos utilizados nas formas cutânea e mucosa também diferiram. Entre os 570 pacientes com a forma cutânea, 451 (79,1%) foram tratados com antimonial pentavalente e 49 (13,9%) receberam anfotericina B, ao passo que, entre os 106 pacientes com comprometimento de mucosas 60 (56,6%) foram tratados com antimoniais pentavalente e 37 (34,9%) receberam anfotericina B. A pentamidina foi utilizada em um (0,2%) paciente com a forma cutânea.

Realizamos análise multivariada através de regressão logística para avaliar, independentemente, os fatores associados à presença de lesões mucosas. Foram incluídas como variáveis explicativas no modelo multivariado aquelas significativamente associadas à presença de formas mucosas na análise univariada, ou seja, residir no estado do Pará, residir no estado do Maranhão, ter idade maior de 50 anos e sexo. No modelo multivariado permaneceram significativamente associados ao comprometimento mucoso residir no Pará (OR = 5,43; IC95% = 2,34 – 12,59), residir no Maranhão, (OR = 2,70; IC95% = 1,72 – 4,25) e ter mais de 50 anos (OR = 1,94; IC95% = 1,25 – 2,97). O sexo feminino apresentou apenas tendência a proteger do comprometimento mucoso (OR = 0,64; IC95% = 0,39 – 1,03).

## 6. DISCUSSÃO

Nos últimos anos a LTA tem apresentado crescente expansão geográfica no Brasil, observando-se surtos epidêmicos em algumas regiões na maior parte dos casos relacionados ao processo predatório de ocupação das matas. Os surtos ocorridos parecem guardar certa frequência de tempo, no presente estudo nota-se que esses surtos ocorreram a cada 3 ou 4 anos confirmando a região Nordeste como a segunda região no Brasil que apresenta maior incidência dos casos de Leishmaniose tegumentar, seguida pela região Centro-Oeste que segundo Murback *et al* (2011) tem registrado surtos a cada 5 anos. A região Norte por sua vez mantém-se entre a região de maior incidência e possui certa estabilidade não apresentando surtos recorrentes, exceto um grande surto em 2003 quando a região chegou a notificar 45% de todos dos casos registrados no período. (Murback *et al*, 2011; SVS/MS 2007; SVS/\_MS 2010)

A Leishmaniose Tegumentar Americana é uma doença de notificação compulsória no Brasil (portaria Ministério da Saúde de 08/12/2003). Após a detecção de casos de LTA, a investigação epidemiológica faz-se necessária para identificar, se a área é endêmica; se o caso é autóctone; registrar as características do caso; realizar busca ativa de outros casos novos e caracterizá-los clínica e laboratorialmente. No estudo foi observado que maior parte dos casos registrados (68,5%) era autóctone do Piauí, além de 31,5% de casos importados de estados vizinhos como Maranhão e Pará, o que corrobora com os dados do Ministério da Saúde e tantos outros estudos realizados que confirmam a autoctonia de casos em todas as unidades federadas do país, além de registrar a ocorrência de vários dos seus vetores, e reservatórios da doença (fontes de infecção). A constatação de elevado registro de casos importados no período justifica-se pelo grande potencial de tratamento e diagnóstico desenvolvido no município de Teresina que durante os anos permanece sendo um dos grandes atrativos para pacientes provenientes de estados vizinhos. (MS, 2003; SVS/MS 2007, Grisard *et al*, 2000; Aguiar *et al* 2006; Brandão-Filho *et al*, 1999)

Entre os casos autóctones registrados no Piauí durante o período do estudo foi observado que o município de Teresina (capital) foi reconhecido como principal local de infecção, o que concorda com estudos que demonstram o avanço da urbanização da doença com registros cada vez mais comuns de transmissão em ambientes

urbanos peri e intradomiciliares. Um quadro semelhante foi registrado por Silva e Cunha (2007) onde a zona de moradia dos casos notificados correspondia a área urbana, bem como em outro estudo realizado por Cruz, (2010) no Paraná com mesmo resultado.

A urbanização da doença tem sido documentada em diversos estados do Brasil e supõe-se que esta situação ocorre com a adaptação dos agentes e vetores da doença aos ambientes urbanos e animais domésticos. (Follador *et al*, 1999; Gomes, 1992; Mayrink *et al*, 1979)

Entre os casos atendidos observou-se uma maior ocorrência em homens (64,5%) confirmando o padrão já encontrado em outros estudos como os de Name *et al* (2005) que em estudo com 402 casos de LTA verificou que 65,6% dos casos foram em homens, alguns trabalhos apresentam resultados até superiores como os estudos de D'Avila *et al* (2004) e Sousa *et al* (2013) com 80,0% e 90,6% respectivamente. A predominância de casos de LTA em pacientes do sexo masculino é uma constante na maior parte dos estudos, essa semelhança de resultados sugere que os homens estão mais expostos aos fatores de risco para acometimento da doença, esse fato segundo Naiff Junior (2009) está relacionado às atividades laborais, como incursões na floresta e trabalho com animais domésticos. Os casos ocorridos nesse estudo ainda podem se relacionar com a cultura local que por ser em região tropical estimula o uso de pouca vestimenta especialmente entre os homens.

Em relação às formas clínicas, destaca-se a leishmaniose cutânea (LC), mucosa (LM), cutânea difusa (LCD) e a disseminada (LD). A LC é a forma mais comum, apresenta-se com uma ou várias lesões ulceradas, tem predileção por áreas expostas do corpo.

A LM ocorre concomitante ou anos após quadro de LC em 2 a 5% dos casos e pode progredir para destruição da mucosa nasal.

A LCD é considerada rara caracterizando-se por nódulos e lesões em placas infiltradas de maneira difusa pelo tegumento, em pacientes anérgicos a antígenos de Leishmania. A LD apresenta inúmeras lesões acneiformes, papulosas e ulceradas, às vezes associadas a sinais e sintomas como febre, perda de peso, calafrios e astenia, sugerindo disseminação hematogênica do parasita. (Costa *et al*, 2009)

O presente estudo descreve o perfil clínico e epidemiológico da LTA em um estado que pode ser considerado de baixa endemicidade. Embora contribua com 0,6% dos casos de LTA notificados no Brasil, o Piauí é responsável por 6% dos casos de leishmaniose visceral e forma, juntamente com Ceará, Minas Gerais, Maranhão, Tocantins, Pará, Bahia, Mato Grosso do Sul e São Paulo, o grupo de nove estados que registram 90% do total de casos de calazar no Brasil. A casuística apresentada corresponde a cerca de 50% de todos os casos piauienses de LTA no período de 2007 a 2014. Isto se deve ao fato do IDTNP ser um centro de referência para doenças infecciosas localizado na capital do estado.

É importante frisar que a LTA é uma doença cujo tratamento deve obrigatoriamente ser realizado no SUS, pois a principal droga utilizada no tratamento não é comercializada, sendo fornecida exclusivamente pelo Ministério da Saúde. Desta forma, pode-se considerar que a totalidade dos casos diagnosticados é notificada e os números apresentados são fidedignos da situação epidemiológica do Piauí.

A primeira observação da casuística é que praticamente 1/3 dos casos notificados pelo IDTNP não é autóctone do estado. Entre estes casos destacam-se aqueles que são provenientes do Maranhão. O Maranhão é um estado onde a incidência de LTA é significativamente superior à do Piauí, notificando uma média de 2.250 casos por ano (SINAN/MS), número que é mais de 10 vezes superior à média do Piauí e sendo o quarto estado que mais notifica casos de LTA no Brasil (atrás somente do Pará, da Bahia e de Mato Grosso). Deve-se destacar que o município de Teresina é conurbado com a cidade maranhense de Timon, sendo um pólo regional de atendimento médico. Desta forma, atrai pacientes com LTA do estado vizinho com uma frequência significativa. Assim, embora o Piauí apresente baixa endemicidade para LTA, é um estado próximo a áreas de alta endemicidade como o Maranhão e o Pará. Observou-se que uma pequena proporção de casos atendidos proveniente do Pará.

Entre os casos cujo município de residência é o Piauí, notou-se que o município que mais contribuiu com casos é a capital, Teresina. Como capital do estado, Teresina atrai moradores do interior do Piauí em busca de melhores condições de vida. Este fato ocasiona expansão da fronteira urbana e a abertura de novos bairros na periferia em áreas recentemente desmatadas. A situação epidemiológica da LTA em Teresina é interessante. O município, até a década de 90 registrava apenas

casos isolados de LTA, na sua maioria procedente do Maranhão. Entretanto, a partir de 2005, começou a ocorrer um significativo aumento da incidência, principalmente em áreas da periferia do município. O Sistema de Notificação de Teresina registrou 28 casos de LTA autóctones em 2009 e mais 47 casos em 2010, sendo que a maioria dos casos notificados foi diagnosticada nos meses de novembro e dezembro.

A gravidade da situação pode ser exemplificada pelo fato de que a associação de moradores do bairro mais acometido solicitou reforço no atendimento, pois os casos estavam aumentando e a presença dos vetores era intensa e estava incomodando os moradores, inclusive no interior das residências. O aumento do número de casos em Teresina foi um dos elementos que motivou a realização deste estudo. Neste contexto, a Gerência de Epidemiologia (GEEPI) e a Gerência de Zoonoses (GEZON) foram comunicadas, em janeiro de 2011, pela Coordenação Regional de Saúde/Leste que a Equipe de Saúde da Família (ESF) de Santa Teresa estava atendendo casos de LTA, desde novembro e dezembro de 2010, pois uma família de 10 pessoas, na localidade de Benjui, bairro Santa Teresa, apresentava padrão de lesão ulcerada em membros inferiores, tronco e face, sugestiva de LTA, com idades entre menores de um ano a 45 anos.

A distribuição dos casos de LTA na cidade de Teresina demonstra que alguns bairros, como Santa Maria da Codipi e Santa Teresa, concentraram o maior número de casos. Estes são bairros situados na fronteira de expansão urbana da cidade. Neste sentido, a LTA tem apresentado, em Teresina, um padrão de transmissão periurbano.

Na casuística estudada, o município de Altos foi aquele com o segundo maior número de casos, totalizando 17. De acordo com o DATASUS/SINAN/MS, Altos notificou, entre 2007 e 2013, 164 casos de LTA, o que corresponde a 16% do total de casos do estado, ficando atrás apenas de Teresina. Observa-se que a maioria dos casos de LTA em Altos é manejada em nível local, não sendo encaminhada ao hospital de referência. Altos situa-se a 38 km de Teresina, caracterizando-se pela presença de áreas de mata, encostas e atividades agrícolas. Cabe ressaltar que o povoado de Santa Teresa, zona rural de Teresina, fica situado na parte leste da cidade e faz limite com Altos. Deve-se considerar que cerca de 70 municípios do Piauí registraram ao menos um caso de LTA no período de estudo.

A maior parte dos casos de LTA atendidos, eram de pacientes do sexo masculino. Este dado está de acordo com a literatura, que indica uma maior incidência de LTA entre homens, associada a uma maior exposição em áreas de mata e atividades de agricultura. A maior proporção de pessoas do sexo masculino no grupo de pacientes proveniente do Maranhão e do Pará pode estar associada às atividades migratórias de trabalhadores destes estados, em direção ao Piauí. A maior frequência da infecção em pardos reflete a composição étnica da área de estudo, principalmente os moradores de áreas periurbanas e rurais, na periferia dos grandes centros. Isto pode ser observado também com relação ao grau de instrução, que foi o fundamental na maioria dos casos.

É interessante notar que o IDTNP atendeu casos de LTA em pessoas de todos os grupos etários, inclusive crianças menores de um ano. Observou-se que, em menores de 18 anos a proporção de acometimento dos sexos masculino e feminino foi semelhante. À medida que se avançava com a idade, entretanto, passou a predominar o sexo masculino, refletindo a maior exposição de homens adultos.

A coinfeção com o HIV foi documentada em pequena fração do total de pacientes com LTA vistos no IDTNP. A importância clínica e epidemiológica da coinfeção LTA/HIV tem sido demonstrada na Amazônia e na Argentina, podendo representar importante causa de morbidade na população vivendo com HIV em áreas endêmicas para LTA (Guerra *et al.* 2011; Hozannah *et al.* 2013). Apesar do presente estudo ter demonstrado um pequeno percentual de casos de coinfeção LTA e AIDS, esta coinfeção tem sido gradativamente mais descrita na literatura.

A taxa de confirmação laboratorial da LTA no IDTNP foi de 91%, semelhantes aos índices do Brasil (84,6%) conforme dados do Ministério da Saúde em 2013. Embora seja aparentemente elevada, apenas uma pequena proporção destes casos teve confirmação parasitológica, 109 de 676 pacientes (16,1%) tiveram exame parasitológico direto positivo, sendo a grande maioria apenas reativa ao teste de Montenegro. Apenas 1/3 dos casos foi submetida a exame parasitológico direto, dos quais metade foi positiva. Alterações compatíveis com LTA ao exame histopatológico, porém sem visualização de parasitas também foram frequentes. Estes resultados refletem as dificuldades para o diagnóstico etiológico da LTA, apontando para a necessidade de aperfeiçoamento das técnicas (Goto & Lindoso, 2010).

O medicamento mais frequentemente utilizado para o tratamento da LTA foi o antimonial pentavalente, utilizando doses e tempo previsto para tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde, contudo uma proporção significativa tenha sido tratada com anfotericina B e apenas um com pentamidina.

Observou-se uma proporção de comprometimento de mucosa de 15,7%. Esta proporção é superior àquela identificada no estado como um todo, que atinge 10,3%. Este fato pode ser resultado de viés de seleção, associado ao fato de que as formas mais graves da doença tendem a ser encaminhadas ao centro especializado terciário, não sendo manejadas no nível da Atenção Primária à Saúde. Consultando-se os dados do SINAN disponíveis no DataSUS, tem-se que 9.711 dos 159.301 casos de LTA, o que corresponde a 6% do total notificado no Brasil entre 2007 e 2013 apresentou comprometimento de mucosa. Destaca-se que no estado do Amazonas a proporção de acometimento mucoso é de 3,3% (Guerra *et al.* 2015). O comprometimento mucoso na LTA é considerado uma manifestação grave da doença, potencialmente mutilante e capaz de incapacitar a pessoa para o trabalho e retirá-la do convívio social.

Alguns fatores têm sido associados ao acometimento mucoso, que é mais frequentemente observado na infecção por *L. (V.) braziliensis*. Entre estes, citam-se características imunogenéticas do paciente e variações na cepa infectante. Elementos presentes na saliva dos vetores também podem estar associados ao comprometimento mucoso. Estudo realizado pelo Laboratório de Epidemiologia e Sistemática Molecular em regiões rurais da Bolívia, país onde a proporção de casos mucosos é mais alta que a média, relacionou o atraso no tratamento e a cronicidade da doença à presença de lesões mucosas (Tedesqui *et al.* 2012).

Entretanto, diversos fatores podem influenciar a notificação de formas mucosas. No estado do Acre, área endêmica com políticas públicas atuantes para o controle da leishmaniose, verificou-se, que uma suposta maior ocorrência da forma mucosa seria, provavelmente, resultado da busca ativa pelos casos suspeitos e notificação mais eficiente. (Silva *et al.* 1999)

Na presente casuística as formas mucosas foram mais frequentes em pacientes provenientes de outros estados. Desta forma, cerca de 1/4 e 1/2 dos pacientes provenientes do Maranhão e do Pará, respectivamente, tinham comprometimento mucoso. Como relatado acima, Maranhão e Pará estão entre os estados com maior incidência de LTA no Brasil. Analisando-se os dados do

DataSUS, a proporção de casos mucosos é de 2,6% no Pará e de 2,2% no Maranhão. Pode-se interpretar que a maior proporção de casos mucosos nestes pacientes ocorre pela demora com que iniciam tratamento, relacionada à evolução dos casos.

Um dado que também aponta para o fato de que o acometimento mucoso é relacionado ao tempo de evolução dos casos é a maior proporção de casos mucosos nas faixas etárias mais superiores. A maior proporção de casos mucosos em homens pode também ser resultado de uma menor procura pelo sistema de saúde no sexo masculino. A taxa de formas mucosas em pacientes HIV-positivos foi semelhante àquela observada em HIV-negativos. No entanto ainda existem situações não bem esclarecidas no que diz respeito ao comportamento clínico da doença nesses pacientes. Os pacientes infectados pelo HIV apresentam profunda desregulação do seu sistema imune, o que favorece a disseminação e replicação de *Leishmania*, visto que são organismos intracelulares dependentes da resposta imune celular para seu combate pelo hospedeiro.

Com relação aos critérios laboratoriais de confirmação de casos cutâneos e mucosos, observamos diferença significativa na proporção de pacientes que teve parasitas observados ao exame histopatológico, sendo esta menor nos casos mucosos quando comparada aos casos cutâneos. Este achado pode ter sua explicação no fato de que as lesões mucosas costumam evoluir como exacerbação da resposta imune celular, sendo parasitas mais frequentemente identificados em lesões cutâneas.

A proporção de pacientes que utilizou anfotericina B foi significativamente maior no grupo de pacientes com a forma mucosa da LTA. Neste sentido, deve-se considerar que a forma mucosa é mais grave e mais associada à recidiva e falha terapêutica, necessitando mais frequentemente de esquemas de segunda linha para o tratamento.

O presente estudo descreve as características clínicas e epidemiológicas da LTA em um centro de referência no estado do Piauí. O IDTNP atende uma média de 80 casos por ano, muitos dos quais autóctones do município de Teresina, onde a leishmaniose visceral é endêmica. Não existem dados na literatura sobre a LTA no estado do Piauí. Desta forma, pretende-se chamar a atenção para a presença da doença no estado e para as dificuldades encontradas no seu manejo. Embora haja farta literatura sobre o calazar no estado, o presente trabalho é pioneiro quanto

à LTA no estado do Piauí. Estudos adicionais sobre a fauna flebotomínica envolvida na transmissão, principalmente nas áreas que concentram o maior número de casos, devem ser realizados. Assim, é possível que os vetores da LTA no Piauí coexistam com os flebotomíneos transmissores do calazar, com destaque para *Lutzomyia longipalpis*. Assim, inquéritos entomológicos de campo voltados para os transmissores da LTA ainda são pouco realizados no estado. Estudos ecoepidemiológicos de campo para caracterização dos cenários socioambientais de transmissão são também necessários a curto prazo. O incremento da capacidade diagnóstica do centro de referência envolvido no atendimento à maioria dos casos de LTA do Piauí pode também ser almejado. A presença de uma proporção de casos mucosos superior à média nacional é também um fator que chama a atenção para a LTA no estado.

## 7. CONCLUSÕES

- A LTA tem sido diagnosticada com maior frequência em moradores de Teresina, havendo bairros que registram um maior número de casos e podem representar focos da doença;
- Dezenas de municípios do estado referenciam pacientes para o centro de referência, com destaque para o município de Altos, situado próximo a Teresina;
- A proporção de formas mucosas é superior à média do país;
- O comprometimento mucoso está associado às faixas etárias superiores, ao gênero masculino e à moradia nos estados do Maranhão e Pará, podendo estar associado à demora no início do tratamento;
- Embora haja uma alta proporção de casos diagnosticados através de critérios laboratoriais, o critério mais frequentemente utilizado é a intradermorreação de Montenegro, que possui baixa especificidade, havendo baixa taxa de confirmação parasitológica;
- A coinfeção com o HIV foi identificada em baixa frequência;
- A maioria dos casos apresentou boa resposta terapêutica aos antimoniais pentavalentes.

## REFERENCIAS

- AGUIAR GM, MEDEIROS WM. Distribuição regional e habitats das espécies de flebotomíneos do Brasil. In Rangel EF, Lainson R, editores. **Flebotomíneos do Brasil**. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003, p 207-255
- AGUIAR, D. M. et al. Prevalence of anti-Neospora caninum antibodies in cattle and dogs from Western Amazon, Brazil, in association with some possible risk factors. **Veterinary Parasitology**, v. 142, n. 1-2, p. 71-77, 2006.
- ALVAR J, VÉLEZ ID, BERN C, HERRERO M, DESJEUX P, CANO J, *et al.* (2012) Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE** 7(5): e35671. doi:10.1371/journal.pone.0035671
- AMEEN, M. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: emerging therapies and progress in disease management. **Expert opinion on pharmacotherapy** 11(4): 557–69, 2010.
- ANDRADE BB, BOAVENTURA V, BARRAL NETO M, BARRAL A. Métodos diagnósticos da leishmaniose tegumentar: fatos, falácias e perspectivas. **Gazeta Médica da Bahia**, 2008:74.
- ARRAES SM, MARINI MT, MARTELLO D, SILVEIRA TG, LONARDONI MV, NANNI MR. Serological investigation of subclinical cutaneous leishmaniasis cases following an outbreak in an endemic area. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2008; 41: 205-8.
- ARRAES, S.M.A.A ET AL. Investigação Sorológica de Casos Subclínicos de Leishmaniose Tegumentar Americana Após um Surto em uma Localidade Endêmica. **Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 4.12: 205-208, 2008.
- AZEREDO-COUTINHO R B; MENDONÇA, S. C. F. Formas Clínicas das Leishmanioses Tegumentares nas Américas. In: Fátima Conceição-Silva; Carlos Roberto Alves. (Org.). **Leishmanioses do Continente Americano**. 1aed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, v. único, p. 311-326.
- BANETH, G. Canine Leishmaniasis: A diagnostic and clinical challenge. **The Veterinary Journal**, London, v. 175, p. 14-15, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 2ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2007, 182p.
- BRASIL. Ministério da Saúde, SVS, Departamento de VE, **Doenças Infecciosas e Parasitárias**, Guia de Bolso, Brasília, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância epidemiológica. 6ª ed. **Secretaria de Vigilância em Saúde**, Brasília; 2005. p. 444-466.

BRANDÃO-FILHO S.P.; CAMPBELL-LENDRUM DH, BRITO M.E.F; SHAW J.J.; DAVIES C.R. Epidemiological surveys confirm an increasing burden of cutaneous leishmaniasis in Northeast Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg** 1999; 93:488-94.

BOGGILD, A.K.; MIRANDA-VERASTEGUI, C.; ESPINOSA, D.; AREVALO, J.; ADAUI, V.; TULLIANO, G.; LLANOS-CUENTAS, A.; LOW, D.E. Evaluation of a micro culture method for isolation of Leishmania parasites from cutaneous lesions of patients in Peru. **Journal Clinical Microbiology**. v. 45, n.11, p. 3680-4, 2007.

CARVALHO, M.S. Aplicação de Métodos de Análise Espacial na Caracterização de Áreas de Risco à Saúde. 1997. 179 f. Tese (Doutorado em Engenharia Biomédica) – **Instituto de Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia**, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1997.

CAMARGO LMA, BARCINSKI MA Leishmanioses, feridas bravas e kalazar. **Ciência e Cultura** 2003, 1:34-7.

CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA (CENEPI). Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, **Ministério da Saúde**, Brasília-DF, 62 p. 2000.

CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA (CENEPI). Guia de Vigilância Epidemiológica. **Ministério da Saúde**. Brasília-DF. 2002.

CERQUEIRA, A. Leishmaniose Tegumentar Americana – Seção 1. In: COURA, J. R. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p. 746-760.

CHAPPUIS, F. ET AL. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nature Reviews Microbiology**, London, v. 5, p. 873- 82, Nov. 2007

CONVIT J, ULRICH M, FERNÁNDEZ CT, TAPIA FJ, CÁCERES-DITTMAR G, CASTÉS M, RONDÓN AJ. The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 1993 Jul-Aug;87(4):444-8.

COSTA, J. M. L ; SALDANHA, A. C. R. ; NASCIMENTO, D. T. ; SAMPAIO, G. S. ; CARNEIRO, F. ; LISBOA, E. ; SILVA, L. M. ; BARRAL, A. Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da leishmaniose tegumentar no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 79, p. 70-83, 2009.

COSTA CH, GOMES RB, SILVA MR, GARCEZ LM, RAMOS PK, SANTOS RS, SHAW JJ, DAVID JR, MAGUIRE JH. Competence of the human host as a reservoir for Leishmania chagasi. **J Infect Dis** 182: 997-1000, 2000.

COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F.; ARAUJO, M. V. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 24, n. 5, pp. 361-372, 1990.

COSTA, J.M.L. Leishmaniose tegumentar americana: origens e histórico no Brasil. **Acta amaz**;22(1):71-7, jan.-mar. 1992a.

COSTA, J. M. L.; SALDANHA, A. C. R.; MELLO, E.; SILVA, A. C.; SERRA-NETO, A.; GALVÃO, C. E. S.; PEDROSO, E.; SILVA, C. M. & SILVA, A. R. Estado atual da leishmaniose cutânea difusa (LCD) no Maranhão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 25:115-123. 1992.

COURA, J.R. -Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias, 1a. Ed. Cap. 57, **LTA** vol.1. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara, 2013;

CRUZ, C. F. R., GALATI, E. A. B., SAVANI, E. S. M. M., & WALDMAN, E. A. Leishmaniose tegumentar americana (LTA) no município de Bandeirantes - Paraná, entre 2000 e 2009. **Universidade de São Paulo**, 2010.

CUNNINGHAM, DD (1885). On the presence of peculiar parasitic organisms in the tissue of a specimen of Delhi boil. Scientific memoirs officers Medical Sanitary Departments Government India. Calcutta: **Printed by the superintendent of government printing**, India. pp. 21–31.OCLC 11826455

CUNHA, A. M.; CHAGAS, E. New species of protozoa of the genus *Leishmania* pathogenic to man *Leishmania chagas* in .sp previous note. **O Hospital**, Rio de Janeiro, v. 11, p. 3-9, 1937.

CUPOLILLO E, GRIMALDI JR G & MOMEN H (1994). A general classification of New World *Leishmania* using numerical zymotaxonomy. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 50: 296-31

DANTAS-TORRES, F. Do any insects other than phlebotomine sandflies (Díptera: Psychodidae) transmit *Leishmania infantum* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) from dog to dog?. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v.136, p. 379-380, 2006a.

D'ÁVILA, S.C.G.P.; SILVA, J.; MEDOLA, B.O.; SHIBUKAWA, R.H. Estudo retrospectivo dos casos de leishmaniose tegumentar americana diagnosticada no laboratório de patologia do Hospital de Base da FAMERP nos anos de 1995-2000, com enfoque clínico e anatomopatológico. **Arq. Ciênc. Saúde**, 11(2): 2-5. 2004.

DEDET, J.-P.; PRATLONG, F. Leishmaniasis. In: COOK, G.C.; ZUMLA, A.L. **Manson's Tropical Diseases**. 22 eds. [S.l.]: Saunders, 2009.

DEGRAVE W, FERNANDES O, CAMPEBELL D, BOZZA M, LOPES U. Use of molecular probes and PCR for detection and typing of *Leishmania* - a mini review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 1994; 89: 463-69.

TELLO, J.C. La antigüedad de la sífilis en el Perú. Lima: UNMSM, **Librería San Martí**. 1909. Disponível em: < <http://pt.scribd.com/doc/79542671/La-antigüedad-de-la-sifilis-en-el-Peru-Por-Julio-C-Tello#scribd>>. Acesso em 22 de jul. 2015.

FABER WR, OSKAM L, VAN GOOL T, KROON NC, KNEGT-JUNK KJ, HOFWEGEN H, VAN DER WAL AC, KAGER PA. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. **J Am Acad Dermatol**.2003;49:70–74.

FALQUETO, A., COURA, J. R., BARROS, G. C., GRIMALD, G., SESSA, P. A., CARIAS, V. R. D., JESUS, A. C. & ALENCAR, J. T. A. Participação do cão no ciclo de transmissão da leishmaniose tegumentar no município de Viana, Estado do Espírito Santo, Brasil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** 81 (2): 155-163.1986.

FALQUETO, A. & SESSA, P. A. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. (eds.) **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Editora Atheneu. 1996

FERREIRA AW & AVILA SLM. Leishmanioses. In: **Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto-imunes**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2º edição; 2001b p. 255-262.

FOLLADOR I, ARAUJO C, CARDOSO M.A, TAVARES-NETO J, BARRAL A, MIRANDA J.C, BITTENCOURT A, CARVALHO E.M. Surto de leishmaniose tegumentar americana em Canoa, Santo Amaro, Bahia, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop** 32: 497-503. 1999.

GIL JF, NASSER JR, CAJAL SP, JUAREZ M. Urban transmission of American cutaneous leishmaniasis in Argentina: spatial analysis study. **American Society of Tropical Medicine and Hygiene** 82, 433–440. 2010

GOMES AH, ARMELIN IM, MENON SZ, PEREIRA-CHIOCCOLA VL. *Leishmania (V.) braziliensis*: detection by PCR in biopsies from patients with cutaneous leishmaniasis. **Exp Parasitol**. 2008; 119: 319-24.

GOMES, A. C.; GALATI, E. A. B.; PAULA, M B; PAULA, M B; MUCCI, L F. Phlebotomines in the area adjacent to Porto Primavera DAM, between São Paulo and Mato Grosso do Sul States, Brazil. **Revista de Patologia Tropical** (Impresso), v. 41, p. 215-221, 2012.

GOMES AC, GALATI EAB. Aspectos ecológicos da leishmaniose tegumentar americana. 7 – Capacidade vetorial flebotomínea em ambiente florestal primário do sistema da Serra do Mar, região do Vale do Ribeira, Estado de São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública** 23: 136-142, 1989.

GOMES, A.C. Perfil epidemiológico da leishmaniose tegumentar no Brasil. **An. bras. dermatol**. 67: 55-60. 1992.

GONTIJO, B.; DE CARVALHO, M. DE L. R. American cutaneous leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 36(1): 71–80, 2003.

GONTIJO, B, CARVALHO L. R. Leishmaniose Tegumentar Americana. **Rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.36:71-80, 2003;

GOTO H; LAULETTA LINDOSO, J.A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Infect Dis Clin North Am**, v. 26, n. 2, p. 293-307, 2012.

GOTO, H.; LINDOSO, J.A. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 8, n. 4, p. 419-33, 2010.

GRIMALDI GJ, TESH RB. Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for the future research. **Clin Microbiol Rev** 1993; 6: 230-250.

GRISARD EC, STEINDEL M, SHAW JJ, ISHIKAWA EAY, CARVALHO-PINTO CJ, EGER-MANGRICH I. Characterization of *Leishmania* sp. strains isolated from autochthonous cases of human cutaneous leishmaniasis in Santa Catarina State, southern Brazil. **Acta Trop.** 2000;74: 89–93.

GUERRA JA, PRESTES SR, SILVEIRA H, COELHO LI, GAMA P, MOURA A, AMATO V, BARBOSA MG, FERREIRA LC. Mucosal leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* and *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis* in the Brazilian Amazon. **PLoS Negl Trop Dis** 5: e980. 2011.

GUERRA, JAO, MACIEL, MG, GUERRA, MVF, TALHARI, AC, PRESTES, SR, FERNANDES, MA, DA-CRUZ, AM, MARTINS, A, COELHO, LIARC, ROMERO, GAS, & BARBOSA, MG. Tegumentary leishmaniasis in the State of Amazonas: what have we learned and what do we need?. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 48(Suppl. 1), 12-19. 2015.

HEUSSER JÚNIOR, A; BELLATO, V; SOUZA, A.P; MOURA, A.B; SARTOR, A.A; SANTOS, E.G.O.B, & SILVA, V.L. Leishmaniose tegumentar canina no município de Balneário Camboriú, Estado de Santa Catarina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 43(6), 713-718, 2010.

HOZANNAH, A; SANTOS, M; CHRUSCIK-TALHARI, A and TALHARI, C. Coinfecção leishmaniose e AIDS. **An. Bras. Dermatol.** [online]., vol.88, n.6 [cited 2015-06-23], pp. 992-993 . 2013.

IKONOMOPOULOS, J. ET AL. Molecular diagnosis of leishmaniosis in dogs. Comparative application of traditional diagnostic methods and the propose assay on clinical samples. **Veterinary Parasitology**, New York, v. 113, p. 99-113, Jan. 2003.

KILLICK-KENDRICK R. Some epidemiological consequences of the evolutionary fit between leishmania and their phlebotomine vectors. **Bulletin of the Exotic Pathology Society**, Paris, v. 78, p. 747-755, 1985.

LAINSON R, SHAW JJ. New world leishmaniasis. The neotropical *Leishmania* species. In: Topley & Wilson's. **Microbiology and Microbial Infectious Diseases**. London: Arnold; 1998. Vol 5:241-66.

LAINSON R, SHAW JJ. Taxonomy of the New World Leishmania species. **Trans R Soc Trop Med Hyg**;66(6):943-4. 1972.

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

LAINSON, R.; RANGEL, E. *F.Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil - A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 100, p. 811-827, 2005.

LAINSON R. Leishmânia e leishmaniose, com particular referência à região Amazônica do Brasil. **Revista Paraense de Medicina** 1997; 11(1): 29-40.

LAINSON R, SHAW JJ. Evolution, classification and geographical distribution In The Leishmaniasis in Biology and Medicine, Vol. 1 W Peters, R Killick-Kendrick (eds), **Academic Press**, London, p. 1-120, 1987.

LAINSON R, SHAW JJ. New world Leishmaniasis - The Neotropical Leishmania species. In: Topley & Wilson. **Microbiology and Microbial Infections** (9<sup>a</sup> ed). London: Ed. Feg Cox; 1988.

LAINSON R., SHAW J.J. New World leishmaniasis. In: Cox F.E.G., Wakelin D., Gillespie S.H., Despommier D.D., editors. Topley & Wilson's Microbiology & Microbial Infections. tenth ed. **Parasitology**, Hodder Arnold,; London:. pp. 313–349. 2006.

MACHADO-PINTO J, PINTO J, DA COSTA CA, GENARO O, MARQUES MJ, MODABBER F, MAYRINK W. Immunochemotherapy for cutaneous leishmaniasis: a controlled trial using killed *Leishmania amazonensis* vaccine plus antimonial. **Int J Dermatol** 41: 73-78. 2002

MANNA, L. *et al.* *Leishmania* DNA load and cytokine expression levels in asymptomatic naturally infected dogs. **Veterinary Parasitology**, New York, v.142, p.271-280, 2006.

MARLOW MA, BOITÉ MC, FERREIRA GEM, STEINDEL M, CUPOLILLO E Multilocus Sequence Analysis for *Leishmania braziliensis* Outbreak Investigation. (2014) **PLoS Negl Trop Dis** 8(2): e2695. doi: 10.1371/journal.pntd. 0002695

MAURÍCIO, I. L.; STOTHARD, J. R.; MILES, M. A. The strange case of *Leishmania chagasi*. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 16, n. 5, p. 188-189, May 2000.

MARZOCHI, M. C. A. A urbanização das leishmanioses e seu controle. In: **48<sup>a</sup> Reunião Anual da SBPC**. Simpósio sobre controle das grandes endemias parasitárias para o progresso da sociedade brasileira. São Paulo-SP. 1996.

MARZOCHI, M. C. A. Doenças Infecto-Parasitárias. Leishmanioses no Brasil: as leishmanioses tegumentares. **Jornal Brasileiro de Medicina** 63: 82–104, 1992.

MARZOCHI MCA, SCHUBACH AO MARZOCHI KBF. Leishmaniose tegumentar americana. In Cimerman B & Cimerman. S. **Parasitologia humana e seus fundamentos gerais**. São Paulo, Atheneu. 1999; 39-64.

MARZOCHI, MCA; MARZOCHI, KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroozoonosis and possibilities for their control. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 10, supl. 2, p. S359-S375, July 1994.

MARZOCHI, M. C. A. A Leishmaniose Tegumentar no Brasil. **Escola Nacional de Saúde Pública**. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 25p. 1988.

MAYRINK W, COSTA CA DA, MAGALHÃES PA. A field trial of a vaccine against American dermal leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg** 73: 385-387. 1979.

MAYRINK W, WILLIAMS P, COSTA CA, MAGALHÃES PA, MELO MN, DIAS M, OLIVEIRA LIMA A, MICHALICK MSM, CARVALHO EF, BARROS GC, SESSA PA, ALENCAR TA. Experimental vaccine against American dermal leishmaniasis: experience in the state of Espírito Santo, Brazil. **Ann Trop Med Parasitol** 79: 259-269, 1985.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7aed. Brasília, DF, Caderno 11, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 2o ed. Brasília, 2007.

MITRE, M. Vacina contra leishmaniose é única no mundo. **Ciência Hoje** 30 (180): 56-57. 2002

MIRANDA JC, DIAS ES. Vetores das leishmanioses nas Américas. In: Barral A, Costa J. **Leishmanias e a Leishmaniose Tegumentar nas Américas**. 2011. p.55-64.

MONTEIRO, E.S.C. Flebótomos da Zona urbana do Município de Teresina, Piauí, Brasil, 2006. **(Pós-graduação em gestão de Recursos Ambientais)** – Centro Federal de Educação Tecnológica do Piauí, Teresina, 2007.

MONTEIRO, WM, NEITZKE, H.C, LONARDONI, M.V.C, SILVEIRA, T.G.V, FERREIRA, M.E.M.C, & TEODORO, U. Distribuição geográfica e características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em áreas de colonização antiga do Estado do Paraná, Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 6, p. 1291-1303, June 2008

MOMENI BOROJENI, A., AMINJAVAHARI, M., MOSHTAGHIAN, B., MOMENI, A. AND MOMENI, A. Z. (2013), Reevaluating leishmanin skin test as a marker for immunity against cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Dermatology**, 52: 827–830. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05850.x

MURBACK, N.D.N.; NASCIMENTO, R.A.F.; DORVAL, M.E.M.C.; HANS FILHO, G.; NAKAZATO, K.K.O. Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico,

epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **An. bras. dermatol.**, 86(1): 55-63. 2011.

NAIFF JÚNIOR, R.D.; PINHEIRO, F.G.; NAIFF, M.F.; SOUZA, I.S.; CASTRO, L.M.; MENEZES, M.P.; FRANCO, A.M.R. Estudo de uma série de casos de leishmaniose tegumentar americana no município de Rio Preto da Eva, Amazonas, Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, 38(2): 103-114. 2009.

NAME, R.Q.; BORGES, K.T.; NOGUEIRA, L.S.C.; SAMPAIO, J.H.D.; TAUIL, P.L.; SAMPAIO, R.N.R. Estudo clínico epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF, Brasil. **An. bras. dermatol.**, 80(3): 249-254. 2005.

NEVES DP, MELO AL, LINARDI PM, VITOR RWA. **Parasitologia Humana**. 11<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2005. p. 47-64.

NICOLLE CJ. Sur trois cas d'infection splénique infantile à corps de Leishman observés en Tunisie. **Arch Inst Pasteur Tunis** 1908; 3:1-26.

OLIVA, A. ET AL. Incidence and time course of *Leishmania* infections detected by parasitological, serologic and nested-PCR techniques in a cohort of naïve dogs exposed to three consecutive transmission seasons. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington DC, v. 44, p. 1318-1322, 2006.

PARAGUASSU-CHAVES CA. *Geografia Médica ou da Saúde (Espaço e doença na Amazônia Ocidental)*. Rondônia: **Edufro**; 2001.

PASSOS VMA, BARRETO SM, ROMANHA AJ, KRETTLI AU, VOLPINI AC, GONTIJO CMF, FALCÃO AL, LIMA-COSTA MF. Leishmaniose tegumentar na Região Metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos (1989-1995). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 34 (1): 5-12. 2001.

PESSÔA SM. **Parasitologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1982.

PIARROUX R, GAMBARELLI F, DUMON H, ET AL. Comparison of PCR with direct examination of bone marrow aspiration, myeloculture, and serology for diagnosis of visceral Leishmaniasis in immunocompromised patients. **Journal of Clinical Microbiology**. 1994;32(3):746-749.

PRADINAUD R. Tegumentary leishmaniasis in French Guiana. **Bull Soc Pathol Exot Filiales**. 1985;81(4):738-9

RAHMAN SB, BARI AU, KHAN AA. A new focus of cutaneous leishmaniasis in Pakistan. **J Pakistan Assoc Dermatol** 2003;13:3-6.

RANGEL EF. Epidemiology of American Cutaneous Leishmaniasis in Brazil. *Tropical Diseases, Society and the Environment*. Proceedings from a Research Seminar, **TDR/Sarec**, p. 103-110. 1995.

- RANGEL EF, LAINSON R. Proven and putative vectores of American cutaneous leishmaniasis in Brazil: aspects of their biology and vectorial competence. **Mem Inst Oswaldo Cruz.**;104(7):937-954. 2009
- RAMOS,J.V. A ET AL -Incidência da Leishmaniose Tegumentar Americana no Distrito de Três Ladeiras-Igarassu-PEX **Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFRPE**, 2010.
- RANGEL, E.F. & LAINSON, R. **Flebotomíneos do Brasil**. 20 ed. Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, 2003.
- REY L. **Parasitologia**. 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. 2001.
- RÍOS YUIL JM, YUIL RÍOS E. Parasitologic, immunologic, histopathologic and molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis. **Scientific Medical Journal**. 2012; 23.
- RIOUX, J. A. ET AL. Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for new classification. **Annales de parasitologie humaine et comparee**, Paris, v. 65, p. 111–125, 1990.
- ROMERO G.A, GUERRA M.V, PAES M.G, MACÊDO V.O. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. **Am J Trop Med Hyg** 65: 456-465. 2001
- ROQUE ALR, JANSEN AM. Wild and synanthropic reservoirs of *Leishmania* species in the Americas. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*. 2014; 3:251–262
- ROSS, E. Notes on the bodies recently described by Leishmann and Donovan. **British Medical Journal**, London, v. 2, p. 1261-1262, 1903.
- SAF'IANOVA, V. M. Classification of the genus *Leishmania* *Viannia* Ross: in. the leishmaniasis. *Protozoology*, v. 1. Leningrado: **Academy of Science**, 1982.
- SAMPAIO, R. N. R.; MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis unresponsive to pentavalent antimonial therapy successfully treated with ambisome. **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, [S. l.], v. 91, p. 77, 1997
- SANTOS-DE MARCO, T. Determinantes ecológicos da flutuação populacional de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) em área do Parque Nacional do Iguaçu, Estado do Paraná, Brasil. **Tese de Mestrado**, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG, 67p.1997
- 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** 159(4): 725–35, 1989.

SCHALLING, H. D. F. H.; OSKAM. Molecular biological applications in the diagnosis and control of leishmaniasis and parasite identification. **Tropical Medicine and International Health**, Oxford, v. 7, n. 8, p. 641-651, Aug. 2002.

SILVA NS, VIANA AB, CORDEIRO JA, CAVASINI CE. Leishmaniose tegumentar americana no estado do Acre, Brasil. **Rev Saúde Pública**.1999;33(6):554-9.

SILVA, J. G. D. *ET AL*. Infecção natural de *Lutzomyia longipalpis* por *Leishmania* sp. em Teresina, Piauí, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 7, p. 1715-1720, jul. 2007.

SILVA, J.G.; SILVA, T.M.; PELOSO EDE, F.; MACHADO-COELHO, G.L.; MAYRINK, W.; ARIOSIA, M.C.;SILVA, P.M.; MARQUES, M.J. Comparison among three polymerase chain reaction assays on detection of DNA from *Leishmania* in biological samples from patients with American cutaneous leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 45, n. 2, p. 257-9, 2012.

SILVEIRA FT, LAINSON R, BRITO AC, OLIVEIRA MRF, PAES MG, SOUZA AAA, SILVA BM. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Leão RNQ. **Doenças Infeciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico**. Belém: Editora CEJUP; 1997.

SILVA, L. M. R. D.; CUNHA, P. R. A urbanização da leishmaniose tegumentar americana no Município de Campinas-São Paulo (SP) e região: magnitude do problema e desafios. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n.6, p.515-9. 2007

SOARES, M. R. A. *ET AL*. Canine visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil: Relationship between clinical features and infectivity for sand flies. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 117, p. 6-9, 2011.

SOTO J, ARANA BA, TOLEDO J, RIZZO N, VEGA JC, DIAZ A, LUZ M, GUTIERREZ P, ARBOLEDA M, BERMAN JD, JUNGE K, ENGEL J, SINDERMAN H. Miltefosine for new world cutaneous Leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases** 38: 1266-1272, 2004.

SOUSA, L. M. A., CARNEIRO, M. B. H., RESENDE, M. E., MARTINS, L. S., DOS SANTOS, L. M., VAZ, L. G., MELLO, P. S., MOSSER, D. M., OLIVEIRA, M. A. P. AND VIEIRA, L. Q. Neutrophils have a protective role during early stages of *Leishmania amazonensis* infection in BALB/c mice. **Parasite Immunology**, 36: 13–31. doi: 10.1111/pim.12078, 2014.

SOUZA MA, DA SILVA AG, AFONSO-CARDOSO SR, FAVORETO SJ, FERREIRA MS. Immunoglobulin isotype and IgG subclass profiles in American tegumentary leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2005; 38: 137-41.

SUPERINTENDÊNCIA DE CONTROLE DE ENDEMIAS (SUCEN). Leishmaniose Tegumentar Americana. Versão: 01/04/2002. URL [http:// www.sucen.sp.gov.br](http://www.sucen.sp.gov.br). 2001

TAVARES, W. & MARINHO, L.A.C. - Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias 2ª edição, Rio de Janeiro, Ed. Atheneu.

TEDESQUI, V. L.; CHUQUIMIA CALLEJA, G.N; PARRA, R; PALACIOS PABÓN, J.; BÓIA, M.N; AND CARVALHO-COSTA, F.A. Active Surveillance of American Tegumentary Leishmaniasis in Endemic Areas in Rural Bolivia. **Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** - SBMT, 2012.

TEODORO U. ET AL. Distribuição geográfica e características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em áreas de colonização antiga do Estado do Paraná, Sul do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24 (6) p. 1291-1303, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.org/pdf/csp/v24n6/10.pdf>. Acesso em 25 jul. 2010.

TUON, F. F. ET AL. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis - a systematic review with a meta-analysis. **International Journal of Dermatology** 47(2): 109–24, 2008.

WEIRATHER, J. L., JERONIMO, S. M. B., GAUTAM, S., SUNDAR, S., KANG, M., KURTZ, M. A., HAQUE, R., SCHRIEFER, A., TALHARI, S., CARVALHO, E. M., DONELSON, J. E. E WILSON, M. E. Serial Quantitative PCR Assay for Detection, Species Discrimination, and Quantification of *Leishmania* spp. in Human Samples. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 11, p. 3892-3904, 2011.

WERNECK, G. L. ET AL. Avaliação da efetividade das estratégias de controle da leishmaniose visceral na cidade de Teresina, Estado do Piauí, Brasil: resultados do inquérito inicial – 2004. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 17, n. 2, pp. 87-96, abr.-jun. 2008.

WILSON, S. M. DNA-based methods in the detection of *Leishmania* parasites: Fields applications and practicalities. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, Liverpool, v. 89, n. 1, p. 95-100, 1995.

XIAO-SU, H.U. ET AL. Sequencing a specific kinetoplast DNA fragment of *Leishmania donovani* for polymerase chain reaction amplification in diagnosis of leishmaniasis in bone marrow and blood samples. **Journal of Parasitology**, Lawrence, v. 86, n. 04, p. 822–826, 2000.

ZAGHI D, PANOSIAN C, GUTIERREZ MA, GREGSON A, TAYLOR E, OCHOA MT. New World cutaneous leishmaniasis: current challenges in diagnosis and parenteral treatment. **J Am Acad Dermatol.** ;64:587–592. 2011.

ZAULI-NASCIMENTO, R. C. ET AL. In vitro sensitivity of *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Leishmania) amazonensis* Brazilian isolates to meglumineantimoniate and amphotericin B. **Tropical Medicine & International health** 15(1): 68–76, 2010.

## APENDICE 1

**DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL**

Declaro para fins de comprovação junto ao Comitê de ética em Pesquisa da Fiocruz que o pesquisador Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa, sem vínculo empregatício ou funcional junto a esta instituição, tem a concordância desta para a execução, em suas instalações, de seu projeto de pesquisa "ESTUDO CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E ENTOMOLOGICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM TERESINA-PIAUÍ.". Afirmando disponibilizar ao referido pesquisador toda infraestrutura necessária e as facilidades pertinentes à consecução do seu projeto, até o seu término.

Para que sejam produzidos todos os efeitos legais, técnicos e administrativos deste compromisso, firmo o presente instrumento.

Teresina, 20 de novembro de 2014.

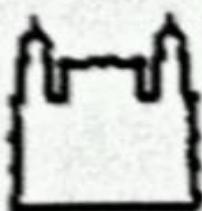
*Dr.ª Elna Joelane L. da S. Amaral*  
Médica  
CRM 3042 CPF: 761.947.873-68  
Diretora Geral do IDTNP

---

Diretor do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (IDTNP)

CPF \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 2



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
Instituto Oswaldo Cruz

Coordenação Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical  
Av. Brasil, 4365 – Pavilhão Arthur Neiva – Térreo  
Cep: 21.040-360 – Rio de Janeiro  
Tel. / Fax: (021) 2562-1490 / 2562-1467 / 2562-1275

### SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA EM PRONTUÁRIO CLÍNICO

Eu, Walfrido Salmito de Almeida Neto, responsável principal pelo projeto de pesquisa para o nível de Mestrado em Medicina Tropical, o qual pertence ao curso do Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz (PGMT/IOC/Fiocruz) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), venho pelo presente, solicitar autorização do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (IDTNP) de Teresina-PI no setor de Ambulatório e Enfermária para realização da coleta de dados através de prontuário clínico de pacientes submetidos a consulta médica ambulatorial ou internação em enfermária no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014 para o trabalho de pesquisa sob o título "ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E ENTOMOLÓGICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM TERESINA-PI", com o objetivo de levantar as características epidemiológicas da Leishmaniose Tegumentar Americana na cidade de Teresina no período de 2010 a 2014.

Esta pesquisa está sendo orientada pelo Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa.

Contando com a autorização desta instituição, coloco-me à disposição para qualquer esclarecimento.

Assinatura do Pesquisador Principal

RG:

Dr<sup>a</sup> Elaine Jovelone L. de S. Amaral  
Médica  
CRM 3042 CPF: 761.947.873-68  
Diretora Geral do IDTNP

## ANEXO 1

República Federativa do Brasil  
Ministério da SaúdeSINAN  
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO  
FICHA DE INVESTIGAÇÃO LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

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 Agravadoença <b>LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA</b>	Código (CID10) <b>B 5 5. 1</b>	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificador)	Código	7 Data do Diagnóstico	
	8 Nome do Paciente			
Notificação Epidemiol	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mes 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante 1 - 1º trimestre 2 - 2º trimestre 3 - 3º trimestre 4 - Ignor gestacional 5 - Ignorado	13 Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 6 - Ignorado
	14 Escolaridade 0 - Analfabeto 1 - 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primeiro ou 1º grau) 2 - 4ª série completa do EF (antigo primeiro ou 1º grau) 3 - 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo segundo ou 2º grau) 4 - Ensino fundamental completo (antigo segundo ou 2º grau) 5 - Ensino médio incompleto (antigo terceiro ou 3º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo terceiro ou 3º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica			
	15 Número do Cartão SUS	16 Nome da mãe		
	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
Dados de Residência	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 - Perurbana 0 - Ignorado	30 País (se residente fora do Brasil)	
	Dados Complementares do Caso			
	Dados Clínicos	31 Data da Investigação	32 Ocupação	
33 Presença de Lesão 1 - Sim 2 - Não Cutânea <input type="checkbox"/> Mucosa <input type="checkbox"/>		34 Em Caso de Presença de Lesão Mucosa, Há Presença de Cicatrizes Cutâneas 1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/>	35 Co-infecção HIV 1 - Sim 2 - Não 0 - Ignorado <input type="checkbox"/>	
Dados Labor.	36 Parasitologia Direta 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado <input type="checkbox"/>	37 IRM 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado <input type="checkbox"/>	38 Histopatologia 1 - Encontro do Parasita 2 - Compatível 3 - Não Compatível 4 - Não Realizado <input type="checkbox"/>	
	Clas. Caso	39 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Transferência 0 - Ignorado <input type="checkbox"/>	40 Forma Clínica 1 - Cutânea 2 - Mucosa 0 - Ignorado <input type="checkbox"/>	
Tratamento		41 Data do Início do Tratamento	42 Droga Inicial Administrada 1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Outras 5 - Não Utilizada <input type="checkbox"/>	
	43 Peso Kg	44 Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb <sup>+5</sup> 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 <input type="checkbox"/>		
	45 Nº Total de Ampolas Prescritas Ampolas	46 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial 1 - Anfotericina b 2 - Pentamidina 3 - Outros 4 - Não Se Aplica <input type="checkbox"/>		

Leishmaniose Tegumentar Americana      Sinan NET      SVS 27/09/2005

