



## PARÂMETROS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR E VISCERAL

Déborah Cláudia Denis De Souza Caetano<sup>1</sup>, Cristina Eunice Okuyama<sup>2</sup>, Márcia Regina Machado dos Santos<sup>3</sup>, Regina Mara Silva Pereira<sup>3</sup>

1. Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.
2. Professora Doutora da Universidade Anhanguera, São Paulo, Brasil,  
(cris\_okuyama@yahoo.com.br)
3. Professora Doutora da Universidade Anhanguera, São Paulo, Brasil.

**Recebido em: 06/04/2019 – Aprovado em: 10/06/2019 – Publicado em: 30/06/2019**  
**DOI: 10.18677/EnciBio\_2019A161**

### RESUMO

A leishmaniose está presente em diversos estados no Brasil, caracterizando um grave problema de saúde pública. É uma doença infecciosa, não contagiosa, crônica, causada pelo protozoário do gênero *Leishmania*. Pode assumir formas graves e letais quando não diagnosticada e tratada corretamente. É uma zoonose comum ao homem e animais. A terapia existente para leishmaniose apresenta importantes limitações em termos de segurança, pois a maioria das drogas leishmanicidas apresenta efeitos colaterais graves. O tratamento é longo, doloroso e muitas vezes necessitam de hospitalização. Recentemente, melhoramentos foram alcançados através da terapia de combinação: a redução do tempo, a duração do tratamento, a diminuição do tempo de hospitalização e a carga no sistema de saúde. No entanto, a identificação de novas drogas ainda é urgentemente necessária.

**PALAVRAS-CHAVE:** Leishmaniose, tegumentar, visceral, antimoniais pentavalentes, amfotericina B, pentamidina.

### CLINICAL PARAMETERS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TEGUMENTARY AND VISCERAL LEISHMANIOSIS

### ABSTRACT

Leishmaniasis is present in several states in Brazil, seeing a serious public health problem. It is an infectious, non-contagious, chronic disease caused by the protozoan of the genus *Leishmania*. It can take severe and lethal forms when not diagnosed and treated properly and is a zoonosis common to man and animals. The therapy for leishmaniasis has important safety limitations, as most leishmanicides have serious side effects. The treatment is long, painful and often require hospitalization. Recently, improvements have been achieved through combination therapy: reduction of time, duration of treatment, reduction of hospitalization time and burden on the health system. However, identification of new drugs is still urgently needed.

**KEYWORDS:** Leishmaniasis, tegumentary, visceral, pentavalent antimonials, amphotericin B, pentamidine.

## INTRODUÇÃO

As leishmanioses são antropozoonoses consideradas um grave problema de saúde pública e representam uma rede de doenças causadas por protozoários flagelados do gênero *Leishmania* com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica (BRASIL, 2017). Estes protozoários são obrigatoriamente intracelulares e atuam principalmente nas regiões mais pobres dos países. A leishmaniose é conhecida como doença tropical transmitida por insetos hematófagos, os flebotomíneos.

As condições ambientais tropicais, como no Brasil, são propícias para o desenvolvimento dos vetores que transmitem a leishmaniose e para sua manutenção durante todo o ciclo de transmissão da doença. O estabelecimento de populações vulneráveis em condições inadequadas de habitação e trabalho está geralmente relacionado com incrementos na transmissão. O crescimento das áreas de transmissão e infecção da leishmaniose está ligada às mudanças ambientais como o desmatamento, construção de barragens, sistemas de irrigação e urbanização, além do aumento na locomoção da humanidade ao redor do planeta nos últimos anos. Cada ano há entre 1 e 3 milhões de óbitos decorrentes dessa doença, sendo a maioria na África Sub-Saariana. Em 2017, 94% dos casos notificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) eram de ocorrência em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2019).

A leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (LM) é endêmica em 18 países das Américas, segundo dados reportados à Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS). Entre os anos de 2001 a 2016 foram notificados 892.846 casos novos de LC, distribuídos em 17 dos 18 países endêmicos, não incluindo os casos na Guiana Francesa, que reporta suas notificações direto à França. Neste mesmo ano (2016), 6,15% dos casos foram aumentados quando comparado ao ano anterior. E os maiores números de registros de casos reportados foram feitos pelo Brasil (12.690), seguido pela Colômbia (10.966), Nicarágua (5.423) e Peru (7.271) que juntos representaram 74,3% do total de casos na região (OPAS, 2018).

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença potencialmente fatal sendo endêmica em 12 países das Américas, e com distribuição mundial em 76 países. Nas Américas, 96% dos casos estão concentrados no Brasil, embora já se tenha observado um aumento de incidência na Argentina, Colômbia, Paraguai e Venezuela (OPAS, 2018).

A terapia existente para leishmaniose possui importantes limitações em termos de segurança, pois a maioria das drogas leishmanicidas apresenta efeitos colaterais graves. O tratamento é longo, doloroso e muitas vezes necessitam de hospitalização. Recentemente, melhoramentos foram alcançados através da terapia de combinação: a redução do tempo, a duração do tratamento, a diminuição do tempo de hospitalização e a carga no sistema de saúde. No entanto, a identificação de novas drogas ainda é urgentemente solicitada. Vacinas estão em desenvolvimento, porém nenhuma vacina completamente eficiente está disponível. Além disso, a OMS, por sua vez, recomenda pesquisas com métodos de manipulação de novos fármacos e formulações, que sejam ministrados por vias seguras, oral ou tópica (WHO, 2012).

Apesar de ser potencialmente grave, a leishmaniose é uma doença que não desperta interesse das indústrias farmacêuticas devido ao baixo retorno financeiro. No entanto, é uma doença que se não tratada, pode ser fatal ainda nos dias de hoje.

Assim, ainda se faz necessário novas investigações nessa área, principalmente no Brasil, considerando o elevado número de casos, e a assistência médica deficitária prestada à população mais carente. Contudo, pretende-se mostrar nesta revisão as principais características da leishmaniose, desde o ciclo de vida e proliferação do parasita, até as formas de tratamento, prevenção e estratégias de controle, visando contribuir com o levantamento dos fatores relacionados a doença.

### **Leishmanioses**

As leishmanioses são um conjunto de doenças causadas por protozoários flagelados do gênero *Leishmania*, pertencente à classe *Zoomastigophorea*, ordem *Kinetoplastida* e família *Trypanosomatidae*. Essas enfermidades, de modo geral, se dividem em leishmaniose tegumentar americana (LTA), que ataca a pele e as mucosas; e leishmaniose visceral (LV, ou Calazar) que ataca órgãos internos (VIVELA, 2013; TORRES-GUERRERO et al., 2017).

A leishmaniose é caracterizada por apresentar duas formas durante seu ciclo de vida: a) forma amastigota, quando os parasitas estão no interior das células dos hospedeiros vertebrados; b) forma promastigota, quando se desenvolvem no tubo digestivo dos hospedeiros invertebrados (insetos flebotomíneos) (BRASIL, 2017).

Os insetos vetores da leishmaniose são conhecidos popularmente como “cangalha”, “asa dura”, “mosquito palha”, entre outros, de acordo com sua ocorrência geográfica. São dípteros da família *Psychodidae* e subfamília *Phebotominae* onde apenas dois gêneros são importantes para a epidemiologia das leishmanias: 1) *Lutzomyia* - abrange a maioria das espécies cujas fêmeas picam o homem; 2) *Phlebotomus*: que inclui os transmissores de leishmaniase da África, Europa e Ásia (ANVERSA, 2018). No ser humano, a leishmaniose é causada por mais de 20 espécies patogênicas. As espécies mais importantes encontram-se no quadro 1.

**QUADRO 1:** Leishmaniose e seus agentes etiológicos.

<b>Leishmaniose tegumentar americana (LTA)</b>		<b>Leishmaniose visceral</b>	
Leishmaniose cutânea	Leishmaniose mucocutânea	Leishmaniose cutânea difusa	Leishmaniose visceral americana
---	---	<i>L. infantum</i>	<i>L. chagasi</i>
<i>L. braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i>	---	---
<i>L. panamensis</i>	<i>L. panamensis</i>	---	---
<i>L. peruviana</i>	---	---	---
<i>L. guyanensis</i>	---	---	---
<i>L. venezuelensis</i>	---	---	---
<i>L. mexicana</i>	---	<i>L. mexicana</i>	---
<i>L. amazonenses</i>	---	<i>L. amazonenses</i>	---
<i>L. pifanoi</i>	---	<i>L. pifanoi</i>	---

Fonte: Adaptado de Rey (2011) e Anversa (2018).

Os agentes etiológicos da leishmaniose são tripanosomídeos do gênero *Leishmania* (ANVERSA, 2018). O quadro 2 apresenta a descrição das seis

espécies principais de *Leishmania* identificadas no Brasil. Estas estão envolvidas com a LTA, que fazem parte dos subgêneros *Leishmania* e *Viannia* (BRASIL, 2017).

**QUADRO 2:** Principais espécies de *Leishmania* no Brasil.

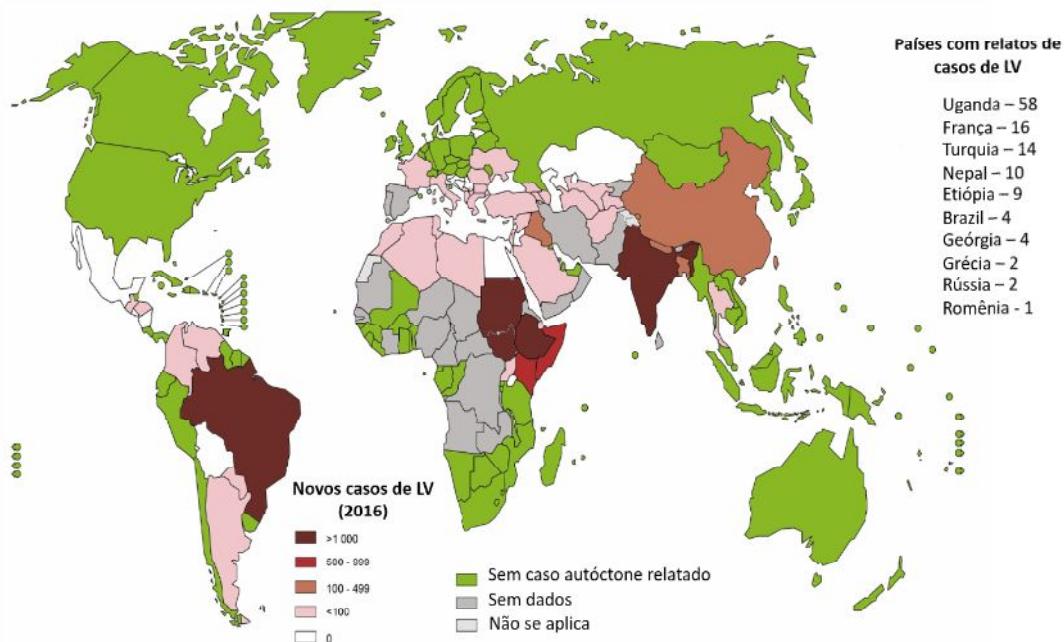
Espécie de <i>Leishmania</i>	Características
<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transmitida por diferentes espécies de flebotomíneos como <i>Lutzomyia whitmani</i>, <i>Lutzomyia Wellcomei</i> e <i>Lutzomyia intermedia</i>.</li> <li>- Espécie mais prevalente no homem.</li> <li>- Pode causar lesões cutâneas e mucosas.</li> <li>- Encontrada em zonas endêmicas do País - norte até o sul.</li> <li>- Geralmente associada a animais domésticos.</li> </ul>
<i>Leishmania guyanensis</i> (V.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Principais espécies envolvidas são a <i>Lutzomyia umbratilis</i>, <i>Lutzomyia anduzei</i> e <i>Lutzomyia whitmani</i>.</li> <li>- Causa lesões cutâneas.</li> <li>- Maior ocorrência: norte do Rio Amazonas. Áreas de colonização recente.</li> <li>- Associada a marsupiais.</li> </ul>
<i>Leishmania (V.) naiffi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Principais vetores: <i>Lutzomyia squamiventris</i>, <i>Lutzomyia paraensis</i> e <i>Lutzomyia ayrozai</i>.</li> <li>- Causa LTA de evolução benigna.</li> <li>- Ocorre no Pará e Amazonas.</li> <li>- O tatu é o reservatório natural</li> </ul>
<i>Leishmania shawi</i> (V.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vetor: <i>Lutzomyia whitmani</i>.</li> <li>- Casos esporádicos no Amazonas e Pará.</li> <li>- Reservatórios são animais silvestres (macacos, preguiças e procinídeos).</li> </ul>
<i>Leishmania lainsoni</i> (V.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vetor: <i>Lutzomyia ubiquitalis</i>.</li> <li>- Registrada apenas na Amazônia.</li> <li>- Paca como principal reservatório</li> </ul>
<i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Principais vetores: <i>Lutzomyia flaviscutellata</i> e <i>Lutzomyia olmeca</i>.</li> <li>- Agente etiológico da LTA, incluindo a forma anérgica ou leishmaniose cutânea difusa.</li> <li>- Os reservatórios são roedores e marsupiais.</li> </ul>

Fonte: Adaptado de BRASIL, (2017).

### Incidência da leishmaniose

A Organização Mundial da Saúde (WHO, 2019) estima que 350 milhões de pessoas estejam expostas a doença. Sendo, aproximadamente 2 milhões de novos casos registrados das diferentes formas clínicas ao ano. A leishmaniose visceral é altamente endêmica no subcontinente Indiano e no leste da África. Estima-se que cerca 300 mil novos casos surgem a cada ano, sendo que, 90% ocorrem nas áreas rurais dos países do Sul da Ásia (Índia, Nepal, Bangladesh), Sudão, Etiópia e Brasil,

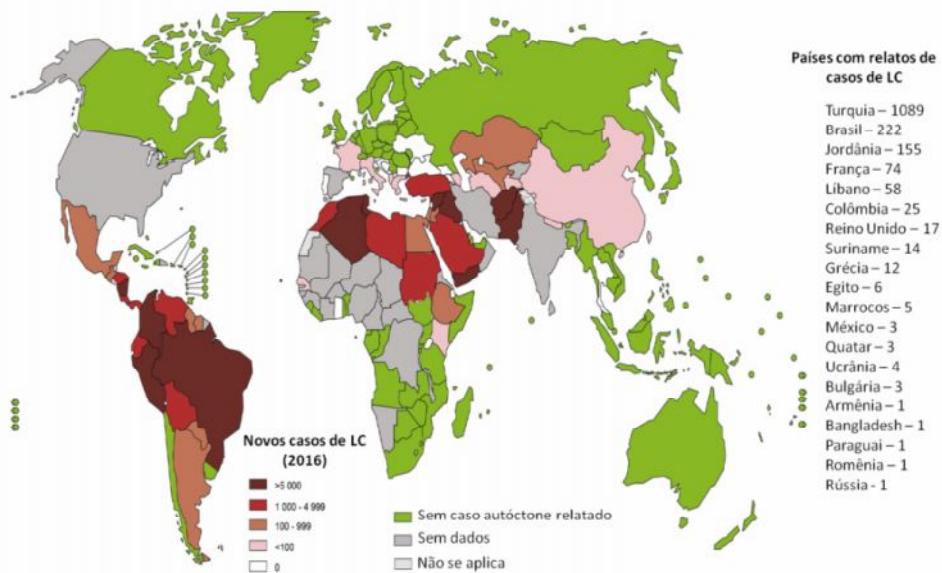
e apenas 30% são relatados (WHO, 2018). O Brasil se encontra entre os 6 países com maior número de casos relatados de leishmaniose visceral, como demonstrado na Figura 1 (WHO, 2019).



**FIGURA 1** - Estado de endemicidade da leishmaniose visceral (LV) em todo o mundo em 2016. Fonte: Adaptado de OMS (2019).

Atualmente, a leishmaniose ainda está na lista de doenças negligenciadas e caracterizam um grave problema de saúde pública. Em 2017, 20.792 dos 22.145 (94%) casos novos notificados à OMS ocorreram em sete países, incluindo o Brasil. O Brasil está entre os 9 países onde a leishmaniose cutânea prevalece, como demonstrado na Figura 2 (WHO, 2019).

Análises mostram que 95% dos casos de leishmaniose tegumentar americana (LTA) ocorrem nas Américas, na bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e Ásia Central. Mais de dois terços dos novos casos de LTA ocorrem em 6 países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Irã (República Islâmica) e a República Árabe Síria. Estima-se que 0,7 milhão a 1,3 milhões de novos casos ocorrem em todo o mundo (BRASIL, 2017). Quase 90% dos casos da leishmaniose mucocutânea ocorrem no Estado Plurinacional da Bolívia, Brasil e Peru (WHO, 2019).



**FIGURA 2** - Estado de endemicidade da leishmaniose cutânea (LC) em todo o mundo em 2016. Fonte: Adaptado de OMS (2019).

### Ciclo de vida da leishmania

Quando o inseto vetor, sempre um flebotomíneo fêmea, picar o indivíduo ou o animal parasitado, irá retirar com o sangue ou com a linfa intersticial, as leishmanias na forma amastigota que passarão a evoluir no interior do tubo digestivo para a forma promastigota (BRASIL, 2017; TORRES-GUERRERO et al., 2017).

O inseto infectado, ao realizar a hematofagia, inocula as formas infectantes em novos hospedeiros vertebrados. Na pele do vertebrado, ao serem fagocitados pelos macrófagos e retornarem à forma amastigota intracelular, completa-se o ciclo dos parasitas e sua propagação a novos indivíduos suscetíveis (ANVERSA, 2018).

Para Bonnardel e Guilliams (2018), os macrófagos são as células responsáveis pela imunidade, no qual fagocitam os micro-organismos com a liberação de interleucinas. No processo inflamatório estas células são alvos das leishmanias, o que compromete esta função.

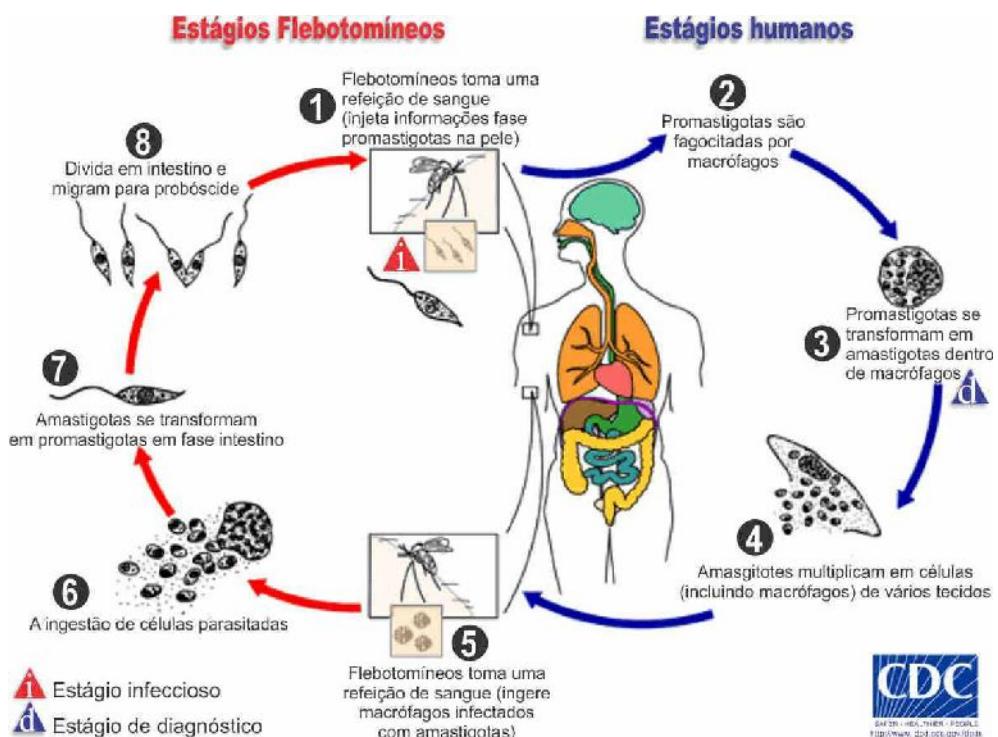
No caso da leishmaniose, o patógeno resiste à atividade fagocítica por reverter a maquinaria de ataque (SAVOIA, 2015). Ramos et al. (2011) descrevem que o ciclo de vida do protozoário é caracterizado pela fase extracelular, dentro do trato digestivo do invertebrado, e pela fase intracelular, dentro de macrófagos dos mamíferos.

As formas de leishmanias infectantes que são transmitidas para o hospedeiro são chamadas metacíclicas e as não infecciosas são as procíclicas (TORRES-GUERRERO et al., 2017). No entanto, ambas são encontradas em culturas de células livres, no qual as procíclicas se proliferam e se diferenciam em metacíclicas, sendo estas mais abundantes na fase estacionária da cultura. Durante esse processo, uma variedade de genes apresenta diferentes expressões padrões, que acabam codificando fatores virulentos (RAMOS et al., 2011; ANVERSA, 2018).

As leishmanias são transferidas para o hospedeiro no estado de promastigota (alongada com um flagelo externo), no qual são fagocitadas por diferentes células fagocíticas do hospedeiro. Dentro das células do fagócito mononuclear, as

promastigotas se diferenciam para amastigotas (forma arredondada sem o flagelo). Em seguida, se proliferam, estabilizando a infecção (SUNTER; GULL, 2017).

A Figura 3 representa o ciclo de vida dos parasitas do gênero *Leishmania*, que são transferidos para o hospedeiro no estado de forma alongada com flagelo externo (promastigota), onde são fagocitadas e se diferenciam para formas arredondadas, sem flagelo (amastigotas), proliferando-se e estabilizando a infecção (CDC, 2019).



**FIGURA 3 - Leishmania e seus estágios no organismo humano e no mosquito.**  
Fonte: Adaptado de CDC (2019).

A partir da década de 80, verificou-se o aumento no número de casos registrados, variando de 3.000 (1980) a 35.748 (1995). Ocorreu o aumento do número de casos, a partir do ano de 1985, com as implantações das ações de vigilância e controle da leishmaniose no país (WHO, 2010).

### Sintomatologia da leishmaniose

O processo inicial dos parasitas de leishmania é causar feridas no local da picada do mosquito-palha. Se a doença progredir, ataca o sistema imunológico. O calazar se manifesta de dois a oito meses após a infecção com sintomas mais generalizados, incluindo febre prolongada e fraqueza. O período de incubação pode variar de poucos dias a mais de um ano, mas normalmente dura em torno de 2 a 8 meses (ANVERSA, 2018).

As primeiras lesões, no ponto da inoculação costumam ser do tipo pápulo-vesiculoso, algumas vezes acompanhadas de linfadenite e inflamação dos gânglios regionais (adenite satélite). Mas também, podem ser tão discretas e acabam

passando despercebidas. A pápula termina por ulcerar-se e exibir caracteres típicos da lesão leishmaniótica: ulceração crônica, indolor, de contornos irregulares com bordas salientes e talhadas a pique, pouco exudativa e com fundo granuloso (TORRES-GUERRERO et al., 2017; ANVERSA, 2018).

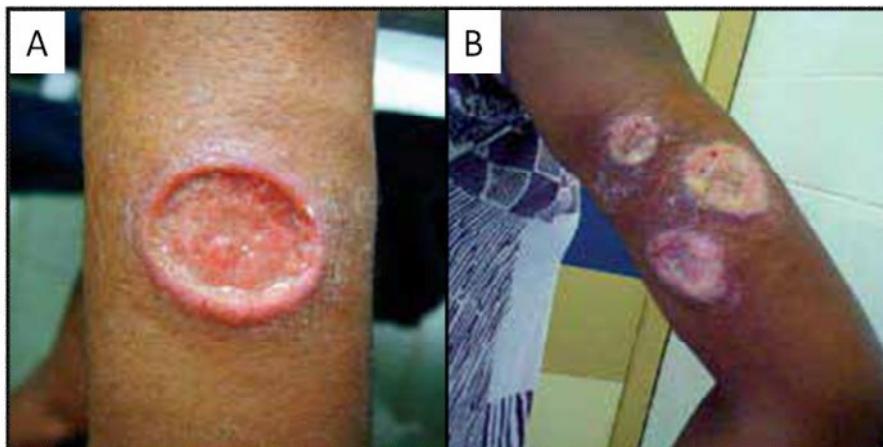
A localização preferencial das lesões é nas partes expostas do corpo. Os membros inferiores e superiores, além da cabeça são as principais regiões já que ficam descobertas o que facilita às picadas dos flebotomíneos. No início da doença costuma haver uma só lesão, sendo que dentro de alguns meses apresenta-se o que parece ser uma disseminação hematogênica, ou linfática, com parasitos em novas localizações (REY, 2011). Na leishmaniose mucocutânea, as lesões podem levar a destruição parcial ou total das membranas do nariz, boca e garganta, cavidades e tecidos circundantes (BRASIL, 2017).

A transmissão da leishmaniose ocorre por meio das fêmeas infectadas dos dípteros da subfamília *Phlebotominae*, pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* que está presente nas Américas e, *Phlebotomus* que se encontra na África, Ásia e na Europa. O mosquito, conhecido popularmente como mosquito palha, berigui ou cangalha, parece voar centenas de metros, em geral com voo saltitante e pica partes do corpo não cobertas por roupas ou lençol. Sua picada costuma ser dolorosa (REY, 2011). Outros reservatórios já conhecidos do parasita são os pequenos animais silvestres como, macacos, tatus e preguiças que também fazem parte do ciclo da doença (ANVERSA, 2018).

Em 2013, Vilela descreveu que as diversidades de espécies de leishmania, associadas à capacidade de resposta imunitária de cada indivíduo à infecção, está relacionada com as diversas formas clínicas das leishmanioses. As leishmanioses tegumentares causam lesões na pele, mais comumente ulcerações e, em casos mais graves (leishmaniose mucosa), atacam as mucosas do nariz e da boca. Já a leishmaniose visceral, como o próprio nome indica, afeta as vísceras (ou órgãos internos), sobretudo fígado, baço, gânglios linfáticos e medula óssea, podendo levar à morte quando não tratada. Os sintomas incluem febre, emagrecimento, anemia, aumento do fígado e do baço, hemorragias e imunodeficiência. Doenças causadas por bactérias (principalmente pneumonias) ou manifestações hemorrágicas são as causas mais frequentes de morte nos casos de leishmaniose visceral, especialmente em crianças.

### **Manifestações clínicas da leishmaniose**

A ANVISA descreveu que a leishmaniose produz uma gama de manifestações clínicas, como a leishmaniose cutânea (LC), caracterizada pelo desenvolvimento de lesões ulcerosas na pele, que podem ser únicas ou múltiplas, conforme demonstrado na Figura 4 (BRASIL, 2017).



**FIGURA 4** – Leishmaniose com manifestação de lesão ulcerada. A - manifestação única. B – Manifestações múltiplas. Fonte: BRASIL (2017).

Em alguns casos, são curadas espontaneamente, enquanto em outros a doença evolui deixando cicatrizes que podem ser mutilantes (BRASIL, 2017). Não só no Brasil, mas como em todos os outros países pertencentes às Américas, a LTA representa um sério problema de saúde e sua importância está em sua alta incidência, ampla distribuição geográfica, e em sua possibilidade de assumir outras formas que podem determinar lesões destrutivas, desfigurantes e incapacitantes, com impactos no campo psicossocial das pessoas (GONTIJO; MELLO, 2004).

#### **Leishmaniose tegumentar americana (LTA)**

De acordo com o manual do Ministério da Saúde, a leishmaniose tegumentar constitui um problema de saúde pública em 88 países, distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e Ásia) (BRASIL, 2017), é considerada como uma das seis mais importantes doenças infecciosas, pelo seu alto coeficiente de detecção e capacidade de produzir deformidades.

No Brasil, a LTA é uma das afecções dermatológicas que merece mais atenção, devido à sua magnitude, as grandes chances de deformidades no ser humano, e também pelo envolvimento psicológico, social e econômico. Apresenta ampla distribuição com registros de casos em todas as regiões brasileiras (BRASIL, 2017; TEMPONI et al., 2018).

A LTA já foi identificada em 19 unidades da federação, verificada sua expansão geográfica, confirmado a autoctonia em todos os Estados brasileiros, com ampla dispersão e em algumas áreas apresenta intensa concentração de casos, enquanto em outras os casos apresentam-se isolados (BRASIL, 2017).

Apesar da leishmaniose cutânea não causar risco de vida, as lesões desfigurantes que causa, pode levar as pessoas afetadas a serem estigmatizadas, com consequências como a exclusão, a educação deficiente e perdas econômicas, tudo isso, em populações com recursos limitados. Pode-se tornar disseminada e debilitante em pessoas imunodeprimidas (como pacientes afetados pelo HIV). A incidência exata não é conhecida, mas estima-se em 1 milhão de casos a cada ano, a maioria deles em crianças e poucos recebem tratamento (REY, 2011; TEMPONI et al., 2018).

### **Leishmaniose visceral (LV)**

A LV, também conhecida como calazar, caracteriza-se por surtos irregulares de febre, esplenomegalia, anemia e, em sua fase terminal, quando não tratada, caquexia e elevada taxa de mortalidade (REY, 2011). A LV é causada por flagelos do complexo *Leishmania donovani*. As espécies do complexo *Leishmania donovani* vivem como amastigotas no interior de células do Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM), principalmente nas células de *kupffer* do fígado, nas células reticulares e macrófagos do baço, da medula óssea e dos linfonodos; supra-renais, nos intestinos, pulmões e pele (VILELA, 2013).

Dentro das células parasitadas, os flagelos se multiplicam por divisão binária, até que a acumulação de um grande número de amastigotas filhos acabe por destruir cada célula hospedeira permitindo aos parasitos volverem ao meio intersticial. Ao serem fagocitados por outros macrófagos recomeçam o mesmo ciclo. Quando os flebotomíneos sugam o sangue de animais ou pessoas infectadas, contraem o parasitismo e as leishmanias passam de amastigotas para promastigotas no tubo digestivo do inseto (REY, 2011).

### **Diagnóstico da leishmaniose**

Os testes mais efetivos para diagnóstico de leishmaniose são invasivos e potencialmente perigosos, pois demandam amostras de tecido, gânglios linfáticos ou da medula óssea. Esses testes necessitam de instalações laboratoriais e especialistas que não estão disponíveis imediatamente em áreas endêmicas e com poucos recursos (ANVERSA, 2018).

Vilela (2013) referiu que o diagnóstico parasitológico é feito através da demonstração do parasito por exame direto ou cultivo de material obtido dos tecidos infectados (medula óssea, pele ou mucosas da face) por aspiração, biópsia ou raspado das lesões. Existem também métodos imunológicos que avaliam a resposta de células do sistema imunitário e a presença de anticorpos anti-leishmania para o diagnóstico (SAVOIA, 2015). Nesta categoria estão inclusos o teste cutâneo de Montenegro e testes sorológicos (exame de sangue), dos quais os mais utilizados são os ensaios de imunofluorescência indireta e o imunoenzimático (ELISA).

O teste de Montenegro ou intradermoreação de Montenegro (IDRM) é um teste intradérmico que avalia a hipersensibilidade retardada do paciente. O grau de resposta cutânea é medido 48 a 72 horas após a injeção intradérmica de 0,1ml de antígeno na face anterior do antebraço, sendo uma enduração de 5 mm considerada positiva (SKRABA et al., 2015).

A IDRM geralmente persiste positiva após o tratamento, ou cicatrização da lesão cutânea tratada ou curada espontaneamente. Em áreas endêmicas, a IDRM positiva pode ser interpretada como leishmaniose anterior ou mesmo aplicação anterior de antígeno de IDRM, exposição ao parasito sem doença (infecção), alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras). Nas populações de área endêmica, na ausência de lesão ativa ou cicatriz, a positividade varia entre 20 e 30% (BRASIL, 2017).

Pesquisa do DNA do parasito através da PCR (polymerase chain reaction) tem sido empregada com grande sucesso, mostrando alta sensibilidade e especificidade. Realiza o sequenciamento de DNA para identificar a espécie de *Leishmania* (SAVOIA, 2015).

## Tratamento da LTA e LV

### Antimoniato de meglumina – Glucantime®

As drogas de primeira escolha no tratamento das leishmanioses são os antimoniais pentavalentes ( $Sb^{+5}$ ). Com o objetivo de padronizar o esquema terapêutico, a OMS recomenda que a dose deste antimonial seja calculada em mg  $Sb^{+5}/kg/dia$ , havendo dois tipos de antimoniais pentavalentes que podem ser utilizados, o antimoniato de N-metilglucamina e o estibogluconato de sódio, sendo este último não comercializado no Brasil (BRASIL, 2017).

O esquema terapêutico preconizado para as diversas formas clínicas de LTA, segundo a OMS e o Ministério da Saúde está demonstrado no quadro 3.

**QUADRO 3:** Esquema terapêutico para leishmaniose tegumentar americana

Forma Clínica	Dose	Tempo de duração mínimo
Leishmaniose cutânea	10 – 20mg/ $Sb^{+5}/Kg/dia$ (Recomenda-se 15mg/ $Sb^{+5}/kg/dia$ )	20 dias
Leishmaniose difusa	20mg/ $Sb^{+5}/kg/dia$	20 dias
Leishmaniose mucosa	20mg/ $Sb^{+5}/kg/dia$	30 dias

Fonte: BRASIL (2017)

#### *Mecanismo de ação*

Os antimoniais são leishmanicidas e interferem na bioenergética de formas amastigotas de leishmania. Tanto a glicólise, quanto a oxidação dos ácidos graxos, processos localizados em organelas peculiares, são inibidos, sendo que esta inibição é acompanhada de redução na produção de ATP e GTP (BRASIL, 2017).

Estudos sugerem que o antimonial pentavalente possa atuar como um pró-fármaco que no novo sítio de ação é convertido por enzimas redutases em antimônio trivalente, a forma mais tóxica e mais potente. Outros trabalhos sustentam a ação direta do antimonial pentavalente no parasita (FRÉZARD et al., 2009).

Ainda não foram totalmente esclarecidas as razões específicas para a não resposta ao tratamento antimonial. Há indícios que a variabilidade da resposta terapêutica esteja relacionada à sensibilidade do parasito ao antimônio, à imunidade do hospedeiro ou à farmacocinética do medicamento (ANVERSA et al., 2018).

O mecanismo de resistência de *Leishmania* aos antimoniais também não está totalmente esclarecido. Algumas amostras de *Leishmania* são naturalmente menos sensíveis a ação do antimônio pentavalente que outras amostras, podendo haver uma resistência moderada ao antimônio na natureza (PONTE-SUCRE et al., 2017).

#### *Contraindicações*

Os antimoniais atravessam a barreira transplacentária e podem impregnar o tecido nervoso do feto, levando a síndromes severas de retardamento mental. Não devendo assim, ser administrada em gestantes. O tratamento destes casos consiste em cuidados locais, observação clínica, e a utilização de anfotericina B. Há restrições do uso dos antimoniais em pacientes com idade acima dos 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas (BRASIL, 2017).

### **Reações adversas**

Um ou mais reações adversas podem ocorrer. Tais como: artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgie, pirose, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, edema e insuficiência renal aguda. Essas queixas são geralmente discretas ou moderadas e raramente exigem a suspensão do tratamento. Porém, na dose de 20mg Sb<sup>+5</sup>/kg/dia, o antimonial pode atingir seu limiar de toxicidade, levando a alterações cardíacas, pancreáticas ou renais que obriguem a suspensão do tratamento (BRASIL, 2017; ANVERSA et al., 2018).

O principal efeito adverso do Sb<sup>+5</sup> é decorrente de sua ação sobre o aparelho cardiovascular. Este efeito é dose e tempo-dependente, traduzindo-se por distúrbio de repolarização (inversão e achatamento da onda T e aumento do espaço QT). Sempre antes de cada infusão, o eletrocardiograma deve ser realizado e uma cuidadosa ausculta cardíaca também deve ser aplicada, até o término da medicação, com o objetivo de detectar arritmias. Caso isso ocorra, o paciente deve ser avaliado criteriosamente e, se necessário, o medicamento deverá ser suspenso e indicada uma droga de segunda escolha (BRASIL, 2017).

### **Medicamentos de segunda escolha**

Não havendo resposta satisfatória com o tratamento pelo antimonial pentavalente, as drogas de segunda escolha são a anfotericina B e as pentamidinas (sulfato de pentamidina e mesilato de pentamidina) (BRASIL, 2017).

#### **Anfotericina B**

A anfotericina B é considerada como droga de primeira escolha no tratamento de gestantes e de segunda escolha quando não se obtém resposta ao tratamento com o antimonial pentavalente ou na impossibilidade de seu uso (BRASIL, 2017).

O esquema de tratamento com anfotericina B para a leishmaniose tegumentar segundo a OMS e o Ministério da Saúde está demonstrado no quadro 4.

**QUADRO 4:** Recomendações para tratamento da leishmaniose tegumentar

<b>Dose e via de aplicação</b>	<b>Tempo de infusão</b>
- Início: 1mg/kg/dia diariamente ou em dias alternados sem, contudo, ultrapassar a dose de 50mg em cada aplicação. Deve ser administrada ate atingir as seguintes doses totais: - Forma cutânea: 1 a 1,5g - Forma mucosa: 2,5 a 3g	De 2 a 6 horas.

Fonte: Adaptado de BRASIL (2017).

#### **Mecanismo de ação**

A anfotericina B é um membro do grupo de antibióticos antifúngicos poliênicos. A droga liga-se, aparentemente, nos esteróis em membranas plasmáticas dos fungos, interferindo deste modo com a permeabilidade da membrana. Como as células humanas possuem colesterol em vez de esteróis em suas membranas celulares, eles são menos afetados pela anfotericina B (SAVOIA, 2015).

### *Contraindicação*

É contraindicada a administração da anfotericina B em cardiopatas, hepatopatas e, especialmente, nefropatas (BRASIL, 2017).

### *Reações adversas*

As mais frequentes reações adversas são: febre, náuseas, vômitos, hipopotassemia e flebite no local da infusão. A presença dos sintomas descritos não contraindica a administração do medicamento. Outros efeitos adversos importantes são: anorexia, insuficiência renal, anemia, leucopenia e alterações cardíacas. (SAVOIA, 2015; BRASIL, 2017).

### *Recomendações*

Pacientes em tratamento com anfotericina B deve realizar o monitoramento semanal eletrocardiográfico e laboratorial das enzimas hepáticas (transaminases e fosfatase alcalina), função renal (ureia e creatinina) e potássio sérico (BRASIL, 2017).

### **Anfotericina B lipossomal**

A anfotericina B é um antibiótico antifúngico, macrocíclico e poliênico produzido por *Streptomyces nodosus* (SAVOIA, 2015). Trata-se de uma nova formulação em que a anfotericina B é incorporada dentro de lipossomas. Os lipossomas são vesículas esféricas fechadas formadas por diversas substâncias anfíflicas, como os fosfolipídios, que se organizam em uma membrana de dupla camada quando expostos a soluções aquosas. Os grupamentos lipofílicos da molécula de anfotericina fazem com que ela se concentre na bicamada lipídica dos lipossomas (SAVOIA, 2015).

O quadro 5 apresenta-se o esquema terapêutico segundo a OMS e Ministério da Saúde.

**QUADRO 5:** Esquema terapêutico para leishmaniose tegumentar.

<b>Dose e via de aplicação</b>	<b>Tempo de infusão</b>
- 1 a 4 mg/kg/dia diariamente por infusão venosa, em dose única, sem limite de dose diária até atingir as seguintes doses totais: - Forma cutânea: 1 a 1,5g - Forma mucosa: 2,5 a 3g	De 30 a 60 minutos.

Fonte: Adaptado de BRASIL (2017)

### *Mecanismo de ação*

A anfotericina B lipossomal liga-se ao ergosterol em membranas celulares fúngicas, resultando na alteração da permeabilidade celular, fuga de íons monovalentes (por exemplo, sódio, potássio, hidrogênio, cloreto) para fora da célula e morte celular. Também pode se ligar ao colesterol em membranas celulares de mamíferos, resultando assim em citotoxicidade (SAVOIA, 2015).

### *Reações adversas*

As reações adversas mais comumente observadas são: febre, cefaleia, náuseas, vômitos, tremores, calafrios, flebite no local da infusão e dor lombar (BRASIL, 2017).

### *Recomendações*

Em pacientes com uso de anfotericina B lipossomal é necessário monitorar a função renal, níveis de potássio e magnésio sérico. Na disfunção renal, com níveis de creatinina acima de duas vezes o maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por dois a cinco dias e reiniciando em dias alternados quando os níveis de creatinina reduzirem (BRASIL, 2017).

## **Pentamidina**

As pentamidinas são diamidinas aromáticas, comercializadas para uso em humanos nas seguintes formulações: isotionato e mesilato. No Brasil é comercializado apenas o isotionato de pentamidina (BRASIL, 2017; ANVERSA et al., 2018).

### *Dose e modo de aplicação*

A dose recomendada de pentamidina é de 4mg/kg/dia, por via intramuscular, de dois em dois dias, recomendando-se não ultrapassar a dose total de 2g (BRASIL, 2017).

### *Mecanismo de ação*

A pentamidina inibe a topoisomerase mitocondrial. Age alterando morfológicamente o cinetoplasto e fragmentando a membrana mitocondrial, interfere na transformação do DNA e folatos, inibindo a síntese de RNA e proteínas (ANVERSA et al., 2018).

### *Efeitos adversos*

As reações adversas mais frequentes em pacientes tratados com pentamidina são: dor, induração e abscessos estéreis no local da aplicação, além de náuseas, vômitos, tontura, mialgias, cefaleia, hipotensão, lipotímias, síncope, hipoglicemia e hiperglycemia. O *diabetes mellitus* pode se manifestar a partir da administração da dose total de 1g. O efeito diabetogênico parece ser cumulativo e dose dependente (BRASIL, 2017).

### *Contraindicações*

O uso de pentamidina é contraindicado em caso de gestação, *diabetes mellitus*, insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças cardíacas e em crianças com peso inferior a 8 kg (BRASIL, 2017).

### *Recomendações*

Nos indivíduos em tratamento com pentamidina é recomendado o acompanhamento clínico e a reavaliação das funções renal (ureia e creatinina) e hepática (transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina), periodicamente, no curso do tratamento, bem como dosagem da glicemia e acompanhamento eletrocardiográfico antes, durante e no final do tratamento. A glicemia deve ser

acompanhada mensalmente durante um período de seis meses quando a dose total ultrapassar 1g (BRASIL, 2017).

### **Pentoxifilina**

A pentoxifilina é um fármaco da classe de vasodilatadores periféricos com propriedades hemorreológicas. A imunossupressão contribui significativamente para o número de casos de leishmaniose, principalmente a visceral (ADRIAENSEN et al., 2018; AKUFFO et al., 2018). Estudos demonstram sucesso no emprego da pentoxifilina como coadjuvante (imunomodulador) no tratamento da leishmaniose tegumentar, levando a cura mais rapidamente quando comparado ao tratamento convencional (BRITO et al., 2017; BERBERT et al., 2018). Sua atividade é mais efetiva como coadjuvante em associação com antimoniato de meglumina, e não de forma isolada (BRASIL, 2017).

#### *Dose e modo de aplicação*

A dose usual de pentoxifilina é de um comprimido revestido de liberação prolongada de 400 mg, duas ou três vezes ao dia, ingerido inteiro, após as refeições, com um pouco de líquido (aproximadamente 1/2 copo de água) (BRASIL, 2017).

#### *Contraindicações*

A pentoxifilina é contraindicada na faixa etária pediátrica (menor de 12 anos de idade). Além disso, é levado em consideração para exclusão do uso do medicamento nas seguintes situações: gestação, lactação, histórico de hemorragia recente, hipersensibilidade a pentoxifilina, coinfecção pelo HIV, imunossuprimidos, transplantados e portadores de insuficiência renal, hepática ou cardíaca (BRASIL, 2017).

#### *Recomendações*

Em caso de pacientes hipotensos ou de circulação instável, o tratamento com pentoxifilina deve ser iniciado com baixas doses. O medicamento não deve ser utilizado em crianças (BRASIL, 2017).

### **Prevenção da leishmaniose**

Ainda não há vacina contra as leishmanioses humana (CDC, 2019). Vilela (2013) afirmou que as medidas mais utilizadas para o combate da enfermidade baseiam-se no controle de vetores e dos reservatórios, proteção individual, diagnóstico precoce e tratamento dos doentes, manejo ambiental e educação em saúde. Há vacinas contra a leishmaniose visceral canina licenciada no Brasil e na Europa. O cão doméstico é considerado reservatório epidemiologicamente mais importante para a leishmaniose visceral, mas o Ministério da Saúde não adota a vacinação canina como medida de controle da leishmaniose visceral humana (VILELA, 2013).

As medidas de proteção preconizadas consistem basicamente em diminuir o contato direto entre humanos e os flebotomíneos. Nessas situações, as orientações são: o uso de repelentes, evitar os horários e ambientes onde esses vetores possam ter atividade, a utilização de mosquiteiros de tela fina e, dentro do possível, a colocação de telas de proteção nas janelas. Outras medidas importantes são: manter sempre limpas as áreas próximas às residências e os abrigos de animais

domésticos; realizar podas periódicas nas árvores para que não se criem os ambientes sombreados; além de não acumular lixo orgânico, objetivando evitar a presença de mamíferos comensais próximos às residências, como marsupiais e roedores, que são prováveis fontes de infecção para os flebotomíneos (CDC, 2019).

### Estratégias de controle

O início do programa de controle da leishmaniose no Brasil remonta a década de 50 e tinha como objetivo quebrar os elos de transmissão da doença. Entretanto, Costa (2011) mencionou que diante da falta de evidências de que as medidas até então empregadas conduziam a um impacto positivo na redução da incidência da doença humana no país, o Ministério da Saúde/FUNASA convocou em 2000 um comitê de especialistas para, juntamente com a Gerência do Programa, reavaliar as estratégias de controle empregadas e redirecionar as ações de controle visando a racionalização da atuação (BRASIL, 2017).

As ações e práticas na área de saúde pública ocorridas nas últimas décadas no sistema brasileiro de saúde trazem novas expectativas em relação ao controle da leishmaniose no país (GONTIJO; MELLO, 2004). O aprimoramento do controle da leishmaniose vem sendo realizado com base em evidências encontradas na literatura científica e de ordem operacional, dentre elas são citadas por Gontijo e Mello (2004):

- Falta de padronização dos métodos de diagnóstico da infecção humana e canina;
- Discordância entre os estudos que avaliam o impacto da eliminação de cães soropositivos na prevalência da infecção humana;
- Demonstração de que outros reservatórios podem ser fonte de infecção da *L. chagasi*, como os canídeos silvestres e os marsupiais;
- Escassez de estudos sobre o impacto das ações de controle dirigidas contra os vetores.

Um programa de controle foi proposto para ser aplicado nas áreas consideradas de risco, aglomerados urbanos ou rurais, onde critérios epidemiológicos, ambientais e sociais servirão de base para a delimitação da área a ser trabalhada, tendo como indicador a ocorrência de casos humanos. O controle integrado dará ênfase à atenção ao homem, com capacitação de técnicos e profissionais de saúde para diagnóstico e tratamento, lembrando que as demais medidas de controle devem estar sempre integradas para que possam ser efetivas (GONTIJO; MELLO, 2004; CDC, 2019).

A vigilância epidemiológica é um dos componentes do Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV) que visa reduzir as taxas de letalidade e o grau de morbidade através do diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, bem como da diminuição dos riscos de transmissão mediante controle da população de reservatórios e vetores. O novo enfoque do PCLV incorpora áreas sem ocorrência de casos humanos ou caninos da doença nas ações de vigilância e controle, objetivando evitar ou minimizar a expansão da doença (BRASIL, 2017).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

É uma doença importante para a humanidade, devido ao seu impacto e custos. Constituem um fardo extremamente pesado para as populações dos países atingidos, principalmente na África, onde se encontra o maior número de casos relatados, sendo incomparável aos custos sociais de qualquer doença ocidental.

Vacinas estão em desenvolvimento, porém nenhuma vacina humana completamente eficiente está disponível. A leishmaniose se não tratada, pode ser fatal ainda nos dias de hoje.

É uma doença potencialmente grave, não despertam o interesse das indústrias farmacêuticas devido ao baixo retorno financeiro, pois atingem principalmente população de baixa renda. Portanto, destaca-se a importância de novas investigações nessa área, principalmente em nosso país, considerando o elevado número de casos, visando o acompanhamento, tratamento e melhoria da qualidade da assistência e análise do sucesso terapêutico da leishmaniose.

## REFERÊNCIAS

- ADRIAENSEN, W.; DORLO, T. P. C.; VANHAM, G.; KESTENS, L.; KAYE, P. M.; et al. Immunomodulatory Therapy of Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n.8, p. 1943, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29375567>>. doi: 10.3389/fimmu.2017.01943.
- AKUFFO, H.; COSTA, C.; VAN GRIENSVEN, J.; BURZA, S.; MORENO, J.; et al. New insights into leishmaniasis in the immunosuppressed. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 12, n. 5, p. e0006375, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29746470>>. doi: 10.1371/journal.pntd.0006375.
- ANVERSA, L.; TIBURCIO, M. G. S.; RICHINI-PEREIRA, V. B.; RAMIREZ, L. E. Human leishmaniasis in Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, n. 3, p. 281-289, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29641786>>. doi: 10.1590/1806-9282.64.03.281.
- BERBERT, T. R. N.; DE MELLO, T. F. P.; WOLF NASSIF, P.; MOTA, C. A.; SILVEIRA, A. V.; et al. Pentavalent Antimonials Combined with Other Therapeutic Alternatives for the Treatment of Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. **Dermatology Research and Practice**, v. 24, p. 9014726, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30675152>>. doi: 10.1155/2018/9014726.
- BONNARDEL, J.; GUILLIAMS, M. Developmental control of macrophage function. **Current Opinion in Immunology**, v. 50, p. 64-74, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29247852>>. doi: 10.1016/j.coim.2017.12.001. Epub 2017 Dec 13.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília: Ministério da Saúde, 189 p., 2017. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf)>.
- BRITO, G.; DOURADO, M.; GUIMARÃES, L. H.; MEIRELES, E.; SCHRIEFER, A.; et al. Oral pentoxifylline associated with pentavalent antimony: a randomized trial for

cutaneous leishmaniasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 5, p. 1155-1159, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28500815>>. doi: 10.4269/ajtmh.16-0435.

CDC, Centers for disease control and prevention. **Biology of Leishmaniases**. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>>. Acesso em 25 de março de 2019.

COSTA, C. H. N.; VIEIRA, J. B. F. Mudanças no controle de leishmaniose visceral no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, p. 223-228, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822001000200013>>.

FREZARD, F. C.; DEMICHELI, C.; RIBEIRO, R. R. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. **Molecules**, n.14, 2009, p.2317-2336. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633606>>. doi: 10.3390/molecule/.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2004000300011>>.

OMS, Organização Mundial de Saúde. **Incidência de Leishmaniose**. Publicado em 22 nov 2014. Disponível em: <<http://osm.gov.br>>. Acesso: 28 jul 2015.

OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde. **Leishmanioses**. Informe Epidemiológico das Américas, n. 6, 2018. Publicado em fev 2018. Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34857>>. Acesso: 29 maio 2019.

PONTE-SUCRE, A.; GAMARRO, F.; DUJARDIN, J. C.; BARRETT, M. P.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: a 21st century challenge. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 11, n. 12, p. e0006052, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29240765>>. doi: 10.1371/journal.pntd.0006052.

RAMOS, C. S.; ALBERT, J. S.; CARVALHO, T. P. *Leishmania amazonensis* META2 protein confers protection against heat shock and oxidative stress. **Experimental Parasitology**, v.127, n. 1, p. 228-237, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713053>>. doi: 10.1016/j.exppara.2010.08.004.

REY, L. **Bases da Parasitologia Médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SAVOIA, D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 9, n. 6, p. 588-596, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142667>>. doi: 10.3855/jidc.6833.

SKRABA, C. M.; DE MELLO, T. F.; PEDROSO, R. B.; FERREIRA, É. C.; DEMARCHI, I. G.; et al. Evaluation of the reference value for the Montenegro skin test. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 4, p. 437-444, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0067-2015>>. doi: 10.1590/0037-8682-0067-2015.

SUNTER, J.; GULL, K. Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity: from textbook descriptions to biological understanding. **Open Biology**, v. 7, n. 9, pii: 170165, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28903998>>. doi: 10.1098/rsob.170165.

TEMPONI, A. O. D.; BRITO, M. G.; FERRAZ, M. L.; DINIZ, S. A.; SILVA, M. X.; et al. Ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar americana: uma análise multivariada dos circuitos espaciais de produção, Minas Gerais, Brasil, 2007 a 2011. **Caderno de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. e00165716, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00165716>>.

TORRES-GUERRERO, E.; QUINTANILLA-CEDILLO, M. R.; RUIZ-ESMENJAUD, J.; ARENAS, R. Leishmaniasis: a review. **F1000 Research**, v. 6, p. 750, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28649370>>. doi: 10.12688/f1000research.11120.1.

VILELA, M. **Leishmaniose**. Publicado em 10 set 2013. Disponível em: <<http://www.agencia.fiocruz.br/leishmaniose>>. Acesso em: 20 de abril de 2015.

WHO, World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases. **WHO technical report series**, n. 949, p. 22-26, 2010. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44412>>. Acesso em 27 de março de 2019.

WHO, World Health Organization/Department of Control of Neglected Tropical Diseases. **Weekly epidemiological record**, n. 40, p. 521–540, 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>>. Acesso em 27 de março de 2019.

WHO, World Health Organization. **Leishmaniasis: epidemiological situation**. Disponível em: <<https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>>. Acesso em 24 de março de 2019.