

UMA VISÃO BIOMÉDICA SOBRE A LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: revisão de literatura

BRENDA MARLI KLANN PINHEIRO¹
ANNY CRISTIANN GARCIA GRANZOTO²

RESUMO: A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma antropozoonose tropical negligenciada, que acomete principalmente indivíduos em situação precária de recursos sanitários, socioeconômicos e sociais. Tem transmissão predominantemente vetorial, através da picada das fêmeas de mosquitos da espécie *Lutzomyia* contaminadas com as formas infectantes de *Leishmania*, capazes de desenvolver diversas apresentações clínicas, assim classificadas como leishmaniose cutânea localizada (LCL), mucosa (LM), cutâneo-mucosa (LCM), disseminada (LD) e difusa (LCD). Este trabalho teve como objetivo revisar a relação da leishmaniose com a Biomedicina, a fim de destacar a atuação do biomédico, quanto aos métodos de diagnóstico, a fim de colaborar com políticas públicas que priorizem o processo prevenção e educação. Foi realizada revisão de literatura, exploratória, qualitativa, através da pesquisa de artigos publicados e selecionados por relevância e ano de publicação, disponíveis em diversos bancos de dados como Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online*(SCIELO) e Ministério da Saúde – Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN. Através deste estudo, concluiu-se que a LTA representa um agravamento de saúde emergente e endêmico, com grande importância no desenvolvimento de novas pesquisas especialmente em relação aos métodos diagnósticos padronizados, já que estes apresentam limitações e desvantagens na rotina atual. O profissional biomédico é fundamental no avanço das pesquisas, sendo capaz de preencher as lacunas existentes no recente cenário, principalmente por alinhar o seu conhecimento aos novos procedimentos e tecnologias de ponta que surgem diariamente.

Palavras-chave: Diagnóstico; Epidemiologia; Transmissão.

A BIOMEDICAL VIEW ON AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) is considered a neglected tropical anthroponosis, which mainly affects individuals in precarious situations of health, socioeconomic and social resources. It has predominantly vector transmission, through the bite of female mosquitoes of the species *Lutzomyia* contaminated with the infecting forms of *Leishmania*, capable of developing several clinical presentations, thus classified as localized cutaneous leishmaniasis (LCL), mucosa (LM), cutaneous-mucosal (CML), disseminated (LD) and diffuse (LCD). This study aimed to warn the relationship between leishmaniasis and Biomedicine, to highlight the areas of action of the biomedical, especially regarding diagnostic methods, aiming at a more effective management action, to collaborate with public policies that prioritize the prevention and education process. A literature review was carried out, exploratory, qualitative, based on the research of articles published and selected according to the relevance of the theme and the year of publication, which are available in several databases such as the Virtual Health Library (VHL), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS),

¹ Acadêmico de Graduação, Curso de Biomedicina, Centro Universitário Fasipe-UNIFASIFE. Endereço eletrônico: brendaa.klann@hotmail.com.

² Professora mestre em Ciências Ambientais e Saúde, Curso de Biomedicina, Centro Universitário Fasipe-UNIFASIFE. Endereço eletrônico: annygranzoto@hotmail.com

Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and Ministry of Health - Notifiable Diseases Information System - SINAN. Through this study, it was concluded that LTA represent an emerging and endemic health problem in several states of the country, with great importance in the development of new research especially in relation to standardized diagnostic methods, since these present several limitations and disadvantages in the current routine. The biomedical professional is a fundamental part of the advancement of research, being able to fill the gaps existing in the recent scenario, mainly by aligning their knowledge with the new procedures and cutting-edge technologies that arise daily.

KEYWORDS: Diagnosis; Epidemiology; Transmission.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é considerada uma doença zoonótica-negligenciada, um agravamento de saúde principalmente em populações marginalizadas, usualmente inseridas em condições precárias de recursos higiênico-sanitários, econômicos, sociais e humanos, comum em áreas tropicais e subtropicais. A doença acomete tanto homens como animais silvestres e domésticos, sendo apontada como um problema de saúde pública, apresentando endemicidade em diversos países do mundo; no Brasil, tem alta incidência com distribuição por todo território nacional (ANVERSA *et al.*, 2018).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) apresentou dados que demonstram as notificações nos países endêmicos para a doença; nestas, um recorte temporal que foi de 2001 a 2017 apresenta um total de casos novos em torno de novecentos mil para Leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (LM) e, nesse cenário, o Brasil fica responsável por mais de 70% dos casos (OPAS, 2019). De acordo com dados retirados de levantamentos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no ano de 2019, foram confirmados 15.484 casos novos de LTA no Brasil, sendo que esses apresentam distribuição em todo o território brasileiro, com os maiores percentuais de casos registrados na região Norte (42,8%) (BRASIL, 2020).

No estado de Mato Grosso, nesse mesmo ano, foi registrado um total de 2.099 novos casos. Um crescimento significativo no número de casos, já que no ano anterior os dados mostraram 50 novos indivíduos como total de casos notificados (BRASIL, 2020). O estado de Mato Grosso, no ano de 2020, registrou através dos sistemas de notificação, um total de 2.073 novos casos, sendo que, na macrorregião Centro-norte que compreende os municípios de Sinop, Nova Ubiratã, Feliz Natal, Vera, Santa Carmem, Cláudia, União do Sul, Itaúba e Marcelândia, totalizou-se um total de 474 casos confirmados e notificados (BRASIL, 2021).

É causada por protozoários intracelulares da família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania*, com as seguintes espécies, *Leishmania amazonensis*, *L. (Viana) guyanensis* e *L. (V.) braziliensis*, consideradas endêmicas no Brasil (NEGRAO, 2014). O maior causador de lesões, segundo estudos recentes é a *L. (V.) braziliensis*, amplamente distribuída principalmente nos estados da região Norte e com cerca de 30 mil novos casos/ano (COSTA, 2014). Transmitida de forma vetorial pelas fêmeas de mosquitos flebotomíneos, conhecidos habitualmente como mosquito-palha, birigui, tatuquira, asa branca e asa dura. Mundialmente, são encontradas mais de 500 espécies, porém, somente 30 delas foram relatadas como vetores (NEGRAO, 2014).

As leishmanioses apresentam evolução crônica, não transmissível, sendo as espécies com maior potencial de patogenicidade, as *Leishmania (Viannia) braziliensis* e *L. (Leishmania) amazonenses*. A apresentação não se relaciona apenas à espécie envolvida, mas também à resposta imunológica e o estado nutricional do indivíduo infectado (LEITE, 2019). Clinicamente, pode manifestar-se de forma multifacetada variando desde infecções assintomáticas até formas cutâneas, muco cutâneas, difusa e visceral. O grande desafio para a saúde pública no Brasil, diante da recente urbanização da leishmaniose, está diretamente relacionado com a dificuldade no diagnóstico clínico e laboratorial, na subnotificação dos casos e na orientação da população sobre

a prevenção, o que impede conhecer a real magnitude do problema (SILVA, 2017).

As leishmanioses trazem perspectivas desafiadoras para os governantes, causando elevados custos às autoridades todos os anos com o tratamento, muitas vezes prolongado e ineficaz. O desfecho favorável da evolução da doença baseia-se numa sequência de eventos que vai desde a anamnese do paciente, conhecimentos atualizados por partes dos profissionais envolvidos e exames complementares de qualidade para diagnóstico da doença (BRASIL, 2017). Os métodos laboratoriais clássicos disponibilizados confirmam o diagnóstico, porém, existem lacunas nos parâmetros de especificidade e sensibilidade, contribuindo para que, algumas vezes, haja dificuldades na especificação da espécie do parasita, não ocorrendo a aplicabilidade necessária e dificultando, assim, o bom prognóstico (CERUTTI, 2017).

A sensibilidade dos métodos diagnósticos realizados pode sofrer interferências técnicas, por exemplo, a qualidade dos insumos e instrumentos utilizados, assim como a experiência do profissional executante. Tal qual interferências inerentes à doença, comotempo decorrido entre o aparecimento das lesões, as formas clínicas e as diversas espécies de *Leishmania* encontradas recentemente (BRASIL, 2017). É fundamental que haja o reconhecimento da espécie de *Leishmania* para o direcionamento adequado do tratamento e para um prognóstico favorável em relação à evolução clínica e epidemiológica da doença, resultando em informações relevantes sobre as espécies e vetores presentes nos locais de estudo (MORAIS, 2015).

Tendo em conta as desvantagens encontradas nos métodos diagnósticos oferecidos rotineiramente como, por exemplo, reações cruzadas com outras enfermidades, colheitas muito invasivas e baixa especificidade e sensibilidade a depender de inúmeros fatores (OLIVEIRA, 2016), são de extrema relevância os estudos e pesquisas direcionados aos métodos diagnósticos desenvolvidos na investigação da Leishmaniose Tegumentar Americana, para que seja estabelecido, futuramente, um padrão ouro do diagnóstico laboratorial que possa minimizar os danos causados por essa doença endêmica na maior parte dos estados brasileiros e com distribuição em diversos países do mundo.

O profissional biomédico tem fundamental importância no desenvolvimento da pesquisa, trazendo novos estudos capazes de preencher as lacunas existentes no cenário atual, principalmente por alinhar o conhecimento aos novos procedimentos e tecnologias de ponta que surgem diariamente no mercado. Assim, a relevância do estudo consiste em identificar, através da análise da literatura científica, os métodos diagnósticos mais utilizados corriqueiramente e quais apresentam melhores resultados frente aos desafios encontrados, apresentando informações que podem ser utilizadas como base em estudos posteriores para evolução dos métodos de diagnóstico laboratorial. Este trabalho teve como objetivo principal realizar a revisão entre relação da leishmaniose com a Biomedicina, a fim de destacar as áreas de atuação do biomédico, principalmente métodos de diagnóstico, com vistas a uma ação mais eficaz de manejo e colaboração com políticas públicas que priorizem o processo prevenção e educação.

Este estudo tratou-se de uma revisão de literatura, exploratória, com abordagem qualitativa. Optou-se por esta metodologia em razão de ela favorecer o levantamento de informações em pesquisas já realizadas, durante um dado período e sobre um tema específico, o que permite analisar e concretizar informações relevantes sobre a temática em estudo, contribuindo para a prática baseada em evidências na área da saúde.

A coleta de dados ocorreu no segundo e primeiro semestre de 2021 e 2022, respectivamente. A revisão bibliográfica foi realizada a partir de artigos publicados selecionados por relevância, em periódicos científicos indexados nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e Ministério da Saúde – Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN, disponíveis na internet (www.datasus.gov.br) e em informações de saúde (TabNet). A pesquisa ocorreu a partir da combinação das palavras-chave: Leishmaniose Tegumentar Americana; Diagnóstico laboratorial; Incidência, com recorte temporal de 2011 a 2022.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos gerais e etiologia da LTA

No Brasil, Moreira identificou, no ano de 1985, pela primeira vez a existência do botão do oriente dos países tropicais, nomeado de “Botão da Bahia” ou “Botão de Biskra”. Foram, então, publicados dois artigos no periódico científico Gazeta Médica da Bahia que são reconhecidos como os primeiros a apresentarem a identificação em um periódico médico nacional. A demonstração das formas de *Leishmania* em lesões cutâneas e mucosas ocorreu no ano de 1909, quando Lindenberg identificou o parasito em indivíduos que mantinham atividades laborais em áreas de desmatamentos de construções viárias no interior de São Paulo (JUNIOR, 2014).

Essa afecção dermatológica tem origem na contaminação por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitida pela picada das fêmeas de flebotomos (Ordem *Diptera*; Família *Psychodidae*; Sub-Família *Phlebotominae*) e que afetam, de forma diferente, vários tecidos do organismo, como pele, mucosa e vísceras. Esses parasitas mantêm ciclo de vida heteroxênico, ou seja, realizam o ciclo em mais de um hospedeiro, sendo esses hospedeiros vertebrados (mamíferos) e insetos vetores (flebotomíneos) (MORAIS, 2015). Os insetos vetores reconhecidos na transmissão LTA são as fêmeas de mosquitos flebotomíneos, referindo-se à Ordem *Diptera*, Família *Psychodidae*, Subfamília *Phlebotominae*, Gênero *Lutzomyia*. As espécies correlacionadas à transmissão da LTA no Brasil são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *L. whitmani*, *L. umbratilis*, *L. intermedia*, *L. wellcomei* e *L. migonei* (BRASIL, 2017).

A infecção ocorre durante a hematofagia quando, de acordo com Oliveira (2018), as formas infectantes presentes nas glândulas salivares das fêmeas dos mosquitos flebotomíneos são inseridas através de injúria da junção derme-epiderme do hospedeiro vertebrado. Ocorre, então, a ativação do sistema imune, levando à interiorização deste parasita, que irá se diferenciar em amastigotas no interior do vacúolo parasitóforo das células do sistema fagocítico mononuclear (SFM).

As formas clínicas de evolução da doença diferenciam-se em apresentação e virulência, o que é determinado, principalmente, de acordo com a resposta imune do hospedeiro e espécie do parasita (NEGRAO, 2014). No Brasil, as espécies mais comumente relacionadas com a infecção são a *Leishmania amazonensis*, *Leishmania guyanensis* e a *Leishmania braziliensis*, sendo a última a com o maior número de casos diagnosticados e com maior distribuição nacional (CONCEIÇÃO-SILVA, 2014).

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma forma clínica da doença que pode acometer regiões de pele, mucosas e estruturas cartilaginosas da nasofaringe, apresentando-se na forma cutânea localizada ou disseminada, após a infecção das células da série branca (especialmente macrófagos) parasitados por formas amastigotas. Frequentemente, a lesão cutânea causada pela LTA assume a forma de úlcera, única, com escavado granuloso e base eritematosa, bordas bem delimitadas e elevadas. Na forma mucosa, pode causar perfurações e deformações principalmente em tecido cartilaginoso (BRASIL, 2017).

Segundo Vasconcelos (2018), a LTA possui características que se modificam a depender da região, demonstrando a diversidade desenvolvida pelas espécies dos parasitas existentes; inicialmente, a maioria dos casos incidentes eram correlacionados às atividades de indivíduos em regiões de florestas e matas virgens, onde a transmissão ocorria através do contato com mosquitos contaminados, já que ali se encontravam os animais silvestres que serviam de reservatório do parasita.

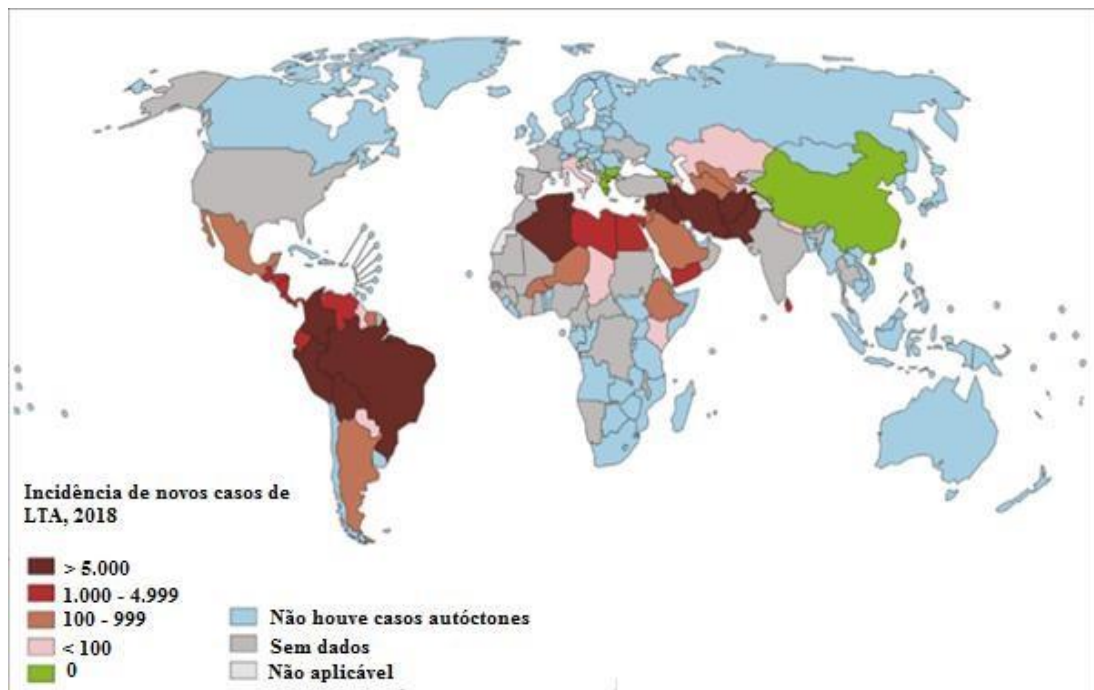
Devido ao aumento do padrão exploratório das florestas e à migração do homem para regiões próximas às áreas de mata modificada, houve uma mudança no padrão de transmissão, surgindo o padrão rural periflorestal. Nesses casos, o inseto vetor da doença pode ainda se desenvolver de forma estável em regiões de peridomicílios em bairros de regiões periféricas das cidades e áreas agrícolas, incluindo, assim, o envolvimento de animais domésticos, como cães na forma de reservatório e, conseqüentemente, ampliando a distribuição do agente etiológico da LTA

nessas áreas (SANTOS, 2021).

A particularidade das leishmanioses, segundo Conceição-Silva (2014), faz com que o seu diagnóstico leve em consideração alguns padrões epidemiológicos, clínicos e laboratoriais que, resumidamente, compreendem a demonstração do parasito e em testes imunológicos. Desse modo, esses são dotados de análise parasitológica, como exames de busca direta e cultura, dispendo também da análise sorológica (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* - ELISA, Reação de Imunofluorescência Indireta - RIFI, Teste de Aglutinação Direta - TAD e Intradermoreação de Montenegro - IDRM), testes histopatológicos e, em centros com maior infraestrutura, pode se lançar mão dos exames moleculares (Reação em Cadeia da Polimerase - PCR).

2.2 Epidemiologia da LTA

Todos os anos, segundo a OMS, são notificados aproximadamente 700 mil a 1 milhão de novos casos de leishmaniose, com diferentes apresentações clínicas e incidentes predominantemente nas Américas, África e Ásia. Esse panorama define a mortalidade em torno de 20.000 a 30.000 indivíduos anualmente (GONÇALVES, 2022). Nos anos de 2001 até 2017, foram diagnosticados, em nível mundial nos 17 dos 18 países com endemicidade para a doença, um total de 940.396 casos novos notificados para leishmaniose (OPAS, 2019).



Fonte: Modificado de Organização Pan-Americana da Saúde (2021).

Figura 1. Incidência da leishmaniose cutânea no mundo (2018).

O Brasil, no ano de 2019, representou, em incidência de casos novos, 18.150 casos, segundo dados da OMS, o que significou 97% dos casos ocorridos entre as Américas. A região Norte do país vem ocupando o primeiro lugar dentre as demais regiões, sendo que, no ano de 2020, notificou um total de 7.312 casos novos, mais que no ano anterior em que foram notificados 6.620 casos. A região Centro-Oeste ocupou, no ano de 2020, a terceira posição no *ranking* de número de casos, ficando atrás das regiões Norte e Nordeste e apresentando, neste ano, 2.444 casos notificados (BRASIL, 2021).

Ainda segundo dados obtidos no SINAN, dentre os estados que compõem a região Centro-Oeste, Mato Grosso lidera o número de casos com 1.846 casos no ano de 2020, certamente sendo o estado mais endêmico nesta região (BRASIL, 2021). O município de Sinop encontra-se localizado a aproximadamente 480 km de distância da capital Cuiabá, com população estimada

em 148.960 mil habitantes e, no ano de 2020, o município apresentou 74 casos autóctones e alóctones notificados no SINAN, a cidade também aparece no mapa de estratificação de risco da LTA nos anos de 2018 a 2020 com uma média de aproximadamente novos 59 casos, e classificada com risco alto de transmissão numa escala que vai de muito intenso, intenso, alto, médio e baixo risco; essa estratificação leva em consideração a média de casos e a incidência nos três últimos anos (SILVA, 2021).

2.3 Ciclo de vida

2.3.1 No hospedeiro invertebrado

O ciclo é iniciado quando as fêmeas dos flebotomíneos alimentam-se ao realizarem o repasto sanguíneo no hospedeiro vertebrado infectado (homem, cão, animais silvestres entre outros). Nesse momento, é aspirado, através do seu aparelho bucal, o sangue juntamente com algumas células do sistema mononuclear fagocitário do hospedeiro, principalmente monócitos e macrófagos que estão parasitados com as formas amastigotas, então se aloca na parte anterior do trato intestinal e ali evoluem, através de intensa multiplicação, para formas chamadas promastigotas procíclicas (ROCHA, 2019).

Com a degeneração da membrana peritrófica, essas formas promastigotas irão se multiplicar e dar origem aos nectomonas, preenchendo o intestino anterior. Logo após esse evento, ocorre o deslocamento destas formas para uma região próxima a uma estruturável estomodeal do hospedeiro invertebrado (COSTA, 2014). Ali ocorre a diferenciação, resultando em uma forma com capacidades altamente infectantes, chamadas de promastigotas metacíclicas. Essas formas acumulam-se nessa região, danificando, assim, a válvula estomodeal e migram para a probóscide, onde são expelidas durante o repasto sanguíneo, sendo transmitidas a um novo hospedeiro vertebrado (NEVES, 2016).

2.3.2 No hospedeiro vertebrado

O ciclo de vida é iniciado quando a fêmea dos flebotomíneos ingere o sangue - através da picada - ocasião em que são inseridas as formas promastigotas metacíclicas nas camadas da pele do hospedeiro. As *Leishmanias* apresentam-se como parasita intracelular obrigatório, portanto, assim que essas formas infectantes atingem a corrente sanguínea, podem acometer vários tipos de células, principalmente as de defesa como neutrófilos, macrófagos, monócitos entre outras; e essas formas flageladas são interiorizadas pelos macrófagos presentes no tecido do hospedeiro (ROCHA, 2019).

Depois desse processo de interiorização, serão formados os vacúolos parasitóforos, ali ocorre a diferenciação para as formas amastigotas, onde serão multiplicados através de divisão binária e, em seguida, a membrana da célula sofrerá lise, liberando, então, as formas amastigotas no tecido, causando - no local - um processo inflamatório; assim, estes ficarão livres na corrente sanguínea ou podem parasitar novamente as células do sistema imune e iniciar, mais uma vez, o processo de multiplicação (NEVES, 2016).

2.4 Mecanismo de transmissão da LTA

A transmissão da LTA ocorre, principalmente, de forma vetorial, pela picada de mosquitos flebotomíneos infectados, entretanto, ainda que raras e pouco relatadas na literatura, outras formas de transmissão podem ocorrer, sendo elas: transmissão sexual, vertical ou congênita, em transplantes de órgãos, durante terapia de hemodiálise, em acidentes de trabalho através da contaminação por fômites ou ainda entre usuários de drogas devido ao compartilhamento de agulhas (CARVALHO, 2018).

A primo-infecção depende obrigatoriamente do desfecho positivo da transmissão entre o inseto vetor e o hospedeiro vertebrado, essa acontece especificamente na ocasião em que a fêmea do flebotomíneo realiza a hematofagia e, após uma sequência de eventos no interior do intestino

do vetor que – primeiramente – sofre contaminação ao ingerir as formas amastigotas de um vertebrado infectado, esses eventos resultam na produção de formas infectantes do protozoário. São inoculadas através da injúria no tecido subcutâneo, as formas promastigotas metacíclicas que se encontram nas regiões anteriores do trato digestivo do inseto: probóscide, cibário, faringe e esôfago (PIMENTA, 2012).

2.5 Imunologia das infecções por *Leishmania*

Quando se discorre sobre a interação entre a *Leishmania* e o sistema imunológico do hospedeiro, alguns fatores podem tanto determinar a virulência da infecção como também a intensidade do desenvolvimento da LTA em cada indivíduo, os quais facilitam a invasão do protozoário e a resistência ao sistema imune do hospedeiro, sendo eles: lipofosfoglicanos (LPG), proteofosfoglicanos (PPGs), fosfolipídeos, proteases como a GP63, fosfatases ácidas, nucleotidasas e cisteína proteinases. Essas moléculas de superfície garantem a fixação, internalização e evasão do parasita às células que fazem a resposta imune inata do hospedeiro (KOPEL, 2022).

Foram ainda apontados outros fatores não relacionados diretamente ao protozoário, como a imunocompetência do organismo do hospedeiro e a secreção oral dos flebotomíneos que, em alguns estudos, apresentou efeito imunossupressor. Outro fator pode estar relacionado à imunorregulação cutânea do hospedeiro, algumas das células envolvidas nessa resposta cutânea são os monócitos, mastócitos, queratinócitos e histiócitos quando se refere à resposta inata; e ainda células de Langerhans, células T e endoteliais na resposta adquirida (BARBALHO, 2017). Após a formação do vacúolo parasitóforo, tem-se início a resposta imune inata no enfrentamento às infecções causadas pela *Leishmania*, ocorrendo, então, a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e óxido nítrico (ON). Nessas células, as formas promastigotas que são internalizadas têm sua sobrevivência relacionada a fatores como a inibição na produção de ON, interleucinas e citocinas, isso graças aos mecanismos de resistência do patógeno citados anteriormente (VITAL, 2014).

Diante disso, a redução no número de parasitas devido à eficiência da resposta imune do hospedeiro, através da imunidade celular bem modulada com superioridade na secreção de citocinas do Tipo 1, leva ao quadro mais brando na evolução da doença, iniciando a cicatrização das lesões por meio da ativação dos fibroblastos, com secundária produção de fibrose e tecido cicatricial. Fica caracterizada, desse modo, a cura espontânea e boa resposta ao tratamento, em alguns casos com portadores assintomáticos da infecção (ROCHA, 2020).

2.6 Formas clínicas da LTA

As leishmanioses apresentam evolução crônica, não transmissível, sendo que as espécies envolvidas nos mecanismos de infecção da LTA que demonstram maior potencial de patogenicidade são as *Leishmania (Viannia) braziliensis* e *L. (Leishmania) amazonenses*. No entanto, a apresentação clínica da LTA não se relaciona apenas à espécie envolvida, mas também à resposta imunológica e ao estado nutricional do indivíduo infectado, o que caracteriza a intensidade da resposta imune (LEITE, 2019).

A LTA pode se manifestar nas seguintes formas clínicas: cutânea localizada (LCL), disseminada (LD), mucosa (LM), cutâneo-mucosa (LCM) e forma cutânea difusa (LCD). A manifestação mais comumente encontrada da leishmaniose é a forma cutânea, esta é associada a mais de 90% dos casos do Brasil e, entre os casos confirmados e notificados, somente de 3% a 6% apresentaram evolução para a forma LM e 14% a 28% para a LCM, sendo a *L. (V.) braziliensis* a principal responsável por essas formas clínicas. Os principais fatores de risco associados ao seu desenvolvimento são: falta de assertividade ou adesão ao tratamento, lesões cutâneas com formato maior e aquisição de alguma condição de imunocomprometimento mesmo após determinada a cura da LCL (BRASIL, 2017).

Já a forma cutânea difusa, também denominada de anérgica, é considerada por vários

autores como uma resposta de hipossensibilidade do hospedeiro contra o antígeno de *Leishmania*, que “in vivo” é evidenciada pela ausência de reatividade ao teste de Intradermorreação de Montenegro, é frequentemente subnotificada e, no Brasil, a espécie responsável pela LCD é a *L. (V.) amazonensis*. O período de incubação no ser humano tem duração aproximada de dois meses, podendo manifestar-se em períodos mais curtos, em torno de duas semanas, ou mais extensos com registros de até dois anos (CONCEIÇÃO-SILVA, 2014).

2.7 Diagnóstico da LTA

De acordo com Bergmann (2019), os exames para diagnóstico da LTA comercializados atualmente apresentam exatidão variável considerando que, nos métodos parasitológicos diretos, ainda é adicionado o fator de experiência do examinador, podendo levar a alterações no padrão de sensibilidade destes. O critério de sensibilidade pode variar, ainda, de acordo com alguns fatores como infraestrutura dos laboratórios, qualidade dos insumos e equipamentos além de fatores inerentes à doença como período evolutivo das lesões, formas clínicas e as inúmeras espécies de *Leishmania* envolvidas. Consequentemente, os critérios de escolha de um método confiável e com bons padrões de sensibilidade e especificidade ainda não foram completamente estabelecidos.

Ao identificar lesões suspeitas que apontem infecção por *Leishmania* em um indivíduo, o diagnóstico de presunção poderá ser guiado por critérios clínico-epidemiológicos, porém a pesquisa do parasita ou a presença de anticorpos anti-*leishmania* deverão fazer parte da rotina. O diagnóstico laboratorial faz-se de extrema relevância por visar não somente à confirmação clínica, mas também por apresentar relevantes informações em relação à epidemiologia da doença e à identificação da espécie de *Leishmania* circulante, que servem de orientação tanto para as ações que serão adotadas para o controle da doença, demonstra ainda o padrão da espécie endêmica em cada região, como também para um tratamento individualizado (BRASIL, 2017).

2.7.1 Clínico-epidemiológico

É realizado através de anamnese detalhada associada a informações epidemiológicas e na avaliação através de exame físico das lesões cutâneas e nas regiões mucosas, principalmente regiões nasais e da orofaringe (MORAIS, 2015). O diagnóstico clínico é realizado especificamente em indivíduos oriundos de áreas endêmicas para LTA e, ocasionalmente, através da resposta à terapia medicamentosa apresentada por este paciente. Este enfrenta desafios para confirmação da doença e, idealmente, é associado a exames laboratoriais, haja visto as inúmeras doenças de acometimento dermatológico que fazem diagnóstico diferencial com as leishmanioses (BRASIL, 2017).

2.7.2 Testes Parasitológicos

2.7.2.1 Busca direta

O método por exame direto apresenta baixo custo e, quando positivo, serve como confirmação diagnóstica, é considerado um método de certeza, sendo que, para isso, tem como base a demonstração do parasita no tecido; ainda que os métodos para diagnóstico das leishmanioses demonstrem um padrão variável entre si, o método de escolha para diagnosticar a doença em diversos serviços, continua sendo a identificação ou o isolamento do parasita no tecido (CERUTTI, 2017). Porém, seu ônus é o de ser um dos métodos mais invasivos de diagnóstico, ademais, as formas clínicas e fases da doença influenciam a sensibilidade do teste, já que a presença do parasita na lesão é diminuída proporcionalmente ao tempo decorrente da doença (SILVA, 2021).

A busca direta do parasita é realizada através da colheita do material através de escarificação das bordas da lesão ou esfregaços (*imprint*), ainda pode ser realizado pelo raspado da lesão ou também através da coleta do lavado das cavidades oral e nasal para as futuras análises. É preconizado que seja coletado material de diferentes regiões da lesão, mesmo que o material seja

disposto em uma única lâmina (BRASIL, 2017).

2.7.2.2 Cultura para *Leishmania*

Nesse método, são inoculadas formas amastigotas do parasito em meio de cultura e essas resultam em formas promastigotas (BRASIL, 2017). A capacidade de isolamento das *Leishmanias*, em se tratando da coleta de lesões ulcerativas ou de biópsias, é proporcional à espécie do parasito e do meio de cultura escolhidos; na análise das formas mucosas da doença, a cultura tem apresentado maior especificidade que a microscopia direta (PORFIRIO, 2012). No entanto, este método apresenta algumas limitações como a escassez das formas amastigotas na lesão e a demanda de tempo para incubação; além disso, sua sensibilidade está em torno de 50%, podendo ser ainda menor em casos crônicos devido à baixa carga parasitária, já que a sensibilidade é inversamente proporcional ao tempo decorrido da lesão (SILVA, 2021).

2.7.2.3 Exame histopatológico

Este método exige coleta de um fragmento da lesão que é colhido por biópsia ou *punch*, fixado em formol a 10% ou álcool e corado com hematoxilina-eosina que, em seguida, será analisado em microscopia ótica. A epiderme pode apresentar características de hiperplasia pseudoepiteliomatosa ou aparente descontinuidade devido às lesões ulceradas. Outras técnicas podem ser necessárias para o diagnóstico diferencial com micobacterioses (Ziehl-Neelsen) e com micoses (ácido periódico de Schiff e impregnação pela prata deGrocott) (BRASIL, 2017).

2.7.3 Testes Imunológicos

2.7.3.1 Teste intradermoreação de Montenegro

É comumente conhecido também por teste intradérmico cutâneo de *leishmania* ou intradermoreação, este teste pode ser altamente específico para as leishmanioses cutâneas e mucosas. São avaliadas as respostas tardias de hipersensibilidade celular, portanto, pode ser considerada uma boa opção para detecção de infecções subclínicas e no diagnóstico retrospectivo das lesões tardias, nas quais a quantidade de parasitas encontradas é escassa e, portanto, difícil de ser identificado através de outros métodos (CERUTTI et al, 2017).

De acordo com Pinheiro (2019), é um teste de realização simples, através de injeção intradérmica de um pequeno volume que contenha preparação antigênica inativada de *Leishmania*, apresenta baixo custo, é sensível e específico, entretanto não permite a identificação das espécies de *Leishmania* e não permite fazer a diferenciação entre infecção tardia ou infecção na fase aguda e, na maioria das vezes, permanece positivo mesmo após o término do tratamento, podendo ainda negativar em indivíduos tratados precocemente. A positividade deste teste varia dentre 86 a 100% na forma cutânea e mucosa respectivamente, já nas formas mais graves como a difusa, o teste pode apresentar-se negativo (OLIVEIRA, 2016).

2.7.3.2 Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)

A técnica é realizada com auxílio de enzimas para identificar e quantificar anticorpos próprios de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Com alta sensibilidade e especificidade, o ensaio imunoenzimático ELISA é considerado um método confiável e de baixo custo para classificação da LTA, cujo resultado é expresso qualitativamente. Um fator como utilização de antígenos recombinantes, específicos para o gênero *Leishmania* aprimora tanto a especificidade quanto a sensibilidade do teste, sendo que o seu desempenho é diretamente induzido pelo antígeno utilizado (LEITE, 2019).

Algumas limitações observadas anteriormente para este método diagnóstico consideram a influência direta sofrida pelo antígeno utilizado, além de exigir infraestrutura e profissionais especializados, como também demanda tempo e várias etapas de incubação. Ademais, sofre com a ocorrência de reação cruzada com outras doenças, principalmente a doença de chagas

(OLIVEIRA, 2018).

2.7.3.3 Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI)

O teste de Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) é considerado um dos métodos diagnósticos padrão para LTA em humanos e o teste imunoenzimático com maior aplicabilidade no Brasil, é o principal método utilizado no Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB). Uma das vantagens da utilização deste teste no Brasil é a capacidade de produção pela Biomanguinhos – FIOCRUZ, mas, para isso, demanda de estrutura física e material especializados, além de microscopista treinado (OLIVEIRA, 2016).

Os resultados instáveis em sensibilidade e especificidade estão relacionados à antigenicidade do parasito e aos baixos títulos de anticorpos circulantes, o que pode ser confirmado pela maior positividade em indivíduos que apresentam alto número de lesões (maior antigenicidade) e apresentar resultados negativos em pacientes imunossuprimidos que apresentam a forma clínica difusa. Dessa forma, a RIFI assume papel de diagnóstico complementar, não devendo ser utilizada na rotina como critério isolado para o diagnóstico da LTA (LEITE, 2019).

2.7.3.4 Aglutinação Direta (DAT)

Outro teste comumente empregado na detecção da LTA é o Teste de Aglutinação Direta (DAT), citado em algumas literaturas como simples, econômico e favorável como teste de primeira escolha no diagnóstico de áreas endêmicas (OPAS, 2021). Esse consiste na determinação da interação do anticorpo anti-*leishmania* presente no soro do paciente com o antígeno composto por epítomos de *Leishmania* spp. após coloração e fixação, o resultado é considerado positivo quando resulta em aglutinação. Uma consideração a respeito do teste é que este apresenta bom desempenho quando o antígeno foi produzido com a mesma espécie de *Leishmania* infectante do paciente (CONCEIÇÃO-SILVA; ALVES, 2014).

2.7.4 Testes moleculares

2.7.4.1 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A PCR é considerada uma técnica com alta sensibilidade e especificidade, capaz de detectar quantidades efêmeras, como um fragmento de ácido desoxirribonucleico (DNA) e ampliá-lo de forma excepcional através de amostras com pequena quantidade celular, evitando coletas invasivas e com grande quantidade de amostras teciduais (BERGMANN, 2019). É pouco utilizado na prática clínica devido ao seu alto custo com equipamentos e reagentes, porém tem demonstrado papel importante para fins de pesquisa. É considerado rápido, altamente específico e sensível, chegando a 100% e 98% respectivamente (PORFIRIO-PASSOS *et al*, 2012).

Na prática, esse tipo de diagnóstico demonstrou diversos caminhos na aplicabilidade da técnica, dentre eles a quantificação do parasito nos tecidos, o perfil de resistência às drogas, a virulência do parasito, o diagnóstico diferencial através de critérios de sensibilidade e especificidade, além da taxonomia das espécies de *Leishmania*, este que se mostra extremamente relevante, já que possibilita a associação do tratamento adequado às espécies com maior virulência garantindo o seu sucesso (COSTA, 2014).

2.8 Notificação compulsória

A LTA é considerada um agravo de notificação compulsória, regulamentado através da Portaria Nº 1943, de 18 de outubro de 2001 – GM/MS, sendo necessário que os casos confirmados através de diagnóstico específico clínico-laboratorial devem ser notificados e investigados pelos serviços de saúde responsáveis, por meio de uma ficha de investigação padronizada e disponibilizada pelo SINAN (BRASIL, 2017).

2.9 Tratamento da LTA

As drogas recomendadas, de acordo com o Ministério da Saúde (MS), para o tratamento da LTA são: antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®), isetionato de 35 pentamidina e anfotericina B (desoxicolato e lipossomal), todas com uso parenteral. E, recentemente, foi adicionada no rol de medicamentos estratégicos dispensados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a miltefosina como alternativa terapêutica (BRASIL, 2018). Os antimoniais apresentam potencial de toxicidade hepática, cardíaca e nefrológica, sendo o principal deles o antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®), utilizado no SUS desde o ano 2000. Nota-se que são necessários vários esquemas terapêuticos que, a depender da forma clínica e da espécie de *Leishmania*, podem garantir ou não a evolução para cura da doença (HOLANDA et al, 2018).

Uma nova alternativa para o tratamento da LC é a droga chamada miltefosina, medicamento preconizado como antineoplásico, porém a literatura retrata sua eficácia em algumas espécies de *Leishmanias* (RAMOS, 2015). A validação da disponibilização do primeiro medicamento oral para o tratamento da LTA pelo SUS, a miltefosina, demonstra um esforço da indústria farmacêutica e dos governos para que uma maior parte dos brasileiros tenha garantia de assistência com segurança, maior eficácia, abordagens menos invasivas e com acessibilidade, promovendo, assim, a adesão ao tratamento (BRASIL, 2021).

2.9.1 Critério de cura da LTA

O estabelecimento do critério de cura da LTA obedece a algumas normas, este é clínico e determinado pelo Ministério da Saúde como a cicatrização de todas as lesões com características ulcerativas através de epitelização, redução do eritema e da infiltração em um período de até três meses após conclusão do esquema terapêutico (BRASIL, 2017).

2.10 Profilaxia e controle da LTA

A LTA tem apresentado, por meio de levantamentos nos últimos anos, modificação no seu comportamento que originalmente era apontada como uma zoonose incidente em áreas de mata silvestre, porém, tem apresentado maior incidência em zonas de áreas rurais desmatadas e regiões periurbanas. Nota-se o aparecimento de surtos decorrentes do crescimento de atividades como garimpos, extrativismo e expansão de fronteiras agrícolas (BRASIL, 2017). Os desafios no controle da doença são devidamente evidenciados quando são consideradas as variantes das espécies, reservatórios dos vetores e a situação epidemiológica, aliadas às lacunas no conhecimento sobre o tema (PACHIEGA, 2020).

As estratégias de controle incluem medidas de proteção relacionadas diretamente ao ser humano, como uso de repelentes para insetos, telar as janelas, evitar a exposição em horários em que as fêmeas realizam o repasto sanguíneo; as medidas dirigidas ao vetor incluem saneamento ambiental para controle da reprodução do inseto e, ainda dirigidas à população canina que, nesse caso, incluem a vacinação antileishmaniose visceral canina, uso de coleiras impregnadas, controle da população canina, entre outros (BRASIL, 2017).

3. CONCLUSÃO

Através deste trabalho, pode-se concluir que a LTA ainda está em curso com alta endemicidade e prevalência em vários países e, especialmente no Brasil, podem-se encontrar casos confirmados em todas as regiões anualmente, sendo os maiores índices relatados nas regiões Norte, Nordeste e Centro-oeste. O estado de Mato Grosso representou relevância no aumento anual dos casos notificados, sendo que a macrorregião de Sinop foi responsável pela maior parte destes na região norte mato-grossense, reafirmando-se, assim, a importância da vigilância epidemiológica por parte dos governos e da população acerca da exponente transmissão e implicação socioeconômica desta enfermidade.

A maior endemicidade nessas regiões foi relacionada à atividade laboral, ainda extrativista e exploratória em alguns destes estados, como também aos hábitos de lazer e ecoturismo desenvolvidos nos locais de habitat natural dos reservatórios silvestres e dos vetores. A mudança do padrão de transmissão que, anteriormente era considerado predominantemente rural, atualmente modificou-se para padrão periurbano, contribuindo positivamente para o aumento exponencial dos casos. No que tange aos testes diagnósticos utilizados rotineiramente, foram apontadas suas desvantagens como por exemplo, reações cruzadas com outras afecções dermatológicas, coletas consideradas muito invasivas e dolorosas, além da baixa sensibilidade e especificidade.

O estudo desenvolvido colabora com o levantamento epidemiológico dos casos da doença nas regiões mais afetadas, demonstrando a gravidade da doença, ressalta a importância da orientação à população e aos profissionais sobre as medidas preventivas; também elucidou acerca dos métodos diagnósticos utilizados, destacando a relevância do estabelecimento de um padrão para o diagnóstico laboratorial, futuramente, que possa minimizar os danos causados por essa doença e ainda auxiliar os gestores acerca do planejamento e tomada de decisões que possibilitem o desenvolvimento de ações assertivas para o controle da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil.

REFERÊNCIAS

ANVERSA, L., *et al.* Human leishmaniasis in Brazil: a general review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, p. 281-289, 2018.

BARBALHO, M. S. **Potencial imunogênico da proteína GP63 codificada por múltiplos genótipos em *Leishmania braziliensis***. Recife, 2017.

BERGMANN, J. O. **ACURÁCIA DA qPCR ASSOCIADA AO CULTIVO NO MEIO NOVY-MACNEAL-NICOLLE NO DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA**. Dissertação: mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Brasília, 2019.

BRASIL. Boletim Epidemiológico. **Doenças Tropicais Negligenciadas**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Número Especial, 2021.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de Recomendação. **Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar**. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância de leishmaniose tegumentar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde: volume 3**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. **NOTA INFORMATIVA Nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/17/nota-informativa-miltefosina.pdf>. Acessado em: 27/09/2021 às 21:00.

BRASIL. SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Leishmaniose Tegumentar Americana – Casos confirmados notificados no sistema de informações de agravos de notificação, 2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/ltamt.def>. Acesso em: 16/04/2022 às 17:00.

CARVALHO, B. C. V. **Aspectos imunológicos e moleculares correlacionados às manifestações clínicas da Leishmaniose tegumentar americana**. Dissertação: mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Brasília, 2018.

CERUTTI, P.H.P., *et al.* Métodos diagnósticos da Leishmaniose Tegumentar Americana: uma revisão de literatura. **Revista de Patologia do Tocantins**, 2017. 4(4): 55-59.

CONCEIÇÃO-SILVA, F., ALVES, C. R. **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014, 511 p. ISBN 978-85-7541-568-9.

COSTA, L. N. G. Aplicação da técnica de PCR para o diagnóstico e monitoramento da leishmaniose tegumentar e visceral na região de Campinas-SP e de Teresina-PI. Tese (Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. SP, 2014.

GONCALVES, T. B. *et al.* LEISHMANIOSES: EPIDEMIOLOGIA E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTOS À BASE DE PRODUTOS NATURAIS. **Revista Interfaces**; Ceará, v.10,n1: 1273-1282, 2022.

HOLANDA, V. N., *et al.* DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR: REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Interfaces: saúde, humanas e tecnologia**, v. 6, n. 17, p. 140-157, 2018.

JUNIOR, D. G. Jogas. **Uma doença americana? A Leishmaniose Tegumentar na produção de conhecimento em medicina tropical (1909-1927)**. Dissertação (Mestrado em História das Ciências e da Saúde) – Fundação Oswaldo Cruz. Casa de Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

KOPEL, G. M. **RESPOSTA IMUNOLÓGICA E *Leishmania amazonensis*: UMA REVISÃO DE LITERATURA**. Trabalho de Conclusão de Curso, UNIFESP. Diadema, 2022.

LEITE, H. M. **Elisa quimioluminescente com proteínas recombinantes para o diagnóstico da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Dissertação (Mestrado - Programa de Pós Graduação em Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais), Minas Gerais, 2019.

MORAIS, R. C. S. **Aplicabilidade da técnica de PCR em tempo real para caracterização de espécies de *Leishmania***. 2015. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Saúde) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz. Recife, 2015.

NEGRÃO, G. N.; FERREIRA, M. E. M. C. Considerações sobre a Leishmaniose Tegumentar Americana e sua expansão no território brasileiro. **Revista Percursos – NEMO**. v. 6, n. 1, p. 147-168. Maringá, 2014.

NEVES, D. P, *et al.* **Parasitologia Humana**. 13º ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

OLIVEIRA, D. S. **Aplicabilidade de testes sorológicos para diagnóstico da forma mucosada Leishmaniose Tegumentar.** Dissertação: mestrado. Instituto René Rachou. Belo Horizonte, 2018.

OLIVEIRA, E. R. **Análise do desenvolvimento tecnológico para o diagnóstico das leishmanioses: da proteção intelectual à disponibilidade comercial.** Dissertação: mestrado. Belo Horizonte, 2016.

OPAS. Organización Panamericana de la Salud. **Leishmaniasis: informe epidemiológico delas Américas.** Informe de Leishmaniasis, 2019.

PACHIEGA, J., *et al.* Incidência da Leishmaniose Tegumentar Americana no Centro-Sul de Mato Grosso, Brasil entre 2000 a 2019. **Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais**, v.11, n.4, p.126-135, 2020.

PIMENTA, P. F. P.; FREITAS, V. C.; SECUNDINO, N. F. C. **A Interação do Protozoário Leishmania com seus Insetos Vetores.** Tópicos Avançados em Entomologia Molecular Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Entomologia Molecular INCT – EM. Minas Gerais, 2012.

PINHEIRO, A. B. S. **USO SIMULTÂNEO DA INTRADERMORREAÇÃO DE MONTENEGRO E DA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE EM INDIVÍDUOS SUSPEITOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: UMA ESTRATÉGIA ACURADA?.** Dissertação: Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Brasília, 2019.

PORFIRIO-PASSOS *et al.* Métodos para diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana – Revisão. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**, Goiânia, v.8, n.15; p. 1232. 2012.

RAMOS, M. C. **MILTEFOSINA PARA TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: Evidências de eficácia e segurança.** Trabalho de Conclusão de Curso. Fiocruz, Brasília, 2015.

ROCHA, L. L. V., *et al.* Parasitologia 2: Protozoários de interesse médico. 1º ed. – Curitiba: Appris, 2020.

ROCHA, T. M. D. D.; SILVEIRA, M. B.; QUIXABEIRA, V. B. L. Leishmaniose Tegumentar Americana em humanos: uma revisão dos aspectos envolvidos na doença. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, Goiânia, v.5, n.01. 2019.

SANTOS, G.R., *et al.* Perfil Epidemiológico Dos Casos De Leishmaniose Tegumentar Americana No Brasil. **Revista Enfermagem em Foco**. 2021;12(5):104753.

SILVA, E, C, A, F. Capítulo V - Revisão da literatura: Leishmaniose Tegumentar Americana – Métodos diagnósticos. **Ciências da saúde - ensino, formação e pesquisa** –. CampinaGrande: Editora Amplla, 2021. Pag. 67-76.

SILVA, C. E. R. Panorama Epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar no Estado de Mato Grosso: 2007 a 2019. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v.7, n.11, p. 104771-104783 nov. 2021.

SILVA, J., *et al.* Dynamics of American tegumentary leishmaniasis in a highly endemic region for *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection in northeast Brazil. **PLoS - Neglected Tropical Diseases**. 2017.

VASCONCELOS, J. B., *et al.* Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Análises Clínicas - RBAC**. 2018. 50(3):221-7

VITAL, T. E. **Detecção de DNA de *Leishmania* spp. no sangue e em esperma de indivíduos residentes na região Amazônica**. Dissertação: mestrado. Faculdade de Medicina Universidade de Brasília. Brasília, 2014.