UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI

Instituto de Ciências Agrárias (ICA), Campus Unaí

Curso de Medicina Veterinária

Pollyanna de Oliveira Lopes Ferreira Santos

"AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR EM MINAS GERAIS, BRASIL"

Unaí/MG

2023

Pollyanna de Oliveira Lopes Ferreira Santos

"AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR EM MINAS GERAIS, BRASIL"

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Thaís Rabelo dos Santos Doni

Unaí/MG

2023

Pollyanna de Oliveira Lopes Ferreira Santos

"AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR EM MINAS GERAIS, BRASIL"

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Thaís Rabelo dos Santos Doni

Data da aprovação: 20/07/2023

Profa. Dra. Thaís Rabelo dos Santos Doni
Instituto de Ciências Agrárias (ICA), Campus Unaí, UFVJM

gov.br Documento assinado digitalmente
GABRIELE ZAINE TEIXEIRA DEBORTOLI
Data: 25/07/2023 20:00:31-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Médica Veterinária Gabriele Zaine Teixeira Debortoli
Instituto de Ciências Agrárias (ICA), Campus Unaí, UFVJM

gov.br Documento assinado digitalmente
JUSCELY CAROLINA CARNEIRO
Data: 03/08/2023 08:55:58-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Dra. Juscely Carolina Carneiro
Médica Veterinária do Centro de Controle de Zoonoses de Unaí-MG

Unaí/MG

2023

AGRADECIMENTOS

Aos meus amados pais pelas conversas de incentivo e por serem incansáveis não medindo esforços para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

A todos os mestres que compartilharam seu conhecimento, em especial a Thaís Rabelo dos Santos Doni pela confiança, atenção e incentivo.

Ao meu irmão Diogo por estar sempre ao meu lado, sendo meu melhor amigo.

Aos amigos feitos em Unaí, por me acompanharem nos momentos mais difíceis e claro nos melhores também, em especial ao trio formado na UFVJM que fizeram os meus dias mais divertidos e melhores, Diego Valério, Leonardo Palma e Larissa Oliveira.

A todos que de alguma forma fizeram parte dessa caminhada.

A Deus por ter colocado tantas pessoas maravilhosas em minha vida.

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar (LT), é uma doença infecciosa não contagiosa negligenciada, principalmente pela sua ocorrência em países mais pobres atingindo as populações mais vulneráveis e que possuem acesso reduzido a serviços de saúde. Apresenta uma ampla distribuição mundial, podendo afetar tanto humanos quanto animais sendo uma antropozoonose, que tem como agentes etiológicos diferentes espécies do protozoário *Leishmania*. Insetos fêmeas pertencentes ao gênero *Lutzomyia*, são os vetores responsáveis pela transmissão no Brasil. A diversidade de espécies do protozoário está associada a diferentes manifestações. A forma tegumentar da doença é a manifestação clínica mais comum e basicamente pode ocorrer de três maneiras distintas: leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose mucocutânea (LM) e leishmaniose cutânea difusa (LCD). É considerada autóctone em todo o território brasileiro e faz parte da lista de agravos de notificação obrigatória desde 2014. Essa enfermidade é considerada pela Organização Mundial de Saúde de extrema importância devido principalmente à sua capacidade de resultar em cicatrizes desfigurantes e estigma social extremo. A transmissão da leishmaniose em escala global, é principalmente atribuída a diversos elementos gerados pela ação humana, tais como migração populacional, desmatamento, urbanização e comprometimento do sistema imunológico. Dessa forma, devido aos impactos da LT, o objetivo desse trabalho foi realizar uma análise epidemiológica no Estado de Minas Gerais, Brasil. Foram coletados dados oriundos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. A análise foi realizada através de um estudo quantitativo, retrospectivo, descritivo e transversal no estado de Minas Gerais entre os períodos de 2012 a 2016 e 2017 a 2021, os quais foram analisados com base em incidência, faixa etária e sexo. Concluiu-se que similar, ao observado nacionalmente, em Minas Gerais a LT apresenta uma incidência intimamente ligada às atividades econômicas das regiões. A maioria dos casos está relacionada ao sexo masculino na faixa etária compreendia entre 20 e 59 anos e diferentemente da conjuntura nacional apresenta um aumento do número de casos praticamente em todas macrorregiões no período analisado, destacando-se Leste do sul, Vale do aço, Norte, Jequitinhonha e Nordeste com as maiores incidências.

Palavra-chave: Leishmaniose Cutânea, Leishmaniose Mucocutânea, *Leishmania,* Epidemiologia, Minas Gerais, Saúde Pública.

ABSTRACT

Tegumentary Leishmaniasis (LT) is a neglected non-contagious infectious disease, mainly due to its occurrence in poorer countries, reaching the most vulnerable populations that have reduced access to health services. It has a wide worldwide distribution, and can affect both humans and animals, being an anthropozoonosis, which has different species of the protozoan Leishmania as etiological agents. Female insects belonging to the genus Lutzomyia are the vectors responsible for transmission in Brazil. The diversity of protozoan species is associated with different manifestations. The tegumentary form of the disease is the most common clinical manifestation and can basically occur in three different ways: cutaneous leishmaniasis (CL), mucocutaneous leishmaniasis (ML) and diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL). It is considered autochthonous throughout Brazil and has been on the list of notifiable diseases since 2014. This disease is considered by the World Health Organization to be extremely important, mainly due to its ability to result in disfiguring scars and extreme social stigma. The transmission of leishmaniasis on a global scale is mainly attributed to several elements generated by human action, such as population migration, deforestation, urbanization and impairment of the immune system. Thus, due to the impacts of LT, the objective of this work was to carry out an epidemiological analysis in the State of Minas Gerais, Brazil. Data from the Notifiable Diseases Information System were collected. The analysis was carried out through a quantitative, retrospective, descriptive and cross-sectional study in the state of Minas Gerais between the periods 2012 to 2016 and 2017 to 2021, which were analyzed based on incidence, age group and gender. It was concluded that, similarly to what is observed nationally, in Minas Gerais, TL has an incidence closely linked to the economic activities of the regions. Most cases are related to males in the age group between 20 and 59 years old and, unlike the national situation, there is an increase in the number of cases in practically all macro-regions in the period analyzed, with emphasis on the East of the South, Vale do Aço, North, Jequitinhonha and Northeast with the highest incidences.

Keywords: Cutaneous Leishmaniasis, Mucocutaneous Leishmaniasis, Leishmania, Epidemiology, Minas Gerais, Public Health.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa da situação da endemicidade da LT no mundo em 2021.....23

Figura 2. Mapa com a taxa de incidência da Leishmaniose tegumentar por estados do Brasil, entre os períodos de 2012-2016 e 2017-2021.....26

Figura 3. Mapa com a taxa de incidência de Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais, entre os períodos de 2012-2016 e 2017-2021.....28

Figura 4. Mapa com a taxa de incidência de Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais, por sexo entre os períodos de 2012-2016 e 2017-2021.....32

Figura 5. Mapa com a taxa de incidência de Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais, por idade de 2012-2016 e 2017-2021.....34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número de casos notificados e taxa de incidência da leishmaniose tegumentar por estado do Brasil, entre os períodos de 2012-2016 e 2017-2021.....25

Tabela 2. Número de casos novos e taxa de incidência da Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais, entre os períodos de 2012-2016 e 2017-2021.....29

Tabela 3. Taxa de incidência da Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais por sexo, entre os períodos de 2012-2016 e 2017-2021.....31

Tabela 4. Taxa de incidência da Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais por idade, entre os períodos de 2012-2016 e 2017-2021.....33

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 08
2 REVISÃO DE LITERATURA..... 10
2.1 Histórico..... 10
2.2 Agente etiológico..... 11
2.3 Vetor..... 12
2.4 Hospedeiro e Reservatório..... 13
2.5 Fisiopatogênia..... 15
2.6 Sinais Clinícos..... 16
2.7 Diagnóstico..... 18
2.8 Tratamento e Prevenção..... 19
2.9 Epidemiologia..... 20
3 MATERIAIS E MÉTODOS..... 23
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 24
5 CONCLUSÕES..... 35
6 REFERÊNCIAS..... 35

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar (LT) também conhecida no Brasil pelos nomes de úlcera de Bauru, nariz de tapir, botão do oriente e ferida brava, é uma doença infecciosa não contagiosa negligenciada, principalmente pela sua ocorrência em países mais pobres atingindo as populações mais vulneráveis e que possuem acesso reduzido a serviços de saúde. Apresenta uma ampla distribuição global e a maioria dos casos ocorrem em áreas tropicais e subtropicais. No continente americano, está presente desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, excluindo o Chile e o Uruguai (WHO, 2021).

Considerando a LT, no período de 2018 a 2020, o Brasil apresentou um alto nível de transmissão da doença, com 50,5% de sua população vivendo em zonas de transmissão. Dos 2 milhões de novos casos de leishmaniose diagnosticados no mundo a cada ano, 1,5 milhão são de leishmaniose tegumentar (AKHLAGH, *et al*., 2019).

Em 1909, foram observadas formas de leishmaniose em úlceras cutâneas e nas mucosas nasais e bucais em pessoas que estavam envolvidas na construção de estradas no interior de São Paulo. Desde então, a doença tem sido documentada em vários municípios do Brasil. É uma enfermidade endêmica no Brasil, sendo a região norte um dos principais locais em número de casos seguida pelas regiões centro-oeste e nordeste respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Pode afetar tanto humanos quanto animais sendo uma antropozoonose, que tem como agentes etiológicos diferentes espécies do protozoário *Leishmania*. Insetos fêmeas pertencentes a subfamília *Phlebotominae* e ao gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente como mosquitos birigui, palha e tatuquira são os vetores responsáveis pela transmissão no Brasil. (LUSTOSA, *et al*., 2022)

Essa enfermidade é considerada pela Organização Mundial de Saúde de extrema importância devido principalmente à sua capacidade de resultar em cicatrizes desfigurantes e estigma social extremo. A transmissão da leishmaniose em escala global, é principalmente atribuída a diversos elementos gerados pela ação humana, tais como migração populacional, desmatamento, urbanização e comprometimento do sistema imunológico (ASSIMINA *et al*., 2008).

No Brasil, a leishmaniose tegumentar americana em humanos é causada por pelo menos sete espécies diferentes de *Leishmania* (*Trypanosomatidae*). Os principais agentes etiológicos, em ordem de prevalência, são *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis* (GOTO; LINDOSO, 2010).

A diversidade de espécies está associada a diferentes manifestações clínicas. As leishmanioses são classificadas em dois principais grupos: leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar (WHO, 2021). A forma tegumentar da doença é a manifestação clínica mais comum e basicamente pode ocorrer de três maneiras distintas: leishmaniose cutânea, leishmaniose mucocutânea e leishmaniose cutânea difusa (ARONSON; JOYA, 2019).

Sua transmissão se dá através da picada do flebotomíneo fêmea infectado durante o repasto sanguíneo, e posteriormente ao se alimentar novamente pode realizar a inoculação das formas promastigotas do parasita leishmania em outros mamíferos, que podem se espalhar pela corrente sanguínea ou pelo sistema linfático e, atingir outras regiões do corpo do paciente causando lesões cutâneas ou não. (SCORZA, *et al*., 2017).

A falta de adesão ou dificuldade em seguir o tratamento desempenha um papel importante na manutenção dos reservatórios parasitários, o que resulta em um aumento da transmissão da infecção. Portanto, o controle de vetores e reservatório assim como o diagnóstico e o tratamento efetivos são de grande importância para prevenção da enfermidade (VAN-GRIENSVEN e DIRO, 2019). Dessa forma, para que isso ocorra é necessário saber mais sobre dados epidemiológicos de acordo com as regiões, para que seja possível estabelecer programas de saúde mais adequados e assertivos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

A provável evidência mais antiga da existência da doença no Brasil é mencionada em um trabalho chamado "Pastoral Religioso-Político Geographico", publicado em 1827, que descreve as observações de um missionário pela região da Amazônia, na qual a relatos de pessoas que apresentavam úlceras nos membros, relacionadas a picadas de insetos, que progridem para lesões em região oral e nasal, entretanto esse relato é considerado um pouco vago e incerto (RABELLO, 1925).

Já em 1895 relaciona-se o 'botão endêmico dos países quentes' ao 'botão da Bahia' (LINDENBERG, 1909). Em 1903 Wright identifica o *Helcosoma tropicum* como agente do 'botão do Oriente', mais tarde denominado *Leishmania furunculosa*, o que permitiu filiarem-se à leishmaniose a várias dermatoses com denominações diversas (JUNIOR, 2016).

Na Inglaterra em 1903, o médico escocês Willian Boog Leishman fez uma descoberta durante uma autópsia, identificando estruturas ovais que ele acreditava serem o agente causador da doença. Charles Donovan, por sua vez, pouco tempo depois, descreveu parasitas semelhantes aos encontrados por Leishman e comprovou que esses protozoários eram os responsáveis pela doença (GROVE, 2014).

No início do século XX a grande epidemia de casos de úlceras acompanhadas de lesões mucosas no Estado de São Paulo, com a construção da Estrada de Ferro Noroeste, descritos como 'úlcera de Bauru', culminou com a identificação do agente em 1909 em lesões de mucosas por Splendore. O que permitiu a constatação da endemia em diversos pontos do país, como o Vale do Rio Doce em Minas Gerais, região amazônica e sul da Bahia, entre outros. (VALE e FURTADO, 2005).

Existem evidências que a LT era endêmica da localidade amazônica desde o século XIX. A partir dessa região, a enfermidade se disseminou para as regiões Norte e Nordeste do país devido às migrações ocorridas durante o ciclo da borracha. Além disso, a doença se expandiu para outras regiões do país por meio dos imigrantes que, depois da diminuição da extração do látex, voltaram para seus locais de origem no Nordeste e no Sudeste, especialmente para São Paulo e Minas Gerais, influenciados pelo crescimento do cultivo de café (VALE e FURTADO, 2005).

2.2 AGENTE ETIOLÓGICO

Leishmania ssp. são protozoários, parasitas, digenéticos da ordem *Kinetoplastida* e família *Trypanosomatidae,* possuindo duas formas principais: uma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do flebotomíneo vetor, e outra aflagelada ou amastigota, observada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados (SHAW J, *et al*., 2015).

Esses parasitas necessitam se desenvolver no interior das células do sistema fagocítico mononuclear dos mamíferos suscetíveis. Os promastigotas apresentam uma forma delgada 10 a 15 µm e possuem um flagelo em apenas uma de suas extremidades, demonstrando alta mobilidade. Já as formas amastigotas, em sua maioria, possuem uma forma arredondada, e seu tamanho varia de 3 a 6 µm e são aflagelados (SHAW J, *et al*., 2015).

Foram encontradas no Brasil sete espécies potencialmente causadoras da Leishmaniose tegumentar: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *L. (Leishmania) amazonensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) lainsoni*, *L.(V.) lindenberg* e *L. (V.) naiffi* (ESPIR *et al*., 2016). Sendo as três primeiras de maior prevalência respectivamente. (GOTO e LINDOSO, 2010).

L. (V.) braziliensis, amplamente distribuída no território nacional, foi o primeiro agente etiológico identificado como responsável pela leishmaniose tegumentar. Esse parasita é conhecido por causar lesões cutâneas localizadas ou disseminadas e pode afetar a mucosa nasal e orofaríngea (DINIZ *et al*., 2011). Além disso, é endêmico na América do Sul e pode levar a sequelas graves, mesmo anos após a cura da lesão cutânea inicial (REITHINGER, *et al*., 2007).

L.(L.) amazonenses tem uma maior ocorrência em áreas de floresta nos estados do Amazonas, Pará, Rondônia, Tocantins e Maranhão. Mas também é detectada na região Nordeste principalmente na Bahia, no Sudeste tanto em Minas Gerais quanto em São Paulo, no Centro-Oeste em Goiás e na região Sul no estado do Paraná. Essa espécie tem mostrado resistência aos tratamentos de saúde comumente empregados (KOBETS *et al*., 2012).

A espécie *L. (V.) guyanensis* tem sua distribuição limitada à região da Bacia Amazônica, sendo responsável pela ocorrência de lesões localizadas. No entanto, mesmo possuindo uma evolução clínica inicialmente simples, alguns estudos indicaram que essa espécie desenvolveu resistência ao tratamento comumente oferecido nos serviços de saúde públicos (MANS *et al*., 2016).

Foram recentemente identificadas as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi* em estados das regiões Norte e Nordeste, tendo essas espécies menor representatividade na prevalência da doença. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Há estudos que indicam que a *Leishmania infantum*, presente no Brasil, pode resultar tanto em leishmaniose cutânea (LC) quanto em leishmaniose visceral (LV) em seres humanos, além de causar leishmaniose em cães (VAN, 2015).

A *Leishmania donovani*, conhecida por causar a leishmaniose visceral, também pode resultar em complicações cutâneas específicas em pacientes que apresentaram anteriormente a cura clínica, sendo denominada por leishmaniose dérmica pós-calazar. Essa manifestação não é observada na presença de *L. infantum* e é caracterizada pela formação de nódulos que afetam grandes áreas do corpo (SINGH, 2011).

Devido ao potencial desses protozoários de alterar proteínas, seu metabolismo energético, sistemas antioxidantes, defesas contra o estresse e motilidade celular durante todo o ciclo de vida, o parasita é capaz de sobreviver, replicar-se dentro de macrófagos e disseminar no organismo do hospedeiro para causar a enfermidade (SHIO *et al*., 2012). Acredita-se que as propriedades de superfície nos diferentes estágios de desenvolvimento do parasita exerçam uma influência significativa na virulência do parasita tanto no inseto vetor quanto no hospedeiro mamífero (NADERER *et al*., 2004).

2.3 VETOR

Os insetos responsáveis pela transmissão da leishmaniose tegumentar no Brasil são flebotomíneos, pertencentes à Ordem *Díptera*, Família *Psychodidae*, Subfamília *Phlebotominae* e Gênero *Lutzomyia* (REITHINGER, *et al*., 2007). A depender da região podem receber diferentes nomes populares, como mosquito-palha, tatuquira, birigui, entre outros.

Os flebotomíneos são insetos de pequeno porte, medindo cerca de 0,5 cm de comprimento, com pernas finas e longas, realizam movimentos rápidos e irregulares no ar, voando de um lado para o outro de forma ágil, e a posição de suas asas é ereta, mesmo quando estão em repouso, diferentemente de outros mosquitos da ordem dos dípteros (YOUNG,1991).

As formas imaturas são encontradas em detritos de fendas de rocha, cavernas, raízes do solo e de folhas mortas e úmidas, e também nas forquilhas das árvores em tocas de animais

ou seja, em solo úmido, mas não molhado, e em detritos ricos em matéria orgânica em decomposição (REBÊLO, 1999).

No intestino do vetor, os parasitas passam por uma transformação e se desenvolvem como formas promastigotas procíclicas flageladas. Essas formas se replicam intensamente e sofrem a metaciclogênese, resultando nas formas promastigotas metacíclicas, que são capazes de infectar animais silvestres, domésticos e humanos. Em seguida, as formas metacíclicas migram para a probóscide do inseto vetor, podendo durante o próximo repasto sanguíneo, serem inoculadas no hospedeiro. A vetorização é realizada apenas pelas fêmeas, uma vez que possuem adaptação do aparelho bucal que permite a penetração na pele dos hospedeiros e a sucção do sangue, possibilitando a transmissão das doenças (MICHALSKY, 2011).

No território brasileiro, os mosquitos de maior relevância na transmissão da leishmaniose tegumentar são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *Lu. whitmani*, *Lu. umbratilis*, *Lu. intermedia*, *Lu. wellcomei* e *Lu. migonei* (LAINSON e SHAW 1987).

São considerados vetores da *Leishmania (Leishmania) amazonensis* as espécies *Lu. flaviscutellata*, *Lu. reducta* e *Lu. olmeca*, que apresentam uma baixa preferência por repasto sanguíneo em humanos, justificado uma menor frequência da infecção causada por esse parasita em humanos (CARVALHO, 2018). Dentre esses o de maior importância na transmissão do agente etiológico é o *Lu. flaviscutellata*, encontrado principalmente em florestas mais úmidas e fechadas (RANGEL, 2009).

No ambiente silvestre, a espécie *Lu. umbratilis* mais restrita a região norte do país é frequentemente encontrada tanto na copa das árvores quanto no solo, especialmente sobre os troncos das árvores de porte elevado. Durante o amanhecer, esses flebotomíneos permanecem em estado de repouso, porém, quando pessoas adentram esse ambiente, eles se tornam ativos e podem picá-las, transmitindo a *Leishmania (Viannia) guyanensis* (RANGEL, 2009). Outro inseto que também pode funcionar como vetor desta espécie de parasita é o *Lu. anduzei* mas em menor proporção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Na transmissão do *Leishmania (Viannia) braziliensis* estão envolvidos *Lu. complexa* e *Lu. wellcomei*, esse possuindo o hábito de picar o ser humano a qualquer hora do dia, sendo um importante vetor em áreas de floresta. As espécies *Lu. whitmani*, *Lu. migonei* também são sugeridas como vetores em diferentes estados brasileiros. Nos estados da região sudeste também tem sido considerado como vetor *Lu. intermedia* sendo encontrado em locais de floresta, domicílios e em áreas de cultivo (CUPOLILLO et.al 2003).

2.4 HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS

Os parasitas causadores da leishmaniose apresentam uma notável diversidade genética e capacidade de adaptação em relação a infectar diferentes espécies de mamíferos. Isso gera complexidade na epidemiologia da doença, pois a identificação da infecção por *Leishmania spp*. em um mamífero não é suficiente para que seja confirmada sua condição como reservatório (CHAGAS *et al*., 1938).

Tem sido enfatizada a importância dos animais selvagens na manutenção da transmissão do agente entre o vetor, animais domésticos e os seres humanos, o que contribui para o aumento da incidência da doença. Consequentemente, é desafiador implementar intervenções efetivas para controlar a doença, devido à persistência do ciclo biológico em ambientes naturais (CAMPBELL-LENDRUM *et al*. 2001).

A continuação da população de Leishmania está fortemente vinculada à presença de mamíferos parasitados. O grau de resistência do hospedeiro à infecção pelo parasita, sua sobrevivência e a circulação do protozoários na corrente sanguínea são de grande importância para disponibilização do parasita para ser transmitido através dos vetores (WHO).

Roedores sinantrópicos, como *Rattus rattus*, infectados por *L. (L.) infantum* e *L. (L.) amazonensis*, já foram relatados evidenciando a adaptação urbana desses protozoários, especialmente no caso de *L. (L.) amazonensis* (CALDART *et al*. 2017).

Em residências na região nordeste, foram encontrados *Nectomys squamipes* e *Bolomys lasiurus*, infectados por *L. (V.) braziliensis*. Reforçando a suposição de que os roedores selvagens de pequeno porte, frequentemente encontrados em ambientes urbanos, são os principais portadores dessa espécie de parasita (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Nas áreas residenciais próximas a regiões florestais, é possível a transmissão do parasita para os gatos, já que os felinos têm a oportunidade de adentrar essas áreas, facilitando o contato com os vetores. Dessa forma, há um aumento potencial do risco para os seres humanos (MAIA, 2011). No entanto, o entendimento dos aspectos da leishmaniose em gatos ainda é limitado (PENNISI, 2018). As seguintes espécies de leishmania foram encontradas em gatos domésticos: *L. (L.) infantum* (BATISTA *et al*., 2020), *L. (L.) amazonensis* (CARNEIRO *et al*., 2020), *L. (V.) braziliensis* (COSTA-VAL *et al*., 2020), *e Leishmania spp.* (BEZERRA *et al*., 2019).

Foi descrita a coinfecção de *L. (L.) infantum* e *L. (V.) braziliensis* autóctone em três cavalos no estado de Minas Gerais na cidade de Belo Horizonte, no entanto, a importância dos cavalos como reservatórios na manutenção do ciclo ainda é desconhecida (VEDOVELLO Filho *et al*., 2008).

O grande número de animais domésticos e silvestres parasitados, porém assintomáticos, é preocupante pois estes podem atuar como fonte de infecção silenciosa devido à não observação de sinais clínicos e negatividade em testes diagnósticos (BANETH et.al., 2008).

2.5 FISIOPATOGENIA

Existem diferentes subtipos da leishmaniose tegumentar, como a forma localizada, difusa e leishmaniose mucocutânea. Além disso, um sinal clínico dérmico que pode ocorrer é a sequela pós-tratamento da leishmaniose visceral, conhecida como leishmaniose dérmica pós-calazar (PKDL) (REITHINGER *et al*., 2007).

A infecção por leishmania em humanos, inicia-se através da inoculação do parasito na pele, o que acontece durante a hematofagia pelas espécies de flebotomíneos vetores, que regurgitam outros componentes de sua saliva, assim como proteofosfoglicanos derivados de parasitas imunomoduladores, promastigotas metacíclicos infecciosos e outras substâncias. Algumas das formas metacíclicas promastigotas infectantes, que conseguiram evadir a ação lítica do complemento, eosinófilos e neutrófilos, são internalizadas por macrófagos, nos quais se transformam em formas amastigotas não flagelados, ovais e imóveis por meio da metaciclogênese. Essa forma se multiplica continuamente por divisão binária, até que o macrófago sofra uma lise e libere os parasitos, prontos para infectar outras células (CAMARGO e BARCINSKI, 2003).

Posteriormente, a progressão da infecção será assegurada pela característica imunogênica do indivíduo, que está estreitamente ligada à resposta celular do sistema imunológico, bem como pela virulência da espécie de parasita, levando a manifestações distintas da doença. (REITHINGER, et. *al,* 2007).

O período de incubação varia em função da forma clínica, sendo geralmente menor ou igual a 2 semanas e até 2 meses para o Leishmaniose cutânea, e de até mais de 2 anos para o Leishmaniose mucocutânea. Existe uma variação no espectro imunológico, que vai desde uma resposta celular intensa, mediada pelas células T, com a subsequente produção de interferon-γ, até uma resposta humoral caracterizada pela produção elevada de imunoglobulinas (REITHINGER, et. al, 2007).

A Leishmaniose cutânea se caracteriza pelo aparecimento de uma pápula na área de inoculação das formas promastigotas do protozoário. Com o tempo, essa lesão pode evoluir para uma placa ou nódulo (PRADA *et al*., 2021). Pode surgir apenas uma lesão ou várias, e o parasita tem a capacidade de se propagar através dos vasos linfáticos e vasos sanguíneos, levando a adenopatias e lesões satélites (SCORZA, *et al*., 2017). Essas feridas podem se resolver naturalmente em alguns meses, levando a cicatrizes. Entretanto, também podem progredir para lesões crônicas ou disseminadas (GITARI, *et al*., 2018).

Quando o parasita se espalha pela corrente sanguínea ou pelo sistema linfático pode chegar às mucosas do paciente, resultando na leishmaniose mucocutânea. Ela pode surgir concomitantemente com a forma local ou posteriormente por volta de 12 meses da ocorrência da lesão inicial. Dentre os tecidos mais acometidos estão os da mucosa nasal e oral, no entanto as lesões podem progredir levando a danos na laringe, orofaringe e cartilagens das cordas vocais (ABADÍAS-GRANADO, *et al*., 2021).

A espécie mais frequente incriminada pela Leishmaniose cutânea disseminada é a *L. amazonensis*, uma condição grave e rara (VOLPEDO *et al*., 2021). Em similar, existe uma forma difusa da doença, resultante da infecção por *L. aethiopica*, *L. mexicana* ou *L. amazonensis*, caracterizada pela presença de múltiplas pápulas e nódulos não ulcerados que ocupam extensas áreas cutâneas (HANDLER, *et al*., 2015).

Entretanto, a relação espécie específica de Leishmania e diferentes formas clínicas da LT não é totalmente definida. Um exemplo notável é a leishmaniose mucocutânea, que normalmente é associada a pacientes infectados com *L. braziliensis*, mas também foi descrita em infectados por espécies do subgênero *Leishmania (Viannia)*, como *L. guyanensis* (GUERRA, *et al*., 2011).

Os fatores de risco mais extensivamente pesquisados para a infecção por Leishmania são a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o uso de medicamentos imunossupressores e o transplante de órgãos, por debilitar o sistema imunológico (ALVAR, *et al*., 1997).

Lesões cutâneas pós-calazar são consequência tardias da leishmaniose visceral causada por *L. donovani* e, ocasionalmente, por *L. infantum*, especialmente em indivíduos imunocomprometidos (STARK, *et al*., 2006). Essa condição pode se manifestar até 20 anos após o tratamento (SALOTRA, *et al*., 2003). Porém, em indivíduos portadores do HIV, as lesões de pele podem ocorrer simultaneamente ou até mesmo antes da leishmaniose visceral (ZIJLSTRA, et.al., 2019).

2.6 SINAIS CLÍNICOS

A Leishmaniose cutânea localizada é uma condição caracterizada pela presença de uma úlcera que não causa dor, de forma arredondada, com base avermelhada e sua consistência é firme. Suas bordas são bem determinadas e elevadas, com granulações grosseiras (GONZÁLEZ, 2009). A região média ocupada pela lesão é de aproximadamente 30mm² e geralmente leva cerca de um mês para evoluir, entretanto seu diâmetro pode sofrer influência do tempo e progressão da enfermidade. Uma característica relevante é a presença de linfadenopatia, que pode ser dolorosa e manifestar-se até 3 meses após o início da doença (LUPI, *et al*.,2010).

A Leishmaniose difusa é uma enfermidade na qual são observadas 10 ou mais lesões em diferentes locais do corpo de forma não continuada, podendo variar entre pápulas, nódulos, lesões semelhantes a acne ou úlceras (ROSA, et.al., 2011). Frequentemente, os acometidos manifestam primeiro lesões que se assemelham a úlceras da Leishmaniose cutânea, seguidas pelo aparecimento de feridas em forma de pápulas. Essas lesões secundárias possuem características histopatológicas diferentes das feridas primárias, exibindo uma distribuição folicular e um infiltrado inflamatório menos intenso (DANTAS, *et al*., 2014). A manifestação rápida de feridas secundárias geralmente vem acompanhada de febre, calafrios e cansaço (CARVALHO *et al*., 1994).

Comumente, a leishmaniose mucocutânea (LMC) é precedida por uma cicatriz resultante de uma leishmaniose cutânea (LC) de pele prévia. A grande maioria dos indivíduos apresenta sintomas da LMC em um período inferior a 5 anos após a ocorrência da LC (OLIVEIRA, *et al*., 1995). As lesões mucosas têm uma progressão mais discreta em áreas de difícil observação, sendo notadas apenas com um maior avanço da doença. No início da enfermidade, podem ocorrer sangramento nasal, corrimento excessivo de muco, obstrução das vias aéreas superiores e menos frequentemente liberação de tecido pela narina (MARSDEN, *et al*., 1984). Além disso, podem ocorrer sinais clínicos como lesões na cavidade oral, sensação de dor ao deglutir, dificuldade na emissão da voz e tosse (MOTA *et al*., 2011). Comumente a LMC causa danos na região nasal, embora a região da boca, faringe, laringe e até vias brônquicas também possam ser acometidas (BORGES, *et al*., 2005).

A chamada face “leishmaniótica” ou “nariz em tapir” ocorre quando o tecido mucoso da região nasal fica mais espesso, avermelhado e há formação de edema na pirâmide nasal, posteriormente a um rompimento do septo, e as estrutura de arquitetura do nariz deixam de desempenhar sua função (LESSA *et al*., 2007).

Formas atípicas de Leishmaniose segundo Guimarães *et al*. (2016), seriam aquelas com manifestações clínicas que não fossem classificadas em nenhuma das formas anteriormente descritas, já Meireles *et al*. (2017), relata que essas formas de Leishmaniose poderiam acarretar úlcera vulcânica eritematosa, lupóide, eczematosa, erisipelóide, verrucosa, seca, zosteriforme, paroniquiana, esporotricóide e cancriforme e anular.

2.7 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico, não há critérios padronizados, no entanto, é recomendado analisar critérios clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. Quando os resultados dos exames laboratoriais não estão de acordo com os aspectos clínicos e epidemiológicos, apenas os dois últimos podem ser considerados para o diagnóstico. Isso ocorre devido à baixa sensibilidade dos testes de detecção do parasita, e até mesmo os exames moleculares podem apresentar resultados negativos em indivíduos que apresentam infecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017**).**

Indivíduos com lesões de pele ulceradas com mais de 3 semanas de progressão e que estiveram em áreas onde o parasita circula são considerados casos suspeitos de LC. Pacientes que apresentam lesões na região das mucosas oral e nasal e também estiveram em áreas de transmissão do parasita são considerados suspeitos de LM (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Para que o caso seja confirmado, é necessário que o paciente tenha visitado localidades onde o parasita circula, além de ser observada a presença do protozoário em exames diretos ou indiretos. Outra forma de confirmação é o resultado positivo na intradermorreação de Montenegro (IDRM), ou em qualquer outro exame laboratorial. A confirmação do diagnóstico também pode ocorrer caso esteja em conformidade com os critérios apenas clínicos e epidemiológicos da doença. No caso da LM, a presença de cicatrizes na pele também é considerada para auxiliar no diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE,2017).

A resposta de hipersensibilidade cutânea do tipo tardia é medida pelo teste de Montenegro, que consiste na injeção intradérmica de promastigotas inativadas. Após a administração da injeção com o antígeno, o resultado do teste é avaliado entre 1 a 3 dias, considerando-se que o resultado positivo ocorre quando há a formação de pápulas com diâmetro igual ou superior a 5mm. (BOROUJENI, ET.AL., 2013).

Também é possível realizar testes sorológicos, que englobam diversas técnicas, como o teste de hemaglutinação indireta, aglutinação direta, imunofluorescência, imunoabsorção enzimática, Western blot e teste de difusão em gel, além de alternativas de outros ensaios. No entanto, esses testes majoritariamente não permitem a distinção entre infecção ativa ou inativa devido à diminuição gradual dos títulos de anticorpos ao longo do tempo. Além disso, é importante considerar a possibilidade de reações cruzadas com outras doenças causadas por protozoários, como a doença de Chagas (GOMES, *et al*., 2014).

Em um estudo controlado por Szargiki *et al*. (2009), a sensibilidade do teste de imunofluorescência indireta foi de 80,2% ao utilizar o antígeno de *L. (V.) braziliensis*, enquanto ao utilizar o antígeno de *L. (L.) amazonensis*, foi de 54,3%. No estudo publicado por Yoneyama *et al*. (2007), também realizado no Paraná, o teste Elisa apresentou uma taxa de detecção de 93% e uma especificidade de 94,8%. O Western Blot, em estudos prévios, demonstrou ser um teste com boas expectativas, com uma sensibilidade de 100%. No entanto, é importante ressaltar que é um teste custoso e requer uma infraestrutura laboratorial mais avançada (GOMES, *et al*., 2014).

Para realização do exame direto existem várias técnicas de coleta de material, sendo que a divergências na literatura de qual seria mais indicada. Dentre elas podem ser citadas: punção aspirativa; escarificação do bordo da lesão; biópsia com impressão do fragmento cutâneo em lâmina, a também discussão sobre a região da lesão de coleta que seria mais indicada para diagnóstico (GOMES, *et al*., 2014) Também é possível realizar o cultivo da leishmania utilizando fragmentos coletados da lesão, os quais podem ser colocados em diferentes meios de cultura (DORTA, *et al*., 2012).

Técnicas de biologia molecular são uma ótima ferramenta, tendo em vista que podem identificar a espécie causadora da leishmania, quantificar e auxiliar na escolha do tratamento mais efetivo e na coleta de dados para estudo epidemiológicos (MOREIRA *et al*., 2018). Dentre os protocolos mais utilizados estão reação em cadeia da polimerase, o sequenciamento e técnicas de amplificação isotérmica de DNA (ALMEIDA, *et al*., 2011).

A Eletroforese Enzimática Multilocus (MLEE) é considerada o padrão-ouro para a identificação da espécie Leishmania. Essa técnica utiliza a caracterização bioquímica das enzimas citoplasmáticas, separando-as com base em sua massa molecular, carga elétrica e estrutura através da eletroforese em gel de agarose, poliacrilamida ou acetato de celulose (AUWERA e DUJARDIN, 2015).

2.8 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O tratamento da leishmaniose pode ser realizado com o uso de medicamentos, sendo o antimoniato de meglumina o fármaco convencionalmente empregado no país desde 1912, quando sua eficácia foi comprovada por Viannia (ALMEIDA E SANTOS, 2011). No entanto, esse medicamento mostrou-se ineficaz para algumas espécies de Leishmania (GOTO e LINDOSO, 2012). Em regiões onde o MLEE não é viável devido ao alto custo e à necessidade de infraestrutura adequada (AUWERA E DUJARDIN, 2015), os indivíduos com leishmaniose tegumentar causados por *L. (V.) guyanensis* devem ser tratados com isotionato de pentamidina ou e anfotericina B lipossomal, sendo essas as primeira opções de escolha para o tratamento (PAHO, 2021).

Durante os tratamentos locais, é possível utilizar antissépticos inclusive para tratar infecções secundárias das feridas e realizar injeções locais de anfotericina (MUSHTAQ, *et al*., 2016). Nos últimos anos, técnicas de terapia local, como crioterapia, terapia fotodinâmica, termoterapia e cauterização, têm sido escolhidas como alternativas no tratamento da leishmaniose tegumentar (ORABI, *et al*., 2023).

A definição de cura baseia-se no exame clínico, acompanhando o paciente durante 1 ano, sem que ele apresente sinais de recidiva. Entretanto, para notificar o Sistema de Informação de Agravos de Notificação da cura, não precisa esperar os 12 meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Para prevenção em áreas com circulação do flebotomíneo e do parasito, é importante a utilização de repelentes contra insetos, a colocação de mosquiteiros e telas finas em janelas e portas. Manter quintais e áreas sempre limpos sem deposição de lixo para evitar ambientes que propiciem a manutenção do vetor, além de manter o ambiente menos favorável para proliferação e permanência de mamíferos como marsupiais e roedores, possíveis reservatórios de leishmania. Realizar a poda de árvores para permitir uma maior incidência solar, mantendo o solo com uma umidade reduzida interferindo no ciclo do flebotomíneo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Para evitar a transmissão da doença em áreas de risco, é recomendada a adoção de uma faixa de segurança de 400 a 500 metros entre as áreas residenciais e as regiões florestais. No entanto, é importante planejar essa faixa de forma cuidadosa, levando em consideração medidas para prevenir problemas ambientais, como a ação do intemperismo no solo e outros impactos negativos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Reduzir a prevalência da doença e prevenir incapacidades e mortes são resultados alcançados através também do diagnóstico precoce e do tratamento imediato e eficaz. Além

disso, contribui para a redução da transmissão e para o monitoramento da influência e carga das doenças. É fundamental implementar uma vigilância eficaz da doença para monitorar e agir durante epidemias e em situações com altas taxas de transmissão (WHO,2021).

Embora a leishmaniose cause considerável morbidade e mortalidade globalmente, na atualidade não existe uma vacina preventiva disponível, e os tratamentos existentes enfrentam desafios, como toxicidade, falta de eficácia e desenvolvimento de resistência do protozoário. (MCGWIRE e SATOSKAR, 2014).

2.9 EPIDEMIOLOGIA

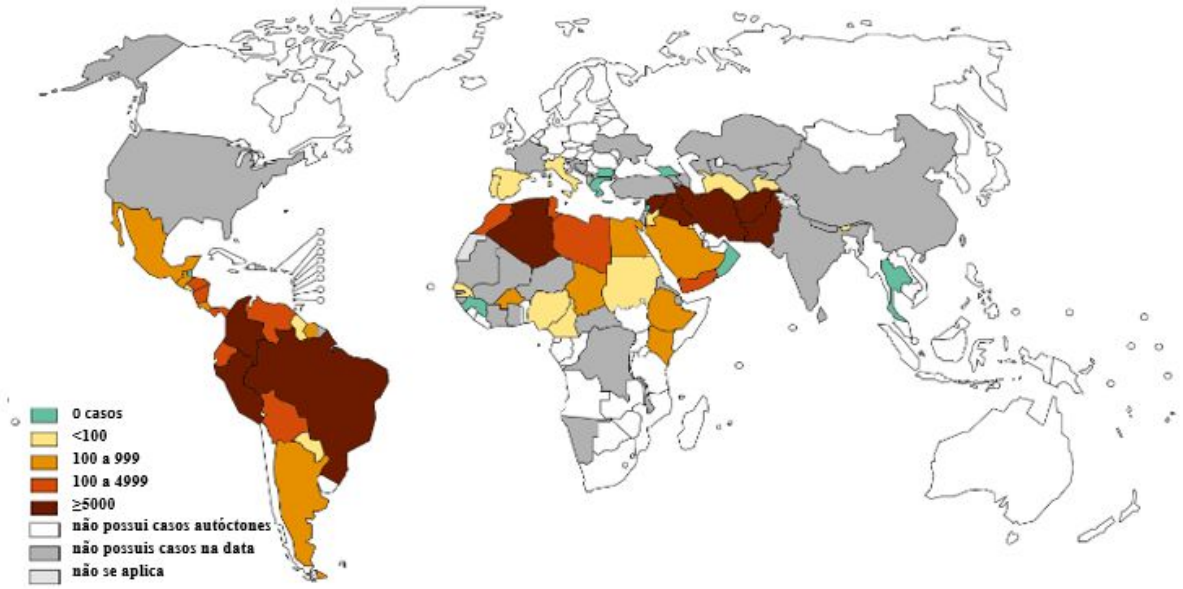
Em 2021, 92 países ou territórios foram considerados endêmicos ou já haviam relatado casos de LT (Figura 1). Hoje, mais de 1 bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas para leishmaniose e correm risco de infecção. Estima-se que mais de 1 milhão de novos casos de LC ocorram anualmente (WHO, 2021).

A Região do Mediterrâneo Oriental é responsável por 80% dos casos de leishmaniose tegumetar notificados no mundo. Na Europa a LT é endêmica, e a ocorrência de alguns casos advindos de indivíduos que estiveram na África e Américas. No sudeste asiático o principal tipo de leishmaniose é a visceral, entretanto o país também é endêmico para leishmaniose cutânea (WHO,2021).

Entre os 9 países do mundo com maior número de casos de LT, 3 estão nas Américas: Brasil, Colômbia e Peru (Figura 1). Nesta região, foram registrados em média 52.645 casos de leishmaniose cutânea e mucocutânea nos últimos 20 anos, com tendência de queda gradual desde 2005 (WHO, 2021).

Segundo a WHO 2021, na região das Américas a LT é a principal forma de leishmaniose e a epidemiologia é complexa, com vários animais sendo fonte do parasita, e numerosos tipos de flebotomíneos e múltiplas espécies de Leishmania na mesma área geográfica. A leishmaniose cutânea ocorre em 21 países da américa e é endêmica em 19 deles (Figura 1) (PAHO, 2021).

Figura 1. Mapa da situação da endemicidade da LT no mundo em 2021.



Fonte: WHO/Leishmaniose. Adaptado de WHO, 2023 com traduções do autor.

No Brasil ocorreu um decréscimo na taxa de incidência entre os anos de 2017 a 2021, tendo uma redução no número de casos de LT de 14,3% (WHO, 2021). Entretanto em 2021 o Brasil apresentou 15.020 novos casos e ainda não alcançou a meta proposta de reduzir em 50% os casos de leishmaniose cutânea em crianças menores de 10 anos, do plano estabelecido pela PAHO sobre entomologia e controle de vetores 2018- 2023 (PAHO, 2021).

Existem, de acordo com o Ministério da Saúde, três padrões epidemiológicos diferentes para a transmissão da LTA. Estes padrões são o silvestre que acontece em regiões com vegetação primária, o ocupacional ou de lazer que está relacionado à forma sem organização que as florestas são exploradas, e o rural ou periurbano no qual nessas regiões o parasita se adaptou às proximidades dos domicílios.

No Brasil, o modo principal de transmissão da LT é silvestre, ocorrendo quando indivíduos adentram a floresta ou selva, geralmente para fins de trabalho. Isso é evidenciado pelo fato de que a faixa etária mais afetada é composta por homens em idade laboral. No entanto, há também um alto número de casos em menores de 10 anos e mulheres, sugerindo um padrão de transmissão domiciliar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). PELISSARI *et al*. (2011), descreve que o vetor tende a adaptar-se às condições observadas em áreas peridomésticas, principalmente em razão do acúmulo de matéria orgânica gerada por animais domésticos e más condições sanitárias.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado no período de março de 2023 a julho de 2023, utilizou uma amostra delimitada entre o período 2012 a 2021 e abrangeu as macrorregiões do Estado de Minas Gerais, Brasil. É um estudo quantitativo, retrospectivo, descritivo e transversal no qual foram utilizados dados obtidos nos sites do TABNET/DATASUS (http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hanswbr.def) e Portal da Saúde (http://portalms.saude.gov.br/) do Ministério da Saúde. Para acessar os dados no Portal, foram seguidos os seguintes passos: Ministério> Secretaria de vigilância em saúde > Vigilância de A a Z > leishmaniose >Situação epidemiológica/dados (http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose/situacao-epidemiologica).

Para classificação da endemicidade da LT, foi utilizada a taxa de incidência para cada 100.000 habitantes. A análise foi realizada através de estatística descritiva simples e comparativa no estado de Minas Gerais entre os períodos de 2012 a 2016 e 2017 a 2021.

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

A taxa de incidência de casos de Leishmaniose no Brasil foi da ordem de 10,1/100.000 habitantes e 8,3/100.000 habitantes, nos períodos de 2012 a 2016 e 2017 a 2021, respectivamente (Tabela 1). Acompanhando a tendência de queda gradual mundial que ocorre desde 2005 (WHO, 2021). Esta inclinação nacional de diminuição de novos casos de LT, pode ser considerada como resultado do maior empenho do Ministério da Saúde em prevenir, detectar e tratar a doença. Entretanto, essa enfermidade ainda está longe de deixar de ser um problema de saúde pública, mesmo com os esforços da World Health Organization (WHO), Pan American Health Organization (PAHO) e Ministério da saúde.

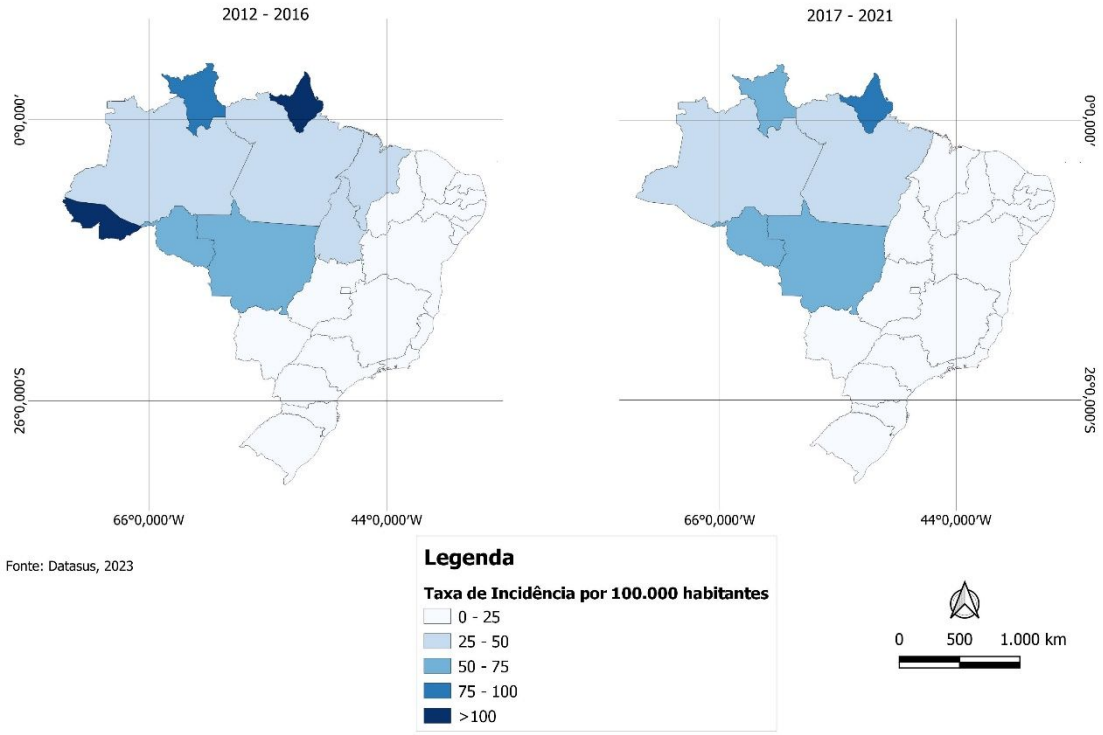
Os resultados mostram que, a distribuição dos casos de LT nos estados brasileiros não foi homogênea ao longo dos anos estudados (Figura 2). Os estados do Acre, Amapá e Roraima quando comparados os períodos entre 2012 a 2016 e 2017 a 2021 tiveram uma redução na incidência (Figura 2) provavelmente devido ao empenho do Ministério da saúde, entretanto a o número de casos ainda continua muito alto, sendo esses os três estados com a maior incidência, respectivamente, todos localizados na região norte do pais que também concentra o maior número de casos notificados no período analisado (Tabela 1).

Tabela **1.** Número de casos notificados e taxa de incidência da leishmaniose tegumentar por estados do Brasil, entre os períodos de 2012 a 2016 e 2017 a 2021.

UF de notificação	Novos casos notificados		Taxa de Incidência	
	2012 - 2016	2017 - 2021	2012 - 2016	2017 - 2021
Região Norte				
Rondônia	1173	944	70	53
Acre	1111	1062	136	120
Amazonas	1690	1603	44	39
Roraima	500	354	100	59
Pará	3517	3100	43	36
Amapá	847	661	111	78
Tocantins	532	383	36	24
Total Região:	9370	8107	54,4	44
Região Nordeste				
Maranhão	1912	1267	28	18
Piauí	101	53	3	2
Ceará	619	521	7	6
Rio Grande do Norte	7	6	0	0
Paraíba	51	68	1	2
Pernambuco	312	297	3	3
Alagoas	75	55	2	2
Sergipe	5	7	0	0
Bahia	2806	1860	19	13
Total Região:	5888	4134	10,6	7,2
Região Sudeste				

Minas Gerais	1142	1901	6	9
Espírito Santo	118	199	3	5
Rio de Janeiro	37	62	0	0
São Paulo	379	317	1	1
Total Região:	1676	2479	2	2,8
Região Sul				
Paraná	398	229	4	2
Santa Catarina	17	25	0	0
Rio Grande do Sul	6	10	0	0
Total Região:	421	264	1,5	0,9
Região Centro-oeste				
Mato Grosso do Sul	150	96	6	3
Mato Grosso	2420	2029	74	58
Goiás	445	473	7	7
Distrito Federal	47	50	2	2
Total Região:	3062	2648	20,1	16,3
TOTAL do BRASIL:	20417	17632	10,1	8,3

Figura 2. Mapa com a taxa de incidência da Leishmaniose tegumentar por estados do Brasil, entre os períodos de 2012 a 2016 e 2017 a 2021.



A alta incidência observada pode ser em decorrência de serem estados com moradias localizadas próximas à borda da floresta ou até mesmo no seu interior, possuindo parte do

bioma Amazônia em seu território, ambiente propício para o vetor pelas suas condições geográficas e ecológicas distintas que propiciam a evolução dessa doença.

Ademais, segundo Futemma (2006), a maioria dos pacientes com LT normalmente trabalha em áreas de floresta primária, envolvidos em atividades relacionadas à extração de produtos florestais. Atividade comumente desempenhada pelos trabalhadores que moram no entorno da floresta. Favorecendo assim a manutenção do ciclo do parasita nesses estados.

Além disso segundo PAES *et al*. (2008), a LT é um importante problema de saúde pública e doença negligenciada na Amazônia brasileira, e essa falta de atenção do poder público nessas regiões pode ter impacto direto no número de casos. Ferreira (2014), também descreveu a associação da falta de um planejamento governamental adequado e eficiente, tendo falhas de medidas para conscientização da população, controle dos vetores, implementação de medidas preventivas e detecção precoce da infecção em áreas de risco a maior ocorrência de LT.

A maioria dos estados apresentou diminuição da incidência de casos ou a mantiveram constante, quando comparados os períodos 2012 a 2016 e 2017 a 2021 exceto Minas Gerais e Espírito Santo (Tabela 1). Provavelmente o declínio no número de casos no restante dos estados foi influenciado pelos maiores esforços do Governo brasileiro como a portaria n° 56, de 30 de outubro de 2018, que tornou pública a decisão de incorporar a miltefosina para o tratamento da LT, no âmbito do sistema Único de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Essa foi a primeira vez que um medicamento oral foi disponibilizado para o tratamento da LT. Um investimento de aproximadamente 3,5 milhões de reais possibilitou a aquisição de 199.976 cápsulas de miltefosina, permitindo o tratamento de mais de 2.300 pessoas diagnosticadas com a doença em todo o país. A oferta do primeiro tratamento oral para LT no SUS representa uma resposta aos esforços para garantir que mais brasileiros tenham acesso a tratamentos seguros e eficazes, com abordagens menos invasivas, mais acessíveis e que promovam a adesão ao tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Essa ação foi de suma importância, considerando que as camadas populacionais infectadas pela LT são aquelas que apresentam baixo nível socioeconômico, possuindo uma influência política mínima para moldar as decisões governativas e uma capacidade extremamente limitada de arcar com os custos da doença, como diagnóstico, hospitalização e tratamento (THAKUR, 2000).

O estado do Espírito Santo foi um dos estados que apresentou um aumento da incidência quando comparado os períodos de 2012 a 2016 (3/100.000 habitantes) e 2017 a 2021 (5/100.000 habitantes) (Tabela 1), que pode ter sido influenciado pelo surto de LT que

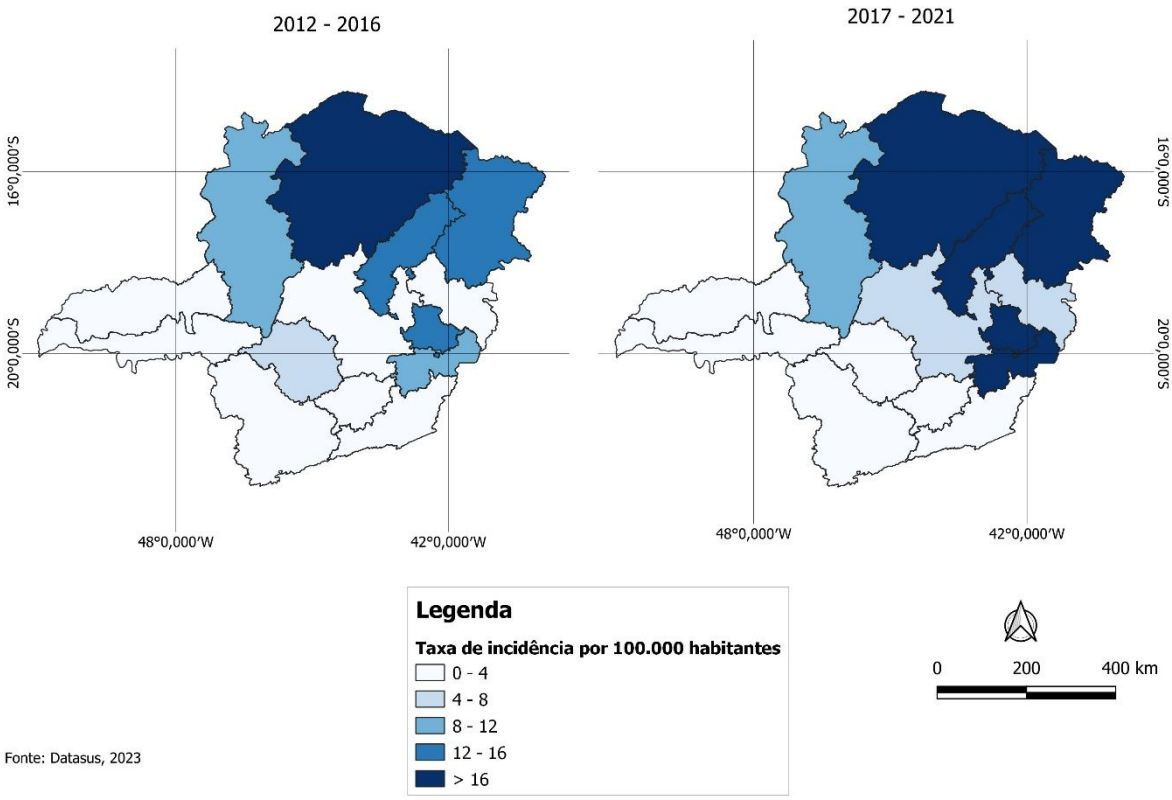
ocorreu em 2017, quando 21 casos de Leishmaniose tegumentar foram registrados em Ibatiba, no Sul do Espírito Santo região endêmica para enfermidade, no dia 9 de maio, o município chegou a decretar situação de emergência por causa da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Minas Gerais também apresentou um aumento da incidência de LT, quando comparados os anos 2012 a 2016 (6/100.000 habitantes) e 2017 a 2021 (9/100.000 habitantes) (Tabela 1). Um fator que pode ter influenciado este aumento é o desmatamento. Tendo em vista que o padrão de transmissão ocupacional pode ter aumentado no estado por ele está associado à exploração desordenada das florestas e à derrubada de matas e Minas Gerais perdeu 47.376 hectares de mata nativa em 2021, segundo o Relatório Anual de Desmatamento no Brasil (RAD), feito pela MapBiomas. Além disso também pode ter ocorrido a expansão da presença de flebotomíneos, com o vetor em diversas áreas inclusive urbanas, como relatado por Neves (2023), facilitando o estabelecimento do ciclo de transmissão.

Outro fator que pode ter contribuído para o aumento dos casos da doença é a descontinuidade do Serviço de Vigilância Epidemiológica em diversas regiões do estado, a exemplo o município de Caratinga, que posteriormente foi retomado em 2019 (NEVES, 2023).

Dentre as macrorregiões do estado de Minas Gerais três merecem destaque pela alta incidência e caraterísticas socioeconômicas semelhantes. A Norte que apresentou uma incidência alta nos dois períodos analisados (Figura 3). Entre 2012 a 2016 a incidência era 19,4/100.000 habitantes e de 2017 a 2021 foi de 29,8/100.000 habitantes. Próximo a ela está a região Jequitinhonha, que possuía uma incidência de 14,8/100.000 habitantes em 2012 a 2016, e teve um grande aumento do número de casos entre o período de 2017 a 2021 chegando a 25,2/100.000 habitantes (Tabela 2). A macrorregião Nordeste que apresentava 14,4/100.000 habitantes em 2012 a 2016 e no período de 2017 a 2021 apresentou um significativo aumento alcançando 20,8/100.000 habitantes (Tabela 2).

Figura 3. Mapa com a taxa de incidência de Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais, entre os períodos de 2012 a 2016 e 2017 a 2021.



Essa alta incidência nessas macrorregiões, pode ser em consequência delas possuírem 9 dos municípios com o menor Índice de desenvolvimento humano (IDH) de Minas Gerais (IBGE, 2022). O IDH é o principal índice usado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento, ele considera dois aspectos básicos em relação à igualdade social: a saúde e a renda e segundo Oliveira *et al*. (2016), os fatores socioeconômicos têm grande impacto em diferentes aspectos, como prevenção e evolução clínica dos pacientes com LT.

Tabela 2. Número de casos novos e taxa de incidência da Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais, entre os períodos de 2012 a 2016 e 2017 a 2021.

Macrorregião do Estado de Minas Gerais	**Novos casos notificados**		**Taxa de Incidência**	
	2012 - 2016	**2017 - 2021**	**2012 - 2016**	**2017 - 2021**
SUL	26,6	44,4	1	1,6
CENTRO SUL	7,6	15,2	1	1,9
CENTRO	203,2	346,2	3,2	5,2
JEQUITINHONHA	60,6	103,2	14,8	25,2
OESTE	51,6	25,6	4,1	2
LESTE	26	43,6	3,8	6,3
SUDESTE	23,2	44,2	1,4	2,6
NORTE	322	503,2	19,4	29,8
NOROESTE	76,8	80	11,1	11,3

LESTE DO SUL	68	231,4	9,8	33,2
NORDESTE	120,8	173,6	14,4	20,8
TRIÂNGULO DO SUL	10,2	6,4	1,4	0,8
TRIÂNGULO DO NORTE	21,4	16,2	1,7	1,2
VALE DO ACO	123,6	267,8	15	31,7

A macrorregião Leste do sul, apresentou um grande aumento na incidência durante os períodos analisado (Figura 3). Ela apresentava uma incidência de 9,8/100.000 habitantes entre 2012 a 2016 e passou de 33,2/100.000 habitantes entre 2017 a 2021. Chegando a alcançar maior incidência entre as macrorregiões estudadas (Tabela 2).

Essa região possui uma economia voltada principalmente para a agricultura e pecuária, sendo predominantemente rural, com extensas áreas rurais, fazendas e pequenas propriedades agrícolas (IBGE, 2022). A proximidade dessas áreas com locais de mata, pode ter um impacto indireto na transmissão da Leishmaniose, uma vez que essas áreas comumente abrigam uma variedade de animais silvestres que podem servir como reservatórios do parasita. Os insetos vetores da Leishmaniose podem se alimentar desses animais e, posteriormente, transmitir a doença para humanos e outros animais domésticos, aumentando essa incidência na região.

Ademais o município de Manhuaçu faz parte dessa macrorregião, e foi o segundo município com maior número de casos no estado durante o período estudado (DATA/SUS). Araujo (2021), associa o aumento de número de casos de LT ao desmatamento com a finalidade de plantio de café na região de Manhuaçu e proximidades. O que de fato pode estar influenciado na alta incidência tendo em vista que o município é um dos maiores produtores de café do Brasil (IBGE, 2022), e segundo Serpa *et al*. (2019), as mudanças ambientais causadas pelo desmatamento, tendo como finalidade a agricultura, construções e moradias, está relacionada a migração dos vetores da LT para o ambiente peridomiciliar e domiciliar, favorecendo a transmissão do parasita.

O Vale do aço entre os períodos analisados também apresentou um grande aumento no número de casos (Figura 3). Entre 2012 e 2016 a incidência era de 15/100.000 habitantes e no período de 2017 a 2021 alcançou a segunda maior incidência do Estado chegando a 31,7/100.000 habitantes (Tabela 2).

Esse fato pode estar associado ao município de Caratinga fazer parte dessa macrorregião, sendo o munícipio que apresentou o maior número de casos no estado (DATA/SUS). Contribuindo bastante para elevação da taxa na região.

Historicamente, o município de Caratinga foi uma importante área endêmica para a LT, e a manutenção do elevado número de casos nos últimos anos pode ser decorrente do

aumento da transmissão. Porém, a partir de 2019, o serviço de referência em Leishmaniose na cidade de Caratinga foi reestruturado (NEVES, 2023). Dessa forma o aumento dos casos notificados da doença pode ter sido influenciado pela melhoria no diagnóstico e acompanhamento contínuo dos pacientes.

Entretanto, outros fatores também podem ter contribuído, como aumento da transmissão em áreas urbanizadas. Tendo em vista que nos anos de 2015 a 2018, foi constatada alta frequência de casos urbanos (NEVES, 2023). Essa expansão da área de ocorrência da doença e o aumento de casos na área urbana podem ser decorrentes de diversos fatores, como deslocamento de populações rurais para áreas urbanas e vice-versa, fluxos migratórios dos reservatórios do parasita e adaptação de espécies vetoras para habitats modificados. Justifica-se essa última pelo fato de as espécies transmissoras terem sido coletadas na área urbana (NEVES, 2023). Nos distritos mais rurais, esse aumento pode estar relacionado à expansão agrícola e à proximidade com flebotomíneos (MENEZES *et al*., 2015).

O sexo mais afetado pela leishmaniose tegumentar no período analisado em Minas Gerais foi o masculino em todas macrorregiões, aumentando sua incidência quando comparados os períodos analisados (Figura 4). Similar a diversos outros estudos como os realizados nos estados do Paraná (MELO E ROSSONI, 2017), Amazonas (OLIART-GUZMÁN *et al*., 2013) e Minas Gerais (TEMPONI *et al*., 2018).

Tabela 3. Taxa de incidência da Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais por sexo, entre os períodos de 2012 a 2016 e 2017 a 2021.

Macrorregião do Estado de Minas Gerais	Taxa de Incidência Sexo Feminino		Taxa de Incidência Sexo Masculino	
	2012 - 2016	2017 - 2021	2012 - 2016	2017 - 2021
SUL	3,15	6,05	6,51	9,74
CENTRO SUL	1,53	6,95	8,18	12,36
CENTRO	9,7	16,63	22,46	36,21
JEQUITINHONHA	63,24	106,69	86,5	146,6
OESTE	12,61	4,65	29,05	15,17
LESTE	14,22	27,08	23,95	36,24
SUDESTE	4,19	9,44	9,9	17,1
NORTE	78,96	120,93	117,01	177,72
NOROESTE	41,08	42,86	70,97	69,98
LESTE DO SUL	37,07	119,37	62,22	213,93
NORDESTE	62,71	85,18	82,72	122,71

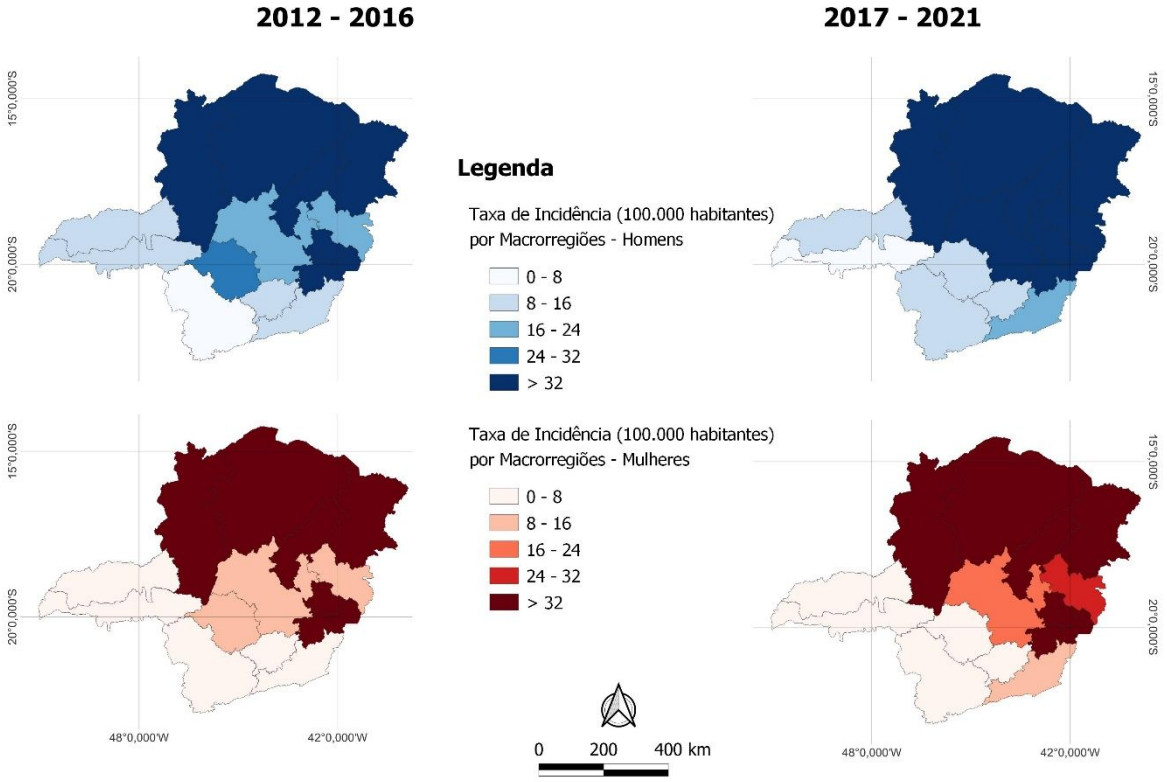
TRIÂNGULO DO SUL	2,7	2,05	10,63	5,75
TRIÂNGULO DO NORTE	3,66	2,44	13,06	10,02
VALE DO ACO	59,19	121,29	92,26	197,53

Tal manifestação provavelmente é decorrente do fato que geralmente indivíduos do sexo masculino se expõem com uma maior frequência ao ambiente extradomiciliar devido a atividades laborais, principalmente as realizadas em locais próximos a matas, o principal habitat do inseto vetor da LT (Rocha *et al*., 2015).

Entretanto também houve um aumento da incidência entre as mulheres em todas as macrorregiões mais afetadas pela LT quando comparados os períodos entre 2012 a 2016 e 2017 a 2021 (Figura 4) (Tabela 3).

Essa ocorrência pode estar associada à crescente quantidade de mulheres que possuem uma ocupação fora de seus lares, ocasionando maior exposição à doença, fato também observado no trabalho realizado por Andrade e colaboradores (2012). Ademais, o aumento da transmissão intra e/ou peridomicíliar, devido à adaptação dos vetores aos domicílios, como observado por Lucciola (1996), também pode ter influenciado no aumento da incidência observado.

Figura 4. Mapa com a taxa de incidência de Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais, por sexo de 2012 a 2016 e 2017 a 2021.



Em relação à idade, houve um aumento da incidência em todas as faixas etárias na maioria das macrorregiões (Figura 5). Entretanto as maiores incidências foram registradas em indivíduos entre 20 e 59 anos em ambos os períodos analisados (Tabela 4). Similar a epidemiologia nacional. Essa faixa etária é considerada economicamente ativa e segundo Chaves (2008), a LT pode ser considerada uma doença ocupacional, com reflexos no campo social e econômico por estar diretamente relacionada com atividades profissionais em áreas enzoóticas.

Tabela 4. Taxa de incidência da Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais por idade, entre os períodos de 2012 a 2016 e 2017 a 2021.

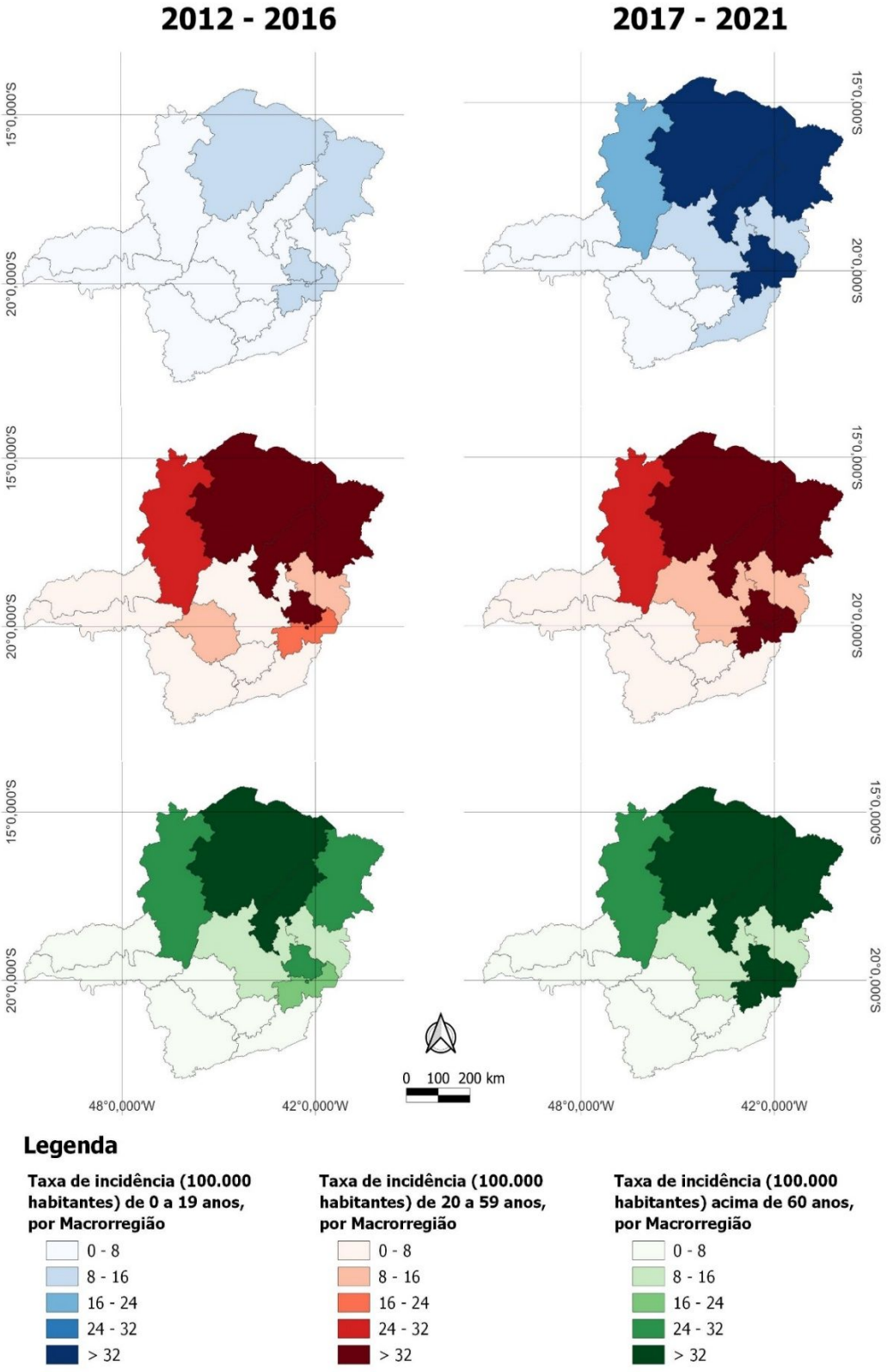
Macrorregião do	**2012 a 2017**	**2018 a 2021**

Estado de Minas Gerais	0 a 19 anos	20 a 59 anos	>60anos	0 a 19 anos	20 a 59 anos	>60 anos
SUL	0,5	2,8	1,5	3	4,6	2,4
CENTRO SUL	0,7	2,3	2,3	3,4	5,1	3,8
CENTRO	1,5	8	8,6	9,2	13,6	11,7
JEQUITINHONHA	7,1	37,2	46,7	47	62,7	65,9
OESTE	2,8	11,5	7,7	6,6	4,9	3,4
LESTE	1,2	9,6	11,4	14,7	15,3	13,8
SUDESTE	1,5	3,5	2,8	8,9	6,9	3,6
NORTE	14,8	49,9	39,6	68,9	77,5	66
NOROESTE	6,3	28	29,4	17,4	28,7	30
LESTE DO SUL	8,4	24	17,7	92,4	90,9	46,8
NORDESTE	10,3	36,6	30	49,3	52,8	42,8
TRIÂNGULO DO SUL	0,7	4,1	2,1	1,6	2	1,9
TRIÂNGULO DO NORTE	0,9	5,1	2,5	1,1	3,7	2,5
VALE DO ACO	10,3	38,8	29,9	90,8	81,4	55,1

Houve também um aumento da taxa de incidência na faixa etária de 0 a 19 anos em várias macrorregiões (Figura 5). Esse tipo de alteração de padrão epidemiológico pode estar ligada ao aparecimento de um segundo padrão, intra e/ou peridomicíliar da doença, devido à adaptação dos vetores aos domicílios, como notado por Lucciola (1996). Além disso outra possível justificativa é o ingresso de jovens no mercado de trabalho mais cedo. Devido ao desemprego crescente entre chefes de família e a diminuição dos salários, de acordo com o Departamento Intersindical de Estatísticas e Estudos Sócio-Econômico (Dieese). Dessa forma como a LT é considerada uma doença mais ocupacional, pode ter sua casuística aumentada, nessa faixa etária.

Foi observado um crescimento na incidência da LT entre indivíduos com idade superior a 60 anos em várias macrorregiões (Figura 5). Esse fato também pode ter relação com o aumento da transmissão intra e/ou peridomicíliar (LUCCIOLA, 1996). Entretanto, outro fator que pode ter contribuído é o envelhecimento populacional. Segundo Giatti e Barreto (2013), o rápido processo de envelhecimento da população brasileira é acompanhado por uma mudança semelhante na composição da força de trabalho do país. Dessa forma a população mais idosa pode estar se expondo mais a ambientes com possível transmissão da LT.

Figura 5. Mapa com a taxa de incidência de Leishmaniose Tegumentar nas Macrorregiões do estado de Minas Gerais, por idade de 2012 a 2016 e 2017 a 2021.



Destaca-se, de forma relevante, que durante os períodos analisados, tanto de 2012 a 2016 (46,7/100.000 habitantes) quanto de 2017 a 2021 (65,9/100.000 habitantes), a

Macrorregião do Jequitinhonha registrou uma incidência mais elevada de LT em indivíduos com idade acima de 60 anos, conforme demonstrado (Tabela 4). Esse fato pode ter ocorrido devido às características socioeconômicas da macrorregião. Pois, de acordo com Matos (1999), o Vale do Jequitinhonha é fortemente marcado por populações pobres, de características rurais, alta mortalidade infantil, forte emigração e, dentre outros aspectos, uma estrutura etária desigual, com elevada proporção de crianças e idosos. Dessa maneira, provavelmente a faixa etária que mais desempenha atividades laborais é a acima de 60 anos, assim se expondo com uma maior frequência ao ambiente extradomiciliar, e ao contato com o vetor.

5 CONCLUSÃO

Similar ao observado nacionalmente, em Minas Gerais a LT apresenta uma incidência intimamente ligada às atividades econômicas das regiões. A maioria dos casos está relacionada ao sexo masculino na faixa etária compreendia entre 20 e 59 anos. Entretanto, apresentando uma grande heterogeneidade, diferencia-se da conjuntura nacional em pontos importantes. Apresentando como principal divergência, o aumento do número de casos praticamente em todas as macrorregiões no período analisado, destacando-se Leste do sul, Vale do aço, Norte, Nordeste e Jequitinhonha com as maiores incidências, respectivamente.

Dessa forma, pelo cenário do estado único, a realização de mais pesquisas é fundamental para elucidar a natureza e o contexto dos agravos de doença, para o desenvolvimento e implementação de intervenções efetivas que impactem na redução da morbidade, e na busca de melhorias para as determinantes sociais da saúde, principalmente para as populações mais pobres, que são as mais acometidas pela Leishmaniose Tegumentar.

6 REFERÊNCIAS

ABADÍAS-GRANADO, I., DIAGO, A., CERRO, P. A., PALMA-RUIZ, A. M., & GILABERTE, Y. (2021). Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), 112(7), 601-618.

AKHLAGH, A.; SALEHZADEH, A.; ZAHIRNIA, A.H.; DAVARI, B. 10-year trends in epidemiology, diagnosis, and treatment of cutaneous leishmaniasis in Hamadan Province, West of Iran (2007–2016). Front. Public Health 2019, 7, 27.

ALMEIDA ME, STEURER FJ, KORU O, HERWALDT BL, PIENIAZEK NJ, DA SILVA AJ. Identification of Leishmania spp. by molecular amplification and DNA sequencing

analysis of a fragment of rRNA internal transcribed spacer 2. Journal of clinical microbiology. 2011;49(9):3143-9.

ALMEIDA, O. L. S., & SANTOS, J. B. (2011). Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. Anais brasileiros de dermatologia, 86, 497-506.

ALVAR,J, CAÑAVATE C, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years Clin Microbiol Rev., 10 (1997), pp. 298-319.

ARAUJO, M. D. (2021). LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS NA CIDADE DE MANHUAÇU. Repositório de Trabalhos de Conclusão de Curso.

ARONSON, N. E., & JOYA, C. A. (2019). Cutaneous leishmaniasis: updates in diagnosis and management. Infectious Disease Clinics, 33(1), 101-117.

ASSIMINA, Z., CHARILAOS, K. and FOTOULA, B., 2008. Leishmaniasis: an overlooked public health concern. Health Science Journal, vol. 2, no. 4, pp. 196-205.

AUWERA G.V., DUJARDIN J.C. Especies typing in dermal leishmaniasis Clin. Microbiol. Rev., 28 (2) (2015), pp. 265-294.

BEZERRA, J. A. B., OLIVEIRA, I. V. P. D. M., YAMAKAWA, A. C., NILSSON, M. G., TOMAZ, K. L. R., OLIVEIRA, K. D. S. D., ... & ANTUNES, J. M. A. D. P. (2019). Serological and molecular investigation of Leishmania spp. infection in cats from an area endemic for canine and human leishmaniasis in Northeast Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, 28, 790-796.

BANETH, G., KOUTINAS, A. F., SOLANO-GALLEGO, L., BOURDEAU, P., & FERRER, L. (2008). Canine leishmaniosis–new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. Trends in parasitology, 24(7), 324-330.

BORGES KT, NOGUEIRA LSC, SAMPAIO JHD, TAUIL PL, SAMPAIO RNR. Clinical, epidemiological and therapeuthic study of 402 patients with american cutaneous leishmaniasis attended at University Hospital of Brasilia, DF, Brazil. An Bras Dermatol. 2005;80(3):249-54.

CALDART ET, FREIRE RL, FERREIRA FP, RUFFOLO BB, MAREZE M, NAVARRO IT (2017) Leishmania in synanthropic rodents (Rattus rattus): new evidence for the urbanization of Leishmania. Braz J Vet Parasitol 26:17–27.

CAMARGO, L. M. A., & BARCINSKI, M. A. (2003). Leishmanioses, feridas bravas e kalazar. Ciência e Cultura, 55(1), 34-37.

CAMPBELL-LENDRUM D, DUJARDIN JP, MARTINEZ E, FELICIANGELI MD, PEREZ JE, DE SILANS LNM, DESJEUX P (2001) Domestic and peridomestic transmission of American cutaneous leishmaniasis: changing epidemiological patterns present new control opportunities. Mem Inst Oswaldo Cruz 96:159–162.

CARNEIRO, M. B., LOPES, M. E., HOHMAN, L. S., ROMANO, A., DAVID, B. A., KRATOFIL, R., ... & PETERS, N. C. (2020). Th1-Th2 cross-regulation controls early Leishmania infection in the skin by modulating the size of the permissive monocytic host cell reservoir. Cell host & microbe, 27(5), 752-768.

CARVALHO EM, BARRAL A, COSTA JM, BITTENCOURT A, MARSDEN P. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. Acta Trop. 1994;56(4):315-25.

CARVALHO, S. G., SIQUEIRA, L. A., ZANINI, M. S., DOS SANTOS MATOS, A. P., QUARESMA, C. H., DA SILVA, L. M., ... & VILLANOVA, J. C. O. (2018). Physicochemical and in vitro biological evaluations of furazolidone-based β-cyclodextrin complexes in Leishmania amazonensis. Research in veterinary science, 119, 143-153.

CHAGAS E, CUNHA AM, FERREIRA LC, DEANE L, DEANE G, GUIMARÃES FN, PAUMGARTTEN MJ, SÁ B (1938) Leishmaniose visceral americana: relatório dos trabalhos realizados pela Comissão Encarregada do Estudo da Leishmaniose Visceral Americana em 1937. Mem Inst Oswaldo Cruz 33:89–229.

CHAVES LF, COHEN JM, PASCUAL M, WILSON ML. Social exclusion modifies climate and deforestation impacts on a vector-borne disease. PLoS Negl Trop Dis 2008; 2:e176.

COSTA-VAL, A. P. D., COURA, F. M., BARBIERI, J. D. M., DINIZ, L., SAMPAIO, A., REIS, J. K. P. D., ... & GONTIJO, C. M. F. (2020). Serological study of feline leishmaniasis and molecular detection of Leishmania infantum and Leishmania braziliensis in cats (Felis catus). Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, 29.

CUPOLILLO E, BRAHIM LR, TOALDO CB, OLIVEIRA-NETO MP, BRITO MEF, FALQUETO A, et al. Polimorfismo genético e epidemiologia molecular de Leishmania (Viannia) braziliensis de diferentes hospedeiros e áreas geográficas no Brasil. J Clin Microbiol 2003;41:3126-3132.

DANTAS ML, OLIVEIRA JM, CARVALHO L, PASSOS ST, QUEIROZ A, GUIMARaes LH, et al. Comparative analysis of the tissue inflammatory response in human cutaneous and disseminated leishmaniasis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109(2):202-9.

DORTA ML, OLIVEIRA MA, FLEURI AK, DUARTE FB, PINTO SA, PEREIRA LI, et al. Improvements in obtaining New World Leishmania sp from mucosal lesions: notes on isolating and stocking parasites. Exp Parasitol. 2012;132(2):300-3.

ESPIR T.T, GUERREIRO T.S, NAIFF M.F, FIGUEIRA L.P., SOARES F.V., SILVA S.S., FRANCO A.M.R. Evaluation of different diagnostic methods of American cutaneous leishmaniasis in the Brazilian Amazon Exp. Parasitol., 167 (2016), pp. 1-6.

FILHO, D. V., JORGE, F. A., LONARDONI, M. V. C., TEODORO, U., & SILVEIRA, T. G. V. (2008). American cutaneous leishmaniasis in horses from endemic areas in the north-central mesoregion of Paraná state, Brazil. Zoonoses and public health, 55(3), 149-155.

FREITAS SERPA, H. D., DONATO, C. D., MORENO, M. R. P., FERREIRA, R. P., & DA SILVA, J. S. (2019). Fatores Ambientais E Comportamentais Do Homem Relacionados À

Incidência De Casos De Leishmaniose Tegumentar Americana. Anais do Seminário Científico do UNIFACIG, (5).

FUTEMMA, C. (2006). Uso e acesso aos recursos florestais: Os caboclos do baixo amazonas e seus atributos sócio-culturais. Sociedades caboclas amazônicas: Modernidade e invisibilidade, 237-260.

GITARI J.W., NZOU S.M., et al. Leishmaniasis recidivans by Leishmania tropica in Central Rift Valley Region in Kenya Int J Infect Dis., 74 (2018), pp. 109-116.

GOMES CM, PAULA NA, MORAIS OO, SOARES KA, ROSELINO AM, SAMPAIO RN. Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. An Bras Dermatol. 2014;89(5):701-9.

GOMES CM, PAULA NA, MORAIS OO, SOARES KA, ROSELINO AM, SAMPAIO RN. Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. An Bras Dermatol. 2014;89(5):701-9.

GONZÁLEZ U, PINART M, RENGIFO-PARDO M, MACAYA A, ALVAR J, TWEED J. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. The Cochrane Collaboration; 2009.

GOTO H, LINDOSO J.A.L. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Expert Rev Anti Infect Ther 2010: 8: 419– 433.

GROVE, D. (2014) Tapeworms, Lice, and Prions: A Compendium of Unpleasant Infections. Oxford, Londres, Inglaterra.

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

HANDLER M.Z, PATEL P.A, KAPILA R, AL-QUBATI Y. SCHWARTZ R.A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives J Am Acad Dermatol., 73 (2015), pp. 897-908.

GUIMARÃES LH, QUEIROZ A, SILVA JA, SILVA SC, MAGALHÃES V, LAGO EL, ET AL. Atypical manifestations of cutaneous leishmaniasis in a region endemic for Leishmania braziliensis: clinical, immunological and parasitological aspects. PLoS neglected tropical diseases. 2016;10(12):e0005100.

https://mapbiomas.org/. ACESSO IN:20 de junho de 2023.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Brasileiro de 2022. Rio de Janeiro: IBGE, 2023.

JUNIOR, D. G. J. (2016). A Leishmaniose Tegumentar Americana e a construção do conhecimento científico entre a América do Sul e a Europa. Anais do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 15(1), 105-112.

KOBETS, T.; GREKOV, I.; LIPOLDOVA, M. Leishmaniose: prevenção, detecção do parasita e tratamento. Química medicinal atual , v. 19, n. 10, pág. 1443-1474, 2012.

LAINSON R, SHAW J. Evolution, classification and geographical distribution. In: Peters W, Killick-Kendrick R, editors. The Leishmaniasis in Biology and Medicine, Biology and Epidemiology. London: Academic Press; 1987. p. 1-120.

LESSA M, LESSA H, CASTRO T, OLIVEIRA A, SCHERIFER A, MACHADO PRL, et al. Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. 2007.

LINDENBERG, Adolpho. L'ulcère de Bauru ou le bouton d'Orient au Brésil. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, França, v. 2, n. 5, p. 252-254, 1909a.

LUCCIOLA GV, PASSOS VDA, PATRUS A. Mudança no padrão epidemiológico da leishmaniose tegumentar americana. An Bras Dermatol. 1996;71:99-105.

LUPI O, BELO J, CUNHA PR. Rotinas de diagnóstico e tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Rotinas de diagnóstico e tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia 2010.

LUSTOSA, F. D., MINUZZO, E. A., NUNES, A. S., SÁ, C. L., FILHO, H. F., 2022. Perfil clínico-epidemiológico da leishmaniose tegumentar em Redenção, Pará. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, vol. 26, pp.123.

JUNIOR, D. G. J. (2016). A Leishmaniose Tegumentar Americana e a construção do conhecimento científico entre a América do Sul e a Europa. Anais do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 15(1), 105-112.

MAIA, C., SEBLOVA, V., SADLOVA, J., VOTYPKA, J., & VOLF, P. (2011). Experimental transmission of Leishmania infantum by two major vectors: a comparison between a viscerotropic and a dermotropic strain. PLoS neglected tropical diseases, 5(6), e1181.

MANS, D. R. A. et al. Monitoring the response of patients with cutaneous leishmaniasis to treatment with pentamidine isethionate by quantitative real-time PCR, and identification of Leishmania parasites not responding to therapy. Clinical and experimental dermatology, v. 41, n. 6, p. 610-615, 2016.

MARSDEN PD, LLANOS-CUENTAS EA, LAGO EL, CUBA CC, BARRETO AC, COSTA JM, et al. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia-Brazil. An area of Leishmania braziliensis braziliensis transmission. III-Mucosal disease presentation and initial evolution. Rev Soc Bras Med Trop. 1984;17(4):179-86.

MATOS, R. Reestruturação sócio-espacial e desenvolvimento regional do Vale do Jequitinhonha. Universidade Federal de Minas Gerais/Instituto de Geociências/Departamento de Geografia. Belo Horizonte, Projeto Finep 2504 – Programa Pólo Jequitinhonha, v.1, 1999.

McGwire, BS, Satoskar, AR (2014). Leishmaniose: Tratamento e Síndromes Clínicas. QJM 107 (1), 7–14.

MEIRELES CB, MAIA LC, SOARES GC, TEODORO IPP, GADELHA MDSV, DA SILVA CGL, et al. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. Acta Tropica. 2017;172:240-54.

MELO, H. A., ROSSONI, D. F., & TEODORO, U. (2017). Spatial distribution of cutaneous leishmaniasis in the state of Paraná, Brazil. PLoS One, 12(9).

MENEZES, JA, FERREIRA, EDC, ANDRADE-FILHO, JD, SOUSA, AMD, MORAIS, MHG, ROCHA, AMS, & MARGONARI, C. (2015). Uma abordagem integrada usando análise espacial para estudar os fatores de risco para leishmaniose em área de transmissão recente. BioMed research internacional , 2015.

MICHALSKY, É. M., GUEDES, K. D. S., LARA E SILVA, F. D. O., FRANÇA-SILVA, J. C., DIAS, C. L. F., BARATA, R. A., & DIAS, E. S. (2011). Infecção natural de Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis (Diptera: Psychodidae) por Leishmania infantum chagasi em flebotomíneos capturados no município de Janaúba, Estado de Minas Gerais, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 44, 58-62.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana atualizada. Editora MS; 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/ Secretaria de vigilância em saúde. Leishmaniose Tegumentar. Boletim Epidemiológico Doenças Tropicais Negligenciadas Número especial Mar 2021.

MOMENI B, et al. Reevaluating leishmanin skin test as a marker for immunity against cutaneous leishmaniasis. International journal of dermatology, v. 52, n. 7, p. 827-830, 2013.

MOREIRA OC, YADON ZE, CUPOLILLO E. The applicability of real-time PCR in the diagnostic of cutaneous leishmaniasis and parasite quantification for clinical management: current status and perspectives. Acta tropica. 2018;184:29-37.

MOTA LAA, MIRANDA RR. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na Leishmaniose. Arq Int Otorrinolaryngol. 2011;15(3):376-81.

MUSHTAQ S, DOGRA D, DOGRA N: Clinical Response with intralesional Amphotericin B in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis: a preliminary report. Dermatol Ther. 2016;29(6):398–405

NADERER, T., VINCE, J. E., & MCCONVILLE, M. J. (2004). Surface determinants of Leishmania parasites and their role in infectivity in the mammalian host. Current molecular medicine, 4(6), 649-665.

NASCIMENTO B.W.L.; SARAIVA L.; NETO R.G.T.; MEIRA P.; SANGUINETTE C.D.; TONELLI G.B.; BOTELHO H.A.; BELO V.S.; DA SILVA E.S.; GONTIJO C.M.F.; ANDRADE J.D. Study of sand flies (Diptera: Psychodidade) in visceral and cutaneous leishmaniasis areas in central western of Minas Gerais state - Brazil. Acta Tropica, v.125, p.262-268, 2013.

NEGRÃO, G. N., & FERREIRA, M. E. M. C. (2014). Considerações sobre a leishmaniose tegumentar americana e sua expansão no território brasileiro. Rev Percurso, 6(1), 147-68.

NEVES, R. Distribuição espacial e aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Caratinga, Minas Gerais, 2007 – 2021. Belo Horizonte: sn, 2023. 167 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde. Área de Concentração: Doenças infecto-parasitárias e crônicas não transmissíveis.)-Fundação Oswaldo Cruz. Instituto René Rachou. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

OLIART-GUZMÁN, H., MARTINS, A. C., MANTOVANI, S. A. S., BRAÑA, A. M., DELFINO, B. M., PEREIRA, T. M., & DA SILVA-NUNES, M. (2013). Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana na fronteira amazônica: estudo retrospectivo em Assis Brasil, Acre. Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology, 42(2).

OLIVEIRA MRFD, MACÊDO VDO, CARVALHO EMD, BARRAL A, MAROTTI JG, BITTENCOURT A, et al. Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7 a 17 anos de seguimento) causada por Leishmania (Viannia) braziliensis em Três Braços, Bahia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1995;28(4):325-32.

ORABI, M.A.A.; LAHIQ, A.A.; AWADH, A.A.A.; ALSHAHRANI, M.M.; ABDEL-WAHAB, B.A.; ABDEL-SATTAR, E.-S. Alternative Non-Drug Treatment Options of the Most Neglected Parasitic Disease Cutaneous Leishmaniasis: A Narrative Review. Trop. Med. Infect. Dis. 2023, 8, 275

PAES, M. G., BARROS, M. L. B., & TOLEDO, L. M. D. (2008). Considerações sobre a produção da Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado do Amazonas. In Espaço e Doença: um olhar sobre o Amazonas (pp. II-3).

PAHO. Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas, dezembro 2021: Pan American Health Organization 2021

PELISSARI, D. M., CECHINEL, M. P., SOUSA-GOMES, M. L. D., & LIMA JÚNIOR, F. E. F. D. (2011). Tratamento da leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar americana no Brasil. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 20(1), 107-110.

PENNISI, M. G., & PERSICHETTI, M. F. (2018). Feline leishmaniosis: is the cat a small dog?. Veterinary Parasitology, 251, 131-137.

RABELLO E. Contribuições ao estudo da leishmaniose tegu mentar no Brasil. I. Histórico e sinonímia. Annaes Brasileiros de Dermatologia e Syphilographia. 1925;1(1):3-31

RANGEL, EF E R. LAINSON. 2009 . Vetores comprovados e putativos da leishmaniose tegumentar americana no Brasil: aspectos de sua biologia e competência vetorial. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 104: 937 – 954.

REBÊLO J. M. M.. Flebótomos vetores das leishmanioses (Manual para técnicos e profissionais de Saúde) São Luis: Universidade Federal do Maranhão/Ministério da Saúde; 1999.

REBÊLO, J. M. M., LEONARDO, F. S., COSTA, J. M. L., PEREIRA, Y. N. O., & SILVA, F. S. (1999). Flebotomíneos (Diptera, Psychodidae) de área endêmica de leishmaniose na região dos cerrados, Estado do Maranhão, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, 15, 623-630.

REITHINGER R., J.C. DUJARDIN, H. LOUZIR, C. PIRMEZ, B. ALEXANDER, S. Brooker Cutaneous leishmaniasis Lancet Infect Dis., 7 (2007), pp. 581-596.

ROCHA TJ, BARBOSA AC, SANTANA EP, CALHEIROS CM. Aspectos epidemiológicos dos casos humanos confirmados de leishmaniose tegumentar americana no Estado de Alagoas, Brasil. Rev. Pan-Amazônica Saúde. 2015 Dec;6(4):49-54.

RODRÍGUEZ EM, DÍAZ F, PÉREZ MV. Spatio-temporal clustering of American cutaneous leishmaniasis in a rural municipality of Venezuela. Epidemics 2013; 5:11-9.

ROSA MEA, MACHADO PRL. Disseminated Leishmaniasis: Clinical, immunological, and therapeutic aspects. Drug Development Research. 2011;72(6):437-41.

SILVEIRA FT. What makes mucosal and anergic diffuse cutaneous leishmaniases so clinically and immunopathogically different? A review in Brazil. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2019;113(9):505-16.

SALOTRA P., SREENIVAS G., BEENA K.R., MUKHERJEE A., RAMESH V. Parasite detection in patients with post kala-azar dermal leishmaniasis in India: A comparison between molecular and immunological methods J Clin Pathol., 56 (2003), pp. 840-843.

SCORZA B.M, CARVALHO E.M, WILSON M.E. Cutaneous manifestations of human and murine leishmaniasis Int. J. Mol. Sci., 18 (6) (2017), p. 1296 n.

SCORZA, B. M., CARVALHO, E. M., & WILSON, M. E. (2017). Cutaneous manifestations of human and murine leishmaniasis. International journal of molecular sciences, 18(6), 1296.

SHAW J, PRATLONG F, FLOETER-WINTER L, ISHIKAWA E, EL BAIDOURI F, RAVEL C, et al. Characterization of Leishmania (Leishmania) waltoni n.sp. (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), the Parasite Responsible for Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in the Dominican Republic. Am J Trop Med Hyg. 2015;93(3):552-8.

SHIO, M. T., HASSANI, K., ISNARD, A., RALPH, B., CONTRERAS, I., GOMEZ, M. A., & OLIVIER, M. (2012). Host cell sig

SINGH S, SHARMA U, MISHRA J. 2011. Post-kala-azar dermal leishmaniasis: recent developments. Int J Dermatol 50:1099–1108

STARK D., PETT S., MARRIOTT D., HARKNESS J. Post-kala-azar dermal leishmaniasis due to Leishmania infantum in a human immunodeficiency virus type 1-infected patient J Clin Microbiol., 44 (2006), pp. 1178-1180.

SZARGIKI R, CASTRO EAD, LUZ E, KOWALTHUK W, MACHADO ÂM, THOMAZ-SOCCOL V. Comparison of serological and parasitological methods for cutaneous

leishmaniasis diagnosis in the state of Paraná, Brazil. Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2009;13(1):47-52.

THAKUR, C. P. (2000). Socio-economics of visceral leishmaniasis in Bihar (India). Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 94(2), 156-157.

VALE, E. C., & FURTADO, T. (2005). Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia. Anais Brasileiros De Dermatologia, 80(4), 421–428.

VAN DER AUWERA G, DUJARDIN JC. Species typing in dermal leishmaniasis. Clin Microbiol Rev. 2015 Apr;28(2):265-94.

VAN GRIENSVEN, J., & DIRO, E. (2019). Visceral leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. Infectious Disease Clinics, 33(1), 79-99.

WHO. World Health Organization, Leishmaniasis. 2021. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1

YONEYAMA KA, DE PEDER LD, LONARDONI MV, SILVEIRA TG. Diagnosis of American cutaneous leishmaniasis by enzyme immunoassay in patients from Northern Parana State, Brazil. The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases. 2007;11(3):360-4.

YOUNG, D.G. & J.R. ARIAS. 1991. Phlebotomine sandflies in the Americas. Pan American Health Organization, Washington, 26p.

ZIJLSTRA E.E. Biomarkers in post-kala-azar dermal leishmaniasis Front Cell Infect Microbiol., 9 (2019), p. 228.