



UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDONÓPOLIS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE

JACQUELINE MARIA DE SOUZA

**CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL DOS CASOS DE LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR NO ESTADO DE MATO GROSSO, BRASIL: ANÁLISE ESPAÇO-  
TEMPORAL E FATORES ASSOCIADOS**

Rondonópolis

2024

JACQUELINE MARIA DE SOUZA

**CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL DOS CASOS DE LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR NO ESTADO DE MATO GROSSO, BRASIL: ANÁLISE ESPAÇO-  
TEMPORAL E FATORES ASSOCIADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde da Universidade Federal de Rondonópolis como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde.

**Orientadora:** Dra. Ludiele Souza Castro.

**Coorientadora:** Dra. Amanda Gabriela de Carvalho

Rondonópolis

2024

### Dados Internacionais de Catalogação na Fonte

Ficha Catalográfica elaborada de forma automática com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.

D278c de Souza, Jaqueline Maria.  
CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL DOS CASOS DE LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR, NO ESTADO DE MATO GROSSO, BRASIL: [recurso  
eletrônico] : ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL E FATORES ASSOCIADOS /  
Jaqueline Maria de Souza. – Dados eletrônicos (1 arquivo : 55 f., il. color., pdf). –  
2024.

Orientador(a): Ludiele Souza Castro.

Coorientador(a): Amanda Gabriela de Carvalho.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Rondonópolis, Faculdade de  
Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde,  
Rondonópolis, 2024.

Inclui bibliografia.

1. Leishmaniose Tegumentar. 2. Diagnóstico laboratorial. 3. Espaço-temporal. I.  
Castro, Ludiele Souza, *orientador*. II. Carvalho, Amanda Gabriela de,  
*coorientador*. III. Título.



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDONÓPOLIS**  
**PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO: “CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL DOS CASOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NO ESTADO DE MATO GROSSO, BRASIL: ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL E FATORES ASSOCIADOS”.**

**AUTORA: MESTRANDA JACQUELINE MARIA DE SOUZA**

Dissertação defendida e aprovada em **02** de **OUTUBRO** de **2024**.

**COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

**1. Profa. Dra. Ludiele Souza Castro (Presidente Banca / Orientadora)**

INSTITUIÇÃO: Universidade Federal de Rondonópolis/PPGBioS

**2. Profa. Dra. Juliana Helena Chavez Pavoni (Membro Interno)**

INSTITUIÇÃO: Universidade Federal de Rondonópolis/PPGBioS

**3. Prof. Dr. João Victor Dias (Membro Externo)**

INSTITUIÇÃO: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM)

**RONDONÓPOLIS, 02/10/2024.**



Documento assinado eletronicamente por **Ludiele Souza Castro, Técnico Administrativo em Educação - UFR**, em 07/10/2024, às 10:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Helena Chavez Pavoni, Docente - UFR**, em 07/10/2024, às 11:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **João Victor Dias, Usuário Externo**, em 07/10/2024, às 12:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufr.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufr.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0397851** e o código CRC **9D89D72B**.

---

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores Dra. Ludiele Souza Castro, Dra. Amanda Gabriela Carvalho e Dr. João Gabriel Guimarães Luz pela orientação, instrução, conhecimento proporcionado, tempo e paciência.

Ao João Eduardo Cabral Figueiredo por toda disposição, ajuda e contribuição.

A Dra. Juliana Helena Chaves Pavoni e o Dr. João Victor Dias que aceitaram o convite para participar da defesa e suas contribuições para enriquecimento deste trabalho.

Ao programa de mestrado PPGBIOS e a UFR pela oportunidade de cursar mestrado.

A minha família, por estarem sempre comigo, apoiando e contribuindo para o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos colegas de turma que permitiram o enfrentamento das dificuldades com mais força.

## RESUMO

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença tropical negligenciada de grande relevância no Brasil. Em Mato Grosso é considerada hiperendêmica. Devido às dificuldades terapêuticas e ao amplo diagnóstico diferencial, a confirmação dos casos por critério laboratorial é recomendada pelo Ministério da Saúde, que considera um importante indicador epidemiológico e operacional. Além disso, a OPAS estabeleceu a importância de os países alcançarem o mínimo de 80% dos casos de LT diagnosticados por laboratório. Este estudo objetivou descrever a distribuição espaço-temporal e investigar os fatores individuais e contextuais associados a confirmação diagnóstica dos casos de LT por critério laboratorial no estado. Tratou-se de estudo epidemiológico retrospectivo de base populacional com dados coletados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação-SINAN. Foi realizada uma abordagem ecológica para a análise espaço-temporal e um estudo transversal para a investigação das características individuais e contextuais associadas a confirmação dos casos de LT por critério laboratorial (desfecho de interesse). Foram incluídos todos os casos novos de LT notificados entre 2007 e 2022 em Mato Grosso. Foi calculado o percentual de casos de LT confirmados por critério laboratorial acumulado e por ano para o estado/mesorregiões/municípios. Para as análises espacial e espaço-temporal foi calculado o índice global e local de Moran. A distribuição das frequências absolutas e relativas dos preditores individuais foi descrita em função do desfecho. Para os fatores associados, o desfecho de interesse foi modelado por regressão logística multinível em função de preditores individuais e contextuais. A força das associações foi determinada por Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%). Foram confirmados 36.696 casos de LT, sendo que 32.311 (88,05%) foram diagnosticados por critério laboratorial. Na maior parte do tempo, Mato Grosso esteve acima da meta proposta. A mesorregião norte foi a única que manteve o percentual acima da meta em todos os anos. A sudeste predominou com a percentagem abaixo na maior parte do tempo. Os municípios com maior confirmação laboratorial estão no norte e nordeste. O índice global de Moran constatou autocorrelação espacial significativa ( $I=0,174$ ;  $p=0,003$ ). Foram detectados *clusters* espaciais alto-alto nas mesorregiões norte e nordeste. A análise espaço-temporal demonstrou redução progressiva da meta da OPAS no período e *clusters* espaço-temporais alto-alto nas mesorregiões norte e nordeste. Dentre os casos diagnosticados por critério laboratorial prevaleceram o exame parasitológico direto, sexo masculino, idade 20 a 39 anos, raça pretos/pardos/indígenas, escolaridade menor que 8 anos, atenção primária como local de notificação, município de residência como local do diagnóstico e a forma clínica cutânea. As variáveis individuais associadas ao desfecho foram raça, local de notificação, local do diagnóstico e forma clínica. As variáveis contextuais associadas ao critério laboratorial foram a incidência acumulada de LT e a quantidade de médicos de ESF. Conclui-se que Mato Grosso, na maior parte, alcançou a meta proposta pela OPAS. Ressalta-se a importância do aperfeiçoamento deste indicador em alguns municípios e sobretudo na mesorregião Sudeste do estado. Os achados obtidos são muito importantes para subsidiar ações de vigilância e controle da LT, garantindo assim um diagnóstico correto e oportuno para o início do tratamento seguro.

**Palavras-chave:** leishmaniose; diagnóstico; análise espaço-temporal.

## ABSTRACT

Cutaneous leishmaniasis (CL) is a neglected tropical disease of great relevance in Brazil. In Mato Grosso, it is considered hyperendemic. Due to therapeutic difficulties and the wide differential diagnosis, confirmation of cases by laboratory criteria is recommended by the Ministry of Health, which considers it an important epidemiological and operational indicator. In addition, the PAHO has established the importance of countries achieving a minimum of 80% of CL cases diagnosed by laboratory. This study aimed to describe the spatiotemporal distribution and investigate the individual and contextual factors associated with diagnostic confirmation of CL cases by laboratory criteria in the state. This was a retrospective population-based epidemiological study with data collected from Notifiable Diseases Information System-SINAN. An ecological approach was used for the spatiotemporal analysis and a cross-sectional study was used to investigate the individual and contextual characteristics associated with confirmation of CL cases by laboratory criteria (outcome of interest). All new cases of CL reported in Mato Grosso between 2007 and 2022 were included. The percentage of CL cases confirmed by cumulative laboratory criteria and by year for the state/mesoregions/municipalities was calculated. For spatial and spatiotemporal analyses, the global and local Moran index was calculated. The distribution of absolute and relative frequencies of individual predictors was described as a function of the outcome. For associated factors, the outcome of interest was modeled by multilevel logistic regression as a function of individual and contextual predictors. The strength of the associations was determined by Odds Ratio (OR) and confidence interval (95% CI). A total of 36,696 cases of CL were confirmed, of which 32,311 (88.05%) were diagnosed by laboratory criteria. For most of the time, Mato Grosso was above the proposed target. The northern mesoregion was the only one that maintained the percentage above the target in all years. The southeast predominated with the percentage below most of the time. The municipalities with the highest laboratory confirmation are in the north and northeast. The global Moran index found significant spatial autocorrelation ( $I=0.174$ ;  $p=0.003$ ). High-high spatial clusters were detected in the north and northeast mesoregions. The spatiotemporal analysis demonstrated a progressive reduction in the PAHO target in the period and high-high spatiotemporal clusters in the north and northeast mesoregions. Among the cases diagnosed by laboratory criteria, direct parasitological examination, male sex, age 20 to 39 years, black/brown/indigenous race, less than 8 years of schooling, primary care as the place of notification, municipality of residence as the place of diagnosis, and the cutaneous clinical form prevailed. The individual variables associated with the outcome were race, place of notification, place of diagnosis, and clinical form. The contextual variables associated with the laboratory criterion were the cumulative incidence of CL and the number of ESF physicians. It is concluded that Mato Grosso, for the most part, achieved the target proposed by PAHO. The importance of improving this indicator in some municipalities and especially in the Southeast mesoregion of the state is highlighted. The findings obtained are very important to support CL surveillance and control actions, thus ensuring a correct and timely diagnosis for the start of safe treatment.

**Keywords:** leishmaniasis; diagnosis; spatio-temporal analysis.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>11</b>
2.1 Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar	11
2.2 O gênero <i>Leishmania</i>	13
2.3 O papel da resposta imune no desenvolvimento das formas clínicas da leishmaniose tegumentar	15
2.4 Diagnóstico da leishmaniose tegumentar	18
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>22</b>
<b>3 OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
3.1 Objetivo geral	32
3.2 Objetivos específicos	32
<b>4 ARTIGO CIENTÍFICO</b>	<b>33</b>
<b>APÊNDICE – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR</b>	<b>58</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença tropical negligenciada considerada grave problema de saúde pública no mundo. Possui capacidade de provocar lesões auto resolutivas a desfigurantes no tegumento, com possibilidade de envolvimento psicológico do doente refletindo impacto social e econômico (Lindoso, Lindoso, 2009; Andrade-Narvaez *et al.*, 2016; Brasil, 2017).

Na América do Sul é endêmica em todos os países e, no Brasil, ocorre em todos os estados desde 2003 o que evidencia a expansão da doença (Brasil, 2021), por ser de notificação compulsória todo caso confirmado deve ser notificado e investigado pelos serviços de saúde (Sevilha-Santos *et al.*, 2018). O estado brasileiro de Mato Grosso é uma área hiperendêmica para LT, com distribuição espacial heterogênea e coeficiente de detecção médio de 79,1 casos/100.000 habitantes no período de 2008 a 2017 (Carvalho *et al.*, 2020). No ano de 2022, o estado ocupou a terceira posição em número absoluto de casos de LT (n=1.162 casos) e a sexta posição em coeficiente de detecção (31,76 casos/100.00 habitantes) da doença em relação aos demais estados brasileiros (Brasil, 2023a) ficando atrás do estado do Pará (2.947) e do estado do Maranhão (1.553) em números absolutos e do Acre (84,46 casos/100.00 habitantes) e Amapá (48,67 casos/100.00 habitantes) em coeficiente de detecção (Brasil, 2023b).

A LT é uma doença infecciosa causada por um protozoário do gênero *Leishmania* e cuja a transmissão é vetorial e ocorre pela picada do flebotomíneo fêmea infectada pertencente ao gênero *Lutzomyia* (Brasil, 2017). Várias espécies de hospedeiros vertebrados têm sido descritas como reservatórios responsáveis pela circulação de leishmanias, dentre os quais animais silvestres (roedores, marsupiais, edentados e canídeos), sinantrópicos (roedores) e domésticos (canídeos, felídeos e equídeos) (Brasil, 2021). A doença apresenta amplo espectro clínico de manifestações, podendo apresentar-se desde uma infecção inaparente a infecção com polimorfismo variedade de sinais e sintomas. A forma como a doença se manifestará depende da espécie de *Leishmania* envolvida, do estado imunológico do indivíduo infectado, do local afetado pela picada e da quantidade de picadas do flebotomíneo (Brasil, 2021; Cerutti *et al.*, 2017).

Segundo o Manual de Vigilância da LT do Ministério da Saúde (MS) do Brasil, uma das medidas de controle da doença é o diagnóstico precoce, uma vez que fundamenta o início do tratamento oportuno e adequado a fim de evitar desfechos desfavoráveis (Brasil, 2017; Sevilha-santos *et al.*, 2018). O diagnóstico clínico-epidemiológico é presuntivo, isto é, realizado pela presença de lesão característica associada a informações epidemiológicas e,

eventualmente, pela resposta terapêutica do paciente. Contudo, a LT produz um amplo espectro de manifestação clínica das lesões, o que torna o diagnóstico clínico-epidemiológico desafiador (Gontijo, Carvalho, 2003; Luz *et al.*, 2009; Mota, Miranda, 2011). Ademais, vale destacar a variedade do diagnóstico diferencial de LT, como tuberculose cutânea, hanseníase, infecções por fungos, úlcera tropical, neoplasmas, dentre outras doenças (Luz *et al.*, 2009; Mota, Miranda, 2011).

Por outro lado, o diagnóstico laboratorial envolve exames parasitológicos, com a busca direta pelo parasito, método padrão-ouro para a confirmação do caso, e o histopatológico (Goto, Lindoso, 2010; Brasil, 2017). Porém, a confirmação dos casos suspeitos de LT por critério laboratorial também apresenta limitações e depende de condições técnico-operacionais apropriadas (Ramirez *et al.*, 2000; Brito *et al.*, 2009; Goto, Lindoso, 2010). A experiência do analista para reconhecimento das formas amastigotas do parasita, a qualidade dos insumos e equipamentos utilizados, tempo de evolução das lesões, formas clínicas e as diferentes espécies de *Leishmania* influenciam na sensibilidade e especificidade do método diagnóstico de escolha (Vries, Schallig, 2022).

Para o início do tratamento da LT é necessário a confirmação do diagnóstico por critério laboratorial e, quando este não é possível, por critério clínico-epidemiológico (Brasil, 2021). Dentre o arsenal terapêutico disponível para a LT, o medicamento majoritariamente utilizado no Brasil é o antimonial pentavalente de N-metilglucamina. Apesar de ser eficaz, esse medicamento pode produzir diversos efeitos colaterais, tais como alterações eletrocardiográficas, hepáticas, pancreáticas e renais, bem como mialgias, artralgias e febre. Sendo assim, o diagnóstico laboratorial é essencial para subsidiar a tomada de decisão do prescritor na indicação do tratamento (Gasser *et al.*, 1994; Saldanha *et al.*, 2000; Blum *et al.*, 2007).

O diagnóstico laboratorial é considerado pelo MS do Brasil, um importante indicador epidemiológico e operacional para o monitoramento das ações de vigilância e controle da LT em áreas endêmicas (Brasil, 2018). Concomitantemente, a Organização Pan-Americana de Saúde, por meio do Plano de Ação de Leishmanioses nas Américas 2017-2022, estabeleceu a importância de os países alcançarem o mínimo de 80% dos casos de LT diagnosticados por critério laboratorial (PAHO/WHO, 2017; OPAS, 2017). Diante do exposto, considerando a extrema importância do critério de diagnóstico laboratorial para o tratamento adequado da LT, dado a toxicidade da medicação e o amplo diagnóstico diferencial, somado ao fato do indicador do MS ainda ser pouco estudado, o objetivo do presente trabalho foi verificar a distribuição espaço-temporal dos casos de LT confirmados por critério laboratorial, bem como investigar os

fatores individuais e contextuais associados ao diagnóstico laboratorial, no estado de Mato Grosso.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar**

A LT está incluída no grupo das doenças tropicais negligenciadas que afetam populações em condições socioeconômicas desfavoráveis e com menor acesso aos serviços de saúde, principalmente nos países em desenvolvimento (WHO, 2023; Martins-Melo *et al.*, 2016). É uma doença infecciosa negligenciada em discussão de prioridade, uma vez que existem dificuldades de atualização dos seus dados de incidência devido a complexa epidemiologia e ecologia. Ademais, os investimentos limitados em pesquisas, a dificuldade de implementação de novas técnicas diagnósticas, o desinteresse da indústria farmacêutica no desenvolvimento de drogas e vacinas, a baixa eficácia dos programas de controle e as condições de vulnerabilidade social extrema da população acometida demonstram a gravidade e dificuldade de controle da LT (Trouiller *et al.*, 2002; Lindoso, Lindoso, 2009; Engelman *et al.*, 2016; Vries, Schallig, 2022).

A doença representa grande importância em saúde pública, ocupando o segundo lugar entre as seis doenças infecto-parasitárias mais frequentes no mundo, em decorrência do potencial epidêmico (Brasil, 2021). Apresenta impacto considerável não apenas na saúde, mas também nas sociedades em geral com alto ônus econômico e profundas consequências psicossociais, demonstrando sua relevância como causa importante de morbidade, incapacidades e estigmatização (Sampaio *et al.*, 1985; Gontijo, Carvalho, 2003; Palheta Neto *et al.*, 2008; Martins-Melo *et al.*, 2018).

A LT é uma doença endêmica em 89 países com casos registrados praticamente em todos os continentes, com destaque para quatro regiões eco epidemiológicas: África Oriental, Norte da África, Oeste e Sudeste Asiático e Américas (Almeida *et al.*, 2020; Reimão *et al.*, 2022; OPAS, 2022). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima entre 600 mil e 1 milhão de casos novos anualmente no mundo (OPAS, 2022), contudo apenas aproximadamente 200 mil são notificados em razão da elevada taxa de subnotificações, diagnósticos incorretos, infecções inaparentes e outros (Mcgwire, Satoskar, 2014; Brasil, 2017; Burza, Croft, Boelaert, 2018).

Nas Américas, casos de LT são registrados desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, excetuando Chile e Uruguai (Brasil, 2017). Dezenove países são endêmicos e entre os anos de 2001 e 2021, mais de um milhão de casos foram notificados à Organização Pan-Americana da Saúde, correspondendo a uma média de 52.645 casos por ano com queda gradual desde 2005. Em 2021, foram notificados 37.786 casos de LT, dos quais 22,5% ocorreram em áreas de fronteira (OPAS, 2022).

O Brasil compõe o grupo dos 9 países responsáveis por cerca de 85% dos casos de LT no mundo (OPAS, 2022; Grangeiro Júnior *et al.*, 2018). A transmissão da LT vem sendo descrita em vários municípios de todas as Unidades Federativas (UFs). Em 1980, dezenove UFs registraram autoctonia para a doença e em 2003 já se encontrava presente em todos os estados brasileiros, evidenciando sua expansão. As regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil se destacam como as principais responsáveis pelas altas taxas de casos notificados (Brasil, 2017). A região Norte apresenta o maior coeficiente (34,69 casos/100.000 habitantes), seguida das regiões Centro-Oeste (8,86 casos/10.000 habitantes) e Nordeste (5,43 casos/100.000 habitantes). Levantamentos realizados pelo MS entre os anos de 2000 a 2022 demonstraram a região Centro-Oeste como a segunda região de maior risco em coeficiente de casos de LT por 100.000 habitantes e entre os estados desta região, Mato Grosso é o que apresenta os maiores coeficientes de detecção sendo de 31,76 casos/100.000 habitantes (Brasil, 2023a) ficando atrás do Acre (84,46 casos/100.00 habitantes) e Amapá (48,67 casos/100.00 habitantes) (Brasil, 2023b).

O estado de Mato Grosso é endêmico para a LT e ocupa a terceira posição entre os estados brasileiros quanto ao número absoluto de novos casos anualmente (Carvalho *et al.*, 2020). No ano de 2022, foram notificados 1.162 casos de LT em Mato Grosso ficando atrás do estado do Pará (2.947) e do estado do Maranhão (1.553) (Brasil, 2023b). Entre os anos de 2007 e 2022, foram notificados uma média de 2.302 casos no período (DATASUS, 2023), representando importante infecção dermatológica com elevada ocorrência de casos e poder de disseminação (Duarte, 2003). A expansão das cidades e aumento da produção agrícola contribuíram para a elevação do registro de casos humanos de LT. As ações exploratórias que estão fortemente ligadas às atividades relacionadas a agricultura, pecuária e extrativismo de madeira e minerais, aproximam o homem do ciclo de transmissão silvestre da doença (Ribeiro, Moraes, Katagiri, 2018).

Nas últimas décadas, o padrão epidemiológico de transmissão da LT tem sofrido mudanças. A doença, que acometia ocasionalmente pessoas em contato com as florestas, começou a ocorrer em zonas rurais, praticamente desmatadas, e em regiões periurbanas e

mesmo consideradas urbanas. Três perfis epidemiológicos são referidos: o silvestre, o ocupacional ou lazer e o rural ou periurbano (Marzochi; Marzochi, 1994; Basano; CAMARGO, 2004; Brasil, 2017). No silvestre, a transmissão ocorre em áreas de vegetação primária comportando como uma zoonose de animais silvestres. No ocupacional ou lazer, a transmissão está associada à exploração desordenada da floresta e derrubada de matas para construção de estradas, extração de madeira, desenvolvimento de atividades agropecuárias, ecoturismo (antropozoonose). No rural ou periurbano, a transmissão ocorre em áreas de colonização ou periurbana, em que houve adaptação do vetor ao peridomicílio e pela presença de animais sinantrópicos (Brasil, 2017).

## 2.2 O gênero *Leishmania*

O agente etiológico da LT é um protozoário dermatrópico pertencente ao gênero *Leishmania*, família *Trypanosomatidae* e ordem *Trypanosomatida* e classe *Kinetoplastea* (Brasil, 2017; Moreira, López-García, Vickerman, 2004). A *Leishmania* é um parasita digenético com ciclo biológico heteroxeno realizado no vetor e no hospedeiro vertebrado. Apresenta duas formas morfológicas evolutivas: promastigotas e amastigotas (Lainson, Shaw, 1987). As promastigotas são alongadas, flageladas, encontradas livres no tubo digestivo ou aderidas ao epitélio intestinal do flebotomíneo. As amastigotas possuem formas arredondadas, são intracelulares obrigatórios, são responsáveis pelo acometimento do hospedeiro vertebrado e são as formas observadas no exame parasitológico direto (Brasil, 2017).

Até o momento, nas Américas, são reconhecidas um total de vinte espécies desse protozoário: doze responsáveis pela doença humana e oito restritas aos animais. No Brasil, já foram identificadas sete espécies causadoras da LT no homem, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As três principais espécies envolvidas na transmissão são a *L. (V.) braziliensis*, a *L. (V.) guyanensis* e a *L. (L.) amazonenses*, sendo a *L. (V.) braziliensis* caracterizada como a espécie mais prevalente no país, presente em todas as UFs (Brasil, 2017; Brasil, 2021). Além dessas, em estados da região Norte, foram identificadas quatro espécies como novos agentes transmissores, sendo elas: *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi* (Brasil, 2017).

A transmissão do protozoário *Leishmania* é vetorial e ocorre pela picada de pequenos insetos flebotomíneos (hospedeiro invertebrado) pertencente ao gênero *Lutzomyia*, Subfamília Phlebotominae, Família Psychodidae e Ordem Díptera (Elmahallawy *et al.*, 2014; Brasil, 2017). O flebotomíneo é popularmente conhecido como mosquito palha, tatuquira, birigui, dentre

outros dependendo da localização geográfica (Brasil, 2017). Eles habitam e reproduzem em ambientes com pouca luz, úmidos e com pouco vento sendo preferencialmente ao nível do solo, em vegetações, raízes, tronco de árvores, toca de animais, com atividade de repasto ao anoitecer e crepuscular (Bahia-Nascimento *et al.*, 2007; Silva, Gurgel, 2017; Silveira, 2019). A fêmea do flebotomíneo é a única responsável pela veiculação da infecção em razão da sua necessidade hematófaga, pois alimenta-se do sangue do hospedeiro vertebrado para desenvolvimento do seu ciclo reprodutivo (essencial para maturação ovariana e ovoposição) podendo adquirir ou transmitir o parasita durante o repasto sanguíneo (Rêgo, 2013).

No Brasil, as principais espécies de vetor envolvidas são *Lutzomyia whitmani* (*Nyssomyia whitmani*), *Lu. intermedia* (*Nyssomyia intermedia*), *Lu. umbratilis* (*Nyssomyia umbratilis*), *Lu. wellcomei* (*Psychocopygus wellcomei*), *Lu. flaviscutellata* (*Bichromomyia flaviscutellata*) e *Lu. migonei* (*Migonemyia migonei*) (Brasil, 2017; Rangel; Lainson, 2009). A capacidade vetorial está relacionada ao tipo de espécie de *Leishmania* que os infectam durante a picada e sua distribuição varia de acordo com o tipo de vegetação, condições climáticas e diversidade de hospedeiros e reservatórios (Brasil, 2017). A espécie presente em quase todos os estados brasileiros é a *Lutzomyia whitmani*, com capacidade de transmissão da *L. (V.) shawi* na região amazônica e da *L. (V.) braziliensis* por todos as regiões do país (Da Costa, Cordeiro, Rangel, 2018).

Uma grande variedade de hospedeiros vertebrados tem sido descrita epidemiologicamente como reservatórios responsáveis pela ocorrência e dispersão da LT por várias regiões do país, dentre eles os roedores, edentados (tatu, tamanduá, preguiça) e marsupiais (gambá) (Brasil, 2021). Originalmente, a LT é uma zoonose de habitat e animais silvestres que não desenvolvem as manifestações clínicas da doença, porém são responsáveis pela circulação do *Leishmania*. Em áreas urbanas e periurbanas, animais sinantrópicos (roedores) e domésticos (canídeos, felídeos e equídeos) destacam-se como os principais responsáveis pela veiculação da doença (Marinho-Junior, 2015; Fátima, 2012; Brasil, 2017; Brasil, 2021).

A expansão de áreas urbanas e periurbanas para zonas rurais e florestais, além da elevada domesticação de animais silvestres, faz com que o parasito, seus vetores e reservatórios, sejam expostos cada vez mais ao contato com a população geral (Couto *et al.*, 2014). Registros de casos domésticos e a infecção em cães têm levantado suspeitas da participação desses animais na manutenção do ciclo da doença, porém ainda não há consenso científico, sendo considerados hospedeiros acidentais com desenvolvimento de lesões clínicas característica da

doença humana (Brasil, 2017; Silveira, 2019). O homem representa um hospedeiro acidental e parece também não ter papel relevante na manutenção dos parasitas na natureza (Brasil, 2017).

O ciclo biológico da LT compreende a interação entre protozoário, vetor e hospedeiro vertebrado. A fêmea do flebótomo, ao picar o hospedeiro vertebrado infectado, ingere macrófagos parasitados com as formas amastigotas que passarão por alterações morfológicas no interior do vetor, primeiramente em promastigotas pró-cíclicas e posteriormente em promastigotas metacíclicas infectantes. No hospedeiro vertebrado, o ciclo inicia a partir da fêmea do flebótomo infectada, que ao se alimentar do sangue do hospedeiro, regurgita e introduz no local da picada a saliva contendo as formas promastigotas metacíclicas infectantes que são fagocitadas por células do sistema imune localizadas na pele, os macrófagos e células de *Langerhans* (células apresentadoras de antígenos) (Da Silva, Sacks, 1987; Brasil, 2017).

Após o evento de inoculação da *Leishmania* na pele, uma complexa interação entre o parasita e a resposta imunológica do hospedeiro determinará a forma com que a LT se expressará clinicamente (Brasil, 2017; Messlinger *et al.*, 2018). Um processo inflamatório agudo inespecífico desencadeado no local ativa vários setores do sistema imunológico objetivando o controle da infecção. Os parasitos que resistem aos mecanismos de defesa extracelulares (lise pelo sistema complemento) são capturadas pelas células de *Langerhans* sendo então levadas para os linfonodos de drenagem. Nestes locais, suas partículas antigênicas são apresentadas aos Linfócitos T auxiliares (T *helper*) que se direcionam ao local da infecção para auxiliar no processo inflamatório (Moll *et al.*, 1993; Silveira, 2019).

Já no interior dos macrófagos, no fagolisossomo, células especializadas na destruição de agentes estranhos por meio do seu potencial microbicida, as leishmanias conseguem escapar dos mecanismos de defesa, transformando-se em amastigotas e, por sucessivas divisões binárias multiplicam-se ocupando todo o citoplasma. O intenso parasitismo no interior do macrófago faz com que a membrana se rompa liberando as amastigotas no ambiente extracelular e por sua vez parasitam outros macrófagos disseminando o processo infeccioso (Brasil, 2006; Brasil, 2017; Messlinger *et al.*, 2018).

### **2.3 O papel da resposta imune no desenvolvimento das formas clínicas da leishmaniose tegumentar**

Na LT, o tipo e a intensidade da resposta imune influenciarão na evolução para cura espontânea, formas autolimitadas ou formas progressivas da doença (Brasil, 2017; Messlinger *et al.*, 2018). O sistema imunológico do hospedeiro apresenta dois padrões de respostas

mediados por populações distintas de linfócitos T auxiliares (*helper*), que se diferenciam pelos tipos de citocinas que produzem após estimulação antigênica: resposta imune celular (Th1) e a resposta imune humoral (Th2). Uma vez que se trata de um processo infeccioso oriundo de parasitismo intracelular obrigatório, a ativação da resposta humoral, mediada por anticorpos anti-*Leishmania* produzidos por T *helper* 2, torna o indivíduo suscetível e conseqüentemente está relacionado com o agravamento do quadro clínico. Por outro lado, uma resposta imune do tipo celular, mediada por células ativadas por citocinas produzidas por T *helper* 1, específica para *Leishmania*, é a resposta crucial para o controle da propagação dos parasitas (Brasil, 2006; Gaze *et al.*, 2006; Gomes-Silva *et al.*, 2007; Brasil, 2017). O macrófago é a principal célula efetora para a eliminação das amastigotas após ser ativado pela citocina interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). Uma vez ativados, eles sintetizam intermediários tóxicos de oxigênio, nitrogênio e óxido nítrico para a eliminação dos parasitas (Brasil, 2006; Horta *et al.*, 2012; Brasil, 2017).

A redução da carga parasitária diminui o aporte de antígenos e, por conseguinte, da resposta imune, controlando o processo inflamatório e iniciando a cicatrização através do aumento da função dos fibroblastos, que produzem fibrose e tecido cicatricial no local (Machado *et al.*, 2004; Azeredo-Coutinho, Mendonça, 2014; Brasil, 2017; Messlinger *et al.*, 2018). Assim, alguns indivíduos estabelecem rapidamente uma resposta imune específica e eficiente, curando precocemente a lesão. Outros permanecem com a lesão em atividade por muitos meses, pois respondem tardiamente a imunidade específica (Silveira, 2019).

Além do padrão de resposta imunológica e da espécie de *Leishmania*, as manifestações clínicas da LT também estão condicionadas a interação de outros fatores, que incluem: quantidade de segmento corporal exposto e afetado pela picada do vetor, quantidade de picadas, condições fisiológicas do indivíduo, existência de coinfeções e características genéticas (Brasil, 2017; Garbin *et al.*, 2017). As formas clínicas da LT variam desde infecções inaparentes (assintomáticos ou subclínicos) até infecções com polimorfismo e variedade de sinais e sintomas (Andrade-Narvaez *et al.*, 2016; Vries, Schallig, 2022).

Basicamente, a LT pode ser agrupada em duas classificações: a leishmaniose cutânea (LC) e a leishmaniose mucosa (LM), que ainda varia em diferentes subclassificações clínicas (Brasil, 2017). A partir da LC, localizada no meio do espectro clínico, quando a infecção não é controlada pelos mecanismos adaptativos da resposta imune celular, a doença pode evoluir para um dos dois extremos de maior gravidade do espectro: o polo anérgico (polo negativo) caracterizado pela ausência de resposta celular específica ou o polo hiperérgico (polo positivo) caracterizado por resposta celular exacerbada. O polo anérgico está relacionado com a LC difusa, o polo hiperérgico com a LM (Brasil, 2006; Gaze *et al.*, 2006; Gomes-Silva *et al.*, 2007).

De acordo com o Manual do MS de 2017, as subclassificações da LC são: LC localizada, LC disseminada, recidiva cútis e LC difusa. A LC localizada é a forma clássica da doença e representa 90% dos casos de LT no Brasil, sendo caracterizada por lesões na pele e causada principalmente pela espécie de *L. (V.) braziliensis*. Classicamente, as lesões são únicas ou em pequeno número, porém também podem ser múltiplas, resultantes de várias picadas do flebotomíneo ou devido a disseminação local. Geralmente, as lesões possuem formato ligeiramente ovalado ou arredondado, bordas bem delimitadas, firmes e elevadas, e interior eritematoso e granuloso. São indolores, no entanto a presença de infecção bacteriana torna a lesão dolorosa, com exsudato seropurulento e crosta recobrimdo total ou parte do fundo da úlcera. A LC disseminada é uma forma rara da doença, sendo expressa em apenas 2% dos casos. É caracterizada pelo aparecimento de múltiplas lesões em diferentes segmentos corporais que disseminam por via hemática ou linfática, distantes do local da picada, sendo mais frequente na face e tronco. A recidiva cútis é caracterizada por ativação da lesão após cicatrização, mantendo-se o fundo com aspecto cicatricial (Brasil, 2017). A LC difusa é rara, porém é a manifestação clínica mais grave da doença, caracterizada por ausência de resposta celular específica para os antígenos de *Leishmania*. Evolui de forma lenta, com formação de placas e múltiplas nodulações não ulceradas recobrimdo grandes extensões cutâneas. No Brasil, está associada à infecção causada por *L. (L.) amazonensis* (Azeredo-Coutinho, Mendonça, 2014; Brasil, 2017).

A LM é caracterizada por lesões nas mucosas das vias aéreas superiores com aspectos destrutivos e desfigurantes. As lesões são mais frequentes em áreas de mucosa nasal, mas também podem acometer os lábios, boca, faringe e laringe. Essas lesões podem se manifestar como placas verrucosas, papulosas, nodulares, localizadas e difusas (Brasil, 2017). Em estágios mais avançados, ocorre o aumento do volume do nariz e a destruição da cartilagem do septo nasal, o que pode levar a mutilações e conseqüentemente perturbações da deglutição e fala, podendo causar morte por desnutrição e complicações (Araújo-Melo, *et al.*, 2010; Goto, Lindoso, 2010; Azeredo-Coutinho, Mendonça, 2014; Brasil, 2017). A principal espécie causadora de LM no Brasil é *L. (V.) braziliensis*, contudo a *L. (V.) guyanensis* também pode causar lesão mucosa. A LM geralmente desenvolve cerca de cinco anos após a ocorrência da LC, provavelmente devido à ausência de tratamento, tratamento inadequado da lesão cutânea inicial, lesões múltiplas, ou cura espontânea da forma cutânea. Desse modo, as curas espontâneas e os tratamentos curtos e irregulares constituem um risco para o surgimento da forma mucosa da doença (Unger *et al.*, 2009; Brasil, 2017).

A LM ainda apresenta as seguintes variações: (i) mucosa tardia, que é a mais comum, surgindo após a cura da LC; (ii) mucosa indeterminada, que se apresenta clinicamente isolada e sem evidência de LC anterior, possivelmente associada às infecções subclínicas ou lesões pequenas não ulceradas e de evolução rápida que teriam passado despercebidas sem deixar cicatrizes perceptíveis; (iii) mucosa concomitante, quando a lesão mucosa ocorre distante da lesão cutânea, mas ao mesmo tempo; (iv) mucosa contígua, quando ocorre a propagação direta de lesão cutânea, situada próxima a orifícios naturais, para o tecido mucoso das vias aerodigestivas superiores e outros e (v) mucosa primária, que ocorre eventualmente pela picada do vetor na mucosa ou semimucosa de lábios e genitais (Brasil, 2017).

#### **2.4 Diagnóstico da leishmaniose tegumentar**

O diagnóstico precoce e assertivo da LT desempenha papel fundamental para o tratamento eficaz da doença, e conseqüentemente minimiza complicações clínicas, danos físicos e psicossociais, reduz os custos de saúde, e contempla as estratégias de controle da doença em nível comunitário e populacional (Brasil, 2017; Pinheiro, 2019). O manual de vigilância da LT do MS propõe que o diagnóstico da doença tenha base clínica e epidemiológica, complementado por critério laboratorial, especialmente pelo exame parasitológico direto (Brasil, 2017).

A avaliação clínico-epidemiológica é considerada a primeira conduta diante de um caso suspeito de LT. Ela ocorre por meio da anamnese e exame físico para a identificação de sinais e sintomas, como a presença, quantidade, tamanho, forma e a localização de lesões cutâneas ou mucosas sugestivas. Essas informações devem ser associadas às características epidemiológicas do paciente relacionadas ao histórico de exposição, residência, deslocamento ou procedência de locais com transmissão confirmada da LT (Goto, Lindoso, 2010; Brasil, 2017). Em regiões onde a LT apresenta altos coeficientes de detecção, os profissionais de saúde geralmente utilizam a avaliação clínico-epidemiológica como método diagnóstico (Vries, Reedijk, Schallig, 2015; Brasil, 2017). Essa prática é um critério relevante nos casos em que as evidências são fortes e significativas para a LT, particularmente em regiões de alta endemicidade, áreas remotas com recursos laboratoriais limitados, assim como em situações de surtos ou emergências de saúde pública com necessidade de urgência de intervenção (Vries, Schallig, 2022). Desse modo, o diagnóstico clínico-epidemiológico pode ser uma abordagem objetiva e prática para início imediato do tratamento. Contudo, ele é presuntivo e deve ser entendido como uma estratégia para circunstâncias específicas (necessidade de início imediato

do tratamento; diagnóstico laboratorial não disponível) e que não deve substituir a abordagem laboratorial quando estiver disponível.

O diagnóstico baseado apenas em aspectos clínicos e evidências epidemiológicas pode apresentar baixa exatidão, pois outras afecções dermatológicas apresentam sintomas que assemelham-se às lesões causadas pela LT (Marsden, 1986; Gontijo, Carvalho, 2003; Luz *et al.*, 2009; Mota, Miranda, 2011; OPAS, 2021). Desse modo, o amplo diagnóstico diferencial da LT deve ser considerado, de acordo com a forma clínica e as características da lesão. Nos casos de LC localizada deve-se atentar para tuberculose, micobacterioses atípicas, paracoccidioidomicose cutânea, úlceras de estase venosa, úlceras decorrentes da anemia falciforme, picadas de insetos, granuloma por corpo estranho, ceratoacantoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, histiocitoma, linfoma cutâneo, esporotricose, cromoblastomicose, piodermites e trauma local. Para a LM, o diagnóstico diferencial é feito com paracoccidioidomicose, carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular, linfomas, rinofima, rinosporidiose, entomofetoromicose, hanseníase virchoviana, sífilis terciária, perfuração septal traumática ou por uso de drogas, rinite alérgica, sinusite, sarcoidose, granulomatose de Wegener, dentre outras (Brasil, 2017; OPAS, 2021).

Apesar da implementação recente de novas drogas no arsenal terapêutico da LT como a miltefosina (Portaria n° 56, de 30 de outubro de 2018), os medicamentos com alta toxicidade ainda são amplamente utilizados na rotina, o que pode desencadear importantes efeitos colaterais (Falqueto, Sessa, 2005; Blum *et al.*, 2004). Desde a década de 1940, o antimônio pentavalente N-metil-glucamina (Glucantime®) permanece como droga de primeira escolha para o tratamento da LT, sendo distribuído gratuitamente pelo MS. Apresenta potencial de toxicidade hepática, pancreática, renal sendo que o principal efeito adverso é decorrente de sua ação sobre o aparelho cardiovascular (Oliveira *et al.*, 2011). É contraindicado para gestantes por ultrapassar a barreira placentária e não é recomendado como tratamento de primeira escolha em pacientes com mais de 50 anos portadores de doenças crônicas como cardiopatias, nefropatias e hepatopatias. Outros efeitos indesejados incluem mialgias, artralguas, adinamia, anorexia, cefaleia e aumento da diurese por perda transitória da capacidade de concentração urinária (Brasil, 2006; Brasil, 2017). Além disso, a administração intravenosa e a durabilidade do tratamento, geralmente 21 dias consecutivos, podem desencadear baixa adesão e até mesmo abandono (Singh, Sivakumar, 2004; Sundar, Chakravarty, 2015). O uso de antimônio intralesional tem mostrado eficácia semelhante ao tratamento sistêmico, com altas taxas de cura e poucos efeitos adversos além da vantagem de menores doses de antimônio com aplicações

espaçadas e possibilidade de esquema terapêutico flexível (Silveira, Candido, Franciscato, 2024).

No Brasil, o diagnóstico laboratorial da LT está incluído entre os indicadores epidemiológicos e operacionais para monitoramento das ações de vigilância e controle da doença em áreas endêmicas (Brasil, 2018). Em 2017, com o objeto de reduzir a morbimortalidade das Leishmanioses mediante fortalecimento do diagnóstico, tratamento, prevenção, vigilância e controle da infecção até o ano de 2022, foi estabelecido o Plano de Ação de Leishmanioses nas Américas 2017-2022 (OPAS, 2017; PAHO/WHO, 2017). Para o alcance desses objetivos, foi definida a importância de melhorar a oportunidade e o acesso ao diagnóstico da LT por meio do critério de confirmação laboratorial. Neste plano, foi estabelecido a importância de os países alcançarem no mínimo 80% dos casos de LT diagnosticados por critério laboratorial (PAHO/WHO, 2017; OPAS, 2017).

O diagnóstico laboratorial da LT consiste na demonstração da presença do parasito ou de seus produtos nos tecidos ou fluidos corporais do indivíduo suspeito (Brasil, 2017). Dependendo do teste empregado, também permite obter informações sobre a espécie de *Leishmania* responsável pelo processo infeccioso sendo de valiosa importância na escolha do esquema terapêutico assim como para a vigilância epidemiológica, pois permite mapeamento das espécies que circundam os hospedeiros envolvidos na transmissão (Vries, Schallig, 2022). Os métodos laboratoriais disponíveis estão classificados em três grupos: parasitológicos, imunológicos e moleculares.

O diagnóstico parasitológico compreende técnicas diretas e indiretas de demonstração do parasito em material obtido da lesão (Brasil, 2017). A demonstração direta do parasito é o método considerado de certeza ou definitivo e de primeira escolha, pois permite a visualização de formas amastigotas em esfregaço ou *impressão* de material de lesão em lâmina de vidro e coradas por métodos como Giemsa e Leishman (Roucco *et al.*, 2010; Brasil, 2017). Essa técnica foi uma das primeiras abordagens de diagnóstico da LT e ainda permanece como a mais utilizada, pois é mais acessível, de fácil execução e de menor custo (Brito *et al.*, 2009). No entanto, a sensibilidade é baixa, uma vez que depende do número de parasitas na amostra, espécie de *Leishmania* envolvida, técnica de coleta, local da lesão, expertise do microscopista, além de apresentar aplicabilidade limitada em pacientes com lesões antigas e com infecções secundárias (Goto, Lindoso, 2010; Ramirez *et al.*, 2000; Brasil, 2017; Vries, Schallig, 2022). Como técnica indireta, pode ser utilizado o isolamento do parasito em meio de cultura específico, que proporciona o crescimento das formas promastigotas (Brasil, 2017). A técnica

é simples, contudo, requer conhecimento técnico significativo, está propensa a contaminação e é demorada (Boggild *et al.*, 2010).

O teste imunológico consiste na detecção de resposta imune frente a presença do parasito e é representado pela Intradermorreação de Montenegro (IDRM). A IDRM é um teste cutâneo fundamentado na resposta de hipersensibilidade celular tardia com o *Leishmania*, ou seja, avalia a presença de resposta imune do tipo celular (Carvalho *et al.*, 1995; Brasil, 2006; Brasil, 2017). Dessa forma, o desempenho da IDRM depende da resposta imunológica do tipo Th1, que favorece maior positividade. A aplicação do teste restringe em apurar se houve exposição ao parasito, não sendo capaz de diferenciar infecção pregressa de infecção ativa (Mello, 2011; Carstens-Kass *et al.*, 2021). A IDRM foi desenvolvida pensando no auxílio do diagnóstico da forma mucosa que apresenta intensa resposta imune celular, mas tornou-se um dos testes mais utilizados na rotina ambulatorial para o diagnóstico da forma cutânea, em razão de seu baixo custo, simplicidade de execução e de leitura. Além disso, em muitas regiões do Brasil o diagnóstico foi baseado, muitas vezes, somente nesta técnica (Mello, 2011). Embora citada no manual do MS de 2017, por motivos técnicos e operacionais, a IDRM se encontra fora do mercado desde 2015. Vários são os questionamentos sobre o retorno dessa técnica que demonstrou sua grande utilidade para o diagnóstico rotineiro dos pacientes suspeitos ao longo dos anos em que esteve disponível (Oliveira, 2018; Pinheiro, 2019).

A reação em cadeia de polimerase é uma técnica molecular que consiste na pesquisa do DNA do parasito, a partir do material obtido da escarificação ou biópsia da lesão de pele e mucosa (Brasil, 2017). Permite amplificar em escala exponencial a sequência de DNA de *Leishmania*, detectando o material genômico do parasito até mesmo em baixas cargas parasitárias (Mello, 2011; Neitzkea-Breu *et al.*, 2013; Brasil, 2017; Garbin *et al.*, 2017). Dentre os métodos convencionais de diagnóstico, é considerada a técnica que apresenta maior sensibilidade e ainda possibilita a diferenciação das espécies de *Leishmania* envolvidas na infecção (Rodríguez *et al.*, 1994; Mans, *et al.*, 2016; Boni *et al.*, 2017). Apesar de sua eficiência, é uma técnica onerosa, que requer infraestrutura laboratorial adequada e insumos específicos, sendo mais utilizada em institutos de pesquisas e universidades (Mello, 2011; Souza *et al.*, 2013).

Ainda como opção laboratorial, o exame histopatológico pode ser utilizado para identificar características típicas das lesões de LT, como a reação inflamatória crônica granulomatosa, cujo infiltrado dérmico é constituído predominantemente por linfócitos, plasmócitos e histiócito (Schubach *et al.*, 2001). Apresenta a vantagem de permitir um

diagnóstico baseado nas características do tecido mesmo quando o parasito não é encontrado (Da-Cruz, Pirmez, 2005; Miró *et al.*, 2008).

Diante do exposto, apesar do critério diagnóstico clínico-epidemiológico ser útil e necessário em algumas situações, em virtude de suas limitações aqui apresentadas, e com base nas recomendações da OPAS, o critério de diagnóstico laboratorial deve ser priorizado. A confirmação laboratorial desempenha papel decisivo no tratamento da LT ao fornecer informações sobre a presença do parasita, o que evita a exposição desnecessária aos riscos do tratamento e minimiza diagnósticos equivocados, contribuindo para uma abordagem terapêutica direcionada, eficaz e segura para o paciente.

## REFERÊNCIAS

Almeida J. V.; Souza, C. F.; Teixeira, I. O.; Valdivia, H.O.; Bartholomeu, D. C.; Brazil, R.P. Parasitological and molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis among indigenous peoples in the state of Roraima, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, Minas Gerais, v. 53 (e20200006), 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0006-2020>. Acesso em: 10 mai 2023.

Andrade-Narvaez, F. J.; Loría-Cervera, E. N.; Sosa-Bibiano, E. I.; Van wynsberghe, N. R. Asymptomatic infection with American cutaneous leishmaniasis: epidemiological and immunological studies. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 111, n. 10, p. 599-604, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/BR8rbJbbJbnFh4nYvfRRVKk/>. Acesso em: 10 mai 2024.

Araújo-Melo, M. H.; Meneses, A. M.; Schubach, A. O.; Moreira, J. S.; Conceição-Silva, F.; Salgueiro, M. M. *et al.* Risk factors associated with dizziness during treatment of mucosal leishmaniasis with meglumine antimoniate: 16-year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil. **The Journal of Laryngology & Otology**, [s.l.], v. 124, n. 10, p. 1056-1060, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537206/>. Acesso em: 14 jun 2024.

Azeredo-Coutinho, R. B.; Mendonça, S. C. F. Formas clínicas das leishmanioses tegumentares nas Américas. *In*: Conceição-Silva, F.; Alves, C.R (Org). **Leishmanioses do continente Americano**. Rio de Janeiro. Editora Fiocruz, 2014, p. 311-326. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/10.7476/9788575415689.21>. Acesso em: 25 set 2023.

Bahia-Nascimento, A; Secundino, N. F. C.; Miranda, J. C.; Prates, D.; Souza, A.; Fernandes, F. F.; Barral, A.; Pimenta, P. F. P. Ultrastructural comparison of the external morphology of the immature stages of *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *intermedia* and *lutzomyia* (*Nyssomyia*) *whitmani* (Dptera: Psychodidae), vectors of cutaneous leishmaniasis, by scanning electron microscopy. **Journal of Medical Entomology**, [s.l.], v. 44, n. 6, p. 903-14, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18047187/>. Acesso em: 05 mai 2023.

Basano, S. A; Camargo, L. M. A. American Cutaneous Leishmaniasis: history, epidemiology and prospects for control. **Rev. Bras. Epidemiol**, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 328- 337, 2004.

Disponível em:

[https://www.researchgate.net/publication/237588565\\_American\\_cutaneous\\_leishmaniasis\\_history\\_epidemiology\\_and\\_prospects\\_for\\_control](https://www.researchgate.net/publication/237588565_American_cutaneous_leishmaniasis_history_epidemiology_and_prospects_for_control). Acesso em: 20 out 2023.

Blum, J.; Desjeux, P.; Schwartz, E.; Beck, B.; Hatz, C. *et al.* Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Among Travellers. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. Oxford, v. 53, n. 2, p. 158-166, 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/53/2/158/850588>. Acesso em: 12 nov 2023.

Boggild, A. K.; Ramos, A. P.; Espinosa, D.; Valencia, B. M.; Veland, N. Miranda-Verastegui, C., Arevalo, J.; Low, D. E.; Llanos-Cuentas, A. Clinical and demographic stratification of test performance: a pooled analysis of five laboratory diagnostic methods for American cutaneous leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**, [s.l.], v. 83, n. 2, p. 345-50, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682880/>. Acesso em: 18 mar 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância epidemiológica. **Atlas de Leishmaniose tegumentar americana: diagnóstico clínico e laboratorial**. BRASIL. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas\\_lta.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_lta.pdf). Acesso em: 05 mar 2023.

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. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-centro-oeste/hujm-ufmt/saude/nucleo-de-vigilancia-epidemiologica-hospitalar/normas-tecnicas-e-manuais/manual-vigilancia-leishmaniose-tegumentar-2017.pdf/view>. Acesso em: 05 nov. 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Caderno de indicadores**. Leishmaniose tegumentar. Leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/leishmaniose/caderno-de-indicadores-leishmaniose-tegumentar-e-leishmaniose-visceral.pdf/view>. Acesso em: 05 nov. 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Leishmaniose tegumentar *In*: BRASIL. **Guia de vigilância em saúde**. 5 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. cap. 8, p. 803-818. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude\\_5ed\\_21nov21\\_isbn5.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude_5ed_21nov21_isbn5.pdf). Acesso em: 20 out. 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância epidemiológica. **Coefficiente de detecção de casos de leishmaniose tegumentar por 100.000 habitantes**. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2022. Ministério da Saúde, 2023a. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt/situacao-epidemiologica/arquivos/lt-coef\\_deteccao.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt/situacao-epidemiologica/arquivos/lt-coef_deteccao.pdf). Acesso em: 10 dez 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância epidemiológica. **Casos de leishmaniose tegumentar**. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2022. Ministério da Saúde, 2023b. Disponível em:

[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt/situacao-epidemiologica/arquivos/lt-coef\\_deteccao.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt/situacao-epidemiologica/arquivos/lt-coef_deteccao.pdf). Acesso em: 10 dez 2023.

Brito, M. M. C.; Tarquínio, D. C.; Arruda, D.; Costa, R. S.; Roselino, A. M. Tzanck smears: na old but useful diagnostic tool. **An Bras Dermatol**, [s.l.], v. 84, n. 4, p. 431-433, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/RBV4DrMC4gTcYCD5tvxW9fK/?lang=en>. Acesso em: 16 nov 2023.

Burza, S.; Croft, S. L.; Boelaert, M. Leishmaniasis. **The lancet**, [s.l.], v. 392, n. 10151, p. 951-970, 2018. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31204-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31204-2). Acesso em: 01 ago 2023.

Carstens-Kass, J.; Paulini, K.; Lypaczewski, P.; Matlashewski, G. A review of the leishmanin skin test: A neglected test for a neglected disease. **PLoS Negl Trop Dis**. Tunisia, v. 15, n. 7 (e0009531), 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009531>. Acesso em: 11 dez 2023.

Carvalho, A. G.; Luz, J. G.G.; Dias, J. V. L.; Tiwari, A.; Steinmman, E. I. Hyperendemicity, heterogeneity and spatial overlap of leprosy and cutaneous leishmaniasis in the southern Amazon region of Brazil. **Geospat Health**, Italy, v. 15, n. 2, p. 293-301, 2020. DOI 10.4081/gh.2020.892. Disponível em: <https://www.geospatialhealth.net/index.php/gh/article/view/892/919>. Acesso em: 25 nov. 2022.

Carvalho, E. M.; Correia Filho, D.; Bacellar, O.; Almeida, R. P.; Lessa, H.; Rocha, H. Characterization of the imune response in subjects with self-healing cutaneous leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**, [s.l.], v. 52, n. 3, p. 273-77, 1995. DOI: 10.4269/ajtmh.1995.53.273. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7573712/>. Acesso em: 26 abr 2023.

Couto, D. V.; Filho, G. H.; Medeiros, M. Z.; Vicari, C. F. S.; Barbosa, A. B.; Takita, L. C. American tegumentary leishmaniasis - a case of therapeutic challenge. **An Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 6, p. 974, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143073>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/QH4PXvzRXHqZfsSLT49yzPc/?lang=en>. Acesso em: 15 mai 2023.

Da Costa, S. M.; Cordeiro, J. L. P.; Rangel, E. F. Environmental suitability for *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *whitmani* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) and the occurrence of American cutaneous leishmaniasis in Brazil. **Parasites Vectors**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 155, 2018. DOI: 10.1186/s13071-018-2742-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29514680/>. Acesso em: 01 mar 2023.

Da-Cruz, A.; Pirmez, C. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: COURA J. R. (Org). **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005, p. 597-708.

Da Silva, R.; Sacks, D. L. Metacyclogenesis is a major determinant of *Leishmania* promastigote virulence and attenuation. **Infection and Immunity**, [s.l.], v. 55, n. 11, p. 2802-06, 1987. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC259980/>. Acesso em: 21 jan 2024.

Datasus. Ministério da Saúde. **Datasus: informações de saúde**. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Brasília, DF, Brasil; 2023. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>. Acesso em 30 nov 2023.

Duarte, J. L. S. Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado de Mato Grosso: 2002. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 36, suppl. 2, p. 44-45, 2002. Trabalho apresentado na XIX Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em doença de Chagas. VII Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/KRWgxTh7TBxgGSBVVRVPydf/?lang=ptd52786e69dbd>. Acesso em: 15 nov. 2022.

Elmahallawy, E. K.; Sampedro Martinez, A.; Rodriguez-Granger, J.; Hoyos-Mallecot, Y.; Agil, A.; Navarro Mari, J. M.; Gutierrez Fernandez, J. Diagnosis of leishmaniasis. **J Infect Dev Ctries**, [s.l.], v. 13, n. 8, p. 961-72, 2014. DOI:10.3855/jidc.4310. Disponível em: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/25116660>. Acesso em: 11 mar 2023.

Engelman, D.; Fuller, L. C.; Solomon, A. W.; Mccarthy, J. S.; Hay, R. J.; Lammie, P. J.; Steer, A. C. Opportunities for integrated control of neglected tropical diseases that affect the skin. **Trends Parasitol**, [s.l.], v. 32, n. 11, p. 843-854, 2016. DOI: 10.1016/j.pt.2016.08.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27638231/>. Acesso em: 05 jul 2023.

Falqueto, A.; Sessa, P. A. Leishmaniose tegumentar americana. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R (Org). **Tratado de Infectologia**. (3ª Ed). São Paulo: Atheneu, p.1543-1557, 2005.

Fátima, A. L. **Resposta à Intradermorreação de Montenegro, tempo de evolução da lesão e a ocorrência de falha terapêutica na forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana**: um estudo caso-controle. 2012. 73 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas). Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

Garbin, C. A.S.; Belila, N. M.; Precinoti, I. B.; Miyada, S.; Garbin, A. J. I.; Martins, R. J. Abordagem multiprofissional no diagnóstico de leishmaniose: um relato de caso. **Archives of Health Investigation**, [s.l.], v. 6, n. 8, p. 359-362, 2017. DOI: <https://doi.org/10.21270/archi.v6i8.2090>. Disponível em: <https://archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/2090>. Acesso em: 25 set 2023.

Gasser, R. A, J.; Magill, A. J.; Oster, C. N.; Franke, E. D.; Grogl, M.; Berman, J. D. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 83-90, 1994. DOI: 10.1093/clinids/18.1.83. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/18/1/83/423922?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 10 nov. 2022.

Gaze, S. T.; Dutra, W. O.; Lessa, M.; Lessa, H.; Guimarães, L. H.; Machado, P.; Carvalho, E. M.; Gollob, K. J. Mucosal leishmaniasis patients display an activated inflammatory T-cell phenotype associated with a nonbalanced monocyte population. **Scand. J. Immunol.**, [s.l.], v. 14, p. 70-78, 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3083.2005.01707.x>. Acesso em 12 jan 2024.

Gomes-Silva, A.; De Cássia, B. R.; Dos Santos, N. R.; Amato, V. S.; Da Silva, M. M.; Oliveira-Neto, M. P.; Coutinho, S. G.; Da-Cruz, A. M. Can interferon-gamma and interleukin-10 balance be associated with severity of human *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection? **Clin. Exp. Immunol.**, [s.l.], v. 14, p. 440-444, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2219325/>. Acesso em 12 jan 2024.

Gontijo, B.; Carvalho, M. L. R. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 36, n. 1, p. 71-80, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/ZXND5L6KxmWJ8grGMsJMPDr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 nov. 2022.

Goto, H.; Lindoso, J. A. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert Ver Anti Infect Ther**, [s.l.], v. 8, n. 4, p. 419-433, 2010. DOI: 10.1586/eri.10.19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20377337/>. Acesso em: 11 mai 2023.

Grangeiro Júnior, C. R. P.; Pimentel, J. V. C.; Teixeira Júnior, A. G.; Jesus, A. F.; Galvão, T. C. F.; Souza, L. A. A.; Gadelha, M. D. S. V.; Damasceno, K. S.; Rolim Neto, M. L.; Lima, M. A. P.; Nascimento, V. B. D.; Silva, C. G. L. D. American cutaneous leishmaniasis in a northeast Brazilian city: clinical and epidemiological features. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 51, n. 6, p. 837-842, 2018. DOI: 10.1590/0037-8682-0504-2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30517540/>. Acesso em: 01 abr 2024.

Horta, M. F.; Mendes, B. P.; Roma, E. H.; Noronha, F. S. M.; Macêdo, J. P.; Oliveira, L. S. Reactive oxygen species and nitric oxide in cutaneous leishmaniasis. **J. Parasitol. Res.**, [s.l.], v. 2012, n. 203818, p. 11, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/203818>. Acesso em: 08 jan 2024.

Lainson, R.; Shaw, J. J. Evolution, classification and geographical distribution. In: PETERS, W.; KILLICK-KENDRICK, R. (Org). **The leishmaniasis in biology and medicine**, v. 1 - Biology and epidemiology. Academic Press: London, p. 1-120, 1987. Disponível em: <https://patua.iec.gov.br/items/1bcf6193-872d-4980-a5ed-43ab8e232534>. Acesso em: 02 abr 2023.

Lindoso, J. A. L.; Lindoso, A. A. B. P. Neglected Tropical Diseases. **Rev. Inst. Med. trop.** São Paulo, v. 51, n. 5, p. 247-253, 2009. DOI: 10.1590/S0036-46652009000500003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652009000500003>. Acesso em: 03 jul 2023.

Luz, Z. M.; Siva, F. O.; Caligiorne, R. B.; Oliveira, E.; Rabello, A. Lesion aspirate culture for the diagnosis and isolation of *Leishmania* spp. From patients with cutaneous leishmaniasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 104, n. 1, p. 62-66, 2009. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/3255>. Acesso em: 14 mar 2023.

Machado, P. R. L.; Araújo, M. I. A. S.; Carvalho, L.; Carvalho, E. M. Mecanismos de resposta imune às infecções. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647-664, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/3VZ9Fz6BH9HDGnPhkN3Ktbd/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 07 dez 2023.

Mans, D. R.; Kent, A. D.; Hu, R. V.; Lai, A. Fat. E. J.; Schoone, G. J.; Adams, E. R.; Rood, E. J.; Alba, S.; Sabajo, L. O.; Lai, A. Fat. R. F.; VRies, H. J.; SChallig, H. D. 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. **Clin Exp Dermatol.**, v. 41, n. 6, p. 610-615, 2016. DOI: 10.1111/ced.12786. Epub 2015 Dec 9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26648589/>. Acesso em: 01 set 2023.

Marinho Júnior, J. F. **Caracterização da infecciosidade de roedores silvestres e sinantrópicos como hospedeiros reservatórios envolvidos no ciclo zoonótico da Leishmaniose Tegumentar Americana associada à *Leishmania (Viannia) braziliensis***. 2015. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/15854/2/2015marinhojunior-jf.pdf>. Acesso em: 25 set 2023.

Marsden, P. D. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, [s.l.], v. 80, n. 6, p. 859-876, 1986. DOI: 10.1016/0035-9203(86)90243-9. PMID: 3037735. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3037735/>. Acesso em: 09 set 2023.

Martins-Melo, F. R.; Carneiro, M.; Ramos Jr., A. N.; Heukelbach, J.; Ribeiro, A. L. P.; Werneck, G. L. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: a subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. San Francisco. v. 12, n. 6, p. 1-24, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0006559&type=printable>. Acesso em: 05 maio 2023.

Marzochi, M. C. A.; Marzochi, K. B. F. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. **Cad Saúde Pública**. Rio de Janeiro. v.10, n. 2, p. 359-375, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1994000800014>. Acesso em: 10 mai 2023.

McGwire, B. S.; Satoskar, A. R. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. **QJMed**. [s.l.], v. 107, n. 1, p. 7-14, 2014. DOI: 10.1093/qjmed/hct116. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3869292/>. Acesso em: 10 mar 2024.

Mello, C. X. **Comparação dos procedimentos de “imprint” e escarificação no diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana**. Rio de Janeiro, 2011 86 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/5621#:~:text=O%20E2%80%9Cimprint%E2%80%9D%20foi%20positivo%20em,e%2062%2C5%25%20respectivamente>. Acesso em: 07 dez 2023.

Messlinger, H.; Sebald, H.; Heger, L.; Dudziak, D.; Bogdan, C.; Schleicher, U. Monocyte-derived signals activate human natural killer cells in response to *Leishmania* parasites. **Front. Immunol.**, [s.l.], v. 24, p. 9-24, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5810259/>. Acesso em: 20 nov 2023.

Miró, G.; Cardoso, L.; Pennisi, M. G.; Oliva, G.; Baneth, G. Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part two. **Trends in Parasitology**. [s.l.], v. 24, n. 8, p. 371-377, 2008. DOI: 10.1016/j.pt.2008.05.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18603476/>. Acesso em: 15 nov 2023.

Moll, H.; Fuchs, H.; Blank, C.; Röllinghoff, M. Langerhans cells transport *Leishmania major* from the infected skin to the draining lymph node for presentation to antigen-specific T cells. **Eur. J. Immunol.** [s.l.], v. 23, n. 7, p. 1595-1601, 1993. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.1830230730>. Acesso em 10 dez 2023.

Moreira D, López-García P, Vickerman K. An updated view of kinetoplastid phylogeny using environmental sequences and a closer outgroup: proposal for a new classification of the class Kinetoplastea. **Int J Syst Evol Microbiol.** [S. l.], v. 54, p. 1861-75, 2004. DOI: 10.1099/ijs.0.63081-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15388756/>. Acesso em: 05 out. 2024.

Mota, L. A.; Miranda, R. R. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na Leishmaniose. **Arq Int Otorrinolaringol**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 376-381, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aio/a/CjZdPwk4TVJQSx3QzWcwQhN/>. Acesso em: 10 dez 2023.

Neitzke-Abreu, H. C.; Venazzi, M. S.; Bernal, M. V. Z.; Reinhold-Castro, K. R.; VAGETTI, F.; Mota, C. A. *et al.* (2013) Detection of DNA from *Leishmania (Viannia)*: Accuracy of Polymerase Chain Reaction for the Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis. **PLoS ONE**. Israel, v. 8, n. 7 (e62473), 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062473>. Acesso em: 12 nov 2023.

Oliveira, D. S. **Aplicabilidade de testes sorológicos para diagnóstico da forma mucosa da leishmaniose tegumentar**. 2018. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062473>. Acesso em: 20 nov 2023.

Oliveira, L. F.; Schubach, A. O.; Martins, M. M.; Passos, S. L.; Oliveira, R. V.; Marzochi, M. C.; Andrade, C. A. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. **Acta tropica**, [s.l.], v. 118, n. 2, p. 87-96, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X11000325?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jan 2024.

Organização Pan-Americana da Saúde. **Leishmanioses**: Informe epidemiológico das Américas. Número 5, abril de 2017. Washinton, D.C.: OPAS; 2017. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>. Acesso em: 20 ago. 2022.

Organização Pan-Americana da Saúde. **Leishmanioses**: Informe epidemiológico das Américas. Número 11, dezembro de 2022. Washinton, D.C.: OPAS; 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56832>. Acesso em: 20 jan. 2022.

Organização Pan-Americana da Saúde. **Atlas interativo de leishmaniose nas Américas**: aspectos clínicos e diagnósticos diferenciais. Washington, D.C.: OPAS; 2021. Licença: CC

BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://doi.org/10.37774/9789275721902>. Acesso em: 01 mar. 2023.

Palheta Neto, F. X., *et al.* Otorhinolaryngologic Manifestations Relating American Tegumentary Leishmaniasis: Literature Review. **Int. Arch. Otorhinolaryngol.** [s.l.], v. 12, n. 4, p. 531-537, 2008. Disponível em: [https://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/acervo\\_port.asp?id=568](https://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/acervo_port.asp?id=568). Acesso em: 02 out 2023.

PAHO/WHO. Pan American Health Organization/World Health Organization. Communicable Diseases and Health Analysis Department. Plan of action to strengthen surveillance and control of leishmaniasis in the Americas 2017-2022. 2017. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34147/PlanactionLeish20172022-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y>. Acesso em 11 out. 2022.

Pinheiro, A. B. S. **Uso simultâneo da intradermoreação de montenegro e da reação em cadeia da polimerase em indivíduos suspeitos de leishmaniose tegumentar americana: uma estratégia acurada?** Orientador: Ciro Martins Gomes. 2019. xii, 71 f., il. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Universidade de Brasília, Brasília, 2019. Disponível em: <http://repositorio2.unb.br/jspui/handle/10482/35000> Acesso em: 10 nov. 2023.

Ramirez, J. R.; Agudelo, S.; Muskus, C.; Alzate, J. F.; BErberich, C.; Barker, D.; Velez, I. D. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitologic diagnosis. **J. Clin Microbiol.** [s.l.], v. 38, n. 10, p.3768-3773, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC87473/>. Acesso em: 10 nov 2023.

Rangel, E. F.; Lainson, R. Proven and putative vectors of American cutaneous leishmaniasis in Brazil: aspects of their biology and vectorial competence. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 104, n. 7, p. 937-954, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000700001>. Acesso em: 15 jan 2024.

Rêgo, F. D. **Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) e as Leishmanioses na Terra Indígena Xakriabá, Minas Gerais, Brasil.** 2013. 151 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2013. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/6533>. Acesso em: 27 ago 2023.

Reimão, J. Q.; Coser, E. M.; Lee, M. R.; Coelho, A.C. Laboratory Diagnosis of Cutaneous and Visceral Leishmaniasis: Current and Future Methods. **Microorganismos.** [S. l.], v. 8, n. 11, p. 1632, 2022. DOI: 10.3390/microorganisms8111632. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7690623/>. Acesso em: 15 set 2023.

Ribeiro, D. H.; Moraes, S. C. D.; Katagiri, S. Fatores de risco, controle e profilaxia da leishmaniose tegumentar americana no município de Nobres – Mato Grosso. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 81–95, 2018. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/578>. Acesso em: 25 may. 2023.

Rodríguez, N.; Guzman, B.; Rodas, A.; Takiff, H. Bloom, B. R.; Convit, J. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis and species discrimination of parasites by PCR and hybridization. **J. Clin Microbiol.** [S. l.], v. 32, n. 9, p. 2246-2252, 1994. DOI: 10.1128/jcm.32.9.2246-

2252.1994. disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC263976/>. Acesso em: 19 out 2023.

Ruocco, E.; Brunetti, G.; Del Vecchio, M.; Ruocco, V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** [S. l.], v. 25, n. 2, p. 125-129, 2010. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03740.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2010.03740.x>. Acesso em: 10 out 2023.

saldanha, A. C. R. *et al.* Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88, e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: I. Eficácia e segurança. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 32, n. 4, p. 383-387, 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/FCFGTDLHVB7vDV4HQh6VfVD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 nov. 2022.

Sampaio, R. N.; Sampaio, J. H.; Marsden, P. D. Pentavalent antimonial treatment in mucosal leishmaniasis. **The lancet.** [S. l.], v. 325, n. 8437, p. 1059-1097. 1985. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92393-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92393-1). Acesso em: 20 ago 2023.

Schubach, A.; cuzzi-Maya, T.; Oliveira, A. V. Sartori, A.; De Oliveira-Neto, M. P.; Mattos, M. S. *et al.* Leishmanial antigens in the diagnosis of active lesions and ancient scars of American tegumentary leishmaniasis patients. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** [S. l.], v. 96, n. 7, p. 987-996, 2001. DOI: 10.1590/s0074-02762001000700018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11685267/>. Acesso em: 21 ago 2023.

Sevilha-Santos, L. *et al.* Accuracy of qPCR for quantifying *Leishmania* kDNA in different skin layers of patients with American tegumentary leishmaniasis. **Clinical Microbiology and Infection**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 242-247, 2018. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.025. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(18\)30365-3/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(18)30365-3/fulltext). Acesso em: 04 set. 2022.

Silva, A. E. P.; Gurgel, H. C. Leishmaniose tegumentar americana e suas relações sócio ambientais no município de Ubatuba-SP. 2017. **Confins.** [S. l.], n. 13, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4000/confins.7348>. Acesso em: 10 out 2023.

Silveira, A. V. B.; Candido, R.; Franciscato, C. Intralesional antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis: A literature review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 13, n. 9, p. e7913946905, 2024. DOI: 10.33448/rsd-v13i9.46905. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/46905>. Acesso em: 10 out. 2024.

Silveira, S. J. S. Perfil clínico e epidemiológico da leishmaniose tegumentar América no hospital de doenças tropicais da universidade federal do Tocantins. **Braz. J. of Develop.**, Curitiba, v. 5, n. 11, p. 24780-24793, 2019. DOI:10.34117/bjdv5n11-158. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/4581/4257>. Acesso em: 21 set 2023.

Singh, S.; Sivakumar, R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. **J Infect Chemother.** [S. l.], v. 10, n. 6, p. 307-315, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15614453/>. Acesso em: 06 nov 2023.

Souza, A. P.; Soto, M.; Costa, J. M.; Boaventura, V. S.; Oliveira, C. I.; Cristal, J. R.; Barral-Netto, M.; Barral, A. Souza, A. P.; Soto, M.; Costa, J. M.; Boaventura, V. S.; Oliveira, C. I.; Cristal, J. R.; Barral-Netto, M.; Barral, A. Towards a more precise serological diagnosis of human tegumentary leishmaniasis using *Leishmania* recombinant proteins. **PLoS One**, [S. l.], v. 8, n. 6, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3680450/>. Acesso em: 19 nov 2023.

Sundar, S.; Chakravarty, J. An update on pharmacotherapy for leishmaniasis. **Expert Opin Pharmacother**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 237-252, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25346016/>. Acesso em: 14 set 2023.

Trouiller, P.; Olliaro, P.; Torreele, E.; Orbinski, J.; Laing, R.; Ford, N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. **The Lancet**, [S. l.], v. 359, n. 9324, p. 2188-2194, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12090998/>. Acesso em: 01 dez 2023.

Unger, A.; O'Neal, S.; Machado, P. R. L.; Guimarães, L. H.; Morgan, D. J.; Schriefer, A. *et al.* Association of treatment of american cutaneous leishmaniasis prior to ulcer development with high rate of failure in Northeastern Brazil. **Am J Trop Med Hyg**. [S. l.], v. 80, n. 4, p. 574-579, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346378/>. Acesso em: 17 ago 2023.

Vries, H. J. C.; Reedijk, S. H.; Schallig, H. D. F.H. Cutaneous Leishmaniasis: Recent Developments in Diagnosis and Management. **Am J Clin Dermatol**. [S. l.], v. 16, n. 2, p. 99-109, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687688/>. Acesso em: 10 jun 2023.

Vries, H. J. C.; schallig, H. D. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. **American Journal of Clinical Dermatology**. [S. l.], v. 23, n. 6, p. 823-840, 2022 Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00726-8>. Acesso em: 06 jun 2023.

WHO. **Leishmaniasis**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 08 Jul 2023.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Analisar aspectos relacionados à confirmação diagnóstica de LT por critério laboratorial no estado hiperendêmico de Mato Grosso entre 2007 a 2022.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Descrever a distribuição temporal, espacial e espaço-temporal da proporção de casos de LT confirmados por critério laboratorial no estado.

Investigar os fatores individuais e contextuais associados à confirmação diagnóstica de LT por critério laboratorial.

## 4 ARTIGO CIENTÍFICO

**Revista pretendida:** Epidemiologia e Serviços de Saúde

**Artigo original**

### ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL E FATORES ASSOCIADOS AO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DOS CASOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR EM UM ESTADO HIPERENDÊMICO DO BRASIL

Jacqueline Maria de Souza<sup>1</sup>; João Eduardo Cabral Figueiredo<sup>2</sup>; João Gabriel Guimarães Luz<sup>1</sup>; Amanda Gabriela Carvalho<sup>2</sup>; Ludiele Souza Castro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Biociências e Saúde, Faculdade Ciências da Saúde (FCS) – Universidade Federal de Rondonópolis, Mato Grosso, Brasil.

<sup>2</sup> Curso de Medicina, Faculdade Ciências da Saúde (FCS) – Universidade Federal de Rondonópolis, Mato Grosso, Brasil.

#### RESUMO

Este estudo visa descrever a distribuição espaço-temporal e investigar os fatores individuais e contextuais associados a confirmação diagnóstica dos casos de LT por critério laboratorial no Estado de Mato Grosso, Brasil. Foram incluídos todos os casos novos de LT notificados entre 2007 e 2022. Foi calculado o percentual de casos de LT confirmados por critério laboratorial total e anuais para o estado/mesorregiões/municípios. Para as análises espacial e espaço-temporal foi calculado o índice global e local de Moran. Para os fatores associados, o desfecho de interesse foi modelado por regressão logística multinível em função de preditores individuais e contextuais. Obteve-se força das associações por odds ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%). Confirmaram-se 36.696 casos de LT, sendo 32.311 (88,05%) diagnosticados por critério laboratorial. Na maior parte do tempo, o Estado esteve acima da meta, a mesorregião Norte foi a única acima da meta proposta todos os anos. A Sudeste predominou abaixo na maior parte do tempo. O índice global de Moran constatou autocorrelação espacial significativa ( $I=0,174$ ;  $p=0,003$ ). Foram detectados *clusters* espaciais alto-alto nas regiões Norte e Nordeste, já a Sudeste predominou com a percentagem abaixo na maior parte do tempo. A análise espaço-temporal demonstrou que houve redução progressiva da meta da OPAS no período e *clusters* espaço-temporais alto-alto no Norte e Nordeste. As variáveis individuais associadas ao desfecho foram raça, local de notificação, local do diagnóstico e forma clínica. As variáveis contextuais associadas ao critério laboratorial foram a incidência acumulada de LT e a quantidade de médicos de ESF. Ressalta-se a importância do aperfeiçoamento deste indicador em alguns municípios e sobretudo na mesorregião Sudeste do estado de Mato Grosso.

**Palavras-chave:** leishmaniose; diagnóstico; análise espaço-temporal.

## INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença tropical negligenciada de grande relevância no Brasil. A doença se manifesta por meio de lesões na pele, sendo que a forma clínica pode variar desde lesões auto resolutivas até lesões desfigurantes em pele e mucosas, com possibilidade de causar impacto social e econômico para o paciente.<sup>(1-21)</sup> O estado brasileiro de Mato Grosso é uma área hiperendêmica para LT, com distribuição espacial heterogênea e coeficiente de detecção médio de 79,1 casos/100.000 habitantes no período de 2008 a 2017.<sup>(14)</sup> No ano de 2022, o estado ocupou a terceira posição em número absoluto de casos de LT (n=1.162 casos) e a sexta posição em coeficiente de detecção (31,76 casos/100.00 habitantes) da doença em relação aos demais estados brasileiros.<sup>(11)</sup>

Segundo o Manual de Vigilância da LT do Ministério da Saúde (MS) do Brasil, uma das medidas de controle da doença é o diagnóstico precoce, uma vez que fundamenta o início do tratamento oportuno e adequado a fim de evitar desfechos desfavoráveis.<sup>(11-33)</sup> O diagnóstico clínico-epidemiológico é presuntivo, isto é, realizado pela presença de lesão característica associada a informações epidemiológicas e, eventualmente, pela resposta terapêutica do paciente. Contudo, a LT produz um amplo espectro de manifestação clínica das lesões, o que torna o diagnóstico clínico-epidemiológico desafiador.<sup>(18-23-24)</sup> Ademais, vale destacar a variedade do diagnóstico diferencial de LT, como tuberculose cutânea, hanseníase, infecções por fungos, úlcera tropical, neoplasmas, dentre outras doenças.<sup>(23-24)</sup>

Por outro lado, o diagnóstico laboratorial envolve exames parasitológicos, como a busca direta pelo parasito, método padrão-ouro para a confirmação do caso, o histopatológico e os imunológicos como a Intradermoreação de Montenegro, porém indisponível desde 2015.<sup>(8-19)</sup> Os testes de biologia molecular são considerados de elevada sensibilidade diagnóstica, porém restritos a centros de referências e pesquisa em razão da complexidade e alto custo.<sup>(8-33)</sup> Porém, a confirmação dos casos suspeitos de LT por critério laboratorial também apresenta limitações e depende de condições técnico-operacionais apropriadas.<sup>(12-19-31)</sup> A experiência do analista para reconhecimento das formas amastigotas do parasita, a qualidade dos insumos e equipamentos utilizados, tempo de evolução das lesões, formas clínicas e as diferentes espécies de *Leishmania* influenciam na sensibilidade e especificidade do método diagnóstico de escolha.<sup>(38)</sup>

Para o início do tratamento da LT é necessária a confirmação do diagnóstico por critério laboratorial e, quando este não é possível, por critério clínico-epidemiológico.<sup>(10)</sup> Dentre o arsenal terapêutico disponível para a LT, o medicamento majoritariamente utilizado no Brasil

é o antimonial pentavalente de N-metilglucamina. Apesar de ser eficaz, esse medicamento pode produzir diversos efeitos colaterais, tais como alterações eletrocardiográficas, hepáticas, pancreáticas e renais, bem como mialgias, artralgias e febre. Sendo assim, o diagnóstico laboratorial é essencial para subsidiar a tomada de decisão do prescritor na indicação do tratamento.<sup>(7-17-32)</sup>

O diagnóstico laboratorial é considerado pelo MS do Brasil, um importante indicador epidemiológico e operacional para o monitoramento das ações de vigilância e controle da LT em áreas endêmicas.<sup>(9)</sup> Concomitantemente, a Organização Pan-Americana de Saúde, por meio do Plano de Ação de Leishmanioses nas Américas 2017-2022, estabeleceu a importância de os países alcançarem o mínimo de 80% dos casos de LT diagnosticados por critério laboratorial.<sup>(27-30)</sup> Diante do exposto, considerando a extrema importância do critério de diagnóstico laboratorial para o tratamento adequado da LT, devido a toxicidade da medicação e o amplo diagnóstico diferencial, somado ao fato do indicador do MS ainda ser pouco estudado, o objetivo do presente trabalho foi verificar a distribuição espaço-temporal dos casos de LT confirmados por critério laboratorial, bem como investigar os fatores individuais e contextuais associados ao diagnóstico laboratorial, no estado de Mato Grosso.

## **MÉTODOS**

### **Desenho, área e população de estudo**

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo, de base populacional, dividido em duas etapas. A primeira etapa faz uma abordagem ecológica para a análise espaço-temporal da proporção de casos de LT confirmados por critério laboratorial no âmbito dos municípios mato-grossenses. A segunda parte se refere a um estudo transversal para a investigação das características individuais e contextuais (relacionados aos municípios) associadas à confirmação do diagnóstico de LT por critério laboratorial.

O estado de Mato Grosso está localizado na região Centro-Oeste do Brasil. Possui uma extensão territorial de 903.208,361 km<sup>2</sup> e uma população atual de 3.658.649 indivíduos.<sup>(20)</sup> O estado apresenta 141 municípios que estão distribuídos em cinco mesorregiões geográficas, sendo Norte, Nordeste, Sudoeste, Centro-sul e Sudeste.<sup>(20)</sup> Em termos de biodiversidade, Mato Grosso é o único estado que possui três dos principais biomas brasileiros, sendo eles: Amazônia (vegetação florestal na porção norte do estado), Cerrado (vegetação semelhante a savana na porção central) e Pantanal (planície alagada na porção sul).

A população de estudo compreendeu todos os casos novos de LT notificados e residentes em Mato Grosso entre os anos de 2007 e 2022. Foram excluídos os casos duplicados, não-autóctones, com erro de diagnóstico e recidivas.

A rede laboratorial para o diagnóstico da LT no estado de Mato Grosso é composta por laboratórios públicos e privados, com destaque para os laboratórios que integram o Sistema Único de Saúde (SUS) e o Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-MT) que atua como referência e encontra-se localizado na cidade de Cuiabá, capital do estado. Essa rede é essencial para a detecção, monitoramento e controle da LT, especialmente pelo fato do estado ser considerado hiperendêmico para a doença.

O diagnóstico laboratorial da LT ocorre por meio de articulação entre a atenção primária em saúde (“porta de entrada” e representada pelas unidades básicas de saúde e as equipes do Estratégia de Saúde da Família etc), os laboratórios municipais e o LACEN-MT. O fluxo envolve desde a recepção do paciente, avaliação clínica e epidemiológica dos casos suspeitos, preenchimento da ficha de notificação compulsória e obrigatória para LT, coleta da amostra biológica e a análise laboratorial.

Os municípios dotados de infraestrutura laboratorial pública, executam o exame parasitológico direto, considerado padrão ouro e recomendado pelo Manual de Vigilância da LT, para análise da presença do parasita *Leishmania* em microscopia a partir de raspados cutâneos. E quando diante da indisponibilidade de recursos laboratoriais para diagnóstico da LT, pacientes com resultados inconclusivos, com manifestações clínicas mais graves e com necessidade de diagnóstico diferencial, as amostras são enviadas ao LACEN-MT para execução de técnicas mais sensíveis como a reação em cadeia de polimerase (PCR).

### **Fonte e coleta de dados**

A LT é uma doença de notificação compulsória, de modo que as informações sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos casos são registradas em um formulário específico do Sistema de Informação de Agravos de Informação (SINAN). Sendo assim, as seguintes informações relacionadas ao indivíduo foram coletadas diretamente dos microdados do SINAN livremente disponibilizadas pelo Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS): critério de confirmação do diagnóstico de LT (laboratorial/clínico-epidemiológico), sexo, idade, raça, escolaridade, município de residência, município de notificação, unidade de saúde notificadora, exame parasitológico direto (realizado/não realizado), Intradermoreação de Montenegro (IRM) (realizado/não realizado),

exame histopatológico (realizado/não realizado), forma clínica (cutânea/mucosa) e coinfeção HIV (sim/não/ignorado). A variável unidade de saúde notificadora foi decodificada considerando os dados do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. As variáveis contextuais dos municípios foram coletadas de diferentes fontes de dados e agrupadas de acordo com características sociodemográficas, com aspectos da rede assistencial de saúde e com a ocorrência de LT. Tais variáveis foram selecionadas, pois já foram amplamente utilizadas em outros estudos envolvendo análises contextuais e aspectos diversos das leishmanioses<sup>(13-15-22)</sup> (Quadro 1).

Os dados populacionais e as malhas digitais georreferenciadas dos municípios foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e estatística (IBGE).

Quadro 1 - Variáveis contextuais no âmbito dos municípios de acordo com a fonte de coleta e a descrição.

Variável	Fonte	Descrição
<b>SOCIODEMOGRÁFICAS</b>		
População não-branca	Censo 2010	Percentual de indivíduos que se autodeclararam pretos, pardos ou indígenas.
Taxa de analfabetismo	Censo 2010	Percentual de indivíduos com 10 anos ou mais de idade que não sabem ler e escrever pelo menos um bilhete simples, no idioma que conhecem, na população total residente da mesma faixa etária, em determinado espaço geográfico, no ano considerado.
População com baixa renda familiar	Censo 2010	Percentual de indivíduos com renda familiar menor que meio salário mínimo brasileiro <sup>a</sup> .
População rural	Censo 2010	Percentual de indivíduos residentes nas zonas rurais.
Cobertura de abastecimento de água	Censo 2010	Percentual de DPP's com abastecimento de água da rede geral.
Cobertura de energia elétrica	Censo 2010	Percentual de DPP's com fornecimento de energia elétrica.
Cobertura de coleta de lixo	Censo 2010	Percentual de DPP's com serviço de coleta de lixo.
Índice GINI	DATASUS (1991-2000-2010)	Medida resumida de desigualdade de renda.
IDH	Atlas Brasil	Índice de Desenvolvimento Humano.
<b>ASSISTENCIAIS</b>		
Polo regional de saúde	Secretaria Estadual de Saúde	Município polo na regionalização da rede de atenção à saúde de Mato Grosso.
Número de ESF	DATASUS	Média aritmética do número de unidades de ESF cadastradas no CNES no mês de agosto entre 2007 e 2022.
Número de médicos	DATASUS	Média aritmética do número de médicos cadastrados no CNES no mês de agosto entre 2007 e 2022.
Número de médicos de ESF	DATASUS	Média aritmética do número de médicos de ESF cadastrados no CNES no mês de agosto entre 2007 e 2022.
<b>OCORRÊNCIA DE LT</b>		
Incidência de LT	DATASUS	Incidência acumulada de LT entre 2007 e 2022.

CNES: Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde; DPP's: Domicílios Particular Permanente; ESF: Estratégia de Saúde da Família; <sup>a</sup>Salário mínimo brasileiro em 2010: R\$ 510,00 (Censo 2010). IDH: Índice de Desenvolvimento Humano.

## **Análise de dados**

### **Análise Temporal**

Os dados foram tabulados e checados no *software* Microsoft<sup>TM</sup> Excel 365. Inicialmente, o percentual de casos de LT confirmados por critério laboratorial, dentre todos os casos notificados da doença, foi calculado para todo o período do estudo (2007-2022) e para cada ano para todo o estado, para cada mesorregião e para cada município. Esse percentual é um dos indicadores epidemiológicos e operacionais da LT preconizado pelo MS para avaliação da doença no Brasil. Em suma, o indicador permite avaliar de forma indireta a assistência ao paciente e fornece subsídios para o planejamento do programa de controle da doença; quanto maior o valor que ele assume em uma localidade, melhor a capacidade operacional do serviço de laboratório local.<sup>(9)</sup> Para as áreas endêmicas do continente americano, a OPAS estabeleceu como meta para fortalecimento da vigilância e do controle da LT, que até 2022, pelo menos 80% dos casos da doença na região fossem diagnosticados por critério laboratorial.<sup>(27)</sup>

### **Análise espacial e espaço-temporal**

Na sequência, o indicador foi calculado por município de residência para todo o período do estudo (2007-2022) e trienal. A fim de verificar a autocorrelação espacial do indicador acumulado, foi calculado o índice global ( $I$ ) e o índice local de Moran (LISA - Indicadores Locais de Associação Espacial) univariado. O  $I$  mensura a autocorrelação espacial de uma variável em determinada área em relação a ela mesma nas áreas vizinhas. O índice varia de  $-1$  a  $+1$ , sendo que quanto mais próximo de  $1$  mais forte é a associação espacial e quanto mais próximo de  $-1$  mais fraca é a associação espacial. Valores iguais a zero sugerem a não existência de autocorrelação espacial. Já o LISA identifica a localização de aglomerados espaciais. Sendo assim, segundo o Diagrama de Dispersão de Moran, os valores do LISA foram classificados nos seguintes quadrantes: Alto-Alto, Alto-Baixo, Baixo-Baixo e Baixo-Alto. Os municípios dos quadrantes Alto-Alto e Baixo-Baixo representam municípios com vizinhos semelhantes, enquanto Alto-Baixo e Baixo-Alto representam municípios com vizinhos diferentes.<sup>(2)</sup>

Para verificar a existência de autocorrelação espaço-temporal do percentual de casos de LT confirmados por critério laboratorial no âmbito dos municípios, foi empregado o índice de Moran bivariado local e global. Em resumo, a análise bivariada de Moran determina em qual extensão o valor de uma variável em um determinado local e período está correlacionado aos

seus valores nas localidades vizinhas em um período anterior.<sup>(3)</sup> No presente estudo, tal análise foi realizada considerando-se o indicador trienal em relação ao seu valor no triênio anterior, isto é, 2007-2009 *vs.* 2004-2006, 2010-2012 *vs.* 2007-2009, 2013-2015 *vs.* 2010-2012, 2016-2018 *vs.* 2013-2015. Em particular, os últimos anos foram tratados como um quadriênio (2019-2022). Ressalta-se que a análise trienal foi selecionada, pois este é o período utilizado para análises epidemiológicas no escopo do Programa de Vigilância de LT do MS.<sup>(8)</sup> Semelhantemente à análise de Moran univariada, o índice global próximo de +1 indica forte correlação espaço-temporal do indicador, enquanto o LISA permite a identificação de aglomerados espaço-temporais (Alto-Alto, Baixo-Baixo, Alto-Baixo e Baixo-Alto).

As análises de Moran univariado e bivariado foram realizadas no *software* GeoDa 1.10 empregando-se uma matriz de vizinhança do tipo *queen*, com contiguidade de primeira ordem<sup>(2)</sup>. Os resultados foram submetidos a um teste de randomização por 999 permutações aleatórias dos valores entre os municípios. A autocorrelação foi considerada significativa para  $p < 0,05$ . Os resultados dos índices locais foram mapeados utilizando-se o *software* QGIS 3.4.0.<sup>(40)</sup>

### **Análise dos fatores associados**

A principal hipótese do presente estudo foi de que a confirmação de um caso de LT por critério laboratorial está associada tanto às características sociodemográficas e clínicas dos casos (isto é, individuais), quanto às características sociodemográficas, assistenciais e relacionadas à ocorrência de LT dos municípios (isto é, contextuais). Desse modo, o critério de confirmação laboratorial (sim/não) foi definido como o desfecho de interesse, o qual foi modelado, por uma regressão logística multinível com o município de residência como intercepto aleatório, em função de potenciais preditores de natureza individual (nível I) e contextual (nível II).

Antes da modelagem, a distribuição das frequências absolutas e relativas dos preditores individuais foi descrita em função do desfecho. Além disso, o teste de qui-quadrado foi empregado para verificar a existência de diferenças significativas (isto é, com valor de  $p < 0,05$ ) nas distribuições.

Como primeiro passo da modelagem, foi criado um modelo nulo contendo apenas o intercepto aleatório. Considerando esse modelo, foi estimada a proporção de variância do desfecho devido à correlação intra-municípios. Na sequência, a associação entre o desfecho e cada preditor foi investigada em uma análise univariada. Ressalta-se que variáveis individuais

com percentual de registros ignorados ou em branco maior que 70% não foram consideradas. Além disso, as variáveis contextuais quantitativas foram categorizadas segundo a distribuição de tercis para que a sua relação não-linear com o desfecho fosse considerada. As variáveis com valor de  $p < 0,20$  na análise univariada foram selecionadas para modelagem múltipla. O modelo final foi construído pelo método *stepwise forward*, sendo o efeito da adição de preditores e termos de interação checado pelo teste de razão de verossimilhança para modelos aninhados. Foram consideradas associadas à definição diagnóstica de LT por critério laboratorial aquelas variáveis com valor de  $p < 0,05$  no modelo final. Tanto na análise univariada quanto na múltipla, a força das associações foi determinada pelo cálculo da odds ratio (OR) com os respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%). As análises foram executadas no software R Studio 4.4.1 usando o pacote *lme4*.<sup>(6)</sup>

### Aspectos éticos

O presente estudo não necessitou ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, uma vez que foram utilizados dados secundários totalmente anônimos e extraídos de fontes de domínio público livremente disponibilizadas na internet.

## RESULTADOS

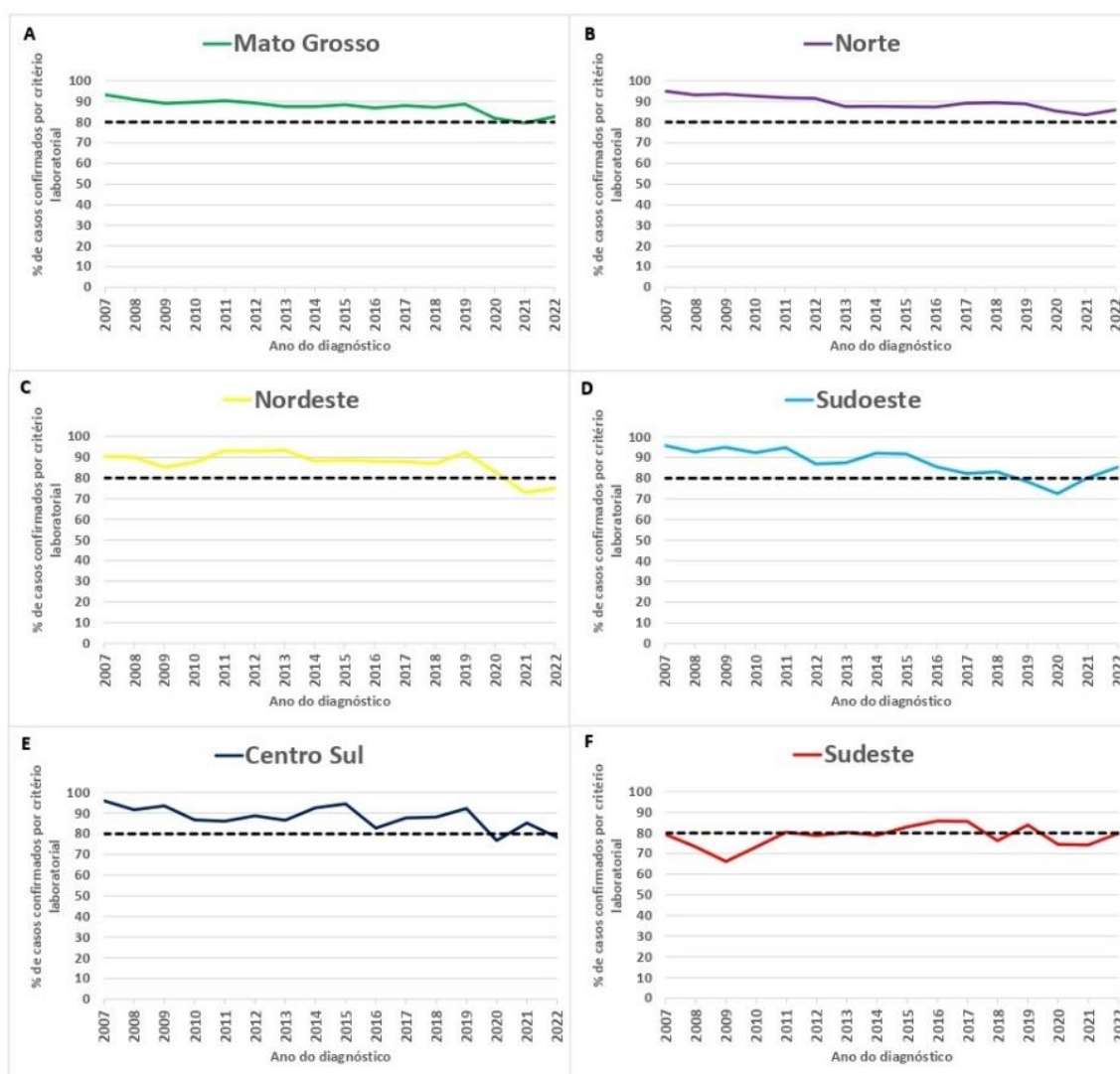
No estado de Mato Grosso, entre 2007 e 2022, foram notificados 36.696 casos novos de LT, com uma média anual de 2.294 casos (desvio padrão-DP = 623,15 casos). Todos os 141 municípios registraram casos autóctones da doença, variando de 3 a 1.816 casos no período estudado. Os municípios com os maiores números absolutos de casos de LT foram: Sinop (n=1.816), Barra do Garças (n=1.360), Colniza (n=976), Campinápolis (n=851), Juína (n=830), Paranatinga (n=735), Cuiabá (n=726), Brasnorte (n=725) e Rondonópolis (n=709).

Do total de casos notificados no período de estudo, 32.311 (88,05%) foram confirmados por critério laboratorial. No decorrer do tempo, no ano de 2007 houve um pico de 93,22% dos casos diagnosticados por critério laboratorial. Esse percentual não apresentou muitas variações, somente a partir de 2020 que ocorreu um declínio considerável, com um percentual de casos de 81,84%, seguido do mínimo de 79,63% em 2021 (Figura 1A).

Dentre as cinco mesorregiões do estado, a Norte foi a única que manteve o percentual acima da meta estabelecida pela OPAS em todos os anos, com uma média de 89,32% dos casos confirmados laboratorialmente (Figura 1B). As mesorregiões Nordeste, Sudoeste e Centro-Sul

mantiveram o percentual de casos de LT diagnosticados por critério laboratorial acima de 80,0% por um longo período, com redução desse percentual somente a partir dos anos de 2021 (73,02%), 2019 (78,38%) e 2020 (76,74%), respectivamente (Figuras 1C, 1D e 1E). Em contrapartida, a mesorregião Sudeste predominou com a percentagem de casos de LT confirmados por diagnóstico laboratorial abaixo de 80,0% na maior parte do tempo, atingindo o mínimo de 66,15% no ano de 2009 e máximo de 85,65% em 2017 (Figura 1F).

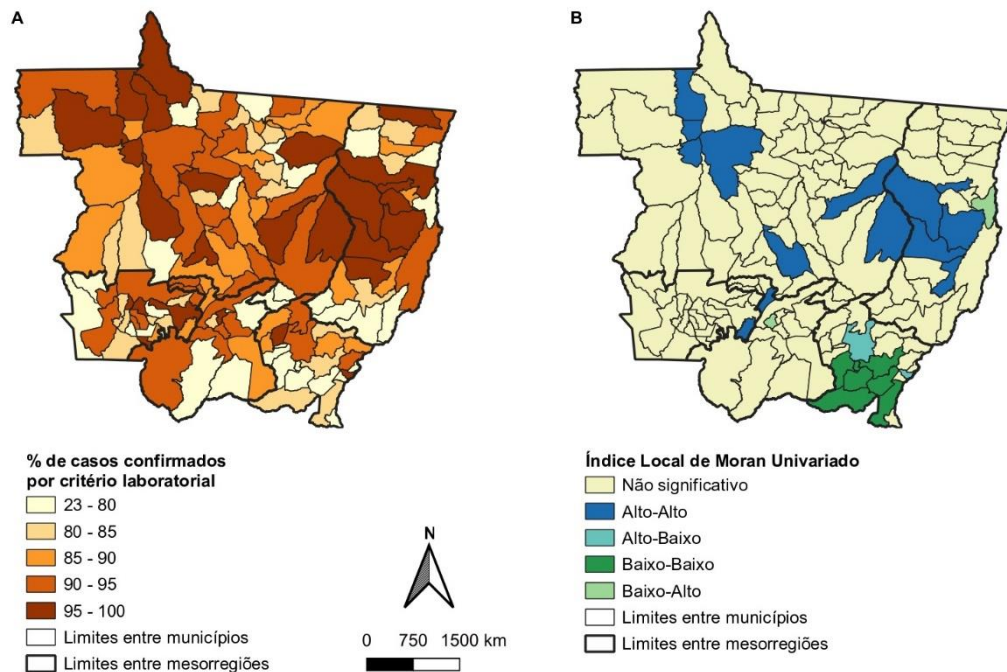
Os municípios com maior confirmação de casos de LT por critério laboratorial estão localizados nas mesorregiões Norte e Nordeste do estado. Dentre os nove municípios citados anteriormente com os maiores números absolutos de casos de LT, seis estão localizados nas mesorregiões Norte e Nordeste do estado e apresentaram um percentual de diagnóstico laboratorial acima do preconizado, a saber: Sinop (91,90%), Colniza (92,93%), Campinápolis (86,96%), Juína (88,55%), Paranatinga (91,43%) e Brasnorte (97,38). Por outro lado, Rondonópolis e Barra do Garças, localizados nas mesorregiões Sudeste e Nordeste, foram os municípios com os menores percentuais de casos diagnosticados por critério laboratorial, com 50,77% e 78,01%, respectivamente. Cabe ressaltar que o município de Cuiabá, localizado na mesorregião Centro-Sul, apresentou 91,46% dos casos de LT diagnosticados por critério laboratorial (Figura 2A).



**Figura 1.** Percentual anual de casos de leishmaniose tegumentar (LT) diagnosticados por critério laboratorial no estado de Mato Grosso (A) e nas mesorregiões Norte (B), Nordeste (C), Sudoeste (D), Centro Sul (E) e Sudeste (F), 2007-2022. A linha tracejada representa a meta de 80% estabelecida pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 2017).

O índice global de Moran univariado revelou autocorrelação espacial estatisticamente significativa do percentual de casos de LT confirmados laboratorialmente ( $I=0,174$ ;  $p=0,003$ ). Foram detectados *clusters* espaciais (Alto-Alto) para o diagnóstico laboratorial da LT nas mesorregiões Norte e Nordeste. Na mesorregião Norte foi possível visualizar um agrupamento contendo os municípios de Castanheira, Cotriguaçu, Juruena e Juara. Outro agrupamento classificado como Alto-Alto foi composto por dois municípios da mesorregião Norte (Feliz Natal e Gaúcha do Norte) e cinco municípios da mesorregião Nordeste (Querência, Canarana, Nova Nazaré, Alto Boa Vista e Ribeirão Cascalheira). Ademais, os municípios de Nova Mutum, Alto Paraguai e Porto Estrela foram classificados isoladamente como Alto-Alto nas mesorregiões Norte, Centro-Sul e Sudoeste respectivamente. Em contrapartida, na mesorregião Sudeste foi detectado um *cluster* classificado como Baixo-Baixo para a ocorrência do

diagnóstico laboratorial da LT, contendo os seguintes municípios: Rondonópolis, São José do Povo, Guiratinga, Alta Garças, Pedra Preta, Itiquira e Alto Araguaia (Figura 2B).

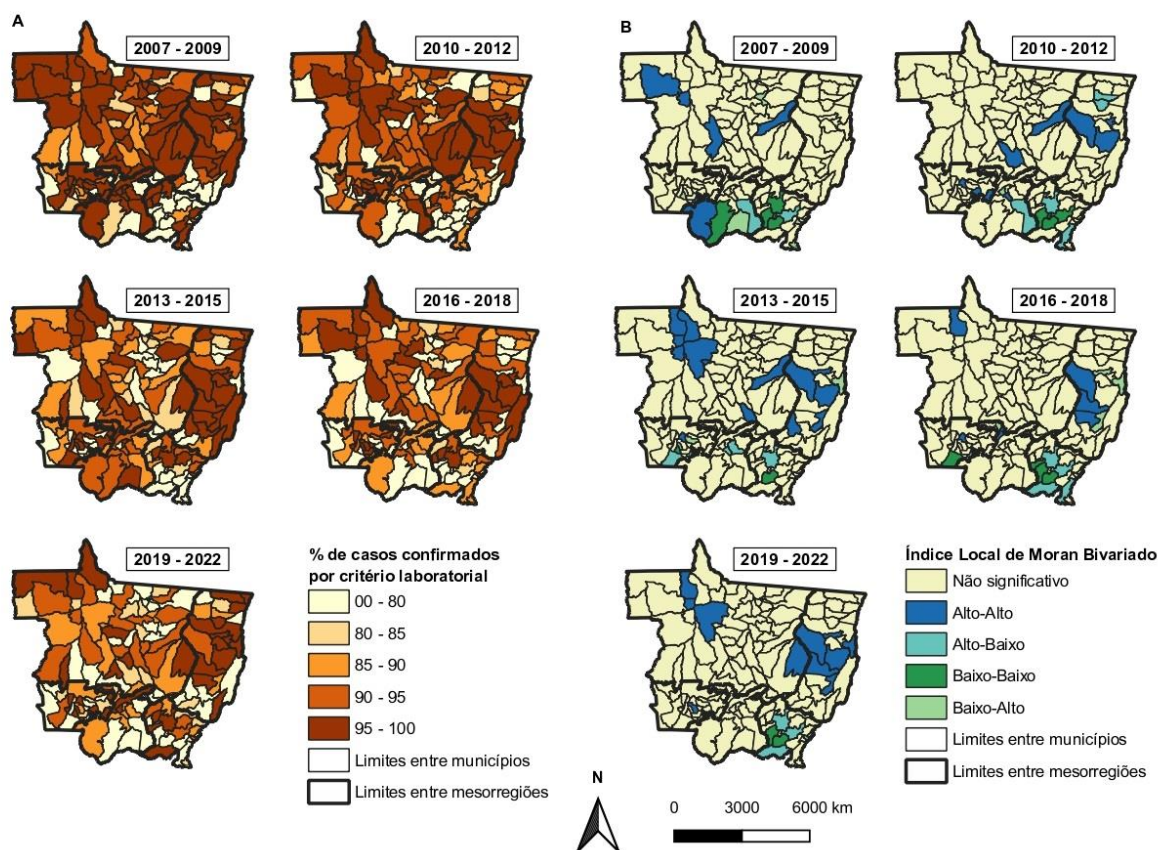


**Figura 2.** Análise espacial do percentual de casos de leishmaniose tegumentar (LT) confirmados por critério laboratorial no estado de Mato Grosso, Brasil, 2007-2022. Percentual de casos de LT por município (A) e índice local de Moran univariado (B).

A análise espaço-temporal demonstrou que, durante o período de 2007 a 2022, Mato Grosso apresentou uma redução progressiva do percentual de casos de LT diagnosticados por critério laboratorial. Os triênios de 2007-2009 e 2010-2012 registraram o maior percentual de casos de LT confirmados laboratorialmente (Figura 3A). O índice global de Moran bivariado demonstrou autocorrelação espaço-temporal significativa para o diagnóstico laboratorial da LT no primeiro ( $I=0,099$ ;  $p=0,017$ ), segundo ( $I=0,066$ ;  $p=0,048$ ) e terceiro ( $I=0,074$ ;  $p=0,034$ ). Nos períodos seguintes, quarto triênio ( $I=0,050$ ;  $p=0,093$ ) e quadriênio ( $I=0,059$ ;  $p=0,074$ ) não foi observada correlação significativa.

Foram detectados diferentes *clusters* espaço-temporais (Alto-Alto) para o critério de diagnóstico laboratorial da LT, nas mesorregiões Norte e Nordeste. No último triênio (2016-2018) e no quadriênio (2019-2022), dois municípios (Querência e Canarana) permaneceram em *clusters* formados na mesorregião Nordeste. Ao longo do tempo, a mesorregião Sudeste se destacou quanto a presença de *clusters* classificados como Baixo-Baixo para o diagnóstico laboratorial dos casos de LT. O município de Pedra Preta permaneceu com classificação Baixo-Baixo em todos os triênios e quadriênio avaliados e o município de Rondonópolis, com exceção

do período de 2013-2015 (não significativo para o diagnóstico por critério laboratorial), se manteve em todos os demais com classificação Baixo-Baixo (Figura 3B).



**Figura 3.** Análise espaço-temporal do percentual de casos de leishmaniose tegumentar (LT) confirmados por critério laboratorial no estado de Mato Grosso, Brasil, 2007-2022. Percentuais trienais de casos de LT por município (A) e índices locais de Moran bivariado – autocorrelação espaço-temporal entre o percentual de casos trienais e o triênio anterior (B). O último período avaliado foi agrupado em quatro anos (2019-2022).

Dentre os casos de LT diagnosticados por critério laboratorial, 28.624 (88,59%) apresentaram resultado positivo no exame parasitológico direto, 5.948 (18,41%) tiveram histopatológico compatível ou com presença do parasito e 5.431 (16,81%) apresentaram reatividade no teste de IRM (dados não mostrados).

Em relação às características sociodemográficas dos indivíduos diagnosticados por critério laboratorial, 80,87% (n=26.129) eram do sexo masculino, 42,27% (n=13.658) tinham entre 20 e 39 anos de idade, 60,67% (n=19.604) eram pretos, pardos ou indígenas, e 52,77% (n=17.050) possuíam nível de escolaridade menor que oito anos completos. A maioria dos casos foi notificada na rede de atenção primária à saúde (n=24.361; 75,40%) e no município de residência (n=30.328; 93,86%), com predominância da forma clínica cutânea da LT (n=30.378; 94,02%). Quanto à coinfeção pelo vírus HIV, apenas 0,71% (n=229) dos casos eram

coinfectados. Com exceção da escolaridade, unidade notificadora e coinfeção HIV, os indivíduos diagnosticados por critério laboratorial se diferiram daqueles diagnosticados por critério clínico-epidemiológico em todas as variáveis analisadas (Tabela 1).

**Tabela 1** - Caracterização sociodemográfica e clínica dos casos de leishmaniose tegumentar confirmados por critério laboratorial em Mato Grosso, Brasil, entre 2007 e 2022.

Variáveis	Confirmação por critério laboratorial				p-valor
	Sim (n=32.311)		Não <sup>a</sup> (n=4.385)		
	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>					< 0,001
Masculino	26.129	80,87	3.443	78,52	
Feminino	6.179	19,12	942	21,48	
Em branco	3	0,01	0	0	
<b>Faixa etária (anos)</b>					< 0,001
0 - 19	5.539	17,14	669	15,26	
20 - 39	13.658	42,27	1.677	38,24	
40 - 59	9.639	29,83	1.443	32,91	
≥ 60	3.288	10,18	568	12,95	
Em branco	187	0,58	28	0,64	
<b>Raça</b>					< 0,001
Preta/Parda/Indígena	19.604	60,67	2.815	64,20	
Branca/Amarela	12.069	37,35	1.439	32,82	
Em branco	638	1,97	131	2,99	
<b>Escolaridade (anos completos)</b>					0,059
≤ 8	17.050	52,77	2.174	49,58	
> 8	6.776	20,97	951	21,69	
Não se aplica <sup>b</sup>	4.583	14,18	586	13,36	
Em branco	3.902	12,08	674	15,37	
<b>Unidade notificadora</b>					0,457
Atenção primária	24.361	75,40	3.405	77,65	
Atenção secundária/terciária/outros <sup>c</sup>	6.626	20,50	899	20,50	
Em branco	1.324	4,10	81	1,85	
<b>Local do diagnóstico<sup>d</sup></b>					< 0,003
Município de residência	30.328	93,86	4.065	92,70	
Outro município	1.983	6,14	320	7,30	
<b>Forma clínica</b>					< 0,001
Mucosa	1.933	5,98	498	11,36	
Cutânea	30.378	94,02	3.887	88,64	
<b>Coinfeção HIV</b>					0,015
Sim	229	0,71	47	1,07	
Não	19.324	59,81	2.688	61,30	
Em branco	12.758	39,49	1.650	37,63	

n: frequência absoluta; %: frequência relativa.

<sup>a</sup> Casos confirmados por critério clínico-epidemiológico.

<sup>b</sup> Não se aplica: indivíduos menor que 18 anos de idade.

<sup>c</sup> Outros: consultório particular, central de gestão em saúde, unidade de vigilância em saúde, laboratório de saúde pública, laboratório municipal.

<sup>d</sup> Neste estudo, o município de notificação foi considerado como sendo o local de diagnóstico.

A modelagem para verificação dos fatores associados ao diagnóstico de LT por critério laboratorial com um modelo nulo contendo apenas o intercepto aleatório, revelou uma proporção de variância do desfecho devido à correlação intra-municípios de 22,14%

(IC95%=17,90-27,06%) (dados não mostrados). Esse resultado confirma a necessidade de incluir o município de residência como intercepto aleatório na modelagem multinível. Desse modo, no modelo multinível final ajustado observou-se que os indivíduos da raça branca/amarela, bem como aqueles que foram notificados na rede de atenção secundária/terciária/outros e aqueles que manifestaram a forma clínica cutânea da doença, apresentaram maior chance de serem diagnosticados para LT por critério laboratorial. Em contrapartida, se deslocar para outro município para obtenção do diagnóstico foi um fator de proteção para o diagnóstico por critério laboratorial. Dentre as variáveis contextuais, observou-se que a chance de diagnóstico de LT por critério laboratorial foi significativamente maior quando a incidência municipal acumulada de LT era maior que 148,77 casos/100.000 habitantes (terceiro tercil) do que quando ela era menor que 61,64 casos/100.000 habitantes (primeiro tercil). A chance de obter um diagnóstico laboratorial também foi maior para os municípios com número médio de médicos atuando em unidades de Estratégia de Saúde da Família maior que 1,81 (terceiro tercil) do que entre os municípios com número médio menor que 0,81 (primeiro tercil), conforme Tabela 2.

**Tabela 2** – Análise univariada e múltipla dos fatores individuais e contextuais associados à definição diagnóstica de LT por critério laboratorial em Mato Grosso, Brasil, entre 2007 e 2022.

Variáveis	OR Bruta	p-valor	IC	OR ajustada	p-valor	IC
<b>VARIÁVEIS INDIVIDUAIS</b>						
<b>Sexo</b>						
Masculino	1	-	-	-	-	-
Feminino	0,97	0,462	0,88-1,06	-	-	-
<b>Faixa etária (anos)</b>						
0 - 19	1,02	0,743	0,91-1,13	-	-	-
20 - 39	1	-	-	-	-	-
40 - 59	0,89	0,013	0,82-0,98	-	-	-
≥ 60	0,85	0,001	0,75-0,96	-	-	-
<b>Raça</b>						
Preta/Parda/Indígena	1	-	-	-	-	-
Branca/Amarela	1,18	<0,001	1,09- 1,28	1,18	<0,001	1,09-1,27
<b>Escolaridade (anos completos)</b>						
≤ 8	1	-	-	-	-	-
> 8	0,96	0,360	0,88-1,05	-	-	-
Não se aplica <sup>a</sup>	1,03	0,590	0,92-1,15	-	-	-
<b>Unidade notificadora</b>						
Atenção primária	1	-	-	-	-	-
Atenção secundária/terciária/outros <sup>b</sup>	1,20	0,001	1,08-1,33	1,29	<0,001	1,16-1,45
<b>Local do diagnóstico<sup>c</sup></b>						
Município de residência	1	-	-	-	-	-
Outro município	0,83	0,025	0,70-0,98	0,82	0,026	0,69-0,98
<b>Forma clínica</b>						
Mucosa	1	-	-	-	-	-
Cutânea	2,13	<0,001	1,88-2,42	2,13	<0,001	1,87-2,42
<b>VARIÁVEIS CONTEXTUAIS<sup>d</sup> - Sociodemográficas</b>						

<b>População não-branca</b>						
41,21 – 55,61	1	-	-	-	-	-
55,61 – 66,64	0,83	0,374	0,54-1,16	-	-	-
66,64 – 84,18	0,88	0,562	0,58-1,34	-	-	-
<b>Taxa de analfabetismo</b>						
3,10 – 9,10	1	-	-	-	-	-
9,10 – 11,70	0,89	0,566	0,59-1,33	-	-	-
11,70 – 25,80	0,78	0,242	0,51-1,19	-	-	-
<b>População com baixa renda familiar</b>						
15,10 – 31,27	1	-	-	-	-	-
31,27 – 40,70	0,88	0,542	0,58-1,33	-	-	-
40,70 – 68,05	0,85	0,443	0,56-1,29	-	-	-
<b>População rural</b>						
1,54 – 22,91	1	-	-	-	-	-
22,91 – 40,53	1,00	0,977	0,66-1,53	-	-	-
40,53 – 76,64	0,94	0,766	0,62-1,43	-	-	-
<b>Cobertura de abastecimento de água</b>						
1,43 – 56,79	1	-	-	-	-	-
56,79 – 73,56	0,87	0,511	0,57-1,32	-	-	-
73,56 – 94,01	0,67	0,063	0,44-1,02	-	-	-
<b>Cobertura de energia elétrica</b>						
71,58 – 97,04	1	-	-	-	-	-
97,04 – 98,83	0,83	0,384	0,55-1,26	-	-	-
98,83 -100,00	0,72	0,129	0,47-1,10	-	-	-
<b>Cobertura de coleta de lixo</b>						
28,14 – 62,82	1	-	-	-	-	-
62,82 – 79,11	0,99	0,959	0,65-1,51	-	-	-
79,11 – 96,74	1,04	0,871	0,68-1,58	-	-	-
<b>Índice GINI</b>						
0,39 – 0,49	1	-	-	-	-	-
0,49 – 0,54	1,14	0,545	0,74-1,75	-	-	-
0,54 – 0,69	1,06	0,799	0,69-1,61	-	-	-
<b>IDH</b>						
0,54 – 0,67	1	-	-	-	-	-
0,67 – 0,70	0,80	0,300	0,53-1,22	-	-	-
0,70 – 0,79	0,92	0,693	0,60-1,40	-	-	-
<b>VARIÁVEIS CONTEXTUAIS - Assistenciais</b>						
<b>Polo regional de saúde</b>						
Sim	1,22	0,450	0,73-2,06	-	-	-
Não	1	-	-	-	-	-
<b>Número de ESF's</b>						
0,81 – 2,00	1	-	-	-	-	-
2,00 – 4,00	1,33	0,178	0,88-2,03	-	-	-
4,00 – 66,00	1,42	0,098	0,94-2,14	-	-	-
<b>Número de médicos</b>						
1,00 – 2,25	1	-	-	-	-	-
2,25 – 4,38	1,40	0,121	0,92-2,13	-	-	-
4,38 – 162,94	1,36	0,140	0,90-2,06	-	-	-
<b>Número de médicos de ESF</b>						
0,06 – 0,81	1	-	-	-	-	-
0,81 – 1,81	1,25	0,310	0,81-1,90	-	-	-
1,81 – 46,31	1,36	0,140	0,90-2,06	1,55	0,018	1,08-2,23
<b>VARIÁVEL CONTEXTUAL - Ocorrência da LT</b>						
<b>Incidência de LT (casos/100.000 habitantes)</b>						
2,18 – 61,64	1	-	-	-	-	-
61,64 – 148,77	1,27	0,248	0,84-1,92	-	-	-
148,77 – 594,69	1,96	0,001	1,3-2,95	1,93	<0,001	1,34-2,78
OR: <i>Odss Ratio</i> ; IC: Intervalo de Confiança a 95%;						

<sup>a</sup>Outros: consultório particular, central de gestão em saúde, unidade de vigilância em saúde, laboratório de saúde pública, laboratório municipal.

<sup>b</sup>Não se aplica: indivíduo menor que 18 anos de idade.

<sup>c</sup>Neste estudo, o município de notificação foi considerado como sendo o local de diagnóstico.

<sup>d</sup>As variáveis contextuais quantitativas foram categorizadas segundo a distribuição de tercís.  
ESF = Estratégia de Saúde da Família (Atenção primária à saúde)

## DISCUSSÃO

Este é o primeiro trabalho que aborda como temática principal o indicador de confirmação dos casos de LT por critério diagnóstico laboratorial e os fatores associados, no estado brasileiro de Mato Grosso. Foi observado que o critério de diagnóstico por meio de técnicas laboratoriais foi a principal estratégia empregada para a confirmação dos casos suspeitos de LT em Mato Grosso. Essa superioridade do diagnóstico por laboratório pode ser explicada pela presença constante e habitual da doença no estado e dessa maneira as equipes de saúde parecem entender a importância da investigação do protozoário *Leishmania* na lesão para início de um tratamento assertivo, seguro e eficaz.

O informe epidemiológico da OPAS (2023) trouxe as análises das principais metas propostas no Plano de Ação de Leishmanioses nas Américas (2017-2022) e o indicador de confirmação do diagnóstico por critério laboratorial (pelo menos 80% dos casos de LT) foi alcançado em 5 dos 6 anos analisados, 2019 foi de 79,6%. Vargas Brasil e Franco (2023) observaram que em 2022, 75,1% dos casos notificados de LT foram diagnosticados por critério laboratorial no Brasil.

Os municípios das mesorregiões Norte e Nordeste de Mato Grosso destacaram-se quanto a aplicação do indicador estudado apresentando as áreas de *clusters* espaciais Alto-Alto para o critério de confirmação laboratorial dos casos da doença. A LT é problema de saúde pública de difícil controle com casos reportados em todos os municípios de Mato Grosso, todavia as mesorregiões Norte e Nordeste caracterizam-se como áreas hiperendêmica e de alto risco conforme demonstrado por Carvalho *et al.*, (2020). Em regiões onde a doença é mais prevalente, espera-se maior foco da vigilância epidemiológica, o que inclui o monitoramento e a exigência de confirmação laboratorial dos casos fortalecendo a necessidade do diagnóstico precoce e específico para a correta identificação da doença.

Curiosamente, a proporção de casos de LT diagnosticados por critério laboratorial esteve abaixo do esperado no Sudeste do estado de Mato Grosso apresentando as áreas de *clusters* espaciais Baixo-Baixo. O Sudeste mato-grossense é uma das mesorregiões mais desenvolvidas do estado sendo um importante polo urbano com infraestrutura de saúde, educação e serviços.

Contudo, a rede assistencial de saúde dos seus 22 municípios pode variar significativamente, no qual municípios menores possam enfrentar maiores dificuldades para oferecer atendimento de saúde de qualidade, enquanto cidades maiores, como Rondonópolis, possuem rede de saúde mais desenvolvida, sendo ainda o polo regional da saúde dessa mesorregião, porém pela proporção do diagnóstico laboratorial ter sido menor nessa região aponta-se dificuldade neste processo de confirmação do caso por laboratório. A baixa proporção de casos diagnosticados por critério laboratorial impacta negativamente no controle da LT e no direcionamento adequado das políticas de saúde pública. Dessa maneira, é muito importante investigar o funcionamento da rede assistencial de saúde relacionada a LT nesta macrorregião do estado para as medidas corretivas necessárias.

O estado de Mato Grosso assim como todas as suas mesorregiões apresentaram declínio no percentual de casos diagnosticados laboratorialmente a partir do ano de 2019. Essas reduções podem estar relacionadas à interrupção total ou parcial das atividades de vigilância e assistência em decorrência da pandemia COVID-19 que impactou diretamente os serviços de saúde e as ações de campo, principalmente nas atividades de vigilância ativa de casos humanos (detecção precoce e tratamento dos casos), controle vetorial e de reservatórios domésticos.<sup>(28-29)</sup> A análise espaço-temporal mostrou que houve melhor emprego do critério diagnóstico laboratorial para confirmação dos casos de LT nos primeiros anos dessa série avaliada o que pode estar relacionado a diminuição dos casos da doença aos longos dos anos conforme demonstrado pelos informes epidemiológicos do Ministério da Saúde do Brasil, onde no ano 2007, Mato Grosso apresentou coeficiente de detecção de 91,81/100.000 habitantes seguido por oscilações até o ano de 2022 com coeficiente de 31,76/100.000 habitantes.<sup>28</sup>

Com relação aos fatores associados, tem sido relatado que indivíduos pretos e pardos são os mais acometidos pela LT por uma combinação de fatores socioeconômicos, geográficos e ambientais.<sup>(4-14-34-34)</sup>, contudo indivíduos da raça branca/amarela apresentaram maior chance de serem diagnosticados para LT por critério diagnóstico laboratorial neste estudo, o que pode estar relacionado às melhores condições socioeconômicas desse grupo<sup>(5)</sup> e, assim, maior acesso à saúde e, portanto, ao diagnóstico. Outra provável explicação é o fato de que, em geral, estão mais próximos de áreas urbanas ou regiões com infraestrutura mais desenvolvidas, o que permite mais proximidade com os serviços de saúde público e privado, os quais o diagnóstico laboratorial está mais disponível. Foi observado também neste estudo que indivíduos do sexo masculino, em idade produtiva, foram os que mais receberam diagnóstico para LT por critério diagnóstico laboratorial. Fatores ocupacionais, comportamentais e de exposição ao ambiente tornam estes grupos sociais os mais afetados pela LT.<sup>(4-14-34)</sup>

Indivíduos notificados nas redes de saúde a partir da atenção secundária apresentaram maior chance de serem diagnosticados para LT por critério laboratorial, o que pode ser explicado pela melhor infraestrutura e recursos disponíveis nesses níveis de atendimento, com disponibilidade de médicos especialistas, infectologistas, dermatologistas, assim como de outros profissionais de saúde com conhecimento e experiência no manejo da LT. Somado a este fator, sendo importante componente para o diagnóstico laboratorial, a contribuição de analistas clínicos capacitados e experientes para identificar o protozoário, permite o diagnóstico preciso. Além disso, pacientes que chegam a esses níveis de atendimento geralmente apresentam casos mais graves ou complicações, aumentando a necessidade do diagnóstico laboratorial para confirmação da presença do parasita e definição do tratamento adequado.

Indivíduos que manifestaram a forma clínica cutânea da doença apresentaram maior chance de serem diagnosticados para LT por critério laboratorial, possivelmente pelos sinais clínicos característicos desta manifestação serem mais sujeitos a suspeita clínica e ao encaminhamento para o diagnóstico laboratorial. Na prática, o diagnóstico parasitológico direto, método de primeira escolha para confirmação da presença das formas amastigotas do protozoário, possui maior sensibilidade na forma cutânea comparada às outras formas clínicas da LT, uma vez que na forma mucosa, por exemplo, é comum a escassez de protozoário na lesão.<sup>(8-26)</sup>

Deslocar-se para outro município para obtenção do diagnóstico como um fator associado ao maior diagnóstico por critério laboratorial pode ser atribuído ao fato de que o município de origem do paciente (cidades pequenas, do interior ou rurais) pode apresentar fragilidades da rede de saúde<sup>(25)</sup> assim como de laboratórios equipados para confirmação do diagnóstico. Ao buscar atendimento em outra cidade, geralmente centros urbanos maiores, capital ou em municípios que atuam como polos regionais de saúde, os pacientes têm acesso a melhores recursos diagnósticos laboratoriais e profissionais mais qualificados. Szwarcwaldque *et al.* (2021) afirmam que apesar da expansão da cobertura de utilização de serviços de saúde, as persistentes desigualdades regionais indicam necessidades de saúde não atendidas entre os residentes das regiões menos desenvolvidas.

A rede assistencial de saúde no Brasil está organizada de maneira hierarquizada e regionalizada, garantindo acesso universal e gratuito aos serviços de saúde. Está estruturada em diferentes níveis de atenção, que funcionam de forma contínua e integral para atender às necessidades de saúde da população, sendo coordenados pela Atenção Primária à Saúde (APS) em articulação com a Atenção Secundária e Terciária. A atenção Primária à Saúde (APS), “porta de entrada”, atua na promoção da saúde, prevenção de doenças, diagnóstico precoce,

tratamento de condições comuns, acompanhamento contínuo e a reabilitação<sup>41</sup>. A APS é oferecida através das Unidades Básicas de Saúde (UBS) e dos programas de Estratégia de Saúde da Família (ESF) constituídos de equipes multiprofissionais, formadas por médicos, enfermeiros, agentes comunitários de saúde e etc. A atenção secundária, nível intermediário, inclui os serviços especializados como os ambulatórios e clínicas (pediatria, cardiologia etc), centros de diagnóstico por imagem e laboratórios. A atenção terciária que oferta serviços de alta complexidade, destinados aos casos mais graves e com necessidade de intervenção e tecnologia avançada <sup>(42-43)</sup>.

A maior chance de diagnóstico laboratorial em localidades de alta incidência para a LT, como observado nas mesorregiões Norte e Nordeste do Estado (Figura 2), pode estar relacionada a um melhor preparo do sistema de saúde. Os profissionais de saúde estão mais atentos aos sinais e sintomas que caracterizam a doença e a experiência acumulada permite que sigam protocolos mais rigorosos que envolvem a solicitação de exames laboratoriais para confirmação do diagnóstico. Acredita-se que nessas regiões os sistemas de vigilância epidemiológica estão focados na identificação e notificação de novos casos, criando uma rede mais organizada, onde os casos suspeitos são rapidamente encaminhados para confirmação laboratorial.

Para áreas onde o diagnóstico laboratorial foi menos prevalente, sugere-se que sejam realizados investimentos na capacitação dos profissionais – médicos e analistas clínicos especialmente – reforço da infraestrutura de saúde e maior disponibilidade de insumos para permitir o aumento da proporção de casos com diagnóstico precoce de LT. Zeinali *et al.* (2023) destacaram a importância de fornecer habilidades profissionais e treinamento baseado na experiência ao pessoal do laboratório para melhorar a precisão do diagnóstico da LT.

A obtenção de diagnóstico laboratorial para LT foi maior em municípios com maior número de médicos presentes na atenção primária nas equipes da Estratégia de Saúde da Família (ESF), o que pode estar relacionada à organização e capacidade dos serviços de saúde nesses locais. A disponibilidade de mais médicos nas equipes de saúde da família pode proporcionar menor sobrecarga no sistema de saúde melhorando a qualidade do atendimento, mais recursos, conhecimento e possibilidade de um acompanhamento clínico mais detalhado e atento mediante uso de protocolos clínicos que recomendam a confirmação laboratorial em casos suspeitos de LT.

A principal limitação deste estudo foi a utilização de dados secundários que são suscetíveis à subnotificação e ao preenchimento insuficiente dos dados da ficha de notificação. Apesar disso, o estudo apresenta potencialidades, como a de evidenciar um retrato do perfil do indicador de confirmação dos casos de LT por critério laboratorial no estado de Mato Grosso,

o que pode levar a reflexões para um melhor manejo da LT principalmente da mesorregião Sudeste do estado. Os achados são importantes para subsidiar ações de vigilância e controle da LT, garantindo assim um diagnóstico correto e oportuno para o início do tratamento seguro.

## REFERÊNCIAS

1. Andrade-Narvaez FJ, Loría-Cervera EM, Sosa-Bibiano EI, Van Wynsberghe NR. Asymptomatic infection with American cutaneous leishmaniasis: epidemiological and immunological studies. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2016; 111(10):599-604. DOI: 10.1590/0074-02760160138.
2. Anselin L. Local indicators of spatial association-LISA. *Geogr Anal*. 1995;27(2): 93-115. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>.
3. Anselin L. Global Spatial Autocorrelation (2). Bivariate, Differential and EB Rate Moran Scatter Plot [internet]. 03/06/2019 (latest update). Disponível em: [https://geodacenter.github.io/workbook/5b\\_global\\_adv/lab5b.html](https://geodacenter.github.io/workbook/5b_global_adv/lab5b.html).
4. Azevedo MML, Lima AG. Perfil clínico-epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no ano de 2017 em Rio Branco – Acre. *RBAC*. 2023;55(2):136-141. DOI: 10.21877/2448-3877.202300098.
5. Bastos JLD, Peres MA, Peres KG, Dumith SC, Gigante DP. Diferença socioeconômica entre autoclassificação e heteroclassificação de cor/raça. *Rev Saúde Pública* 2008;42(2):324-34. Disponível em: [https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm\\_path=/media/assets/rsp/v42n2/6412.pdf](https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rsp/v42n2/6412.pdf).
6. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*. 2015;67(1):1–48. DOI: 10.18637/jss.v067.i01.
7. Blum J, Desjeux P, schwartz E, beck B, hatz C. *et al.* Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Among Travellers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford. 2004; 53(2):158-166. DOI: 10.1093/jac/dkh058.
8. 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. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-centro-oeste/hujm-ufmt/saude/nucleo-de-vigilancia-epidemiologica-hospitalar/normas-tecnicas-e-manuais/manual-vigilancia-leishmaniose-tegumentar-2017.pdf/view>. Acesso em: 05 nov. 2022.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Caderno de indicadores. Leishmaniose tegumentar. Leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de->

- conteudo/publicacoes/svsa/leishmaniose/caderno-de-indicadores-leishmaniose-tegumentar-e-leishmaniose-visceral.pdf/view. Acesso em: 05 nov. 2022.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Leishmaniose tegumentar *In: BRASIL. Guia de vigilância em saúde. 5 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. cap. 8, p. 803-818. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude\\_5ed\\_21nov21\\_isbn5.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude_5ed_21nov21_isbn5.pdf). Acesso em: 20 out. 2022.*
  11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância epidemiológica. Coeficiente de detecção de casos de leishmaniose tegumentar por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2022. Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt/situacao-epidemiologica/arquivos/lt-coef\\_deteccao.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt/situacao-epidemiologica/arquivos/lt-coef_deteccao.pdf). Acesso em: 10 dez 2023.
  12. Brito MMC, Tarquínio DC, Arruda D, Costa RS, Roselino AM. Tzanck smears: na old but useful diagnostic tool. *An Bras Dermatol.* 2009;84(4):431-3. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/RBV4DrMC4gTcYCD5tvxW9fK/?lang=en>.
  13. Buzanovsky LP, Sanchez-vazquez MJ, Maia-Elkhoury ANS, Werneck GL. Major environmental and socioeconomic determinants of cutaneous leishmaniasis in Brazil – a systematic literature review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine Vol.:53:e20190291: 2020 DOI: 10.1590/0037-8682-0291-2019.*
  14. Carvalho, AG, Luz JGG, Dias JVL Tiwari A, Steinmman EI. Hyperendemicity, heterogeneity and spatial overlap of leprosy and cutaneous leishmaniasis in the southern Amazon region of Brazil. *Geospat Health. Italy.* 2020; 15(2):293-301. DOI 10.4081/gh.2020.892.
  15. Cota G, Erber AC, Schernhammer E, Simões TC. Inequalities of visceral leishmaniasis case-fatality in Brazil: A multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;5(7):e0009567. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009567.
  16. Datasus. Ministério da Saúde. Datasus: informações de saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Brasília, DF, Brasil; 2023. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>. Acesso em 30 nov 2023.
  17. Gasser RAJ, Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases.* 1994; 18(1):83-90. DOI: 10.1093/clinids/18.1.83.
  18. Gontijo B, Carvalho MLR. Leishmaniose tegumentar americana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2003; 36(1):71-80. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/ZXND5L6KxmWJ8grGMsJMPDr/?format=pdf&lang=pt>.

19. Goto H, Lindoso JA. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Opin Infect Ther.* 2010;8(4):419-433. DOI: 10.1586/eri.10.19.
20. IBGE, 2022. [Estado de Mato Grosso.] Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mt>.
21. Lindoso JAL, Lindoso AABP. Neglected Tropical Diseases. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo.* 2009; 51(5):247-253. DOI: 10.1590/S0036-46652009000500003.
22. Luz JGG, Dias JVL, Carvalho AG, Piza PA, Chávez-Pavoni JH, Bulstra C, Coffeng LE, Fontes CJF. Human visceral leishmaniasis in Central-Western Brazil: Spatial patterns and its correlation with socioeconomic aspects, environmental indices and canine infection. *Acta Trop.* 2021; 221:105965. DOI: 10.1016/j.actatropica.2021.105965.
23. Luz ZM, Silva FO, Caligorne RB, Oliveira E, Rabello A. Lesion aspirate culture for the diagnosis and isolation of *Leishmania* spp. From patients with cutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.* 2009; 104(1): 62-66. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/3255>.
24. Mota LA, Miranda RR. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na Leishmaniose. *Arq Int Otorrinolaringol. São Paulo.* 2011; 15(3):376-381. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aio/a/CjZdPwk4TVJQSx3QzWcwQhN/>.
25. Mota AC, Barros IGR, Kleinpaul TNK, Bezerra AG, Miranda GA, Cardoso RF. Perfil epidemiológico, indicadores e distribuição espacial da Leishmaniose Tegumentar Americana no Amapá, 2018-2022. *Contribuciones a las ciencias sociales.* 2024; 17(3):e5083. Disponível em: <https://doi.org/10.55905/revconv.17n.3-322>.
26. Oliveira DS. Aplicabilidade de testes sorológicos para diagnóstico da forma mucosa da leishmaniose tegumentar. 2018. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062473>.
27. Organização Pan-Americana Da Saúde. Leishmanioses: Informe epidemiológico das Américas. Número 5, abril de 2017. Washinton, D.C.: OPAS; 2017. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>.
28. Organização Pan-Americana Da Saúde. Leishmanioses: Informe epidemiológico das Américas. Número 12, dezembro de 2023. Washinton, D.C.: OPAS; 2017. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>.
29. Organização Pan-Americana Da Saúde. Atlas interativo de leishmaniose nas Américas: aspectos clínicos e diagnósticos diferenciais. Washington, D.C.: OPAS; 2021. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://doi.org/10.37774/9789275721902>.
30. Paho/Who. Pan American Health Organization/World Health Organization. Communicable Diseases and Health Analysis Department. Plan of action to strengthen surveillance and control of leishmaniasis in the Americas 2017-2022. 2017. Disponível

- em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34147/PlanactionLeish20172022-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y>.
31. Ramirez JR, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich C, Barker D, Velez ID. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitologic diagnosis. *J. Clin Microbiol.* 2000;38(10):3768-3773, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC87473/>.
  32. Saldanha ACR. *et al.* Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88, e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: I. Eficácia e segurança. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1999; 32(4):383-387 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/FCFGTDLHVB7vDV4HQh6VfVD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 nov. 2022.
  33. Sevilha-Santos L. *et al.* Accuracy of qPCR for quantifying *Leishmania* kDNA in different skin layers of patients with American tegumentary leishmaniasis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;25(2):242-247. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.025.
  34. Silva CER, Donofrio FC, Alegranci P. Panorama Epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar no Estado de Mato Grosso: 2007 a 2019. *Braz. J. Develop.* 2021;7(11):104771-83. DOI:10.34117/bjdv7n11-210.
  35. Teles GC, Fonseca FR, Gonçalves MJF. American Tegumentary Leishmaniasis in the Brazilian Amazon from 2010 to 2014. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2019;61:e22. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201961022>.
  36. Szwarcwald CL, Stopa SR, Damacena GN, Almeida WS, Souza Júnior PRB, Vieira MLFP, Pereira CA, Sardinha LMV, Macário EM. Mudanças no padrão de utilização de serviços de saúde no Brasil entre 2013 e 2019. *Ciência & Saúde Coletiva,* 2021;26(1):2515-2528. DOI: 10.1590/1413-81232021266.1.43482020.
  37. Vargas Brasil AM, Franco AMR. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil em 2022. *PRW.* 2023;5(11):294-305. Disponível em: <https://peerw.org/index.php/journals/article/view/591>.
  38. Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2022;23(6):823-840. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00726-8>.
  39. Zeinali M, Mohebbali M, Shirzadi MR, Hassanpour G, Behkar A, Gouya MM, Samiee SM, Malekafzali H. Integration and evaluation of cutaneous leishmaniasis laboratory diagnosis in the primary health care laboratory network. *East Mediterr Health J.* 2023 Nov 1;29(10):810-818. DOI: 10.26719/emhj.23.105. PMID: 37947232.
  40. QGIS Development Team. QGIS Geographic Information System. Versão 3.4: Madeira. [s.l.]: Open Source Geospatial Foundation Project, 2018.

41. Giovanella L, Mendonça MHM. Atenção primária à saúde. In: Giovanella L, Escorel S, Lobato LVC, Noronha JC, Carvalho AI. Políticas e sistemas de saúde no Brasil. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2012. p. 493-543.
42. Mendes EV. As redes de atenção à saúde. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2ª edição. Brasília; 2011. Disponível em:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/redes\\_de\\_atencao\\_saude.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/redes_de_atencao_saude.pdf).
43. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010. Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS); 2010.

## APÊNDICE – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde

**SINAN**  
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO  
FICHA DE INVESTIGAÇÃO **LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA**

Nº

**CASO CONFIRMADO:**

**Leishmaniose cutânea:** todo indivíduo com presença de úlcera cutânea, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura, com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico.

**Leishmaniose mucosa:** todo indivíduo com presença de úlcera na mucosa nasal, com ou sem perfuração ou perda do septo nasal, podendo atingir lábios e boca (palato e nasofaringe), com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico.

<b>Dados Gerais</b>	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		2 Agravo/doença <b>LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA</b>		Código (CID10) <b>B 5 5. 1</b>	3 Data da Notificação	
	4 UF	5 Município de Notificação			Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)			Código	7 Data do Diagnóstico		
<b>Notificação Individual</b>	8 Nome do Paciente					9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano		11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante 1-1ºTrimestre 2-2ºTrimestre 3-3ºTrimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado		13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado	
	14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-E ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-E ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-E ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica						
	15 Número do Cartão SUS			16 Nome da mãe			
<b>Dados de Residência</b>	17 UF	18 Município de Residência		Código (IBGE)	19 Distrito		
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código		
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)			24 Geo campo 1		
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência			27 CEP	
	28 (DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30 País (se residente fora do Brasil)		
	<b>Dados Complementares do Caso</b>						
<b>Antec. Epidem.</b>	31 Data da Investigação			32 Ocupação			
	33 Presença de Lesão 1 - Sim 2 - Não Cutânea Mucosa		34 Em Caso de Presença de Lesão Mucosa, Há Presença de Cicatrizes Cutâneas 1 - Sim 2 - Não		35 Co-infecção HIV 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
<b>Dados Labor.</b>	36 Parasitológico Direto 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		37 IRM 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		38 Histopatologia 1 - Encontro do Parasita 2 - Compatível 3 - Não Compatível 4 - Não Realizado		
	39 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3-Transferência 9- Ignorado			40 Forma Clínica 1 - Cutânea 2 - Mucosa 9- Ignorado			
<b>Tratamento</b>	41 Data do Início do Tratamento		42 Droga Inicial Administrada 1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Outras 5 - Não Utilizada				
	43 Peso Kg	44 Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb <sup>+5</sup> 1 - Menor que 10 2 - Maior ou igual a 10 e menor que 15 3 - igual a 15 4 - Maior que 15 e menor que 20 5 - Maior ou igual a 20					
	45 Nº Total de Ampolas Prescritas Ampolas		46 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial 1 - Anfotericina b 2 - Pentamidina 3 - Outros 4 - Não Se Aplica				

Leishmaniose Tegumentar Americana

SINAN NET

SVS 27/09/2005

