

Análise retrospectiva da prevalência de leishmaniose na região Transamazônica no período de 2009 a 2019.

Alexandre Apolo Silva Coelho¹, Andrey Caique Jorge da Silva¹, Evellyn Vitória Sousa de Loureiro¹, Ana Beatriz Costa da Silva¹, Helton Correa Alves¹, Dalberto Lucianelli Junior¹, Antônio Vivaldo Pantoja¹, Ozélia Sousa Santos¹, Renan Rocha Granato¹, Ademir Ferreira da Silva Júnior¹, Roberto Manoel do Nascimento², Ronaldo Zucatelli Mendonça², Durvanei Augusto Maria², Sergio Mestieri Chammas², Rogério Valois Laurentino^{1*}, Fernanda Nogueira Valentin Lucianelli^{1*}.

1 - Universidade Federal do Pará. Campus Universitário de Altamira. Faculdade de Medicina, Brasil

2 - Instituto Butantan, Laboratório de Parasitologia e Laboratório de Biologia Molecular, São Paulo, Brasil

* E-mail dos autores correspondentes: fer_valentin@yahoo.com.br, rogvalois@hotmail.com

Ambos os autores correspondentes são responsáveis pelo manuscrito.

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Além disso, está entre as seis doenças tropicais mais importantes, afetando cerca de 2 milhões de pessoas a cada ano. Nos últimos quinze anos, tem sido relatado um aumento dos casos de LTA em vários estados da Amazônia. O presente trabalho teve como objetivo determinar a incidência e prevalência de LTA na região da Transamazônica entre 2009 e 2019, investigar a associação entre a presença de lesão cutânea e a coinfeção com HIV. Além disso, buscou-se analisar a concordância entre o exame parasitológico e histopatológico, bem como investigar a associação entre o uso de outras drogas e o número de óbitos e os casos de recidiva. Tratou-se de um estudo transversal que utilizou os registros contidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), obtendo-se um total de 6183 pacientes referentes a 9 municípios da região: Altamira, Anapu, Brasil Novo, Medicilândia, Pacajá, Porto de Moz, Senador José Porfírio, Uruará e Vitória do Xingu. Observou-se como resultado a prevalência de 6183 pacientes e a incidência de 5795 novos casos de LTA no período estudado. Em relação aos casos de recidivas, o total foi de 351 casos. Dos 1146 indivíduos pesquisados quanto à coinfeção com o HIV, 16 apresentaram a coinfeção, desses, 15 desenvolveram lesão cutânea e 1 não desenvolveu. Em 4649 casos, a opção "ignorado" foi marcada nesse campo da ficha. Quanto à lesão cutânea, 5690 dos novos pacientes apresentaram e 105 não apresentaram. Ao analisar a concordância entre os testes parasitológico e histopatológico, apenas 122 tiveram a sua realização concomitantemente. A positividade entre os dois exames estava presente em 92 casos.

Identificou-se que a relação entre a recidiva da doença com os medicamentos utilizados até o momento não possui relevância. Os municípios que apresentaram a maior relação foram Anapu e Medicilândia. O primeiro município, totalizou 648 indivíduos, desses, 110 contabilizam a relação droga/recidiva e 6 a relação outras drogas/recidiva. O segundo, registrou 1411 casos, na relação droga/recidiva teve 90 casos e 51 na relação outras drogas/recidiva. Evidenciou-se, portanto, que a LTA é endêmica na região Transamazônica, configurando-se como um grande problema de saúde pública. Dessa forma, ações preventivas precisam ser feitas para diminuir o número de infectados, como adoção de medidas de proteção individual, manejo ambiental e atividades de educação em saúde. Por fim, a principal contribuição deste trabalho foi identificar as deficiências na assistência ao paciente com leishmaniose na região da Transamazônica e possibilitar o diagnóstico preciso, assim como instituir o tratamento célere e correto.

DESCRITORES

Saúde Pública, Leishmaniose Cutânea, Prevalência, Região da Transamazônica.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose tegumentar (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. No Brasil, em especial na Amazônia, sete espécies são agentes etiológicos de diferentes formas clínicas: subgênero *Viannia* (V) e *Leishmania* (L): *Leishmania* (V) *braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi* e *L. (V.) lindenbergi* representativa do complexo *L. (V.) braziliensis*; e *L. (L.) amazonensis* do complexo *L. mexicana* (Lainson, 2010). Na Amazônia, os principais vetores são insetos denominados flebotomíneos, pertencentes ao gênero *Lutzomia*, conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros (Aguiar e Medeiros, 2003; de Oliveira Guerra et al., 2006).

A Leishmaniose está entre as seis doenças tropicais mais importantes, afetando cerca de 2 milhões de pessoas a cada ano (Brasil, 2007). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), considerando os casos de leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose cutânea, a distribuição da infecção ocorre em cerca de 102 países em todo o mundo (Who, 2016). No Brasil, a doença representa um grave problema de saúde pública, por sua alta incidência e capacidade de assumir formas graves e letais (Brasil, 2007).

Nos últimos quinze anos, um aumento dos casos de LTA tem sido relatado em vários estados da Amazônia (Brasil, 2007). No estado do Pará, a doença vem se espalhando em várias regiões. Em Belém, esse fato foi destacado quando um surto do LTA causado pelo parasita *Leishmania (Viannia) lindenbergi* ocorreu em um pequeno fragmento florestal cercado por uma área urbana (Silveira et al., 2002).

O aumento do número de casos é consequência da contínua invasão do homem no meio silvestre, o que interfere no ciclo de transmissão entre os hospedeiros de animais selvagens de

Leishmania e seus vetores. Esse perfil epidemiológico se relaciona com atividades como desmatamento, treinamentos militares, ecoturismo, construção de estradas e represas hidrelétricas (Lainson, 1988; Brasil, 2007). Em relação a construção de Usinas Hidrelétricas (UHE) são necessárias construções de grandes reservatórios e, conseqüentemente, desmatamentos e inundação de grandes áreas, exigindo a realocação de grandes contingentes de pessoas e animais silvestres (Ferrete et al., 2004).

Os achados de diferentes perfis epidemiológicos de leishmaniose, juntamente com registros de surtos tanto na natureza, quanto em ambientes peri-urbanos (Who, 2015; 2016), reforçam a hipótese da possível adaptação de vetores a ambientes em mudança e também a incorporação de animais domésticos como reservatórios (Teles et al., 2013; Araujo-Pereira et al., 2014).

As manifestações clínicas da LTA são caracterizadas por comprometimento cutâneo e/ou da mucosa. Nos pacientes com coinfeção *Leishmania*-HIV, o espectro é variado, as lesões cutâneas variam de pápulas a úlceras, podendo haver lesões únicas ou múltiplas, sendo que as mais comuns são úlceras. No entanto, lesões atípicas caracterizadas por máculas ou pápulas disseminadas podem ser encontradas. Em pacientes coinfectados com imunossupressão severa, as lesões podem ser encontradas não só em áreas expostas, mas também em outras áreas não expostas, tal como a região genital. (Brasil, 2015).

No que se refere ao diagnóstico, não há um exame padrão-ouro para identificar LTA. No entanto, a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) indica como exame de primeira escolha o exame parasitológico direto, por ser rápido e de fácil realização (Brasil, 2017). Os testes devem ser escolhidos em função do tempo e da evolução da doença, nível de complexidade do teste e viabilidade de aplicação (Gomes et al., 2014). Entre as opções para o diagnóstico, têm-se: testes sorológicos, examinação direta e histopatológica, imunofluorescência, cultura e reações em cadeia de polimerase (PCR) (Assis et al., 2015).

Quanto ao tratamento, sabe-se que os medicamentos disponíveis no mercado para tratar Leishmaniose tegumentar são bastantes reduzidos. A OMS recomenda os Antimoniais pentavalentes como terapia. No entanto, essa droga já não é tão eficaz por causa da resistência desenvolvida pelo parasita ao longo dos anos. Além de apresentarem diversos efeitos colaterais, como fraqueza, cefaléia, tontura, insônia, cardiotoxicidade, choque pirogênico, hepatite e insuficiência renal aguda (Gasser et al, 1994). Na falha do tratamento existe outras drogas de segunda linha que são utilizadas no tratamento, como Anfotericina B ou Pentamidina (Brasil, 2017).

Diante do exposto, os objetivos da pesquisa foram determinar a incidência e prevalência de leishmaniose tegumentar na região da Transamazônica entre 2009 e 2019, investigar a associação entre a presença de lesão cutânea e a coinfeção com HIV. Além disso, buscou-se analisar a concordância entre o exame parasitológico e histopatológico, bem como investigar a associação entre o uso de outras drogas e o número de óbitos e os casos de recidiva.

MÉTODO

Tratou-se de um estudo transversal que utilizou os registros contidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período de 2009 a 2019. Os dados coletados foram de 9 municípios: Altamira, Anapu, Brasil Novo, Medicilândia, Pacajá, Porto de Moz, Senador José Porfírio, Uruará e Vitória do Xingu.

As informações foram obtidas mediante formulário analítico contendo ano, data de notificação, município de notificação, tipo de entrada (casos de recidiva), presença de lesão cutânea, coinfeção por HIV, exame parasitológico direto e exame histopatológico, drogas utilizadas no tratamento, falha no tratamento e ocorrência de óbito.

Em seguida, os dados foram tabulados e analisados estatisticamente por meio do programa Biostat 5.0. Os resultados foram representados por gráficos e tabelas. As variáveis foram submetidas a análise descritiva e analítica. Os valores seguiram uma distribuição anormal utilizando testes não paramétricos. Diferenças significativas foram consideradas quando valor de p foi menor que 0,05.

Para associar as variáveis lesão cutânea e coinfeção com HIV foi realizado o teste de regressão logística. Para avaliar a associação positiva e negativa entre lesão cutânea e a coinfeção por HIV, utilizou-se o Teste G de associação.

Na análise da associação positiva e negativa entre os exames parasitológico e histopatológico em cada ano e para cada município, utilizaram-se os testes McNemar e Kappa. Para associação positiva e negativa entre falha do tratamento e óbito e entre falha do tratamento e recidivas em cada ano e para cada município foi utilizado Teste de Regressão Logística.

RESULTADOS

Sobre a prevalência entre os anos de 2009 a 2019, foram no total de 6183 (gráfico 1) casos de leishmaniose tegumentar. Os anos de maior prevalência foram em 2015 correspondendo a 819 casos (13,2%), seguido do ano de 2017 (745 - 12%) e 2012 (692 - 11,1%). Destacam-se os municípios com maior prevalência em Medicilândia (1523 - 24,6%), Uruará (1437 - 23,2%), Altamira (982 - 15,8%), Pacajá (624 - 10,3%) e Anapu (607 - 9,8%).

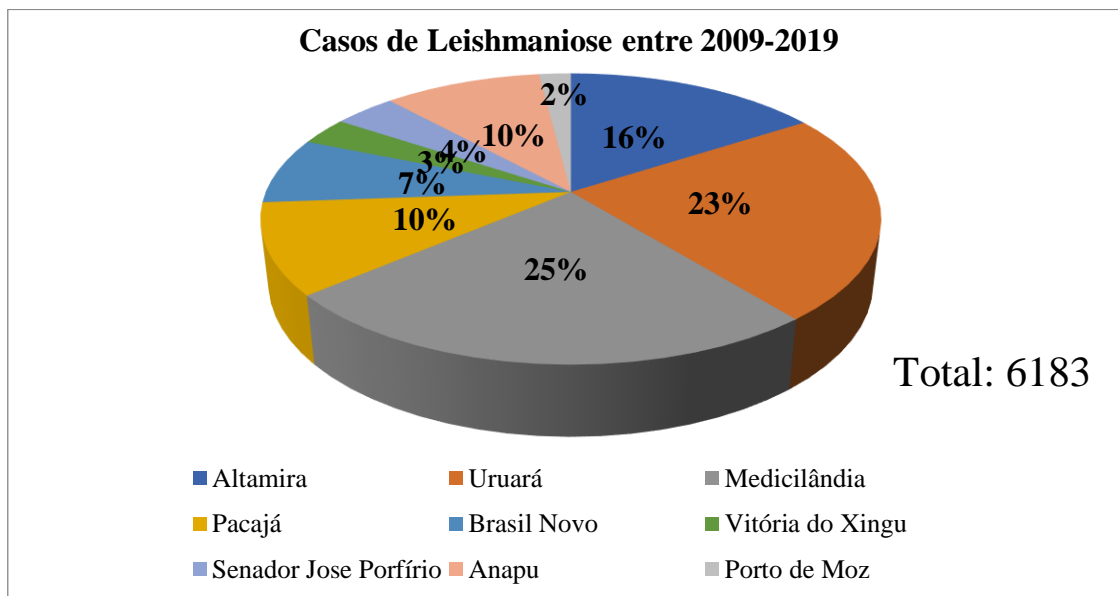


Gráfico 1 - Casos de Leishmaniose entre 2009-2019.

Ao analisar a incidência, constatou-se 5795 casos. Desses, a maioria ocorreu em 2015 (747 - 12,8%), 2017 (691 - 11,9%) e 2012 (678 - 11,6%). Desse total, 4320 casos se concentraram em apenas 4 municípios: Medicilândia (1420 - 32,8%), Uruará (1374 - 31,8%), Altamira (931 - 21,3%) e Pacajá (595 - 13,7%).

Em relação aos casos de recidivas, no mesmo período, teve um total de 351 casos, com 69 casos (19,6%) em 2015, seguido de 50 (14,2%) e 47 (13,3%) casos em 2017 e 2009 respectivamente. O município com maior caso de recidiva foi Medicilândia 102 casos (29%).

Dos 1146 indivíduos pesquisados quanto à coinfeção com o HIV (gráfico 2), 16 apresentaram a coinfeção, desses, 15 desenvolveram lesão cutânea e 1 não desenvolveu. Destes 15, 1 era do município de Altamira, 5 de Anapu, 4 de Medicilândia, 1 de Porto de Moz, 3 de Uruará e 1 de Vitória do Xingu. Em 4649 casos, a opção "ignorado" foi marcada nesse campo da ficha. Quanto à lesão cutânea, 5690 dos novos pacientes apresentaram e 105 não apresentaram.

Através de uma análise global sem considerar a divisão por municípios, observou-se que não houve correlação entre a co-infecção por HIV e presença de lesão cutânea, com $p=0,17$. Além disso, não houve associação positiva entre a presença de lesão cutânea e a coinfeção com HIV em pacientes com Leishmaniose cutânea na região Transamazônica ($p > 0,005$).

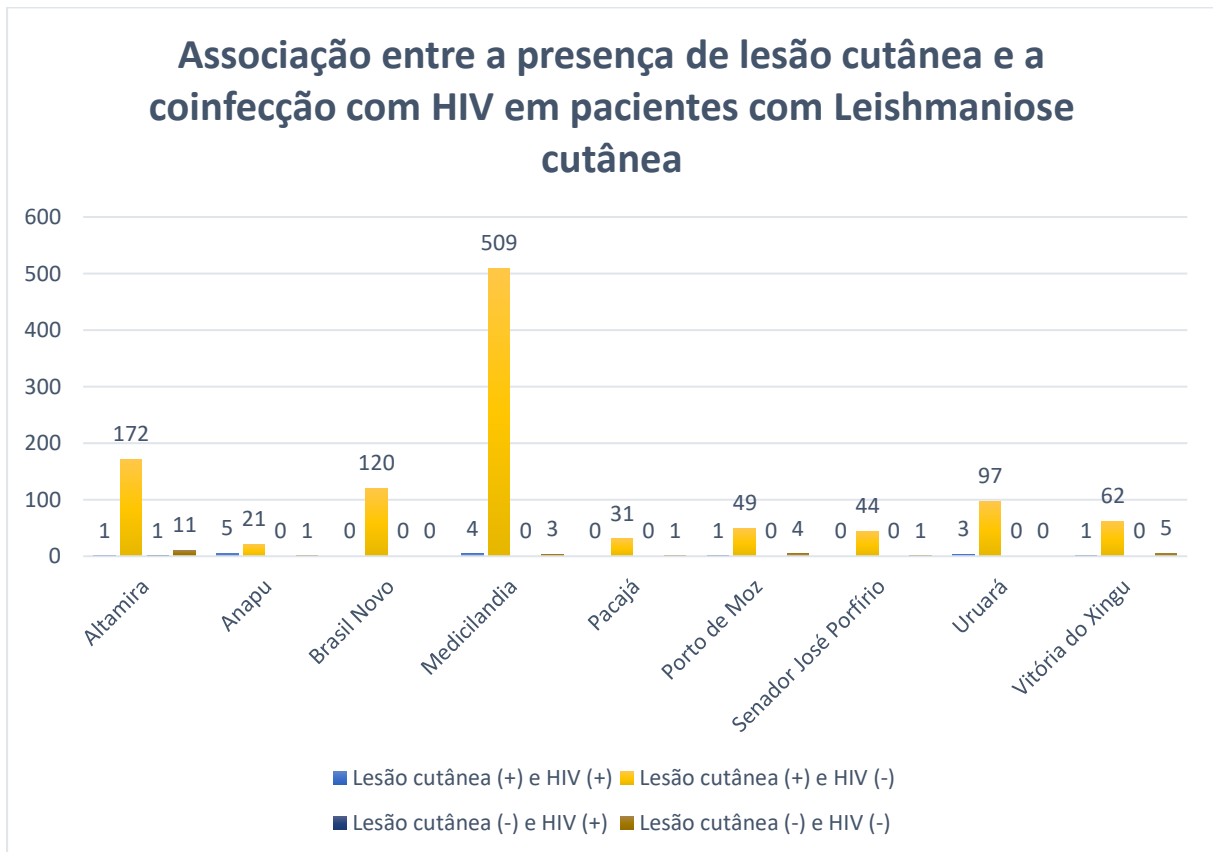


Gráfico 2 - Associação entre a presença de lesão cutânea e a coinfeção com HIV em pacientes com LT na Região Transamazônica.

Ao analisar a concordância entre os testes parasitológico e histopatológico dos 5795 pacientes (gráfico 3), apenas 122 tiveram a realização dos testes parasitológicos e histopatológicos concomitantemente. Não foi observada homogeneidade quando comparados os exames parasitológico e histopatológico ($p < 0,003$), a discordância foi reforçada com outro teste estatístico (Teste Kappa; $p < 0,015$) demonstrando que os exames são de fraca replicabilidade.

Associação entre os exames parasitológicos e histopatológicos na população da região Transamazônica (2009-2019)

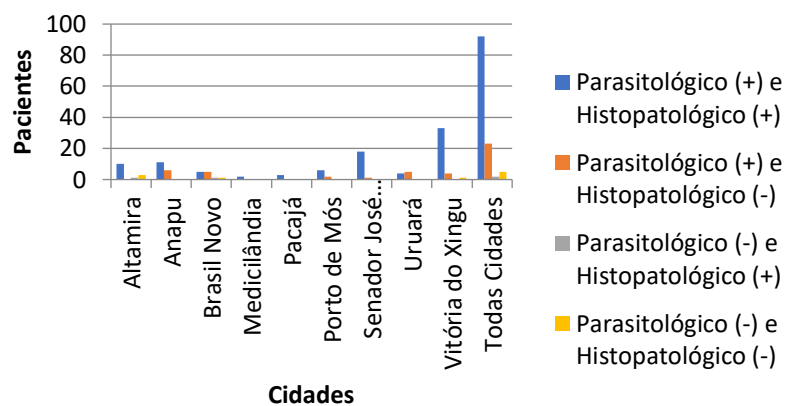


Gráfico 3 - Associação entre os exames parasitológicos e histopatológicos na população da região Transamazônica.

Não foi observada correlação significativa entre o tipo de tratamento utilizado (antimonial pentavalente e outras drogas) com a recidiva de leishmaniose ($p > 0,05$). Os municípios que apresentaram a maior relação foram Anapu e Medicilândia. O primeiro município, totalizou 648 indivíduos, desses, 110 contabilizam a relação droga/recidiva e 6 a relação outras drogas/recidiva. O segundo, registrou 1411 casos, na relação droga/recidiva teve 90 casos e 51 na relação outras drogas/recidiva. Porém não é um número significativo que possa com segurança afirmar que os casos de recidiva estão relacionados com as drogas usadas no tratamento.

Ao correlacionar o uso de outras drogas na falha do tratamento com o óbito, percebeu-se que não houve significância estatística entre esses parâmetros, com $p > 0,05$. O município com maior número de indivíduos com uso de outras drogas devido à falha no tratamento foi Medicilândia (136 casos), seguido de Anapu (68 casos) e de Senador José Porfírio (47 casos).

DISCUSSÃO

A construção de Usinas Hidrelétricas (UHE) acarreta desequilíbrios ambientais que podem ocasionar problemas de saúde nos humanos (Ferrete et al., 2004) e gerar impactos na saúde da população que residem nas cidades afetadas, visto que essas construções corroboram para o aumento de doenças endêmicas como malária, febre amarela, leishmaniose visceral americana e a leishmaniose tegumentar americana (Vilela et al., 2011). Esta pesquisa apontou que entre o

período de 2009 a 2019, o ano de 2015 apresentou a maior prevalência e incidência de leishmaniose tegumentar. Isto se dá, provavelmente, devido a construção da UHE Belo monte - maior usina hidrelétrica genuinamente brasileira. Esta começou a ser construída em 2011, no ano de 2015 a usina estava em etapa de finalização, dessa forma, o resultado encontrado sugere um impacto negativo do empreendimento, uma vez que as construções de grandes reservatórios e, conseqüentemente, desmatamentos e inundação de grandes áreas, gerou a realocação de grandes contingentes de pessoas e animais silvestres, condições favoráveis para o aumento desta doença. Sendo assim, é fundamental que medidas preventivas sejam tomadas nos municípios da Região Transamazônica.

Os resultados encontrados na presença de lesão cutânea e coinfeção com HIV em pacientes com leishmaniose tegumentar na região Transamazônica sugere a existência de subdiagnóstico ou subnotificação dessa coinfeção em nosso meio. O subdiagnóstico ocorre devido à falta de testagem para HIV nos pacientes com leishmaniose. Dos 5795 pacientes cadastrados na plataforma SINAN com LTA, apenas 1146 foram avaliados quanto ao HIV, totalizando pelo menos 80% que não tiveram avaliação nesse aspecto, podendo representar ou um viés de aferição ou a ausência da realização de testes. E a subnotificação ocorre pelo não preenchimento adequado da Ficha de Notificação pelos profissionais de saúde. É importante pontuar que tanto a Leishmaniose quanto a AIDS são doenças de notificação compulsória e devem ser notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Brasil, 2015). A literatura demonstra o número crescente da associação entre as enfermidades no Brasil e no mundo. O impacto epidemiológico da coinfeção é tão significativo que OMS cogita introduzir a Leishmaniose como doença indicadora de AIDS. Nesse contexto, a necessidade de realizar o diagnóstico coinfeção é imperativa, pois o diagnóstico da mesma modifica a abordagem terapêutica da leishmaniose, o monitoramento de efeitos adversos, a resposta terapêutica e a ocorrência de recidivas (Brasil, 2015). A falha da pesquisa do HIV nos pacientes com LTA, pode afetar o prognóstico destes, pois há evidências que apenas o tratamento com a Anfotericina B (tanto na preparação lipossomal quanto desoxicolato) é efetivo nos pacientes com a co-infecção do HIV com a LTA. O tratamento com o Glucantime®, que nos demais paciente costuma ser a primeira escolha, mostrou-se pouco eficaz nesses pacientes (Brasil, 2015; Brasil, 2017). Dessa forma, é imprescindível que a investigação do HIV seja sempre realizada. Portanto, soluções simples e possíveis para resolver os problemas de subdiagnóstico e subnotificação seriam oferecer o teste rápido para HIV para os indivíduos diagnosticados com Leishmaniose e preencher corretamente a Ficha de Notificação Compulsória elaborada pelo Ministério da Saúde.

Em relação à comparação do método parasitológico com o histopatológico, era esperado que houvesse uniformidade entre os exames e que todos apresentassem positividade, no entanto, apenas em 92 casos dos 122 pesquisados houve essa concordância. Nesse sentido, uma das possíveis explicações para a discordância entre os exames parasitológico e histopatológico são diferentes profissionais fazendo as leituras das lâminas em datas e em condições de preparo distintas (Brasil, 2017). Ao analisar as amostras que tiveram discordância entre o resultado, pode-se inferir que o exame parasitológico apresentou maior sensibilidade em comparação ao exame histopatológico. Assim, demonstrou-se que os profissionais estão mais capacitados na avaliação parasitológica. Isso se justifica no fato de o padrão histopatológico da LTA ser um granuloma, que pode confundir com outras patologias que apresentam padrão similar, como tuberculose, sarcoidose, granulomatose de Wegener e paracoccidiodomicose (Palmeiro et al,

2005). Dessa forma, o diagnóstico histopatológico correto da LTA ocorre apenas quando há a observação da forma amastigota da *Leishmania sp.*, o que nem sempre é possível. Esse provavelmente é o motivo da alta taxa de falsos-negativos nesse teste (Brasil, 2017). Dessa forma, é de suma importância que seja melhorado o padrão do diagnóstico da LTA na região da Transamazônica, capacitando mais os profissionais a fim de evitar erros de aferição. Esse erro pode levar a várias interpretações, as mais óbvias são a subnotificação dos casos de LTA e atraso no tratamento, o que pode ocasionar maior dano aos pacientes acometidos.

Em relação ao tratamento, o uso de outros medicamentos em substituição aos antimoniais pentavalentes para o tratamento da leishmaniose tegumentar, não são os responsáveis pelo reaparecimento da doença. De acordo com Oda et al. (2011), os resultados insatisfatórios no tratamento podem estar relacionados à resistência à droga ou uso inadequado das medicações. Conforme Costa (2014), as possíveis causas de recidiva são: persistência de anticorpos anti-Leishmania em indivíduos residentes em áreas endêmicas da LT, onde a exposição continuada causaria novos estímulos antigênicos; espécie de *Leishmania* envolvida; tratamento irregular com baixas doses; Imunidade do hospedeiro. De acordo com o Ministério da Saúde, a terapêutica de primeira escolha para o tratamento da LTA é o antimoniato de N-metilglucamina por 20 a 30 dias conforme a manifestação clínica. Nos casos de contraindicação ao uso de antimoniais, pode-se utilizar a anfotericina B desoxicolato (Brasil, 2017). No presente estudo constatou-se que não houve correlação positiva entre o uso de outras drogas (devido a falha do tratamento da leishmaniose tegumentar) e o aumento do número de óbitos.

CONCLUSÃO

A Leishmaniose Tegumentar é uma doença muito presente no Brasil, como se observou pelos resultados, é endêmica na região Transamazônica, verificando 6183 casos de leishmaniose tegumentar, registrados no período de 2009 a 2019 nesta região. Esse número indica que ações preventivas precisam ser feitas para diminuir o número de infectados, como adoção de medidas de proteção individual, manejo ambiental e atividades de educação em saúde. Demonstrou-se que não houve associação positiva entre lesão cutânea e a coinfeção com HIV. Apesar de não demonstrar positividade, todos os pacientes com Leishmaniose devem fazer os testes para HIV e os profissionais de saúde precisam registrar na ficha de notificação. Os exames para diagnosticar a Leishmaniose precisam ser mais específicos e sensíveis, principalmente em relação ao histopatológico, pois não houve homogeneidade nesse estudo quando foi comparado a qualidade dos testes histopatológicos e parasitológicos. Para o tratamento da leishmaniose o sistema único de saúde (SUS) oferece medicamentos específicos, sendo os antimoniais pentavalentes de primeira escolha. Já em relação ao uso desses medicamentos, o estudo demonstrou que não há relação com o uso de outras drogas e casos de recidiva e nem de óbitos. Por fim, a principal contribuição deste trabalho foi identificar as deficiências na assistência ao paciente com leishmaniose na região do Transamazônica e possibilitar o diagnóstico preciso, assim como instituir o tratamento célere e correto, pois, esta doença tem alta capacidade de produzir deformidades é uma das mais importantes doenças infecciosas configurando-se como um grande problema de saúde pública.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal do Pará campus de Altamira, à Faculdade de Medicina (FAMED) e ao Grupo de Estudo e Pesquisa em Saúde e Educação na Amazônia (GEPSEA) pela colaboração.

REFERÊNCIAS

- Aguiar, G. M. & Medeiros, W. M. **Distribuição e hábitos.** In **Flebotomíneos do Brasil** (F, R. E. & R, L., eds.), Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003; pp. 207-255.
- Assis, Tália Santana Machado de et al. **Study of implementation and direct cost estimates for diagnostic testes for human visceral leishmaniasis in an urban area in Brazil.** *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, RJ, out. 2015; v. 31, n. 1º, p. 2127 – 2136.
- Brasil, Ministério da Saúde. **Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-infecção Leishmania-HIV.** (Saúde, S. d. V. e. & Aids, P. N. d. D. e., eds.), Brasília; 2004, p. 72.
- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana.** Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2017.
- Brasil, Ministério da Saúde - **Manual de vigilância da leishmaniose Tegumentar Americana.** Brasília, 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília, 2010.
- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília, 2015.
- De Oliveira Guerra, J. A., Ribeiro, J. A. S., Barbosa, M. d. G. V. & Paes, M. G.. **Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na Comunidade São João, Manaus, Amazonas, Brasil** *Epidemiology of tegumentary leishmaniasis in São João, Manaus, Amazonas, Brazil.* *Cad. Saúde Pública*; 2006, 22, 2319-2327.
- Brasil, Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar.** 1ª edição. p. 41-54. Brasília - DF, 2017.
- Cerutti, Pedro Henrique, et al. **Métodos Diagnósticos da Leishmaniose Tegumentar Americana: uma revisão de literatura.** *Revista de Patologia do Tocantins*; 2017, vol. 4.
- Costa, Manuela Silva. **Aspectos clínico-imunológicos da leishmaniose recidiva cutis (lcr) causada por *leishmania viannia braziliensis*.** [Dissertação Mestrado] - Curso de Curso de Pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador – Bahia, 107 f., 2014.
- Ferrete, J.A., Lemos J.C., Lima, S.C. **Lagos artificiais e os fatores condicionantes e determinantes no processo saúde-doença.** *Caminhos Geogr*; 2004, v. 5 (13):187-200.

- Gomes, Ciro Martins et al. **Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis.** Anais Brasileiros de Dermatologia, [s.l.]; 2014, v. 89, n. 5, p.701-711.
- Lainson, R. **Ecological interactions in the transmission of the leishmaniasis.** Phil. Trans. R. Soc. Lond. B; 1988, 321, 389-404.
- Brasil, Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar** – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- Oda, J. M. M. *et al.* Ação do extrato de própolis na Leishmaniose Própolis extract action in Leishmaniasis. **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina; jun; 2011, v. 32, n. 1, p. 111-121.
- Palmeiro, M. et al. **Paracoccidioidomicose - Revisão de Literatura.** Scientia Medica, Porto Alegre: PUCRS; out/dez. 2005, v.15, n. 4. Silveira, F., Ishikawa, E., De Souza, A. & Lainson, R.. **An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by Leishmania (Viannia) lindenbergi n. sp.-A new leishmanial parasite of man in the Amazon region.** Parasite; 2002, v 9, 43-50.
- Teles, C. B. G., Freitas, R. A., Oliveira, A. F. J. d., Ogawa, G. M., Araújo, E. A. C. D., Medeiros, J. F., Pessoa, F. A. C. & Camargo, L. M. A. **Description of a new phlebotomine species (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae) and new records of sand flies from the State of Acre, northern Brazil.** Zootaxa; 2013, 3609, 85-90.
- Vilela, M.L, Azevedo, C.G., Carvalho, B.M., Rangel, E.F. **Phlebotomine fauna (Diptera: Psychodidae) and putative vectors of leishmaniasis in impacted area by hydrometric plant, state of Tocantins, Brazil.** PLoS One. 2011; 6 (12).
- WHO, W. H. O. (2015). **Health topics: Leishmaniasis.** <http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en/>.
- WHO, W. H. O. (2016). **Leishmaniasis in high-burden countries: an epidemiological update based on data reported in 2014.** pp. N 22, 2016, 2091, 2285-2296: <http://www.who.int/wer>.