

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS/UniEVANGÉLICA

CLARA MARIA CARDOSO COSTA MONTEIRO

**LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA:  
uma abordagem farmacológica**

GOIÂNIA  
2009

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CLARA MARIA CARDOSO COSTA MONTEIRO

**LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA:  
uma abordagem farmacológica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em “Gestão Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica” para obtenção do Título de Mestre em Tecnologia Farmacêutica.

Orientadora: Dra. Dulcinéa Maria B. Campos

GOIÂNIA  
2009

M7751 Monteiro, Clara Maria Cardoso Costa.  
Leishmaniose tegumentar americana : uma abordagem farmacológica  
/ Clara Maria Cardoso Costa Monteiro. – 2009.  
63 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Católica de Goiás,  
Universidade Estadual de Goiás, Centro Universitário de  
Anápolis/UniEVANGÉLICA, 2009.  
“Orientadora: Dra. Dulcinéa Maria B. Campos”.

1. Leishmaniose tegumentar americana (LTA) – farmacologia. 2.  
Epidemiologia. 3. Farmacologia. I. Título.  
CDU: 616.993.161:615.2(043.3)

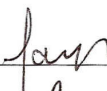


PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
Av. Universitária, 1069 • Setor Universitário  
Caixa Postal 86 • CEP 74605-010  
Goiânia • Goiás • Brasil  
Fone: (62) 3946.1071 • Fax: (62) 3946.1073  
www.ucg.br • prope@ucg.br

DISSERTAÇÃO DO MESTRADO PROFISSIONAL EM GESTÃO,  
PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM TECNOLOGIA  
FARMACÊUTICA

DEFENDIDA PELA MESTRANDA CLARA MARIA CARDOSO  
COSTA MONTEIRO, EM 04 DE MAIO DE 2009 E O TRABALHO  
FOI CONSIDERADO APROVADO PELA BANCA EXAMINADORA.

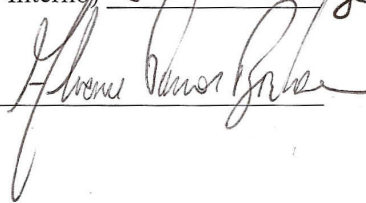
1) Dra. Dulcinéa Maria B. Campos / UniEvangélica (Presidente)



2) Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza / UEG (Membro Interno)



3) Dr. Alverne Passos Barbosa / UFG (Membro Externo)



*Estudar é espetacular: desfrutamos do conhecimento daqueles que gentilmente deixaram nos livros o que aprenderam; de professores que no sacerdócio de ensinar não esgotaram sua paciência com nossa ignorância.*

*Saio deste curso com o coração transbordando de alegria: aprimorei meus conhecimentos; respeito ainda mais meus professores e fiz novos amigos.*

*A Deus e aos meus pais meus agradecimentos por esta maravilhosa oportunidade.*

Clara Maria

*“As pessoas deformadas geralmente são más com a natureza...”*

Francis Bacon (1561-1626)

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AB** Anfotericina B  
**AGP** Guanosina trifosfatos  
**ATP** Adenosina  
**AmB** Ambisome  
**BM 14.440** Ilmofosine  
**DNA** Ácido desoxirribonucléico  
**ECG** Eletrocardiograma  
**ET OCH** Edelfosine  
**EV** Endovenosa  
**FDA** Food and Drug Administration  
**Gp** Glicoproteínas  
**HIV** Vírus da Imunodeficiência Humana  
**IFI** Imunofluorescência indireta  
**IFN- $\gamma$**  Interferon – gama  
**IM** Intramuscular  
**IRM** Intradermorreação de Montenegro  
**LC** Leishmaniose cutânea  
**LT** Leishmaniose Tegumentar  
**LCD** Leishmaniose cutânea difusa  
**LPG** Lipofosfoglicano  
**LTA** Leishmaniose Tegumentar Americana  
**L.B** Leishmaniose braziliensis  
**L.D** Leishmaniose donovani  
**L.T** Leishmaniose tropica  
**NK** Natural Killer  
**NMG N** Metilglucamina  
**PCR** Reação em cadeia de polimerase  
**RNA** Ácido ribonucléico  
**SbIII** Antimonial trivalente  
**SbV** Antimonial pentavalente  
**SbVIL** Antimônio intralesional  
**SGS** Estibogluconato  
**TDR1** Tripanotiona redutase



## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1:</b>	Lesão única ulcerada de leishmaniose tegumentar americana.....	14
<b>FIGURA 2:</b>	Forma amastigota no interior do macrófago.....	16
<b>FIGURA 3:</b>	Ciclo biológico das leishmânias. Formas promastigotas no interior do tubo digestivo do vetor e formas amastigotas no interior dos macrófagos do organismo infectado .....	17
<b>FIGURA 4:</b>	Formas promastigotas.....	17
<b>FIGURA 5:</b>	Flebotomíneo ( <i>Lutzomyia</i> ) macho.....	19
<b>FIGURA 6:</b>	Flebotomíneo ( <i>Lutzomyia</i> ) fêmea.....	19
<b>FIGURA 7:</b>	Fêmea de flebotomíneo ingurgitada.....	19
<b>FIGURA 8:</b>	Lesão ulcerada, ovalada com bordas infiltradas e fundo granuloso.....	25
<b>FIGURA 9:</b>	Lesão labial de leishmaniose tegumentar americana .....	25
<b>FIGURA 10:</b>	Leishmaniose Tegumentar Americana. Forma mucosa tardia.....	26
<b>FIGURA 11:</b>	Leishmaniose tegumentar americana. Forma mucosa.....	27

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1:</b> Esquema terapêutico preconizado para as diversas formas clínicas de leishmaniose tegumentar americana, segundo a Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde/Brasil .....	27
---	----

## RESUMO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma zoonose que tem como agente etiológico, espécies do gênero *Leishmania*. É uma doença da pele e das mucosas, primariamente zoonótica que envolve uma variedade de mamíferos silvestres e domésticos. Surto de leishmaniose ocorrem por mudanças ambientais decorrentes de desmatamento, construção de hidroelétricas, estradas, garimpos, instalação de frentes de trabalho, grupos militares com a penetração do homem no meio silvestre onde habitam os vetores e reservatórios. Há considerável grau de exposição relacionado a assentamentos populacionais agrícolas ou ocupação das periferias das cidades. Nestes casos, ocorre a domiciliação de hospedeiros mamíferos e vetores adaptando-se ao novo ambiente, gerando impactos sobre a saúde humana. As formas clínicas da doença são caracterizadas como Leishmaniose cutânea localizada, Leishmaniose mucocutânea e Leishmaniose difusa anérgica. O diagnóstico pode ser clínico, epidemiológico e laboratorial. Algumas medidas profiláticas podem ser empregadas como o combate ao vetor, aos animais reservatórios, além do tratamento das pessoas infectadas. As medidas educativas em saúde devem ser inseridas em todos os serviços que desenvolvam ações de controle. Através deste trabalho realizou-se um levantamento bibliográfico sobre a LTA enfatizando a terapêutica disponível nas diferentes formas clínicas da doença. Para o tratamento farmacológico são empregados compostos antimoniais pentavalentes como o estibogluconato de sódio (Pentostam®) e o antimoniato de N-Metil-Glucamina (Glucantime®). Existem medicamentos para o tratamento de segunda linha, como Anfotericina B (AB), Pentamidina. Estes são medicamentos alternativos com efeitos colaterais importantes, sendo indicados apenas nos casos de fenômenos de hipersensibilidade aos antimoniais e/ou altos índices de infecção secundária. A recidiva e a resistência ao tratamento são fatores que motivam a busca de um fármaco ideal. O tratamento da leishmaniose tegumentar americana é um desafio, pois os fármacos disponíveis apresentam elevada toxicidade.

**Palavras-chave:** Leishmaniose Tegumentar Americana. Terapêutica. Epidemiologia. Controle.

## ABSTRACT

The leishmaniasis (ACL) is a zoonotic disease whose etiologic agent, species of the genus *Leishmania*. And a disease of the skin and mucous membranes, primarily zoonotic involving a variety of wild and domestic mammals. Outbreaks of leishmaniasis occur by environmental changes due to deforestation, construction of dams, roads, mines, plant work areas, military groups with the penetration of man into the wild where are the vectors and reservoirs. There is considerable degree of exposure related to human settlement or agricultural occupation of the outskirts of cities. In these cases, there is the clearance of mammalian hosts and vectors adapting to the new environment, generating impacts on human health. The forms of the disease are characterized as localized cutaneous leishmaniasis, mucocutaneous leishmaniasis and diffuse anergic leishmaniasis. The diagnosis can be clinical, epidemiological and laboratory. Some preventive measures can be used as the vector control, the animal reservoirs and the treatment of patients. The measures in health education should be included in all services to develop control measures. They are used for the pharmacological treatment antimony compounds such as sodium stibogluconate (Pentostam ®) and antimony N-methyl-(Glucantime ®). There are medicines for the treatment of second line, such as amphotericin B (AB), Pentamidine, these are alternative drugs with significant side effects, and they are indicated only in cases of hypersensitivity phenomena to antimonials and / or high rates of secondary infection. Recurrence and resistance to treatment are factors that motivate the search for an ideal drug. Treatment of cutaneous leishmaniasis is a challenge because the available drugs are highly toxic.

**Keywords:** Cutaneous Leishmaniasis. Epidemiology. Control. Therapeutics

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	VI
LISTA DE FIGURAS .....	VII
LISTA DE TABELAS .....	VIII
RESUMO.....	IIX
ABSTRACT .....	X
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1 MORFOLOGIA E CICLO BIOLÓGICO.....	14
1.2 VETORES: flebotomíneos.....	<b>17</b>
1.3 CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA.....	19
1.4 EPIDEMIOLOGIA.....	21
1.4.1 Ecoepidemiologia da LTA por <i>Leishmania braziliensis</i> .....	21
1.5 ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS.....	23
1.6 IMUNOPATOGENESE.....	27
1.7 DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA) ....	28
<b>2 FARMACOLOGIA.....</b>	<b>29</b>
2.1 ANTIMONIAIS (Sb) .....	29
2.1.1 Mecanismos de ação dos antimoniais.....	30
<b>2.2 ESQUEMAS DE TRATAMENTOS COM ANTIMONIAIS.....</b>	<b>31</b>
<b>3 TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA.....</b>	<b>33</b>
3.1 PENTAMIDINA .....	33
<b>4 OUTROS FÁRMACOS .....</b>	<b>34</b>
4.1 ALOPURINOL.....	34
4.2 PARAMOMICINA (aminosidine/momicin).....	34
4.3 MILTEFOSINE (derivados alquil-lisofosfolípídicos).....	34
4.4 ANTIFÚNGICOS.....	34
4.4.1 Anfotericina B (AB) .....	34
4.5 AZITROMICINA.....	35
4.6 IMIQUIMOD (IMIQU).....	36
<b>5 OUTROS TRATAMENTOS.....</b>	<b>37</b>
5.1 TERMOTERAPIA .....	37

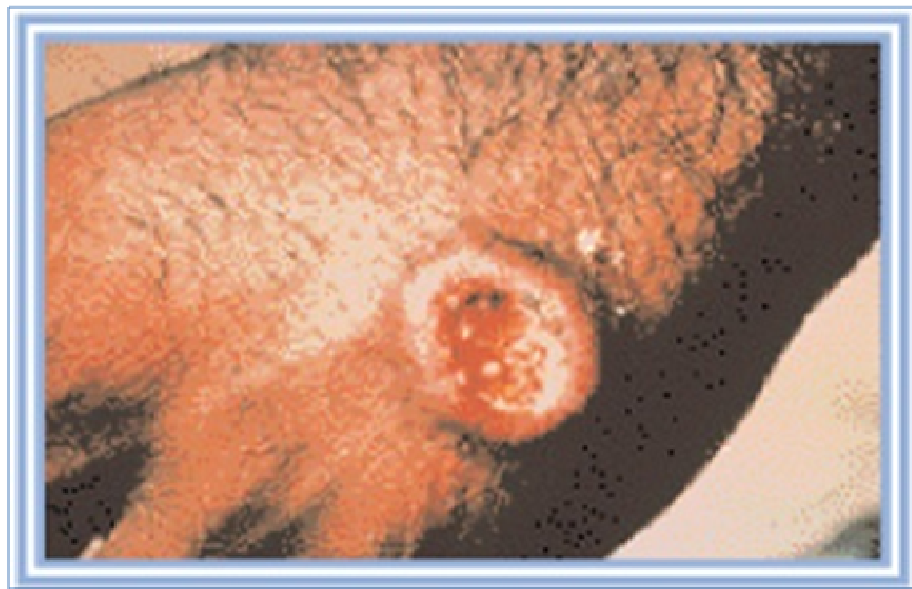
5.2 CRIOTERAPIA (Crio).....	37
5.3 ANTIMÔNIO INTRALESIONAL (SbV IL) .....	37
5.4 BIFOSFONATOS.....	38
<b>6 FATORES QUE INFLUENCIAM NA RESPOSTA TERAPÊUTICA.....</b>	<b>39</b>
<b>7 RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA (RM) .....</b>	<b>40</b>
<b>8 CRITÉRIOS DE CURA.....</b>	<b>41</b>
<b>9 MEDIDAS PROFILÁTICAS .....</b>	<b>42</b>
9.1 VACINAÇÃO.....	38
<b>10 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>46</b>
REFERÊNCIAS.....	48
ANEXO.....	56

## 1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa, causada por protozoários do gênero *Leishmania*, de transmissão vetorial que acomete pele e mucosas (Figura 1) (BRASIL, 2005). É uma enfermidade que constitui um problema de saúde pública devido a incidência, ampla distribuição geográfica e por apresentar lesões desfigurantes, destrutivas e incapacitantes. (GONTIJO; CARVALHO, 2003)

A LTA pode apresentar diferentes formas clínicas, dependendo da espécie de *Leishmania* envolvida e da relação do parasito com seu hospedeiro. (SARAIVA et *all.*, 1989)

As espécies do gênero *Leishmania* apresentam um ciclo evolutivo do tipo digenético (heteroxênico), vivendo alternadamente em hospedeiros vertebrados e insetos vetores, responsáveis pela transmissão do parasito de um mamífero a outro. (KILLICK-KENDRICK, 1991; WALTERS, 1993)



**FIGURA 1:** Lesão de leishmaniose tegumentar americana.  
**FONTE:** BRASIL. Ministério da Saúde, 2006.

A LTA é uma doença que acompanha o homem desde a antiguidade, existindo relatos e descrições na literatura desde o séc. I d.C. (LAINSON, 1997; CAMARGO, 2003)

Nas Américas, foram encontradas cerâmicas pré-colombianas, datadas de 400 a 900 anos d.C., feitas por índios do Peru, apresentando desenhos que retratavam mutilações de lábios e narizes, características da espúndia, hoje conhecida como leishmaniose cutâneo-mucosa (LAINSON; SHAW, 1988). Através de estudos de paleomedicina, foram descobertas múmias com lesões de pele e mucosas característica primordial da leishmaniose (SANTOS; COIMBRA, 1994). Segundo Paraguassu (2001), a referência datada como primeira a discutir a leishmaniose no Brasil encontra-se no documento da Pastoral Religiosa Político-Geográfica de 1827, citada no livro de Tello intitulado “Antigüedad de La Syphilis en El Peru”, onde é relatada a viagem de Frei Dom Hipólito Sanches de Fayas y Quiros de Tabatinga (AM) até o Peru, percorrendo as regiões do vale amazônico. (PARAGUASSU-CHAVES, 2001)

Cunningham (1885 apud PESSOA, 1982) foi o primeiro a observar o parasito do gênero *Leishmania* na Índia. No Brasil, Cerqueira (1855 apud PESSOA, 1982), na Bahia, observava a existência da moléstia da pele, identificando-a clinicamente como botão de Biskra. Breda (1895 apud PESSOA, 1982) descreveu a moléstia em italianos provenientes de São Paulo.

No Brasil, na década de setenta, todos os casos de LTA eram atribuídos a *L. braziliensis*. Com o aprimoramento das técnicas de análise e a intensificação dos estudos ecológicos e epidemiológicos, outras espécies foram descritas, sendo registradas até o momento seis espécies causadoras da LTA. (LAINSON, 1997; SILVEIRA; LAINSON; BRITO et al., 1997)

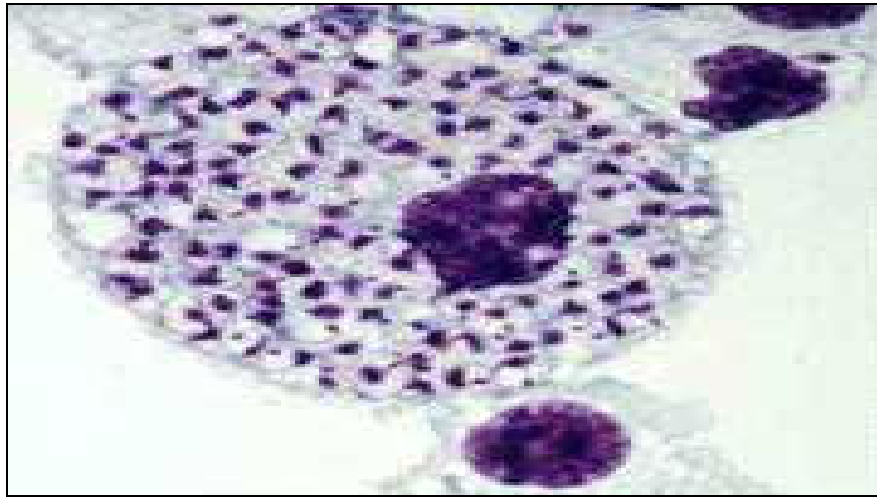
## 1.1 MORFOLOGIA E CICLO BIOLÓGICO

A LTA é uma doença não contagiosa, de evolução crônica, que acomete as estruturas da pele e cartilagosas da nasofaringe, de forma localizada ou difusa, causada é por espécies do gênero *Leishmania*.

Os parasitos do gênero apresentam-se sob a forma amastigota (Figura 2). São estruturas arredondadas ou ovaladas sem flagelos em seu sistema linfomonocitário, alojando-se nos fagossomos dos monócitos, histiócitos e macrófagos onde vivem e se multiplicam por divisão assexuada até romperem a célula, disseminando-se pela via hematogênica e linfática (LAINSON; SHAW, 1992),

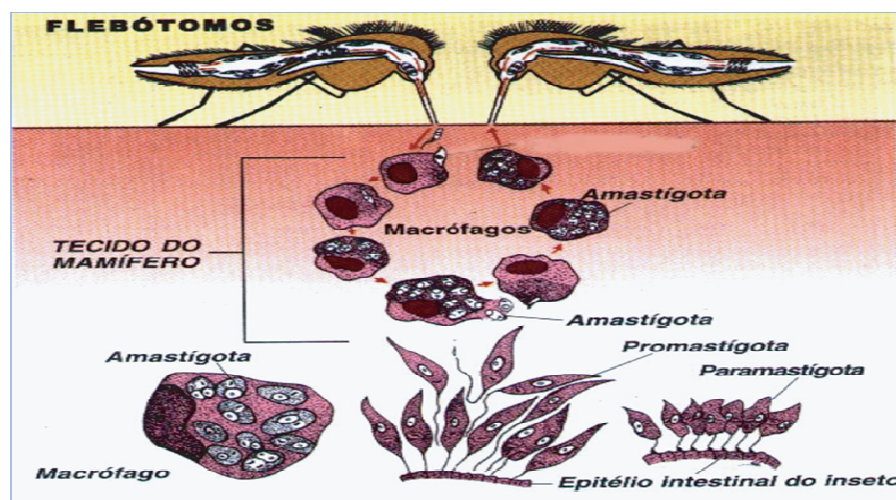


iniciando uma relação inflamatória e proporcionando a atração de outros macrófagos gerando um ciclo vicioso (RASO; GENARO, 1994).



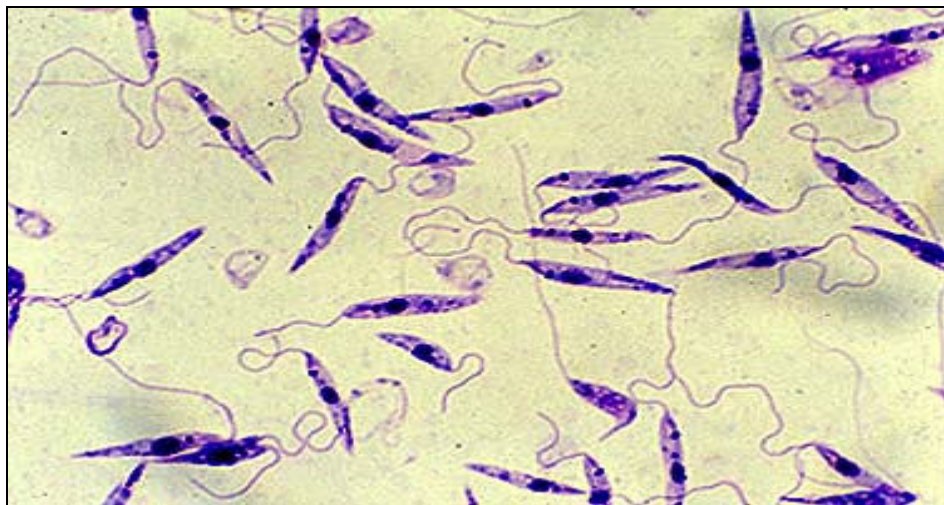
**FIGURA 2:** Forma amastigota no interior de um macrófago  
**FONTE:** BRASIL, 1994

Os vetores, por sua vez, são mosquitos flebotomíneos, que sugam junto ao sangue as formas amastigotas, do interior de macrófagos, de um animal infectado (Figura 3).



**FIGURA 3:** Ciclo biológico de *Leishmania*. Formas promastigotas no interior do tubo digestivo do vetor e formas amastigotas no interior dos macrófagos do organismo infectado  
**FONTE:** BRASIL, 1994

Durante o trajeto pelo trato digestivo, os macrófagos se rompem liberando as amastígotas. Essas sofrem uma divisão binária e se transformam em promastígotas delgadas e longas (Figura 4) que, também se reproduzem por divisão binária, podendo seguir dois caminhos. No primeiro, as promastígotas pertencentes ao subgênero *Viannia* dirigem-se para o intestino onde se colonizam nas regiões do piloro e íleo (seção peripilária). Nesses locais, ocorre a transformação de promastígotas em paramastígotas que ainda se dividem. Novamente, há transformação de paramastígotas em promastígotas que migram através do estômago em direção à faringe do inseto. Na segunda alternativa, as promastígotas pertencentes ao subgênero *Leishmania* multiplicam-se aderidas à parede do estômago (seção suprapilária), transformam-se em paramastígotas, colonizando se no esôfago e na faringe. Neste ambiente diferenciam-se em promastígotas metacíclicas, constituindo-se em forma infectante para o hospedeiro vertebrado (MARZOCHI, 1992).



**FIGURA 4:** Formas promastigotas  
**FONTE:** BRASIL, 1994

Quando os insetos vão realizar novo repasto sanguíneo, as formas promastígotas são introduzidas no local da picada do vertebrado. Quatro a oito horas após a picada do inseto, o protozoário é encontrado no interior de macrófagos dos tecidos. A saliva do mosquito contém substâncias (neuropeptídeos vasodilatadores) com a função de promover imunossupressão do hospedeiro. No

interior do macrófago, as promastígotas envoltas pelo vacúolo fagocitário, transformam-se em amastígotas que resistentes à ação dos lisossomas multiplicam-se até ocupar o citoplasma da célula. Ocorre em seguida, a ruptura da membrana macrófago repleto de amastígotas, que por sua vez são novamente fagocitadas, gerando nova reação inflamatória (GENARO; REIS, 2005).

## 1.2 VETORES: flebotomíneos

Os vetores são insetos da Ordem *Diptera*; Família *Psychodidae*; Sub-Família *Phlebotominae*. São comumente chamados de flebotomíneos e popularmente conhecido por mosquito palha, birigui ou cangalhinha. Geralmente não ultrapassam 0,5 cm de comprimento, pilosos, cor de palha ou castanho-claros facilmente reconhecíveis pela atitude que adotam quando pousados, pois as asas permanecem entreabertas e ligeiramente levantadas, em vez de se cruzarem sobre o dorso (Figuras 5 e 6). São pequenos, cobertos de pêlos e de coloração clara. Apresentam vários nomes populares, variando segundo os países, como mosquito palha, asa dura, asa branca, tatuquira, birigui, cangalha, cangalhinha, ligeirinho, péla-égua, arrepiado Ambos os sexos necessitam de carboidratos, que são extraídos da seiva de plantas como fonte energética. Apenas, as fêmeas (Figura 7) estão adaptadas com o respectivo aparelho bucal para picar a pele de vertebrados e sugar o sangue. As fêmeas necessitam de sangue para o desenvolvimento dos ovos. Costumam picar a partir do por do sol até a madrugada. O inseto ao picar o hospedeiro contaminado desenvolve o parasito no intestino tornando-se infectante. Assim ao picar novamente um novo hospedeiro (homem ou animal), irá transmitir o parasito. O período de incubação da leishmaniose tegumentar americana é considerado variável, em média dois meses. (REBÊLO, 1999; REY, 1992; BRASIL, 1997; MARZOCHI; SCHUBACH; MARZOCHI, 1999)



**FIGURA 5:** Flebotomíneo (*Lutzomyia*) macho  
**FONTE:** BRASIL, 1994



**FIGURA 6:** Flebotomíneo (*Lutzomyia*) fêmea  
**FONTE:** BRASIL, 1997



**FIGURA 7:** Fêmea de flebotomíneo ingurgitada.  
**FONTE:** BRASIL, 1994

O gênero *Lutzomyia* é responsável pela transmissão das leishmanioses nas Américas, existindo 350 espécies catalogadas, distribuídas desde o sul dos Estados Unidos ao norte da Argentina. Destas, em média 200 ocorrem na bacia amazônica. (REBÊLO, 1999; GIL; BASANO; SOUZA et al., 2003)

Pouco se sabe quanto aos seus criadouros. São encontradas as formas imaturas em detritos de fendas de rocha, cavernas, raízes do solo e de folhas mortas e úmidas, e também nas forquilhas das árvores em tocas de animais – ou seja, em solo úmido, mas não molhado, e em detritos ricos em matéria orgânica em decomposição. (REBÊLO, 1999) São insetos que apresentam hábitos noturnos, sua vida média é de 30 dias. (REY, 1992; IGLÉSIAS, 1997).

*Lutzomyia whitmani*, *Lu. wellcomei*, *Lu. Intermedia*, *Lu. squamiventris*, *Lu paraensis*, *Lu. ayrozal*, *Lu. flaviscutellata*, *Lu. ubiquitalis*, *Lu.umbratilis*, *Lu anduzei*, *Lu. paraensis* e *Lu. olmeca* são transmissores da LTA em diferentes regiões do Brasil (NAIFF-JUNIOR et al. 2009).

### 1.3 CLASSIFICAÇÃO

Wright (1903 apud SHAW; LAINSON, 1985) deu o nome específico de *tropica* ao parasito responsável pela leishmaniose cutânea da Armênia, e no mesmo ano Laveran e Mesnil deram o nome de *donovani* ao parasito responsável pela leishmaniose visceral da Índia. Depois, vários autores deram nomes específicos aos parasitos associados a diferentes formas clínicas. Com o tempo percebeu-se que dar um novo nome a cada parasito associado a uma forma clínica não fazia muito sentido e através da influência de estudos bioquímicos, e de biologia molecular o enfoque mudou para caracteres do próprio parasito. Na lista das espécies e subespécies de *Leishmania* associadas com LTA temos parasitos em ambos os complexos. (SHAW, 1985)

No passado atribuía-se *Leishmania braziliensis* único agente da leishmaniose tegumentar americana existente no Brasil. Até o início da década de sessenta as classificações dos parasitos baseavam-se exclusivamente no comportamento clínico-evolutivo, configurando formas clínicas da doença nas diversas regiões geográficas, posto que a morfologia dos parasitos à microscopia óptica não permitia sua distinção. Pessoa (1961) já propunha a subdivisão da *L.*

*braziliensis* nas variedades *braziliensis*, *guyanensis*, *peruviana*, *mexicana* e *pifanoi*, que estariam relacionadas a formas clínicas diversas da doença em diferentes regiões.

Então, a classificação de *Leishmania* ganhou novo impulso, com a distinção dos complexos *mexicana* e *braziliensis*, baseado nas características do comportamento do parasito em meios de cultura, animais de experimentação e vetores. (VALE; FURTADO, 2005)

As classificações mais utilizadas na atualidade seguem o modelo taxonômico proposto por Lainson e Shaw (1987), que dividem as leishmânias nos subgêneros *Viannia* e *Leishmania*.

Existem mais de 30 espécies de *Leishmania* descritas no mundo. Entre essas, mais de 20 causam doença no homem. No Brasil, a forma tegumentar é causada por sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. Foram identificadas *Leishmania (Viannia) braziliensis*, L. (V.) *guyanensis*, L. (V.) *lainsoni*, L. (V.) *naiffi*, L. (V.) *shawi*, L. (V.) *lindenbergi* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (NAIFFI-JUNIOR et al., 2009).

1. *Leishmania (V.) braziliensis*: é a espécie mais prevalente no homem e pode causar lesões cutâneas e mucosas. É encontrada em todas as zonas endêmicas do País, desde o norte até o sul, tanto em áreas de colonizações antigas ou recentes, estando geralmente associada à presença de animais domésticos. Transmitida por diferentes espécies de flebotomíneos como *Lutzomyia whitmani*, *Lu. wellcomei* e *Lu. Intermedia*, entre outras. (LAINSON, SHAW, 1987)
2. *Leishmania (V.) guyanensis*: causa lesões cutâneas. Ocorre na margem norte do Rio Amazonas em áreas de colonização recente, estando associada com desdentados e marsupiais. As principais espécies de flebotomíneos envolvidas na transmissão são *Lu. umbratilis*, *Lu. anduzei* e *Lu whitmani* (LAINSON; SHAW, 1987).
3. *Leishmania (V) naiffi*: ocorre na Amazônia, nos Estados do Pará e Amazonas, tendo o tatu como reservatório natural. O parasita causa LTA de evolução benigna e seus principais vetores são a *Lu. squamiventris*, *Lu paraensis* e *Lu. ayrozal* (SHAW, 1999).
4. *Leishmania (V.) shawi*: responsável por casos esporádicos no Amazonas e Pará tem como reservatórios vários animais silvestres

como macacos preguiças e procionídeos e como vetor *Lu. whitmani* (SHAW; LAINSON, 1975).

5. *Leishmania (V.) lainsoni*: registrada apenas na Amazônia, tem a paca como animal suspeito de reservatório natural e como vetor a *Lu. ubiquitous* (SHAW; LAINSON, 1975).
6. *Leishmania (Leishmania) amazonensis*: agente etiológico de LTA, incluindo a forma anérgica ou leishmaniose cutânea difusa. Seus reservatórios são roedores e marsupiais e a *Lu. flaviscutellata* e *Lu. olmeca* os principais vetores (SHAW; LAINSON, 1975).

Cada espécie apresenta particularidades concernentes às manifestações clínicas, a vetores, reservatórios, padrões epidemiológicos, distribuição geográfica e até mesmo à resposta terapêutica.

As formas clínicas têm a seguinte classificação: Leishmaniose cutânea localizada (LC), Leishmaniose mucocutânea (LM) e Leishmaniose difusa anérgica (NAIFFI-JUNIOR et al., 2009).

## 1.4 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a LTA apresente uma prevalência de 12 milhões de casos no mundo, sendo que 350 milhões de pessoas estão ameaçadas de contrair a doença em 88 países, 72 dos quais estão localizados em países em desenvolvimento. Nas Américas, a LTA é considerada uma zoonose primária de mamíferos silvestres (roedores, marsupiais, edentados e primatas).

A umidade e as temperaturas elevadas são favoráveis ao aumento da população de vetores da LTA, o que tem implicação direta com risco de infecção numa determinada região. O clima, a fonte de alimento e outros parâmetros ecológicos determinam a distribuição e a possível ocorrência do ciclo da doença, de modo que através da paisagem é possível identificar áreas de risco de infecção (MIRANDA; MARQUES; MASSA, 1998). A prevalência mundial das diferentes formas de LTA é desconhecida. Durante a guerra no Irã e Iraque, um milhão de pessoas foi infectado, uma vez que a área de conflito envolvida estava localizada em região de alta transmissão da doença. A LTA encontra-se, entre as seis doenças infecto-parasitárias de maior importância.

É uma zoonose em franca expansão geográfica no Brasil, considerada uma das infecções dermatológicas mais importantes, não só pela frequência, mas pelas dificuldades terapêuticas, deformidades e seqüelas que pode acarretar (LEMOS et al., 2001)

No Brasil, a LTA tem assegurada a sua distribuição em todo o território nacional, onde, atualmente todos os Estados federativos têm registros da enfermidade (BRASIL, 2000), que pode se apresentar, com três perfis (SILVEIRA, 2001).

O primeiro se destaca como leishmaniose tegumentar puramente silvestre, ocorrendo através de surtos epidêmicos associados à derrubada de matas e à exploração desordenada de florestas, ocorrendo na Amazônia. O segundo perfil trata da leishmaniose tegumentar silvestre modificada que ocorre através de surtos epidêmicos sazonais, em áreas com pequenos focos residuais de mata primária. A infecção origina da área peridomiciliar e nas áreas de mata, onde o homem costuma desenvolver atividades ligadas à agricultura, estando ligada às flutuações da densidade populacional dos flebotomíneos e ocorrendo, por exemplo, no vale do rio São Francisco. E, por último, classifica-se a leishmaniose tegumentar periurbana, que ocorre de forma endemo-epidêmica, em áreas de colonização antiga onde há suspeitas da participação de animais domesticados como reservatórios (cães e eqüinos). (BASANO; CAMARGO, 2004)

Não só no Brasil, assim como em outros países do Novo Mundo, a LTA constitui um problema de Saúde Pública. O agravante reside não somente na sua alta incidência e ampla distribuição geográfica, mas também na possibilidade de assumir formas que podem determinar lesões destrutivas, desfigurantes e também incapacitantes, com grande repercussão no campo psicossocial do indivíduo. (GONTIJO; CARVALHO, 2003)

#### 1.4.1 Ecoepidemiologia da LTA por *Leishmania braziliensis*

No passado, durante as décadas de trinta e quarenta a transmissão da LTA era associada à *Lutzomyia whitmani*, *Lu. pessoai*, *Lu. migonei*, espécies que mostravam um comportamento silvestre. No momento atual, *L. (V.) braziliensis* é encontrada associada a uma variedade de mosquitos (*Lu. welcomei*, *Lu. complexa*, *Lu. migonei*, *Lu. intermedia*, *Lu. whitmani*) que levam a diferentes ciclos de



transmissão em muitas áreas geográficas onde o vetor é encontrado dentro e em volta das casas e em abrigo de animais domésticos (ODDONE, 2007).

As espécies do complexo *Lu. intermedia* (*Lu. intermedia*, *Lu. neivai*) e *Lu. migonei*) têm sido incriminadas como vetores de *L. braziliensis* em focos domésticos do Brasil, Paraguai e Argentina. Por outro lado, *Lu. migonei* foi encontrada compartilhando ambientes peridomesticos com cães e cavalos (ODDONE, 2007).

Acredita-se que *Lu. whitmani* s.l. possa representar um notável exemplo de alta tolerância às alterações ecológicas drásticas. Obviamente, o clima é um fator que afeta a distribuição de espécies de *Lutzomya*. A elevação da temperatura global propicia o desenvolvimento de mosquitos, desencadeando um notável impacto da variabilidade climática e na casuística de LTA, o que foi observado com o efeito de El Niño em algumas localidades da Colômbia. Vários estudos sugerem que as variações da incidência de doenças transmitidas por vetores estão associadas a mudanças anuais nas condições do tempo (ODDONE, 2007).

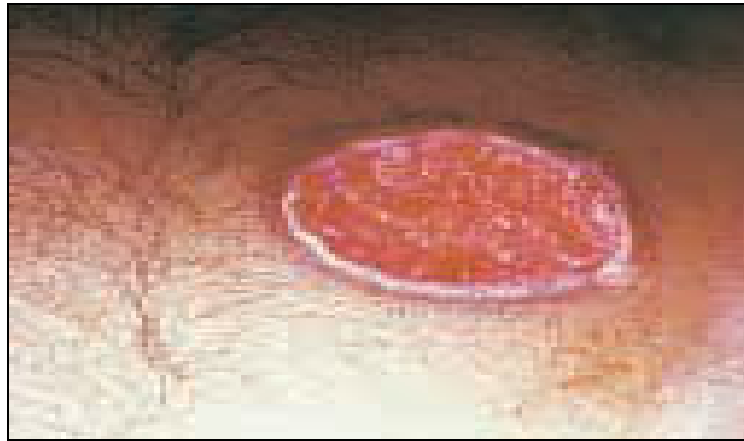
Alterações no meio ambiente, como o desmatamento, são associadas à leishmaniose pela interação do homem e o ciclo silvestre zoonótico. Surtos de leishmaniose ocorrem por mudanças ambientais decorrentes de desmatamento, construção de hidroelétricas, estradas, garimpos, instalação de frentes de trabalho, grupos militares com a penetração do homem no meio silvestre onde encontram-se os vetores e reservatórios. Há considerável grau de exposição relacionado à assentamentos populacionais agrícolas ou ocupação das periferias das cidades. Nestes casos, ocorre a domiciliação de hospedeiros mamíferos e vetores adaptando-se ao novo ambiente, gerando impactos sobre a saúde humana (NAIFFI-JUNIOR et al., 2009).

## 1.5 ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

As lesões de pele caracterizam a forma localizada (única ou múltipla), a forma disseminada (lesões muito numerosas e várias áreas do tegumento) e a forma difusa anérgica. Na maioria das vezes, a doença apresenta-se como uma lesão ulcerada. (BRASIL, 2005)

As manifestações clínicas da leishmaniose tegumentar americana compreendem amplo espectro de doença cutânea e/ou mucosa. (SILVA, 2003)

1. Nas formas cutâneas localizadas e múltiplas, a lesão ulcerada franca é a mais comum e se caracteriza por úlcera com bordas elevadas, em moldura (Figura 8). O fundo é granuloso, com ou sem exsudação. Em geral, as úlceras são indolores. Existem outros tipos de lesões como ulcero-crostosa, impetigóide, ectimatóide, úlcero-vegetante, verrucosa-crostosa, tuberosa, linquenóide e outras. Nestas formas, na fase inicial, é freqüente a linfagite e/ou adenopatia satélite que poderia preceder a lesão de pele.



**FIGURA 8:** Lesão ulcerada, ovalada com bordas infiltradas e fundo granuloso.  
**FONTE:** BRASIL, 1997

2. A forma cutânea disseminada (Figura 9) caracteriza-se por lesões ulceradas pequenas, às vezes acneiformes, distribuídas por todo o corpo (disseminação hematogênica). A leishmaniose cutânea disseminada é rara, as lesões são eritematosas, sob a forma de pápulas, tubérculos, nódulos e infiltrações difusas e, menos frequentemente, sob a forma tumoral. A infiltração pode envolver extensas áreas do tegumento e, quando presente na face, confere ao paciente uma face típica conhecida como *facieis* leonina, confundindo-se, por isso e pela grande área de infiltração cutânea, com a hanseníase virchowiana. Seu prognóstico é ruim, por não responder adequadamente à terapêutica. (BRASIL, 2005)



**FIGURA 9:** Forma cutânea disseminada. Lesões ulceradas pequenas, às vezes acneiformes, distribuídas por todo o corpo (disseminação hematogênica).

**FONTE:** ZAITZ et al., 1998

3. A leishmaniose cutânea difusa (LCD) (Figura 10) é considerada forma rara da leishmaniose tegumentar (LT), estimando-se que existam aproximadamente 350 casos descritos na literatura mundial. O parasito responsável pela doença é a *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, reiterando os dados disponíveis de que essa é a única espécie a produzir essa forma da doença. (COSTA et al., 1999)



**FIGURA 10:** Leishmaniose cutânea difusa. Lesões nodulares e infiltrações cutâneas pronunciadas simulam quadro de hanseníase virchowiana

**FONTE:** GONTIJO et al., 2003

As lesões não cicatrizam espontaneamente e são classicamente rebeldes ao tratamento medicamentoso (CONVIT; KERDEL-VEGAS, 1965; COSTA et al., 1992).

A LCD é caracterizada por lesões múltiplas, geralmente ulceradas, distribuídas por diversas áreas do tegumento, distantes do sítio de inoculação primária (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994). As lesões podem ser muito numerosas (COSTA et al., 1986; CARVALHO; BARRAL; COSTA; 1994) mas respondem ao tratamento medicamentoso habitual.

As lesões mucosas da LTA (Figura 11) relacionadas às lesões cutâneas aparecem geralmente meses ou anos após a resolução das lesões de pele. Às vezes, porém, não se identifica a porta de entrada, supondo-se que as lesões sejam originadas de infecção sub-clínica. Acometem as cavidades nasais, seguidas da faringe, laringe e cavidade oral. No acometimento nasal as queixas são quanto à obstrução, epistaxes, rinorréia e crostas da faringe, odinofagia; da laringe, rouquidão e tosse; da cavidade oral, ferida na boca. As lesões podem ser discretas, com poucos sintomas, ocorrendo à necessidade então de buscar sempre a identificação de doença em mucosas, incluindo o exame rotineiro dessas áreas.



**FIGURA 11:** Leishmaniose tegumentar americana. Forma mucosa.  
**FONTE:** BRASIL, 2006

As lesões mucosas associadas ao comprometimento cutâneo da LTA podem ser concomitantes (o acometimento mucoso a distância da lesão ativa de

pele) ou contíguas (o comprometimento mucoso ocorre por extensão da lesão de pele situada próxima de mucosas).

O diagnóstico precoce, de qualquer lesão mucosa, é essencial para que a resposta terapêutica seja mais efetiva e evitem-se as seqüelas e/ou funcionais (BRASIL, 2005).

## 1.6 IMUNOPATOGENESE

Modelos de animais empregados no estudo da fisiopatologia das leishmanioses têm mostrado que essa enfermidade é mediada por imunidade com a participação de células T. Inicialmente, as leishmanias multiplicam-se no interior dos macrófagos, podendo ser mortas no interior dessas células quando ativadas pelo interferon  $\gamma$  ou diretamente pelo contato com células T CD4+ específicas. A morte do parasito é promovida por mecanismo monoxidativos, intermediado pelo óxido nítrico e por seus metabólitos. O interferon  $\gamma$  produzido pelas células CD4+, Th1, ativa os macrófagos a destruir as amastigotas intracelulares. A IL-12 tem participação importante na resposta Th1 protetora. A resposta Th2, secreta IL-4 e IL-2 que suprimem a resposta Th1 e a respectiva ativação macrofágica. (SILVA, 2003)

A presença de células humanas CD8+ são responsáveis pela estimulação da secreção da IL-10, pelas células mononucleares do sangue periférico, que também é responsável pela supressão do potencial protetor Th1. A natureza crônica da LTA parece estar relacionada à dominância da resposta Th2. (SILVA, 2003; PERSON; SOUSA, 1996)

O oportunismo das leishmanioses é observado em indivíduos imunologicamente comprometidos, como os transplantados e com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Nos pacientes com HIV/ AIDS, a doença costuma ser mais agressiva, com disseminação do parasito, tornar-se crônica e recidivante e com pouca resposta à terapêutica. Outros sintomas, como lesões cutâneas exóticas, diarreia, pneumonia intersticial também, podem ocorrer. (CAHN; BELLOSO; PRADA-TRUJILLO, 2000)

## 1.7 DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

O diagnóstico da LTA abrange aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (pesquisa parasitológica e diagnóstico imunológico). A associação de alguns desses elementos é necessária para se chegar ao diagnóstico final (MANSON-BARHR, 1987). O diagnóstico é estabelecido a partir da identificação da forma amastigota do protozoário em tecidos, isso, devido à técnica de coloração de Wright ou Giemsa, ou pelo crescimento de promastigotas em cultura, empregando meios seletivos como o de Novy, MacNeal e Nicolle (meio NNN). O crescimento e isolamento da *Leishmania* permitem confirmar o diagnóstico e identificar por meio de análise isoenzimática, com anticorpos monoclonais espécie específica e com auxílio de sondas de DNA, a espécie isolada. As amostras biológicas de tecidos para cultura podem ser obtidas por biópsias do bordo da lesão na LTA. Alternativa é a realização de biópsia hepática ou ganglionar. Reações imunológicas podem ser empregadas na titulação de anticorpos específicos, como o método de ELISA, imunofluorescência indireta e hemaglutinação. Quando o resultado dessas reações é positivo significa apenas evidência presuntiva da infecção, pois reações cruzadas com outras doenças como hanseníase, doença de Chagas e outras podem ocorrer. (SILVA, 2003)

O teste intradérmico empregando antígeno cru obtido de formas promastigotas, conhecido como teste de Montenegro, quando positivo pode ser observado nos pacientes com a forma tegumentar americana ou em indivíduos não doentes, mas que foram infectados com leishmanias. A técnica imunohistoquímica tem sido empregada com sucesso no diagnóstico apresentando boa sensibilidade e especificidade. (SILVA, 2003; SCHUBACH et al., 2001)

Conforme foi mencionado anteriormente, a leishmaniose tegumentar americana é uma zoonose em franca expansão no Brasil. É uma doença importante, não só pelas deformidades físicas que pode acarretar, como também pelas dificuldades terapêuticas relatadas. Através deste trabalho pretende-se enfatizar protocolos terapêuticos e respectivos níveis de eficácia de fármacos empregados no tratamento das diferentes formas clínicas da doença.

## 2 FARMACOLOGIA

### 2.1 ANTIMONIAIS (Sb)

O tratamento é feito com o objetivo de obter a cura clínica dos doentes, evitando recidivas e evolução das formas cutâneas para muco-cutâneas, assim, prevenindo o aparecimento de lesões mutilantes. No Brasil, o Sb trivalente (SbIII), tártaro emético, foi introduzido por Gaspar Vianna em 1912. Os medicamentos de primeira escolha desde 1945, são os antimoniais pentavalentes (SbV). Há dois tipos de SbV que podem ser utilizados, antimoniato de *N*-metilglucamina (NMG) (Glucantime®), comercializado na América Latina e África, e o stibogluconato de sódio (SGS) (Pentostam®), comercializado nos Estados Unidos e Europa. (GONTIJO; CARVALHO, 2003; BRASIL, 2005). São medicamentos que apresentam importantes efeitos colaterais tais como pancreatite, náuseas, vômitos, mialgias, artralgia, alterações das enzimas hepáticas, alterações eletrocardiográficas, toxicidade cardíaca, podendo ocorrer morte súbita. Visando padronizar o esquema terapêutico, a Organização Mundial de Saúde (OMS), recomenda que a dose do antimonial seja calculada em mg/SbV/Kg/dia, por 20 a 30 dias. O Glucantime® é comercializado em frasco de 5 mL que contém 1,5g do antimoniato bruto, correspondente a 425mg de SbV. Portanto, cada mL contém 85mg de SbV. Este antimonial é indicado para o tratamento de todas as formas de leishmaniose tegumentar, embora as formas mucosas exijam maior cuidado, podendo apresentar respostas mais lentas e maior possibilidade de recidivas. (GONTIJO et al., 1994)

Há medicamentos alternativos como anfotericina B, pentamidina, alopurinol, utilizados nas formas rebeldes ao tratamento convencional. São indicados apenas em casos de falência terapêutica dos antimoniais e quando apresenta intolerância a eles. Alternativas medicamentosas têm sido estudadas, como o emprego concomitante dos antimoniais e de interferon –  $\gamma$ , derivados imidazólicos, alopurinol e outros. Alguns medicamentos administradas de forma tópica ou por via oral têm apresentado resultados encorajadores, muito embora sejam necessários testes clínicos adicionais para se conhecer sua real eficácia. O miltefosine, utilizado por via oral em doses de 133 e 150mg ao dia por quatro semanas induz índices de cura da ordem de 100 e 89% (CAMARGO; BARCINSKI, 2003). Estudos preliminares com o fluconazol no tratamento de leishmaniose

causada por *L. major* (que não ocorre no Brasil) indicam uma eficácia de 79% quando comparado ao placebo (34%) (ALRAJHI et al., 2002). O uso de produtos tópicos como paramomycin e imiquimod, associados ou não à medicação parenteral, têm igualmente apresentado resultados preliminares satisfatórios, com índices de cura variando entre 74% e 85% para a primeira droga, e 90% para a segunda. (DAVIES et al. 2003).

No paciente submetido a transplante, que apresenta a doença na vigência do uso de medicamentos imunodepressor o, prognóstico é reservado apresentando alta mortalidade. (MORONI et al., 1994)

No Brasil, a reativação da doença após o tratamento nos pacientes com leishmaniose, sem doença de base, tem sido observada. Romero (2001) atribui essa reativação, possivelmente, ao emprego de baixa dose de Glucantime®.

Nos pacientes com AIDS e leishmaniose, a recorrência dessas protozoonose é grande, mesmo após tratamento adequado. (ROBERTS, 2003)

### 2.1.1 Mecanismos de ação dos antimoniais

São desconhecidos os mecanismos de ação dos Sb, sendo provável a inibição da adenosina (ATP) e guanosina trifosfatos (AGP) através da inibição do ciclo do ácido cítrico e da glicólise, e a ativação e conversão do antimonial para a forma trivalente (SbIII). A atividade antileishmania do Sb também pode ser devida ao estímulo do macrófago do hospedeiro. O Sb é capaz de alterar o potencial redox tiol da célula induzindo o efluxo de tiol intracelular e inibindo a tripanotiona redutase (OUELLETTE; DRUMMELSMITH, 2004). A TDR1, uma enzima específica do parasito, pode catalisar a conversão de SbV para SbIII usando glutathiona como redutor. A enzima antimônio redutase, ACR2, também reduz o SbV e aumenta a sensibilidade ao mesmo. O tiol, como glicilcisteína, pode reduzir SbV para SbIII de forma não enzimática. *In vitro*, na infecção de macrófago, o SbV é leishmanicida, mas em modelo animal sua ação depende de fatores como subtipos de células T e citocinas. (MURRAY, 2001)

Pathak e Yi (2001) consideram o SGS como potente inibidor da tirosina fosfatase, levando a incremento na resposta a citocinas. Ambos, SbV e SbIII mediam a fragmentação do DNA nas leishmânias, sugerindo que o Sb atue no mecanismo



da apoptose, acreditando-se que o SbV pode destruir o parasito por mecanismos diretos e indiretos, com a ajuda da resposta imune do hospedeiro.

O NMG apresenta diversos efeitos colaterais tais como artralgia, mialgia, inapetência, náusea, vômito, sensação de plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, insônia, choque pirogênico, edema, hepatite com aumento de transaminases e fosfatase alcalina, insuficiência renal aguda por alteração da liberação do hormônio antidiurético e toxicidade direta sobre as células tubulares, pancreatite e alterações dose-dependentes do eletrocardiograma (ECG), tais como alteração da repolarização ventricular com inversão do segmento ST-T, aumento do intervalo QT (QTc), alterações isquêmicas e extrasístoles bigeminadas, polimorfos e polifocais. São raras as arritmias fatais, existindo poucos casos de morte súbita, provavelmente relacionados a arritmias ventriculares (SAMPAIO et al., 1988).

## 2.2 ESQUEMAS DE TRATAMENTOS COM ANTIMONIAIS

Consiste na administração endovenosa (EV) de 15 a 20mgSbV/Kg/diariamente durante 20 dias para a forma cutânea (FC) e 30 dias para a forma mucosa (FM). A cura varia de 60% a 90% para a FM e FC. Em crianças abaixo de cinco anos a cura é menor. Acredita-se que seja por diferença imunológica ou pela farmacocinética do medicamento (PALÁCIOS et al., 2001). No tratamento para crianças emprega-se o mesmo esquema terapêutico utilizado para o tratamento de pacientes adultos. A via de administração (intramuscular ou intravenosa) deve ser decidida de acordo com a apresentação clínica, o estado geral das crianças e as condições operacionais dos serviços (BRASIL, 2005)

A cicatrização das lesões cutâneas e mucosas ocorre entre quatro e seis semanas após o tratamento. Este deve ser postergado, o que permite recuperação da toxicidade. Em casos, de LC tratados com NMG, não houve diferença no tempo de cicatrização entre adultos e crianças, em esquemas intermitentes e ininterruptos, nem entre doses altas e baixas. Na FM, as recidivas após o tratamento são freqüentes. (OLIVEIRA et al., 1995)

O tratamento com Sb tem ainda como desvantagem depender de múltiplas injeções. A resposta terapêutica com Sb pode variar de acordo com fatores

como a cepa do parasito, o estado imunológico do paciente e a forma clínica da doença. Estudos demonstram que o DNA do parasito tem mostrado ampla diversidade. Variações genéticas de uma espécie podem dar origem a características como diversidade antigênica, virulência, grau de patogenicidade e resistência aos medicamentos. Diferenças genéticas e raciais podem ter papel no curso da doença. (GROGL; THOMASON; FRANKE, 1992)

### 3 TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA

É recomendado em caso de contra-indicações, intolerância e resistência aos Sb. Os fármacos usados no tratamento de segunda linha, também apresentam toxicidade, podem não curar e manifestar resistência

#### 3.1 PENTAMIDINA

É uma diamidina que se une ao DNA do cinetoplasto do parasito. O mecanismo de ação primário é desconhecido. Na Guiana Francesa, 4 mg/kg/dia, duas doses com intervalo de 48 h, na LC teve 100% de cura após o segundo curso, sem efeitos adversos importantes.

No Suriname, onde também predomina a *Leishmania (Viannia) guyanensis*, pacientes tratados com mesilato de pentamidina 120 mg/dia durante sete dias IM ou isotionato de pentamidina 300 mg/semana durante três semanas apresentaram taxas de cura de 100% até a sexta semana após a última dose, com ambos os medicamentos. Boca amarga, náuseas, dor no local da injeção e sintomas cardiorrespiratórios (obstrução nasal, dispnéia, hiperpnéia e palpitações) foram manifestações adversas. No Brasil, estudo comparando a eficácia do isotionato de pentamidina (4 mg/kg/dia), três aplicações, IM, durante uma semana, e NMG 20 mg SbV/kg/dia durante 20 dias, EV, apontou eficácia semelhante (71,05% e 73,17%, respectivamente) com a vantagem de redução do tempo de tratamento e menor toxicidade cardíaca no grupo pentamidina. A NMG (20 mg SbV/kg/dia EV durante 20 dias) foi mais eficaz do que a pentamidina (2mg/kg em dias alternados/sete injeções) na cura clínica e parasitológica da LC causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* no Peru (78% e 35%, respectivamente). (ANDERSEN et al., 2005)

No Peru, pacientes com LM tratados com isotionato de pentamidina 4mg/kg/dia a cada 48 horas, até o total de dois a 3 g, tiveram cicatrização das lesões.

Na Colômbia, quatro injeções IM de isotionato de pentamidina 3 mg/kg em dias alternados induziram cura semelhante à do NMG, com menor custo do tratamento.

## 4 OUTROS FÁRMACOS

### 4.1 ALOPURINOL

Seu mecanismo de ação é devido a sua incorporação no ácido nucléico do parasito. Na LC apresentou-se ineficaz quando usado isolado. Inibe a xantina oxidase e a produção de reativos do oxigênio úteis na eliminação dos parasitos, o que explica a eficácia diminuída quando usado isolado. (SAMPAIO; MARSDEN, 1997)

Sua ação é sinérgica quando associado aos Sb. No Iran, estudo comparando a eficácia de NMG com o alopurinol conclui que a associação foi superior aos fármacos usados isoladamente. (ESFANDIARPOUR; ALAVI, 2002)

### 4.2 PARAMOMICINA (aminosidine/momicin)

Antibiótico aminoglicosídeo usado no tratamento da leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose cutânea (LC). Apresenta em sua formulação nefro e ototoxicidade. Na leishmânia, afeta a atividade mitocondrial. Por via parenteral, tem mostrado eficácia tanto isolado quanto combinado ao SbV para LV.

A administração em pomada a 15% de paramomicina com 12% de Metil Benzethonium (MB – agente facilitador da penetração cutânea) durante 20 dias foi efetiva na LC.

### 4.3 MILTEFOSINE (derivados alquil-lisofosfolipídicos)

O miltefosine (hexadecilfosfocolina), edelfosine (ET-OCH) e ilmofosine (BM 14.440) são derivados alquil-lisofosfolipídicos, antiproliferativos, sintetizados para tratar câncer. Sua ação antileishmânia é desconhecida. *In vitro*, foram ativos contra promastigotas e amastigotas de *Leishmania donovani*, com eficácia maior nas amastigotas. Isso explica porque esses fármacos acentuam a citotoxicidade dos macrófagos, causando a morte do parasito na célula, pelo estímulo do consumo de glicose celular, assim, produzindo reativos do oxigênio e superóxido. (AZZOUZ et al., 2005)

No Brasil, o miltefosine foi usado na LC causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* em camundongos, apresentando resultados iguais aos da NMG. (SAMPAIO; COSTA; LUCAS, 2006)

## 4.4 ANTIFÚNGICOS

Os antifúngicos são representados pelos imidazóis, incluindo o cetoconazol, itraconazol, fluconazol e as alilaminas (terbinafina). Seu mecanismo de ação se dá através do bloqueio da síntese de ergosterol. A leishmânia lembra um fungo quanto à síntese de ergosterol na membrana celular, enquanto os mamíferos têm colesterol.

Foram realizados vários ensaios com imidazóis na LV e LC com resultados controversos. (WEINRAUCH; LIVSHIN; EL-ON, 1987)

### 4.4.1 Anfotericina B (AB)

A anfotericina B é um antibiótico, que apresenta como característica a interatividade, com o ergosterol da membrana celular, formando poros, alterando a permeabilidade celular e o balanço iônico, levando a lise celular. (ROBERTS, 2003). Existem a AB clássica (desoxicolato) e a AB lipossomal.

A AB é efetiva na LC e LM. Seu uso é limitado devido aos efeitos secundários, como trombocitopenia, anafilaxia, convulsões, dor generalizada, febre, calafrio, anemia, flebite, hipocalcemia, anorexia e diminuição da função tubular renal. A AB em lipossoma é incorporada pelo macrófago, onde se abriga o parasito, aumentando a eficácia e resistência do fármaco, por não reagir com o colesterol das células do hospedeiro. (ROBERTS, 2003). Apresenta em sua formulação lipídica baixa nefrotoxicidade e pode ser usada em doses altas por curto tempo. A AB lipossomal (Amb), é menos tóxica das preparações lipídicas, com nível tissular elevando por alguns dias.

No Brasil, a AB lipossomal, mostrou-se eficaz no tratamento da LM em pacientes resistentes ao SbV. (SAMPAIO; MARSDEN, 1997)

## 4.5 AZITROMICINA

*In vitro* e em camundongos a azitromicina mostrou eficácia contra *L. (L.) amazonensis*, *L. (L.) braziliensis*, *L. chagasi*. (SAMPAIO; LUCAS; VELLOSO, 2006)

Em estudo realizado em Manaus, observou-se baixa eficácia da Azitromicina sobre LC, além de efeitos secundários como diarreia, dor abdominal,

cefaléia e náuseas. Em Minas Gerais, observou-se cura de 85% no tratamento da LC, sem recidiva durante 14 meses após tratamento. Em três pacientes idosos com LM associada à cardiopatia crônica, foi usada por via oral, em dose diária de 500 mg durante 10 dias em três séries com intervalo de um mês, sem efeitos colaterais.

#### 4.6 IMIQUIMOD (IMIQ)

A imidazoquinolina, aprovada para tratamento de verrugas genitais, estimula os linfócitos T helper a aumento da produção de TNF-alfa, IFN-gama e IL-12 (resposta Th1). In vitro estimula a produção de NO pelo macrófago com diminuição do número de parasitos, apresentando atividade antileishmania via ativação macrofágica em modelos experimentais. Na LC do Velho Mundo, o IMIQ creme aplicado três vezes por semana cicatrizou lesões que após oito semanas recidivaram (MIRANDA-VERASTEGUI et al., 2005). No Peru, foram realizados estudos em pacientes que receberam NMG 20 mg SbV/kg/dia IM ou EV e foram randomizados para aplicar IMIQ 5% creme ou o veículo em dias alternados durante 20 dias. Houve cicatrização mais rápida no grupo que recebeu IMIQ com cicatrizes de boa aparência cosmética, o que faz o tratamento combinado com a droga ser vantajoso em pacientes com lesões faciais (EDWARDS, 2000). Em estudo realizado na Síria (*L. major* e *L. tropica* e, menos freqüente, *L. infantum*), não houve boa resposta. Foi também eficaz, associado ao SbV em LC por *L.(V.) p.* resistente ao SbV, em estudo pequeno não controlado. O IMIQ usado em associação com a terapia convencional parece atuar sinergicamente.

## 5 OUTROS TRATAMENTOS

### 5.1 TERMOTERAPIA

Pacientes portadores de LC com predomínio de *Leishmania (V.) braziliensis* foram randomizados para receber NMG 850mg/dia durante 15 dias, calor local gerado por radiofrequência, (três vezes/ sete dias) e placebo. As curas clínica e parasitológica foram 73%, 73% e 27%, respectivamente. No México, em estudos não controlados, pacientes com LC foram submetidos a 50°C por 30s (corrente de alta frequência em aplicação única) observando-se cura de 90%.

### 5.2 CRIOTERAPIA (Crio)

Todas as espécies de *Leishmania* são termosensíveis e acredita-se que a crionecrose induza resposta imune liberando antígenos na circulação e causando a regressão de lesões à distância. A crio foi recomendada para lesões com menos de 1 cm, em dois ciclos de 20s, uma ou duas sessões com intervalo de três semanas. No Egito e Israel, ciclo de crio com duração de 30-60s curou clínica e parasitologicamente em quatro ou cinco semanas, sem cicatriz. Nos Emirados Árabes a combinação de crio com Sb intralesional (IL) induziu 100% de cura, em seis semanas. A Crio associada ao NMG IL foi mais eficaz do que o uso isolado de cada um, no tratamento da LC (90,9% para os que receberam a associação, 57,15% para a Crio, e 55,63% para o NMG IL (UZUN; DURDU; CULHA, 2004). Em Atenas doentes com LC foram tratados com crio, usando nitrogênio líquido como criógeno, spray aberto, dois ciclos de 10-30s de congelamento (tempo menor na face), margem de 1-2 mm, intervalos de 21 dias. Houve boa resposta e bons resultados cosméticos. Resultados discordantes foram obtidos na LC do Velho Mundo, com taxa de cura de 27%, hipopigmentação e lesões satélites em alguns casos.

### 5.3 ANTIMÔNIO INTRALESIONAL (SbV IL)

É usado com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais sistêmicos. A dose varia de um a 3ml (em dias alternados ou semanal) com branqueamento da base da lesão. SGS IL curou entre 68 e 100% da LC do Velho Mundo. Na Arábia

Saudita, o SbV IL induziu taxa de cura entre 72% e 99,2%. Dor e hiperpigmentação local foram os efeitos adversos (FAGHIHI; TAVAKOLI-KIA, 2003). Em estudo semelhante em que o agente etiológico era a *L. major*, foram curados 66% pacientes com NMG IL e 68% com paramomicina. Quando o SGS IL foi comparado a crio com nitrogênio líquido, a resposta foi melhor com SGS IL (92% x 78%). (MARTIN, 2001)

#### 5.4 BIFOSFONATOS – fitoterápicos

Os bifosfonatos interferem com o metabolismo pirofosfato, parecendo que o alvo é a farnesil pirofosfato sintase, enzima-chave na biossíntese isoprenóide. São usados nas doenças ósseas como osteoporose e têm atividade contra *Leishmania* em modelos experimentais. O pamidronato (bifosfonato) usado cinco dias na LC experimental em camundongos (BALB/C) curou as lesões negatizando amastigotas ao exame histopatológico, cultura e PCR.

Estudos etnobotânicos têm demonstrado o uso popular de plantas no tratamento das leishmanioses tanto por via oral, como na aplicação tópica sobre as lesões cutâneas. Muitos vegetais apresentam em sua composição substâncias das classes dos alcalóides, terpenos, ligninas, chalconas, flavonóides e lactonas sesquiterpênicas, compostos descritos na literatura como eficazes na atividade leishmanicida e/ou anti-*Leishmania*.

A *Maesa balansae*, planta vietnamita, mostrou excelente resultado na LV e LC experimentais, porém, toxicidade inaceitável.

Novas dermaseptinas (peptídeos) extraídos da *Phyllomedusa hypochondrialis* (Amphibia) foram mais efetivas que o SbV na lise de promastigotas de espécies de *Leishmania*



## 6 FATORES QUE INFLUENCIAM NA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Podem ser relativos:

- Relativos ao parasito: sensibilidade ao fármaco espécie-dependente, resistência adquirida pela *Leishmania*, critérios laboratoriais de cura parasitológica.
- Relativos ao hospedeiro: estado imune e vinculados a propriedades farmacocinéticas do medicamento.

## 7 RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA (RM)

Usar os mesmos fármacos no tratamento de infecção canina e humana pode aumentar a RM. A RM secundária (RMS) pode estar vinculada ao hospedeiro como baixa adesão ao tratamento pela toxicidade do fármaco, via parenteral, local de residência, imunodepressão (HIV), vinculada ao parasito como carga parasitária, variação da sensibilidade espécie-específica de *Leishmania* ao fármaco. Surgem mutantes resistentes quando os parasitos são expostos a baixas concentrações do fármaco por períodos prolongados. Fármacos com vida média prolongada desenvolvem mais resistência secundária. O SbV é excretado na primeira fase (T2 2h) 99%. Na segunda fase (T2 56h) é excretado o Sb III. O miltefosine tem vida média longa de 150 a 200f. Essa característica aumenta a possibilidade de resistência secundária (SUNDAR, RAI, 2002). Ainda não há marcadores moleculares para avaliar RM e o único método disponível é o modelo amastigota-macrófago.

Medidas preventivas devem ser estimuladas contra a RMS, como a adesão ao tratamento, o uso de fármacos potentes em doses e tempo adequados e a combinação de fármacos com diferentes perfis farmacocinéticos e de toxicidade. A associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação foi adotada para evitar RMS em infecções, como a hanseníase e a malária. A terapia combinada deve ser especialmente considerada nos pacientes co-infectados pelo HIV (OUELLETE, 2001)

Fármacos com efeito sinérgico são representados pelo Sb associado à paramomicina ou ao alopurinol.

## **8 CRITÉRIOS DE CURA**

O critério de cura é clínico. Recomenda-se acompanhamento mensal por três meses consecutivos e após a cura clínica, seguimento até 12 meses após o término do tratamento. Na forma cutânea o critério de cura é definido pelo aspecto clínico das lesões: reepitelização das lesões ulceradas ou não-ulceradas, regressão total da infiltração e eritema, até três meses após a conclusão do esquema terapêutico. E na forma mucosa é definido pela regressão de todos os sinais e comprovado pelo exame otorrinolaringológico, até seis meses após a conclusão do esquema terapêutico. (GONTIJO; CARVALHO, 2003)

## 9 MEDIDAS PROFILÁTICAS

As medidas profiláticas que podem ser empregadas têm como alvo o combate ao vetor, o extermínio de animais reservatórios, diagnóstico e tratamento dos pacientes. No combate ao vetor, empregam-se inseticidas residuais e repelentes. A proteção individual é feita com o uso de mosquiteiros, telas finas em portas e janelas e roupas que cobrem a maior parte do corpo, dificultando, assim, as picadas de insetos durante visitas as áreas endêmicas. As medidas educativas em saúde devem ser inseridas em todos os serviços que desenvolvam ações de controle, envolvendo equipes multiprofissionais e multiinstitucionais de forma contínua e articulada. (SILVA, 2003)

Conhecer a população infectada pela LTA é de fundamental importância para o estabelecimento de medidas eficazes de controle da doença. As diferenças na morbidade, resposta ao tratamento e prognóstico, relacionados em parte à espécie de *Leishmania*, evidenciam a importância da caracterização do parasito prevalente em determinada região. Estes estudos são importantes, pois assim, compreende-se a eco-epidemiologia da doença, o diagnóstico, tratamento, determinação dos mecanismos envolvidos e finalmente definição de estratégias eficientes de profilaxia e controle. A imunoterapia e a imunoprofilaxia, representam possibilidade promissora. (GONTIJO; CARVALHO, 2003)

### 9.1 VACINAÇÃO

Pesquisas sobre vacina contra a leishmaniose cutânea têm sido estudadas há décadas. Estudos pioneiros foram realizados por Pessoa et al. (1941 apud PESSOA, 1982) quando empregaram 18 isolados de leishmaniose cutânea, em três doses. Estes autores observaram 80% de eficácia profilática e nenhum efeito colateral em 527 pessoas vacinadas e 600 controles.

Outros pesquisadores brasileiros como Mayrink (apud VELEZ, 2007) nas décadas de sessenta e setenta utilizaram, como candidatos a vacina, três doses de uma mistura de promastigotas mortos com mertiolate em 614 pessoas e 974 controles. Na década de setenta, na União Soviética e Israel, pesquisadores utilizaram promastigotas vivos. Contudo, o uso do parasito vivo, apenas atenuado,

originou o desenvolvimento de grandes lesões de pele. Portanto, o uso de parasitos vivos para vacinação, foi abandonado (VELEZ, 2007).

Antunes et al. (1986) estabeleceram uma outra triagem clínica usando promastigotas mortos com metanol em duas doses administradas por via IM, intervalo de 7 dias e solução salina como placebo. No total, foram feitos três ensaios e em 33-66% das pessoas vacinadas houve conversão para o teste de Monte Negro. Observou-se que, as pessoas vacinadas, que não apresentaram conversão para o teste de Monte Negro, não foram protegidas. Contudo, no grupo em que houve conversão para o teste de Monte Negro observou-se uma eficácia de 40%. Posteriormente, foram realizados estudos na Venezuela e Equador, empregando metodologia semelhante. Na Venezuela não se obteve resultados conclusivos, sobre a eficácia da vacina. Armijos et al. (1998), no Equador, relataram 85% de conversão para o teste de Montenegro e 2,1% de incidência de leishmaniose cutânea no grupo vacinado, comparado com 20% de conversão ao teste de Montenegro e 7.1% de incidência de leishmaniose cutânea para o grupo controle. Este último, ou seja, o grupo controle recebeu apenas BCG.

Posteriormente, por recomendação da WHO/Tropical Disease Research (TDR) foram realizados vários ensaios empregando, como candidatos a vacinas, *Leishmania major* (mortas) e BCG como adjuvante no Velho Mundo e *Leishmania amazonensis* (autoclavadas) com ou sem BCG como adjuvante no Novo Mundo. Nenhum dos ensaios empregando parasitos mortos mostrou eficácia satisfatória (VELEZ, 2007).

A empresa Biobras com aquiescência da WHO produziu uma vacina contra *L. amazonensis* (Leishvacin) e triagens clínicas foram realizadas na Venezuela e Equador usando Leishvacin e BCG e apenas BCG. Os resultados obtidos não permitiram nenhuma inferência sobre a eficácia da vacina, uma vez que não foram encontrados casos de leishmaniose, nem entre os indivíduos do grupo vacinado, nem entre os indivíduos do grupo controle (VELEZ, 2007).

Mais recentemente, pesquisas científicas têm sido conduzidas na busca de vacinas de segunda geração. As novas vacinas compreendem antígenos recombinantes derivados de DNA, peptídeos e antígenos não protéicos. Vários antígenos têm sido identificados como potenciais candidatos a vacina e entre estes incluem a GP63, LACK, PSA-2, P-8, gp46/M-2, cisteíno-protease, proteína reguladora de glicose (GRP78), HASPB1 e fucose ligante de manose (FML). Os

candidatos à vacina de segunda geração testados em humanos são Leish 111f, que é uma combinação de três diferentes antígenos: Lef (fator de iniciação de alongamento de *Leishmania*), LmSTII (proteína indutora de estresse de *L. major*) e TSA (antioxidante de promastigota de *L. major* específico de Thiol) tendo como adjuvante MPL (Lipídio monosfosfórico de *S. minnesota*). A fase I do estudo, conduzida na Colômbia em indivíduos que apresentavam positividade ao teste de Montenegro (MST), mostrou que 10µg Leish 111f em 25 µg de MPL-SE induziu a produção de anticorpos IgG, IFN, IL-5 entre 28 e 56 dias após a vacinação (Velez ID, 2007). O segundo estudo, fase II em indivíduos MST negativo usando 10µg Leish 111f em 25 µg de MPL-SE ou usando 10µg Leish 111f sozinho ou placebo, mostrou que anticorpos IgG eram produzidos entre 84-168 dias após a vacinação no grupo vacinado com Leish 111f com ou sem adjuvante e nenhum título de anticorpo no grupo que recebeu placebo. Produção de IFN- foi superior em indivíduos vacinados com Leish 111f e adjuvante, enquanto que níveis de IL-5 foram detectados em ambos os grupos vacinados e nenhum valor no grupo que recebeu placebo (VELEZ, 2007).

Vários estudos randomizados, duplo cego têm sido conduzidos usando o parasito inteiro (*Leishmania* morta) com ou sem BCG como adjuvante e da mesma forma, uma segunda geração de vacinas. Considerando-se o aumento de informações sobre genética e biologia do parasito, assim como conhecimentos sobre clínica e imunologia na leishmaniose experimental parece razoável supor que a vacina em um futuro próximo poderá constituir-se em ferramenta importante no controle das leishmanioses. Entretanto, uma vacina contra leishmaniose ainda não está disponível e muitas informações básicas são necessárias especialmente no que se refere a elucidação dos marcadores da resposta imune que permitirão prosseguir para a fase II de ensaios clínicos (imunogenicidade) e fase III (eficácia) A preparação de uma vacina eficaz traz algumas dificuldades, tais como a diversidade antigênica de *Leishmania*, número de espécies que acometem o homem, diversidade de reservatórios e vetores, diferentes formas clínicas da doença e o fato de que o parasito tem ciclo heteroxênico envolvendo vetores e o homem, além de reservatórios mamíferos (VELEZ, 2007).

Para alcançar um esquema eficaz de vacinação na leishmaniose, vários problemas ainda permanecem sem solução. O antígeno ideal deverá induzir resposta imune protetora e deve ser seguro. Não deve desencadear a doença, nem

causar reações patológicas nos indivíduos vacinados. É necessário caracterizar marcadores da resposta imune para estabelecer se os candidatos a vacina induzem imunidade protetora. É necessário, também, estabelecer o tipo de adjuvante, as características da população a ser testada na fase III.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LTA é uma doença de caráter zoonótico que acomete o homem, diversas espécies de animais silvestres e domésticos manifestando-se através das diferentes formas clínicas. É considerada uma enfermidade polimórfica e espectral da pele e das mucosas.

No Brasil, tem sido assinalada em todos os estados, constituindo-se em uma das afecções dermatológicas que merece maior atenção, devido ao risco de ocorrência de deformidades que pode produzir ao portador, como também pelo envolvimento psicológico do doente, com reflexos no campo social e econômico, uma vez que, na maioria dos casos, pode ser considerada uma doença ocupacional.

As espécies do gênero *Leishmania* apresentam um ciclo evolutivo do tipo digenético (heteroxênico), vivendo alternadamente em hospedeiros vertebrados e insetos vetores, responsáveis pela transmissão do parasito de um mamífero a outro. Existem mais de 30 espécies de *Leishmania* descritas no mundo. Entre essas, mais de 20 causam doença no homem. No Brasil, a forma tegumentar é causada por sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. Foram identificadas *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) lindenbergi* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

Entre os vetores, *Lutzomyia whitmani*, *Lu. wellcomei*, *Lu. Intermedia*, *Lu. squamiventris*, *Lu paraensis*, *Lu. ayrozal*, *Lu. flaviscutellata*, *Lu. ubiquitalis*, *Lu.umbratilis*, *Lu anduzei*, *Lu. paraensis* e *Lu. olmeca* são transmissores da LTA em diferentes regiões do Brasil.

O diagnóstico precoce é essencial para obtenção de uma resposta terapêutica eficaz, evitando-se seqüelas e as formas graves da doença.

Ainda não se encontra disponível uma vacina contra a leishmaniose humana. Vários estudos randomizados, duplo cego têm sido conduzidos usando o parasito inteiro (*Leishmania* morta) com ou sem BCG, como adjuvante. Uma segunda geração de vacinas, constituídas por antígeno recombinante derivado de DNA, peptídeos e antígeno não protéico, está sendo estudada. Em que pese o fato, de várias preparações estarem em fase avançada de testes, muitas informações básicas são necessárias na elucidação dos marcadores da resposta imune para prosseguir da fase II ensaios clínicos (imunogenicidade) à fase III (eficácia).



Os antimoniais pentavalentes N-metilglucamina e o stibogluconato de sódio são fármacos antigos, e ainda usados na terapêutica da doença, embora produzam efeitos adversos significativos. A anfotericina B, Pentamidina, Alopurinol, Miltefosine são medicamentos alternativos indicados em casos de insucesso com os antimoniais.

Alternativas medicamentosas têm sido estudadas, como a associação de fármacos incluindo antimoniais com derivados benzimidazólicos e de IFN- $\gamma$ . O uso de produtos tópicos como paramomycin e imiquimod, associados ou não à medicação parenteral tem trazido resultados satisfatórios. A paramomicina também tem sido usada associada aos antimoniais. A terapia combinada deve ser especialmente considerada em pacientes co-infectados pelo HIV.

Antifúngicos como os imidazóis, incluindo o cetoconazol, itraconazol, fluconazol foram empregados e têm apresentados resultados controverso. No Brasil, a AB lipossomal, mostrou-se eficaz no tratamento da leishmaniose cutânea e mucocutânea em pacientes resistentes aos antimoniais. A AB em lipossoma é incorporada pelo macrófago, aumentando a eficácia do fármaco, por não reagir com o colesterol das células do hospedeiro. Na Europa, a anfotericina B lipossomal é recomendada como tratamento de primeira linha na leishmaniose visceral e constitui hoje o tratamento padrão na prática clínica.

Estudos etnobotânicos têm demonstrado o uso popular de plantas no tratamento das leishmanioses tanto por via oral, como na aplicação tópica sobre as lesões cutâneas. Muitos vegetais apresentam em sua composição substâncias das classes dos alcalóides, terpenos, ligninas, chalconas, flavonóides e lactonas sesquiterpênicas, compostos descritos na literatura como eficazes na atividade leishmanicida.

A resistência medicamentosa secundária pode estar vinculada ao hospedeiro como baixa adesão ao tratamento pela toxicidade do fármaco, via de administração, imunodepressão (HIV), e vinculada ao parasito como carga parasitária, variação da sensibilidade espécie-específica da *Leishmania* ao fármaco. Ainda não há marcadores moleculares para avaliar a resistência medicamentosa secundária e o único método disponível é o modelo amastigota-macrófago.

As leishmanioses estão incluídas entre as doenças negligenciadas. Os custos com a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos são muito altos. Em decorrência deste fato, as companhias farmacêuticas têm investido em áreas onde

há retorno financeiro manifestando pouco ou nenhum interesse em pesquisas direcionadas para a descoberta de novos fármacos em doenças tropicais.

## REFERÊNCIAS

- Alrajhi, AA., Ibrahim, EA., Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazol for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. N. Engl. J. Med. 2002.
- Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, Luz-Cjuno M, Echevarria J, Miranda-Verastegui C, et al. Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2005.
- Azzouz S, Maache M, Garcia RG, Osuma A. Leishmanicidal Activity of Edelfosine (ET-OCH), Miltefosine (Hexadecilfosfocolina) and Ilmofosine (BM 14.440). Pharmacol Toxicol. 2005.
- Basano, AS & Camargo, LMA, Leishmaniose Tegumentar Americana. Rev. Bras. Epidemiol. Vol. 7, nº 3, 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. Guia de controle da Leishmaniose tegumentar Americana. Brasília, 1994.
- Brasil. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. Leishmaniose tegumentar Americana no Brasil (Ferida Brava). Brasília, 1997.
- Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana. Brasília, 2000.
- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.-6. ed Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- Cahn,PC, Belloso WH, Murillo, J., Prada-Trujillo G. AIDS in Latin America. Infect Dis Clin North Am, 2000.
- Camargo, LMA, Barcinski MA Leishmanioses, feridas bravas e kalazar. Ciência e Cultura, 2003.

Carvalho EM., Barral A., Costa JML., Bittencourt A., Marsden PD. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica*, 1994.

Davies CR, Kaye P, Croft SL, Sundar S. Leishmaniasis: a new approach to disease control. *BMJ* 2003.

Deps, PD, Viana MC, Falqueto A. Avaliação comparativa da eficácia e toxicidade do antimoniato de N-metilglucamina e do Estibogluconato de Sódio BP88® no tratamento da leishmaniose cutânea localizada. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000.

Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J An. Acad Dermatol*, 2000.

Esfandiarpour I, Alavi A. Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2002.

Faghihi G, Tavakoli-kia R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol* 2003.

Genaro, O & Reis AB. Leishmaniose tegumentar americana. In: David Pereira Neves. *Parasitologia Humana*. São Paulo, Rio de Janeiro. Editora Atheneu, 11 edição, 2005.

Gil LHS, Basano SA, Souza AA, Silva MGS, Barata I, Ishikawa EA, Camargo LMA et al. Recent observations on the sand fly (Diptera:Psychodidae) fauna of the state of Rondônia, Western Amazônia, Brazil: the importance of *Psychodopygus davis* as a vector of zoonotic cutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2003.

Gontijo, B., Carvalho, MLR. Leishmaniose Tegumentar Americana. *Revista da Sociedade Brasileira, de Medicina Tropical*, 2003.

Grimaldi, Jr. G., Tesh, RB., Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. *Clin Microbiol. Rev.*, 1993.

Grogl M, Thomason TN, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1992.

Iglésias, J.D.F. Aspectos médicos das parasitoses humanas. Rio de Janeiro: Medsi, 1997.

Killick-Kendrick R, Rioux JA. Intravectorial cycle of *Leishmania* in the sandflies. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée* 66 (suppl. 1): 71-74, 1991.

Killick-Kendrick R. The biology of *Leishmania* in phlebotomine. In: *Biology of Kinetoplastida*, vol.II (eds W.H.R.Lumsden & D. A. Evans) Academic Press, London/New York, 395-460, 1979.

Lainson, R., Shaw, JJ., *Leishmaniasis of the New World: taxonomic problems*. Br Med Bull, 1972.

Lainson R, Shaw JJ. New world *Leishmaniasis* – The Neotropical *Leishmania* species. In: Topley & Wilson. *Microbiology and Microbial Infections* (9 a ed). London: Ed. Feg Cox, 1988.

Lainson R, Shaw JJ. A brief history of genus *Leishmania* (Protozoa: Kinetoplastida) in the Americas with particular reference to Amazonian Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science, 1992.

Lainson R. *Leishmânia e leishmaniose, com particular referência à região Amazônica do Brasil*. Revista Paraense de Medicina, 1997.

Lemos, J.C., Lima, SC., Costa, MB., Magalhães, M.J., *Leishmaniose Tegumentar Americana: Fauna flebotomínica em áreas de transmissão no município de Uberlândia, MG, Brasil*. Caminhos de Geografia, 2001.

Levine ND, Corliss JO, Cox FEG, Deroux G, Grain J, Ronigberg BM, Lieedale GF, Leoblich AR, Lom J, Lynn D, Merinfeld EG, Page FC, Poljansky G, Sprague V, Vávra J, Wallace FG. A newly revised classification of the PROTOZOA. *Journal of Protozoology*, 1980.

Manson-Bahr PE. Diagnosis. In: *The Leishmaniasis*. London, Peters W. & Kilich-Kendrick R, v.2, p.703-728, 1987.

Martin MB. Bisphosphonates inhibit the growth of *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum*: as potential route to chemotherapy. *J Med Chem.*, 2001.

Marzochi, MCA. *Leishmanioses no Brasil. As leishmanioses tegumentares*. *J Bras Med.*, 1992.

Marzochi, M.C. de A., Schubach, A., de O., Marzochi, K.B.F. Leishmaniose tegumentar Americana. In: CIMERMAN, B., CIMERMAN, S. Parasitologia humana e seus fundamentos gerais. São Paulo: Atheneu, 1999.

Miranda, C., Marques, C. A., Massa, J.L. Sensoriamento remote orbital como recurso para análise da ocorrência da Leishmaniose tegumentar Americana em localidade urbana da região Sudeste do Brasil. Revista Saúde Pública, São Paulo, vol.32, n°.5 1998.

Miranda-Verastegui C, Llanos-Cuentas A, Arevalo I, Ward BJ, Matlashewski G. Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru. Clin Infect Dis., 2005.

Moroni, G., Bossi, L. Don't forget visceral leishmaniasis in transplant patients. Nephrol Dial Transplant, 1995.

Motta JOC. Estudo comparativo da resposta imunológica e clínica entre a anfotericina B lipossomal e o N-metil Glucamina em pacientes com a forma localizada da leishmaniose tegumentar americana (LTA) [dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, 2006.

Murray HW. Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. Antimicrob Agents Chemother., 2001.

Naiff-Junior RD, Pinheiro FG, Naiff MF, Souza IS, Castro LM, Menezes MP, Franco AMR. Estudo de uma série de casos de leishmaniose tegumentar americana no município de Rio Preto da Eva, Amazonas, Brasil. Rev.Pat. Trop.38 (2):103-114, 2009.

Oddone R. Ecoepidemiology of American Tegumentary Leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis* In: Update of American Trypanosomiasis and Leishmaniasis Control and Research: Final Report. PAHO/WHO. Rio de Janeiro, 2007

Oliveira MC, Amorin RFB, Freitas RA. A fatal case of mucocutaneous leishmaniasis after pentavalent antimonial use. Rev. Soc Bras Med Trop., 2005.

Oliveira MRF, Macedo VO, Carvalho M, Barral A, Marotti JG, Bittencourt A, et al. Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7 a 17 anos de seguimento) causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em três braços, Bahia. Rev Soc Bras Med Trop. 1995.

Ouellete M. Biochemical and molecular mechanisms of drug resistance in parasites. *Trop Med Int Health*. 2001.

Ouellette, M., Drummelsmith J, Papadopoulou B. Leishmaniasis: drugs in the clinic, resistance and new developments. *Drug Resist Updat*. 2004.

Palácios, R., Osório, LE., Grajales, LF., Ochoa, MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania Viannia* species. *Am J Trop Med Hyg.*, 2001.

Paraguassu-Chaves, CA., *Geografia Médica ou da Saúde (Espaço e doença na Amazônia Ocidental)*. Rondônia: Edufro; 2001.

Pathak, MK., Yi T. Sodium stibogluconate is a potent inhibitor of protein tyrosine phosphatases and augments cytokine responses in hemopoietic cell lines. *J Immunol*. 2001.

Person, D., Sousa, AQ. Clinical spectrum of leishmaniasis *Clin Infect Dis*, 1996.

Pessoa, SB., *Classificação das leishmanioses e das espécies do gênero Leishmania*. Arq Fac Hig., São Paulo, 1961.

Pessôa, SM. *Parasitologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1982.

Potolés, J., Prats, D., Torralbo, A., Herrero, JÁ., Torrente, J., Barrientos, A., Visceral leishmaniasis: a cause of opportunistic infection in renal transplant patients in endemicic áreas. *Transplantation*, 1994.

Raso P, Genaro O. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Brasileiro Filho, G et al. *Bogliolo Patologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.

Rebêlo, JMM., *Flebótomos vetores das leishmanioses (Manual para técnicos e profissionais de Saúde)* São Luis: Universidade Federal do Maranhão/ Ministério da Saúde; 1999.

Rey, L. *Bases da parasitologia medica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.

Roberts, WL., Fatty acid and sterol metabolism: potential antimicrobial targets in apicomplexam and trypanosomatid parasitic protozoa. *Mol Biochem Parasitol*. 2003.

Romero, GAS., Predicting relapse after treatment for American cutaneous leishmaniasis. Bull World Health Org, 2001.

Sampaio, RNR., Costa, FAV., Lucas, IC., Estudo comparativo entre o uso de miltefosina oral e N-metil glucamina no tratamento da leishmaniose experimental causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. An Bras Derm. 2006.

Sampaio, RNR., Lucas, IC., Velloso, A., Estudo comparativo entre azitromicina e N-metil glucamina no tratamento da leishmaniose cutânea causada por *Leishmania amazonensis* em camundongos. An Bras Dermatol. 2006.

Sampaio, RNR., Marsden PD, Soares SKP, Rosa AC, Netto EM, Magalhães AV. Tratamento com pentamidina de seis casos de forma mucosa de leishmaniose tegumentar. An Bras Dermatol. 1988.

Sampaio, RNR., Marsden PD. Mucosal leishmaniasis unresponsive to pentavalent antimonial therapy successfully treated with ambisome. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1997.

Sampaio, RNR., Marsden PD. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a glucantime, com anfotericina B lipossomal. Rev Soc Bras Med Trop. 1997.

Sampaio, RNR., Neto Faria EM, Sampaio JHD, Ferreira de Freitas LC, Marsden PD. Morte súbita causada por glucantime. An Bras Dermatol. 1988.

Santos, RV., Coimbra JRCEA. Saúde e Povos Indígenas Rio de Janeiro: 1994, Ed. FIOCRUZ; 1994.

Saravia, NGL., Valderrama M, Labrada AF, Holguín C, Navas G, Palma A, Weigle KA. The relationship of *Leishmania braziliensis* subspecies and immune response to disease expression in New World leishmaniasis. Journal of Infectious Diseases, 1989.

Schubach, A., Cuzzi-Maya, T., Oliveira, A., Sartori, A., Oliveira-Neto, MP., Mattos, MS., et al. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2001.



Shaw, JJ., Lainson, R. Leishmaniasis in Brazil: Some observations on intradermal reactions to different trypanosomatid antigens of patients suffering from cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1985.

Silva, MV., Leishmanioses. Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v.5, n.2, p. 13-17, 2003.

Silveira, FT., Lainson R, Brito AC, Oliveira MRF, Paes MG, Souza AAA, Silva BM. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Leão RNQ. Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico. Belém: Editora CEJUP; 1997.

Sundar, S., Rai, M. Advances in the treatment of leishmaniasis. Curr Opin Infect Dis. 2002.

Uzun, S., Durdu, M., Culha, G., Allahverdiyev, AM., Memisoglu, HR., Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey. J. Parasitol. 2004.

Velez, I D. Leishmaniasis Vaccine Development. In: Update of American Trypanosomiasis and Leishmaniasis Control and Research: Final Report. PAHO/WHO. Rio de Janeiro, 2007

Walters, LL. Leishmania differentiation in natural and unnatural sandfly host. Journal of Eukaryotic Microbiology 40: 1990. 196-206, 1993.

Weinrauch, L., Livshin R, el-On J. Ketoconazole in cutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol. 1987.

## ANEXO

### CENTROS DE REFERÊNCIA PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE LTA

#### ACRE

##### **Serviço de Assistência Especializada (SAE) – Estadual**

Isaura Parente, s/n.º

Bosque, Rio Branco – AC.

CEP: 69900-000

Tel.: (68) 3223 8571

Horário de atendimento: das 8 às 13h

##### **Centro de Saúde Barral y Barral – Municipal**

Avenida das Nações Unidas, 690

Estação Experimental, Rio Branco – AC

CEP: 69900-000

Tel.: (68) 3226 4202

Horário de atendimento: das 8 às 11h e das 14 às 17h

#### ALAGOAS

##### **Hospital Escola Hέλvio Autodoenças Tropicais (antigo HDT)**

Rua Comendador Lira, s/n.º

Trapiche da Barra

Maceió – AL

CEP: 57035-550

Tels.: (82) 3315 0100 / 3221 4486

Horário de atendimento: das 8 às 11h e das 13 às 17h

##### **Hospital Universitário – Setor de Ambulatório de Infectologia**

Avenida Lourival Melo Mota, s/n.º

Tabuleiro dos Martins

Maceió – AL

CEP: 57072-900

Tel.: (82) 322 2494 Horário de atendimento: das 8 às 11h e das 13 às 17h

##### **Hospital José Carneiro – Ambulatório de Dermatologia**

Avenida Siqueira Campos, 2095 Trapiche da Barra

Maceió – AL

CEP: 57035-550

Tel: (82) 221 7026

Horário de atendimento: das 8 às 18h

##### **Hospital dos Usineiros – Setor de Dermatologia Sanitária**

Avenida Fernandes Lima, s/n.º

Farol, Maceió – AL

CEP: 57000-000

Tels.: (82) 218 0100 / 0272 / 0135 / 0203

Horário de atendimento: das 8 às 11 e das 13 às 17h

#### AMAZONAS

##### **Fundação de Medicina Tropical / Instituto de Medicina Tropical**

Avenida Pedro Teixeira, 25 D. Pedro I, Manaus – AM

CEP: 69040-525  
 Tels.: (92) 238 1767 / 238 1711 ramal 212  
 Horário de atendimento: das 7 às 17h

### **AMAPÁ**

#### **Centro de Referência de Doenças Tropicais**

Avenida Professor Tostes, s/n.º Macapá – AP  
 CEP: 68900-350  
 Tel.: (96) 212 6173  
 Horário de atendimento: das 8 às 18h

### **BAHIA**

Hospital Universitário Dr. Edgar Santos  
 Rua João Dias das Botas, s/n.º Canela, Salvador – BA  
 CEP: 41000-000  
 Tels.: (71) 3339 6290 / 6000 / 6290

Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Centro de Referência em Doenças Endêmicas (PIEJ)**

Rua 3, s/n.º - Casas Populares - Urbis 1  
 Jequié – BA  
 CEP: 45206-080  
 Tel.: (73) 525 2635

Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Hospital Central Roberto Santos**

Entrada Velha do Saboeiro, s/n.º  
 Salvador – BA  
 CEP: 45206-080  
 Tels.: (71) 387 3424 / 3423 / 3422

Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Hospital Couto Maia**

Rua São Francisco, s/n.º  
 Mont Serrat, Salvador – BA  
 CEP: 41000-000  
 Tels.: (71) 316 3084 / 3085 / 3261 / 3706 / 3748 / 3834

Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Hospital Geral Camaçari**

Avenida Leste, Via Parafuso, s/n.º Camaçari – BA  
 CEP: 41000-000  
 Tels.: (71) 621 2013 / 2042 / 2168 / 2256 / 2277 / 2434 / 2587 / 7375

Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Hospital Geral Eurico Dutra / Hospital de Barreiras**

Rua Boa Vista, s/n.º, Barreiras – BA  
 CEP: 47806-210  
 Tels.: (77) 611 3137 / 4384 / 4904 / 4972

Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Hospital Regional Cleriston Andrade**

Avenida Fróes da Mota, 35 Feira de Santana – BA  
 CEP: 44010-231  
 Tels.: (75) 221 6046 / 6077 / 6200 / 6220 / 6268 / 6288

Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Hospital /Unidade Mista de Juazeiro**

Travessa do Hospital, s/n.º  
 Santo Antônio, Juazeiro – BA

CEP: 41000-000  
Tels.: (74) 3611 7235 / 7304 / 7532 / 8196 / 6757  
Horário de atendimento: das 8 às 18h

**Hospital Santo Antônio**

Bonfim, s/n.º  
Salvador – BA  
CEP: 41000-000  
Tels.: (71) 310 1100 / 1140 / 1280

**CEARÁ**

**Centro de Referência de Leishmaniose Tegumentar Americana**

Rua Pedro I, 1.033  
Centro, Fortaleza – CE  
CEP: 60000-000  
Tels.: (85) 3488 2284 / 2285  
Horário de atendimento: das 7 às 17h

**DISTRITO FEDERAL**

**Hospital Universitário de Brasília – Ambulatório de Dermatologia**

Avenida L2 Norte, quadra 605 Asa Norte  
Brasília – DF  
CEP: 71000-000  
Tels.: (61) 3307 2561 / 3448 5415  
Horário de atendimento: das 14 às 18h (quarta-feira)

**ESPÍRITO SANTO**

**Universidade Federal do Espírito Santo**

Avenida Maruípe, 1.468, 3.º andar, Setor de Parasitologia Maruípe, Vitória – ES  
CEP: 29040-090  
Tel.: (27) 3335 7188  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

**GOIÁS**

**Hospital de Doenças Tropicais**

Avenida Contorno, 3.556  
Jardim Bela Vista, Goiânia – GO  
CEP: 74043-000  
Tel.: (62) 3249 9122  
Horário de atendimento: das 8 às 18h

**MARANHÃO**

**Hospital Getúlio Vargas – Doenças Infecciosas**

Avenida 5 de Janeiro, s/n.º, Jordoá, São Luís – MA  
CEP: 65000-000  
Tel.: (98) 3243 9809  
Horário de atendimento: das 8 às 18h

**Núcleo de Patologia Tropical da UFMA – Centro de Referência das Leishmanioses**

Praça Madre de Deus, n.º 2  
São Luís – MA  
CEP: 65025-560

Tel.: (98) 3222 5135  
Horário de atendimento: das 8 às 18h

### **MINAS GERAIS**

#### **Centro de Pesquisas René Rachou – Fundação Oswaldo Cruz**

Centro de Referência e Treinamento em Leishmanioses – Laboratório de Pesquisas Clínicas

Avenida Augusto de Lima, 1.715  
Barro Preto, Belo Horizonte – MG  
CEP: 30190-002  
Tel.: (31) 3295 3566

Horário de atendimento: das 8 às 17h

#### **Hospital das Clínicas – Escola de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**

Avenida Professor Alfredo Balena, 110  
Belo Horizonte – MG  
CEP: 31080-160

Tels.: (31) 3222 7900 / 3248 9322 / 3248 9300

Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Hospital Estadual Eduardo de Menezes**

Avenida Cristiano de Resende, 2.213  
Bom Sucesso, Belo Horizonte – MG  
CEP: 30000-00

Tel.: (31) 3383 8000

Horário de atendimento: das 8 às 18h

### **MATO GROSSO DO SUL**

#### **Hospital Universitário**

Rua Filinto Müller, s/n.º  
Universitário, Campo Grande – MS  
CEP: 79080-190

Tel.: (67) 345 3000

Horário de atendimento: das 8 às 12h e das 14 às 18h

### **MATO GROSSO**

#### **Hospital Universitário Júlio Müller**

Rua João Felipe Pereira Leite, s/n.º  
Alvorada, Cuiabá – MT  
CEP: 78048-790

Tels.: (65) 615 7281 / 642 1767

Horário de atendimento: das 14 às 17h (segunda e quarta-feira)

### **PARÁ**

#### **Instituto Evandro Chagas**

Avenida Almirante Barroso, 492  
Marco, Belém – PA  
CEP: 66090-000

Tels.: (91) 211 4406 / 211 4427

Horário de atendimento: das 7h30 às 17h30

**PARAÍBA****Hospital Universitário Alcides Carneiro**

Rua Carlos Chagas, s/n.º  
 São José, Campina Grande – PBCEP: 58107.670  
 Tel.: (83) 3341 1616  
 Horário de atendimento: das 7 às 11h

**Hospital Universitário Lauro Wanderley**

Campus Universitário João Pessoa – PB  
 CEP: 58.000-000  
 Tel.: (83) 3216 7058  
 Horário de atendimento: das 8 às 18h

**PERNAMBUCO****Hospital Oswaldo Cruz**

Rua Arnóbio Marques, 310 Santo Amaro, Recife – PE  
 CEP: 50100-130  
 Tel.: (81) 9973 7861  
 Horário de atendimento: das 8 às 18h

**Hospital das Clínicas**

Praça Oswaldo Cruz, s/n.º  
 Boa Vista – PE  
 CEP: 50050-210  
 Tel.: (81) 9972 9570  
 Horário de atendimento: das 8 às 18h

**PIAUÍ****Hospital Lineu Araújo**

Rua Magalhães Filho, 152, ala B Teresina – PI  
 CEP: 64001-350  
 Tel.: (86) 3223-6776  
 Horário de atendimento: das 7 às 10h (de segunda a quinta-feira)

**PARANÁ****Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná**

Ambulatório SAM 3  
 Rua General Carneiro, 181  
 Curitiba – PR  
 CEP: 80000-000  
 Tel.: (41) 360 1869

Horário de atendimento: das 8 às 12h (terça-feira)

**Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas – Universidade Estadual de Maringá**

Bloco J - 90, sala 3  
 Avenida Colombo, 5.790  
 Jardim Universitário, Maringá – PR  
 CEP: 87020-900  
 Tel.: (44) 261 4495  
 Horário de atendimento: das 7h45 às 17h30

**RIO DE JANEIRO****Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz**

Avenida Brasil, 4.365  
Manguinhos, Rio de Janeiro – RJ  
CEP: 21040-900  
Tel.: (21) 3865 9541  
Horário de atendimento: das 8 às 17h

**RIO GRANDE DO NORTE****Hospital Giselda Trigueiro**

Rua Cônego Monte, s/n.º  
Natal – RN  
CEP: 59000-000  
Tel.: (84) 3232-2509  
Horário de atendimento: das 8 às 18h

**RONDÔNIA****Centro de Medicina Tropical de Rondônia**

Avenida Guaporé, 215  
Porto Velho – RO  
CEP: 78900-000  
Tel.: (69) 222 2679  
Horário de atendimento: das 8 às 14h

**RORAIMA****Hospital Geral de Roraima**

Avenida Brigadeiro Eduardo Gomes, s/n.º  
Novo Planalto, Boa Vista – RR  
CEP: 69304-650  
Tels.: (95) 623 2062 / 623 2024/Horário de atendimento: das 8 às 18h

**RIO GRANDE DO SUL****Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias**

Faculdade Federal de Ciências Médicas – Santa Casa de Misericórdia de Porto AlegrePraça  
Dom Feliciano, s/n.º  
Centro, Porto Alegre – RS  
CEP: 90650-090  
Tel.: (51) 3214 8018  
Horário de atendimento: das 13 às 18h

**SANTA CATARINA****Universidade Federal de Santa Catarina –**

Departamento de Microbiologia e Parasitologia  
Tiradentes – Campus UniversitárioFlorianópolis – SCCEP: 88010-900  
Tel.: (48) 331 5163  
Horário de atendimento: das 8 às 18h

**SERGIPE****Hospital Universitário**

Rua Cláudio Batista, s/n.º

Aracaju – SE

CEP: 49060-100

Tel.: (79) 3243 6450

Horário de atendimento: das 14 às 18h (quinta e sexta-feira)

**SÃO PAULO****Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 225 Cerqueira César, São Paulo – SP

CEP: 05403-010

Tel.: (11) 3069 6000

Horário de atendimento: das 8 às 12h (sexta-feira)

**Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

Ambulatório de Leishmanioses da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155, 5º andar, bloco 2 A

Cerqueira César, São Paulo – SP

CEP: 05403-010

Tel.: (11) 3069 6397

Horário de atendimento: das 8 às 12h (sexta-feira)

**Instituto de Infectologia Emílio Ribas**

Av. Dr. Arnaldo, 165

Cerqueira César, São Paulo – SP

CEP: 01246-900

Tel.: (11) 3896 1200

Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Centro de Referência para Tratamento de Co-infecção HIV/Aids/LTA**

Rua Santa Cruz, 81

Vila Mariana, São Paulo – SP

CEP: 04121-000

Tel.: (11) 5087 9911

Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Hospital das Clínicas – Unicamp**

Avenida Vital Brasil, 251

Cidade Universitária, Zeferino Vaz, Barão Geraldo

Campinas – SP

Tel.: (19) 3788 7916

**Hospital das Clínicas – Unesp**

Distrito de Rubião Júnior, s/n.

Botucatu – SP

CEP: 18618-970

Tel.: (14) 6802 6000

Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

Avenida Bandeirantes, 3.900

Ribeirão Preto – SP

CEP: 01246-902

Tel.: (16) 602 3000

Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Hospital de Base**

Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5.416

São José do Rio Preto – SP



CEP: 15.090-000

Tel.: (17) 210 5700

Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Hospital das Clínicas – Unidade ClínicoCirúrgica**

Rua Aziz Atalah, s/n.º

Marília – SP

CEP: 17519-040

Tel.: (14) 433 1366

Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Hospital Universitário de Taubaté**

Avenida Granadeiro Guimarães, 270

Centro, Taubaté – SP

CEP: 01246-902

Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Centro de Saúde I de Araçatuba**

Rua Afonso Pena, 1.537

Vila Mendonça, Araçatuba – SP

CEP: 16015-000

Tel.: (18) 624 5749

Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Centro de Saúde de Andradina**

Rua Guararapes, 282Centro, Andradina – SP

CEP: 16900-000

Tel.: (18) 3722 9292

Horário de atendimento: das 8 às 12h

**TOCANTINS**

**Unidade Clínica Médica de Doenças Tropicais**

Avenida José de Brito, 1.015

Setor Anhangüera, Araguaína – TO

CEP: 77818-530

Tel.: (63) 3411 6020

Horário de atendimento: das 8 às 12h

Fonte: Atlas de Leishmaniose Tegumentar Americana; Secretaria de Vigilância em Saúde, 2006.

*Contato:*

**Clara Maria C. C. Monteiro**  
**74 500 000 Porto Nacional Brasil.**  
**Tel: +55 63 9202 4373**

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)