

CARACTERÍSTICAS GERAIS

► DESCRIÇÃO

Doença crônica e sistêmica que, quando não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos.

► AGENTE ETIOLÓGICO

Protozoários tripanossomatídeos do gênero *Leishmania*. Nas Américas, a *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* é a espécie mais comumente envolvida na transmissão da leishmaniose visceral (LV).

► RESERVATÓRIO

Na área urbana, o cão (*Canis familiaris*) é a principal fonte de infecção. A enzootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos e a infecção em cães tem sido mais prevalente que no homem. No ambiente silvestre, os reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*).

► VETORES

Dípteros da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, são os transmissores das leishmanioses, sendo *Lutzomyia longipalpis* a principal espécie transmissora. São conhecidos popularmente como mosquito-palha, tatuquira e birigui, entre outros, dependendo da região geográfica (Carvalho *et al.*, 2010).

No Brasil, além de *Lu. longipalpis*, a espécie *Lutzomyia cruzi* é considerada de importância secundária em áreas específicas dos estados do Mato Grosso, do Mato Grosso do Sul e de Goiás. Ainda, é possível que uma terceira espécie, *Lutzomyia migonei* (*Migonemyia migonei*), também participe da transmissão de LV, em áreas com ausência de *Lu. longipalpis* e/ou *Lu. cruzi*. A competência vetorial dessa espécie foi comprovada recentemente (Brasil, 2006; Salomon *et al.*, 2010; Carvalho *et al.*, 2010).

A atividade dos flebotomíneos é crepuscular e noturna. No intra e no peridomicílio, *Lu. longipalpis* é encontrado, principalmente, próximo a uma fonte de alimento. Durante o dia, esses insetos ficam em repouso, em lugares sombreados e úmidos, protegidos do vento e de predadores naturais. A espécie *Lu. longipalpis* adapta-se facilmente ao peridomicílio e a variadas temperaturas: pode ser encontrada no interior dos domicílios e em abrigos de animais domésticos (Brasil, 2006).

► MODO DE TRANSMISSÃO

A transmissão ocorre pela picada dos vetores infectados pela *Leishmania* (*L.*) *infantum*. Não ocorre transmissão de pessoa a pessoa.

► PERÍODO DE INCUBAÇÃO

No homem, é de 10 dias a 24 meses, com média entre dois e seis meses; no cão, varia de três meses a vários anos, com média de três a sete meses.

► SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

Crianças e idosos são mais suscetíveis.

Existe resposta humoral detectada por meio de anticorpos circulantes, que parecem ter pouca importância como defesa. Apenas uma pequena parcela de indivíduos infectados desenvolve sinais e sintomas da doença. Após a infecção, caso o indivíduo não desenvolva a doença, observa-se que os exames que pesquisam imunidade celular ou humoral permanecem reativos por longo período. Isso indica que a *Leishmania* ou alguns de seus antígenos continuam presentes no organismo durante longo tempo após a infecção inicial (Costa, 2009).

► MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

É uma doença crônica, sistêmica, caracterizada por febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia, hepatoesplenomegalia e anemia, entre outras manifestações (Brasil, 2006).

► COMPLICAÇÕES

Destacam-se otite média aguda, piodermites e infecções dos tratos urinário e respiratório. Caso não haja tratamento com antimicrobianos, o paciente poderá desenvolver um quadro séptico, com evolução fatal. As hemorragias são geralmente secundárias à plaquetopenia, sendo a epistaxe e a gengivorragia as mais encontradas. A hemorragia digestiva e a icterícia, quando presentes, indicam gravidade do caso (Brasil, 2011a).

Identificar pacientes de LV com mais chance de evoluir para situações de maior gravidade e para o óbito é de fundamental importância, a fim de se adotarem ações profiláticas e terapêuticas adequadas e reduzir a letalidade. A decisão a respeito da realização do tratamento e do acompanhamento do paciente em nível ambulatorial ou hospitalar será a critério médico, mediante a avaliação da gravidade de cada caso (Brasil, 2011a).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser realizado no âmbito da atenção primária e, por se tratar de uma doença de notificação compulsória e com características clínicas de evolução grave, deve ser feito de forma precisa e mais oportuna possível. As rotinas de diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes necessitam ser implantadas obrigatoriamente em todas as áreas com transmissão ou em risco de transmissão (Brasil, 2006, 2011a).

► CLÍNICO

A sintomatologia pode ser variada, entretanto costuma-se observar nos pacientes suspeitos febre por mais de sete dias, associada a palidez, esplenomegalia, hepatomegalia ou emagrecimento.

► LABORATORIAL

Imunológico

- Testes rápidos imunocromatográficos: são considerados positivos quando a linha controle e a linha teste aparecem na fita ou na plataforma. Cabe destacar que, caso o paciente seja diagnosticado reagente, não há necessidade de realizar outro teste (imunológico ou parasitológico) para a confirmação.
- Reação de imunofluorescência indireta (Rifi): consideram-se como positivas as amostras reagentes a partir da diluição de 1:80. Nos títulos iguais a 1:40, com clínica sugestiva de LV, recomenda-se a solicitação de nova amostra em 30 dias. Caso o paciente já tenha um diagnóstico prévio com a presença da infecção/doença, não é necessária a realização da Rifi.
- Ensaio imunoenzimático (ELISA – do inglês, *enzyme-linked immunosorbent assay*): esse teste não está disponível na rede pública de saúde; no entanto, algumas unidades de saúde da rede privada utilizam kits de ELISA registrados e comercializados no Brasil.

Títulos variáveis dos exames sorológicos podem persistir positivos por longo período, mesmo após o tratamento. Assim, o resultado de um teste positivo, na ausência de manifestações clínicas, não autoriza a instituição de terapêutica (Van Griensven; Dino, 2019).

Parasitológico

É a técnica padrão-ouro para a identificação de formas amastigotas do parasito, em material biológico obtido, preferencialmente, da medula óssea (por ser um procedimento mais seguro), ou do linfonodo ou do baço. Esse último deve ser realizado em ambiente hospitalar e em condições cirúrgicas. É necessário examinar o material aspirado de acordo com esta sequência: exame direto, isolamento em meio de cultura (in vitro) e isolamento em animais suscetíveis (in vivo), bem como novos métodos de diagnóstico (Van Griensven; Dino, 2019).

Diferencial

Realizar diagnóstico diferencial com enterobacteriose de curso prolongado (associação de esquistossomose com salmonela ou outra enterobactéria), malária, brucelose, febre tifoide, esquistossomose hepatoesplênica, forma aguda da doença de Chagas, linfoma, mieloma múltiplo, anemia falciforme e leucemia, entre outras (Brasil, 2006).

TRATAMENTO

No Brasil, os medicamentos utilizados para o tratamento da LV são o antimoniato de meglumina (ou antimoniato de N-metil glucamina) e a anfotericina B. A escolha terapêutica deverá considerar a faixa etária, a presença de gravidez e as comorbidades (Brasil, 2006).

O tratamento engloba terapêutica específica e medidas adicionais, como hidratação, administração de antitérmicos e antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional. Exames laboratoriais e eletrocardiográficos deverão ser realizados durante o tratamento, a fim de acompanhar a evolução e identificar possível toxicidade medicamentosa (Brasil, 2011a).

O antimoniato de meglumina pode ser administrado no nível ambulatorial, o que representa uma vantagem considerando-se que podem ser evitados os riscos relacionados à hospitalização, entretanto deve-se ressaltar a necessidade de acompanhamento clínico e realização dos exames recomendados nesse âmbito (Brasil, 2006).

A anfotericina B lipossomal é a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes (Brasil, 2011a).

Recomenda-se o antimoniato de meglumina como fármaco de primeira escolha para o tratamento da LV, exceto em algumas situações, nas quais se recomenda o uso da anfotericina B, prioritariamente em sua formulação lipossomal (Brasil, 2011a; Meyerhoff, 1999; Pelissari *et al.*, 2011).

A lista de indicações para utilização da anfotericina B lipossomal inclui pacientes que atendam a pelo menos um dos critérios a seguir:

- idade menor que 1 ano;
- idade maior que 50 anos;
- insuficiência renal;
- insuficiência hepática;
- insuficiência cardíaca;
- intervalo QT corrigido maior que 450 ms;
- uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT;
- hipersensibilidade ao antimoniato de meglumina ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV;
- infecção pelo HIV;
- comorbidades que comprometam a imunidade;
- uso de medicamento imunossupressor;
- falha terapêutica ao antimoniato de meglumina ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV;
- gestantes;
- escore de gravidade clínico ≥ 4 ; ou
- escore de gravidade clínico-laboratorial ≥ 6 (Brasil, 2011a).

Os Quadros 1 e 2 apresentam os resumos para o tratamento da LV utilizando antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal.

QUADRO 1 – Resumo do tratamento de leishmaniose visceral com antimoníato de meglumina

Indicação	Primeira escolha para o tratamento de casos de LV, exceto em condições específicas. Na impossibilidade de uso de anfotericina B lipossomal, os pacientes de LV com maior risco de óbito podem ser tratados com o antimoníato de meglumina. Nesse caso, deve-se garantir rigoroso acompanhamento de possíveis eventos adversos ou complicações secundárias às comorbidades, uma vez que a sua resposta terapêutica parece ser mais demorada.
Apresentação	Ampolas de 5 mL contendo 1.500 mg (300 mg/mL) de antimoníato de meglumina (antimoníato de N-metil glucamina), equivalentes a 405 mg (81 mg/mL) de antimônio de meglumina (Sb+5).
Dose e via de aplicação	20 mg/Sb+5/kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias. A dose prescrita refere-se ao antimônio de meglumina (Sb+5). Dose máxima de 3 ampolas ao dia.
Administração	Endovenosa ou intramuscular. Administrar preferencialmente por via endovenosa lenta. A dose poderá ser diluída em soro glicosado a 5% (100 mL) para facilitar a infusão endovenosa.
Eventos adversos	Artralgias, mialgias, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastria, pirose, dor abdominal, dor no local da aplicação, febre, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e pancreatite
Recomendações	Monitorar enzimas hepáticas, função renal, amilase e lipase sérica. Em pacientes com idade maior que 40 anos ou que tenham antecedentes familiares de cardiopatia, deve-se realizar eletrocardiograma no início, durante (semanalmente) e ao final do tratamento para monitorar o intervalo QT corrigido, as arritmias e o achatamento da onda T.

Fonte: Brasil, 2006; Noronha; Guilhem; Duarte, 2012.

QUADRO 2 – Resumo do tratamento de leishmaniose visceral com anfotericina B lipossomal

Indicação	Primeira escolha para gestantes, crianças abaixo de 1 ano, adultos acima de 50 anos, pessoas com comprometimento prévio das funções cardíaca, renal e/ou hepática para os quais o uso do antimoníato de meglumina esteja absolutamente contraindicado. Há preferência da indicação do uso da anfotericina b lipossomal para pacientes com quadro de coinfeção Leishmania-HIV.
Apresentação	Frasco/ampola com 50 mg de anfotericina B lipossomal liofilizada.
Dose e via de aplicação	3 mg/kg/dia, durante 7 dias, ou 4 mg/kg/dia, durante 5 dias em infusão venosa, em uma dose diária.
Diluição	Reconstituir o pó em 12 mL de água estéril para injeção, agitando vigorosamente o frasco por 15 segundos, a fim de dispersar completamente a anfotericina B lipossomal. Obtém-se uma solução contendo 4 mg/mL de anfotericina B lipossomal. Essa solução pode ser guardada por até 24 horas à temperatura de 2°C a 8°C. Rediluir a dose calculada na proporção de 1 mL (4 mg) de anfotericina B lipossomal para 1 mL a 19 mL de soro glicosado a 5%. A concentração final será de 2 mg a 0,2 mg de anfotericina B lipossomal/mL. A infusão deverá ser iniciada em, no máximo, 6 horas após a diluição final.
Tempo de infusão	30 a 60 minutos.

continua

conclusão

Eventos adversos mais frequentes	Febre, cefaleia, náusea, vômitos, tremores, calafrios e dor lombar.
Recomendações	A anfotericina B lipossomal deve ser mantida sob refrigeração (temperatura de 2°C a 8°C) e protegida da exposição direta à luz. Esses cuidados não são necessários durante o período de infusão. Monitorar função renal, potássio e magnésio séricos. Repor potássio, quando indicado. Seguir as orientações quanto à diluição e ao tempo de infusão. Em caso de eventos adversos durante a infusão do medicamento, administrar antitérmicos ou anti-histamínicos meia hora antes da infusão, evitando o uso de ácido acetilsalicílico. Na disfunção renal, com níveis de creatinina duas vezes acima do maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por 2 a 5 dias, e reiniciado em dias alternados, quando os níveis de creatinina diminuírem.

Fonte: Brasil, 2006; Noronha; Guilhem; Duarte, 2012.

Informações adicionais sobre o tratamento de pacientes com leishmaniose visceral podem ser consultadas no manual *Leishmaniose Visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade* (Brasil, 2011a). Os medicamentos antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal são disponibilizados gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e constam na *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020* (Brasil, 2020).

► ABANDONO DE TRATAMENTO

Entende-se por abandono de tratamento todo caso que não completou 20 doses de tratamento com antimoniato de meglumina no tempo preestabelecido, ou pacientes que, não tendo recebido alta, não compareceram até 30 dias após o agendamento, para avaliação clínica. Quando houver a interrupção no tratamento, deve ser considerado o número de doses, o estado clínico atual e o tempo decorrido desde a última dose. Caso o paciente retorne antes de sete dias de interrupção da droga, completar o tratamento; após sete dias, considerar as recomendações do Quadro 3 (Brasil, 2006).

QUADRO 3 – Retorno após interrupção do tratamento de leishmaniose visceral

NÚMERO DE DOSES	CLINICAMENTE CURADO	CLINICAMENTE DOENTE
Menos de 10	Reiniciar tratamento	Reiniciar tratamento
10 ou mais	Observar	Reiniciar tratamento

Fonte: Brasil, 2006.

Organização dos serviços de saúde para o atendimento dos casos humanos de leishmaniose visceral

As Secretarias Municipais de Saúde (SMS), com o apoio das Secretarias Estaduais de Saúde (SES), têm a responsabilidade de organizar a rede de atenção primária para suspeitar, assistir, acompanhar e/ou encaminhar para referência hospitalar os pacientes com LV. Para tanto, é necessário estabelecer um fluxo de referência e contrarreferência, bem como oferecer as condições para diagnosticar

e tratar oportunamente os casos de LV. O atendimento pode ser realizado por meio da demanda passiva, registro e busca ativa de casos em áreas de maior risco ou quando indicadas pela vigilância epidemiológica; ou, ainda, onde o acesso da população à rede é dificultado por diversos fatores (Brasil, 2006; Costa, 2009).

É importante, na fase de organização dos serviços de saúde para atendimento precoce dos pacientes:

- Identificar os profissionais e as unidades de saúde de referência para o atendimento aos pacientes, bem como para a execução dos exames laboratoriais.
- Capacitar os recursos humanos que irão compor a equipe multiprofissional das Unidades Básicas de Saúde (UBS) ou hospitalar responsáveis pelo atendimento e pela realização dos exames laboratoriais.
- Sensibilizar todos os profissionais da rede para a suspeita clínica.
- Suprir as unidades de saúde com materiais e insumos necessários para os diagnósticos clínico e laboratorial e para o tratamento, visando assim melhorar a resolutividade e contribuir para o diagnóstico e o tratamento precoces e, conseqüentemente, para a redução da letalidade.
- Integrar as equipes do Programa Agentes Comunitários de Saúde (Pacs) e da Estratégia Saúde da Família (ESF).
- Estabelecer fluxo de atendimento para os pacientes, integrando as ações de vigilância e assistência.
- Oferecer as condições necessárias para o acompanhamento dos pacientes em tratamento, evitando assim o abandono e as complicações da doença.
- Aprimorar o sistema de informação e, rotineiramente, divulgar, informar e atualizar os profissionais de saúde a respeito da situação epidemiológica da doença, bem como sensibilizá-los para a suspeita clínica.
- Realizar atividades de educação em saúde, visando à participação ativa da comunidade, para que esta busque o atendimento precoce e contribua de forma participativa para as medidas de controle da doença (manejo ambiental, controle vetorial, controle do reservatório, entre outras).

Assistência ao paciente

Todo caso suspeito deve ser submetido à investigação clínica e epidemiológica e aos métodos auxiliares de diagnóstico. Se o caso for confirmado, inicia-se o tratamento segundo procedimentos terapêuticos padronizados e acompanha-se o paciente mensalmente (para avaliação da cura clínica).

Os casos de LV com maior risco de evoluir para óbito devem ser internados e tratados em hospitais de referência; e os leves ou intermediários devem ser assistidos no nível ambulatorial, em unidades de saúde com profissionais capacitados (Brasil, 2011a).

Qualidade da assistência

É comum diagnosticar pacientes com LV em fase avançada, devido à demora deles em procurar os serviços de saúde e à baixa capacidade de detecção dos casos pelos profissionais da atenção primária. Portanto, o serviço de vigilância local deve estruturar as unidades de saúde, promovendo a capacitação de profissionais para a suspeição, o diagnóstico e o tratamento precoce dos casos,

bem como organizar o serviço para agilizar o diagnóstico laboratorial e a assistência ao paciente. Deve ser definido, estabelecido e divulgado o fluxo das unidades de referência e contrarreferência (Barbosa; Guimarães; Luz, 2016).

Nas áreas de transmissão reconhecida, bem como nas áreas cobertas pela Estratégia Saúde da Família, é recomendada a realização de busca ativa de casos, encaminhando os suspeitos para atendimento médico. Todos os profissionais de saúde devem ser alertados e sensibilizados para o problema, e é importante que a população seja constantemente informada sobre os serviços disponíveis e acerca da necessidade de buscar atendimento precoce (Brasil, 2006). Recomenda-se divulgar o seguinte alerta aos profissionais de saúde:

Esta é uma área com transmissão de leishmaniose visceral (LV).

Portanto, todo paciente com febre e esplenomegalia é um caso suspeito.

O paciente deve ser notificado, investigado, diagnosticado e tratado o mais precocemente possível, ou encaminhado para o serviço de referência.

Critérios de cura

São essencialmente clínicos. O desaparecimento da febre é precoce e acontece por volta do quinto dia de tratamento; a redução da hepatoesplenomegalia ocorre logo nas primeiras semanas. Ao final do tratamento, o baço geralmente apresenta redução de 40% ou mais, em relação à medida inicial. A melhora dos parâmetros hematológicos (hemoglobina e leucócitos) surge a partir da segunda semana. As alterações vistas na eletroforese de proteínas normalizam-se lentamente, às vezes ao longo de meses. O ganho ponderal do paciente é visível, com retorno do apetite e da melhora do estado geral. Nessa situação, o controle por meio de exame parasitológico ao término do tratamento é dispensável. O seguimento do paciente tratado deve ser feito aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento, e, na última avaliação, se permanecer estável, o paciente é considerado curado. O aparecimento de eosinofilia ao final do tratamento ou ao longo dos seguimentos é sinal de bom prognóstico. As provas sorológicas não são indicadas para seguimento do paciente (Brasil, 2006, 2011a).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

► OBJETIVOS

Objetivo geral

Reduzir a letalidade e a morbidade por meio do diagnóstico e do tratamento precoce dos casos, bem como diminuir os riscos de transmissão mediante o controle da população de reservatórios e do agente transmissor.

Objetivos específicos

- Realizar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado dos casos humanos.
- Reduzir o contato do vetor com os hospedeiros suscetíveis.
- Reduzir as fontes de infecção para o vetor.
- Promover ações de educação em saúde e mobilização social.

► DEFINIÇÃO DE CASO

Caso suspeito

Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, ou todo indivíduo de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartados os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.

Caso confirmado

Critério laboratorial

A confirmação dos casos clinicamente suspeitos deverá atender a pelo menos um dos seguintes critérios:

- Presença do parasito no exame parasitológico direto ou cultura.
- Teste imunocromatográfico rápido (k39) reagente.
- Imunofluorescência reagente com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos diferenciais.

Critério clínico-epidemiológico

Paciente de área com transmissão de LV, com suspeita clínica sem confirmação laboratorial, mas com resposta favorável ao tratamento terapêutico.

Os casos humanos confirmados podem ser classificados como:

- **Caso novo:** confirmação da doença por um dos critérios anteriormente descritos pela primeira vez em um indivíduo, ou o recrudescimento da sintomatologia após 12 meses da cura clínica, desde que não haja evidência de imunodeficiência.
- **Recidiva:** recrudescimento da sintomatologia, em até 12 meses após a cura clínica.
- **Infecção:** todo indivíduo com exame sorológico reagente ou parasitológico positivo, sem manifestações clínicas. Esses casos não devem ser notificados nem tratados.

NOTIFICAÇÃO

A LV humana é uma doença de notificação compulsória. Todo caso suspeito deve ser notificado e investigado pelos serviços de saúde, por meio da Ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

A detecção de casos de LV pode ocorrer por:

- Demanda espontânea à unidade de saúde.
- Busca ativa de casos no local de transmissão.
- Visitas domiciliares dos profissionais da ESF.
- Encaminhamento de suspeitos por meio da atenção primária.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

A investigação epidemiológica faz-se necessária para:

- Identificar se o caso é autóctone ou importado. Caso seja importado, informar o serviço de vigilância epidemiológica estadual ou municipal sobre o local provável de infecção (LPI).
- Verificar se a área é endêmica ou se é um novo local de transmissão.
- Conhecer as características epidemiológicas do caso (idade e sexo).
- Realizar busca ativa de casos novos e caracterizá-los clínica e laboratorialmente.
- Orientar medidas de controle, conforme a situação epidemiológica da área.

A **Ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral** contém os elementos essenciais a serem coletados em uma investigação de rotina. Todos os seus campos devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa. Outros itens e observações devem ser investigados, conforme as necessidades e as peculiaridades de cada situação.

Dados referentes ao vetor e ao reservatório não constam na Ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral. Quando necessário, conforme critérios de classificação da área, devem ser coletados e preenchidos em planilhas específicas.

► ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO

Identificação do paciente

Preencher todos os campos relativos aos dados do paciente e residência.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Preencher os campos relativos aos dados complementares, além de outros relevantes à investigação do caso, como: antecedentes epidemiológicos, dados clínicos, laboratoriais e tratamento.

Estabelecer o possível LPI do caso, de acordo com a história epidemiológica e o conhecimento de ocorrência de outros casos em períodos anteriores. A caracterização da área de transmissão é de fundamental importância para o processo de investigação e adoção de medidas de controle. No processo de caracterização do LPI, é necessário:

- Investigar se o paciente deslocou-se para áreas endêmicas em período até seis meses anterior ao início dos sinais e dos sintomas.
- Caracterizar a espécie de *Leishmania*, caso se trate de área nova de transmissão.
- Realizar busca ativa de casos humanos e caninos.
- Realizar levantamento entomológico, caso não tenha sido ainda verificada a presença do vetor.
- Conhecer as características ambientais, sociais e econômicas da área.

Esses procedimentos devem ser realizados mediante busca em prontuários e entrevista com os profissionais de saúde, pacientes, familiares ou responsáveis.

Investigação de óbitos

Todos os supostos óbitos por LV devem ser investigados a fim de determinar a causa da morte.

As fontes de informação para a investigação e o monitoramento dos óbitos podem ser o Sinan, o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e a notificação informal do serviço ou da comunidade.

Após a coleta de dados (junto à família, à comunidade, ao prontuário hospitalar, ao prontuário da unidade de saúde, aos profissionais que atenderam o paciente, entre outros), as informações devem ser consolidadas, e o caso discutido com todos os profissionais envolvidos, objetivando a adoção de medidas que possam corrigir as deficiências e, conseqüentemente, reduzir a letalidade da LV.

Encerramento de caso humano

Todo caso deve ser encerrado no Sinan, no período máximo de 60 dias. Os serviços de vigilância epidemiológica municipal e estadual deverão estar atentos para o encerramento de todos os casos suspeitos de LV.

► VIGILÂNCIA E CONTROLE

Critérios para classificação de áreas para a vigilância e o controle da LV

Municípios silenciosos: são aqueles em que não há conhecimento do registro de casos autóctones de LV em seres humanos ou em cães.

Vulnerabilidade: é definida pela possibilidade da introdução ou da circulação de fontes de infecção de *Leishmania infantum*. O município é considerado vulnerável quando cumpre pelo menos um dos seguintes critérios:

- É contíguo a município(s) com transmissão de LV canina e/ou humana, considerando o território nacional e os países de fronteira.
- Apresenta fluxos migratórios nacionais ou internacionais intensos.
- Integra o mesmo eixo rodoviário de outros municípios com transmissão canina e/ou humana.

Receptividade: é definida pela presença confirmada de *Lutzomyia longipalpis*, ou, na ausência deste, de *Lutzomyia cruzi* ou *Lutzomyia migonei* (*Migonemyia migonei*).

Municípios em investigação: municípios com casos humanos ou caninos suspeitos aguardando a confirmação do diagnóstico para infecção por *Leishmania infantum*.

Municípios com transmissão: são aqueles em que há registro de caso(s) autóctone(s) de LV humana.

Municípios endêmicos: são aqueles com histórico de registro de casos autóctones de LV humana.

Surto:

- Em município silencioso: quando há o registro do primeiro caso humano ou canino.
- Em município com transmissão: quando há um incremento no número de casos humanos em relação ao esperado.

Municípios com transmissão canina: são aqueles em que há registro de apenas casos caninos autóctones com caracterização da *Leishmania infantum*. Esses municípios são considerados enzoóticos.

Estratificação de risco dos municípios com transmissão

A estratificação de risco baseou-se na classificação adotada pela Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), e é gerada anualmente por meio do Sistema de Informação de Leishmanioses (SisLeish), sendo definida pelo cálculo do índice composto da leishmaniose visceral (ICLV), com base no número de casos registrados no triênio, e tem como propósito conhecer as áreas de ocorrência da LV, integrando a informação dos indicadores de casos e incidência. As categorias do indicador são utilizadas para direcionar e priorizar as ações de vigilância, prevenção e controle em territórios definidos (OPS, 2019).

Os municípios são estratificados segundo a intensidade de transmissão: baixa, média, alta, intensa e muito intensa. Os municípios de transmissão alta, intensa e muito intensa devem estratificar seu território em Áreas de Trabalho Local (ATLs) que serão determinadas a partir da classificação de setores censitários pelos indicadores socioeconômicos, ambientais e epidemiológicos. As ATLs são um conjunto de setores censitários contíguos, que apresentam a mesma classificação socioeconômica, características demográficas, barreiras físicas e naturais e padrões de urbanização. Essa estratificação visa direcionar o município na priorização, no planejamento, na execução e na avaliação das ações de vigilância e controle da LV.

VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

O objetivo das investigações entomológicas é levantar as informações de caráter quantitativo e qualitativo sobre os flebotômíneos transmissores da LV.

Várias metodologias podem ser empregadas do ponto de vista operacional:

- Coleta manual com tubo de sucção tipo Castro.
- Coleta manual com capturador motorizado.
- Coleta com armadilhas luminosas (modelo CDC ou similar).
- Coleta com armadilhas de pano do tipo Shannon.

Considerações acerca das técnicas para coleta de flebotômíneos estão descritas no *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral* (2006).

► LEVANTAMENTO ENTOMOLÓGICO

Objetivos

- Verificar a presença de *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi* em municípios sem casos humanos de LV ou em municípios silenciosos.
- Verificar a presença de *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi* em municípios com transmissão baixa, média, alta, intensa e muito intensa, e onde não tenham sido realizadas investigações anteriores.
- Conhecer a dispersão do vetor no município, a fim de apontar aqueles sem casos autóctones de LV, as áreas receptivas para a realização do inquérito amostral canino; e, nos municípios com transmissão da LV, orientar as ações de controle do vetor.

A unidade de pesquisa para a zona rural será a localidade e, para a zona urbana, a classificação epidemiológica e/ou as ATLs previamente estabelecidas.

A coleta de flebotomíneos deverá ser realizada em todos os setores ou localidades do município, utilizando-se de duas a até dez armadilhas em cada setor/localidade. Cada armadilha deverá ser instalada no peridomicílio, idealmente em abrigos de animais. Os domicílios selecionados deverão ser, de preferência, aqueles sugestivos para a presença do vetor, tais como residências com peridomicílio que tenham presença de plantas (árvores, arbustos), acúmulo de matéria orgânica, presença de animais domésticos (cães, galinhas, porcos, cavalos, cabras, aves em geral, entre outros). As condições socioeconômicas e o tipo de moradia são critérios que podem ser levados em consideração para a seleção da unidade domiciliar.

► INVESTIGAÇÃO ENTOMOLÓGICA

Os objetivos da investigação entomológica são: verificar a presença de *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi* em municípios com a ocorrência do primeiro caso de LV ou em situações de surto, e confirmar a área como de transmissão autóctone.

Devem-se pesquisar as paredes do intradomicílio, especialmente dos dormitórios. No peridomicílio, deverão ser pesquisados, principalmente, os anexos e os abrigos de animais. A coleta manual deverá ser iniciada uma hora após o crepúsculo e prosseguir, se possível, até as 22 horas.

A utilização das armadilhas de isca luminosa deverá obedecer à mesma metodologia empregada no levantamento entomológico.

► MONITORAMENTO ENTOMOLÓGICO

O objetivo é conhecer a distribuição sazonal e a abundância relativa das espécies *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi*, visando estabelecer o período mais favorável à transmissão da LV e direcionar as medidas de controle químico do vetor.

É recomendado para municípios com transmissão alta, intensa e muito intensa. Deverão ser selecionados um ou mais municípios, de acordo com as regiões climáticas e topográficas. Sabe-se que a presença e a flutuação estacional das populações de flebotomíneos em uma determinada região geográfica estão ligadas aos fatores climáticos, como temperatura, umidade relativa do ar e índice pluviométrico, e aos fatores fisiográficos, como composição do solo, altitude, relevo e tipo de vegetação.

O domicílio escolhido deverá ser, preferencialmente, sugestivo para a presença do vetor: residências com peridomicílio, presença de plantas (árvores, arbustos), acúmulo de matéria orgânica, presença de animais domésticos (cães, galinhas, porcos, cavalos, cabras, aves em geral, entre outros).

As condições socioeconômicas e o tipo de moradia podem ser critérios para a seleção da unidade domiciliar. Embora as pesquisas no ambiente intradomiciliar não estejam priorizadas, sabe-se que o monitoramento permite verificar a abundância relativa do vetor no peridomicílio e no intradomicílio, com a finalidade de orientar medidas de controle nesses ambientes. Para tanto, as pesquisas no peridomicílio e no intradomicílio deverão ser concomitantes.

Os municípios devem realizar as ações de vigilância entomológica. Entretanto, caso não tenham um serviço de entomologia organizado, as SES deverão realizar as atividades entomológicas de forma complementar, buscando um trabalho integrado com os municípios para que haja otimização dos recursos e da efetividade das ações de controle do vetor.

VIGILÂNCIA DO RESERVATÓRIO

► DEFINIÇÃO DE CASO

Caso canino suspeito

Todo cão proveniente de área endêmica ou onde esteja ocorrendo surto, com manifestações clínicas compatíveis com a leishmaniose visceral canina (LVC), como febre irregular, apatia, emagrecimento, descamação furfurácea e úlceras na pele – em geral no focinho, orelhas e extremidades, conjuntivite, paresia do trem posterior, fezes sanguinolentas e crescimento exagerado das unhas.

Caso canino confirmado

- **Critério laboratorial:** cão com manifestações clínicas compatíveis com LVC e que apresente teste sorológico reagente ou exame parasitológico positivo.
- **Critério clínico-epidemiológico:** cão proveniente de áreas endêmicas ou onde esteja ocorrendo surto e que apresente quadro clínico compatível com LVC, sem a confirmação do diagnóstico laboratorial.

Cão infectado

Todo cão assintomático com sorologia reagente ou exame parasitológico positivo, em município com transmissão confirmada.

► AÇÕES DE VIGILÂNCIA

As ações de vigilância do reservatório canino deverão ser desencadeadas da seguinte forma:

- Alertar os serviços e a categoria médica-veterinária quanto ao risco de transmissão da LVC.
- Divulgar, junto à população, informações sobre a ocorrência da LVC na região e alertar a respeito dos sinais clínicos e dos serviços para o diagnóstico, bem como informar sobre as medidas preventivas para a eliminação dos prováveis criadouros do vetor.
- O poder público deverá desencadear e implementar as ações de limpeza urbana em terrenos, praças públicas, jardins, logradouros, entre outros, destinando de maneira adequada a matéria orgânica recolhida.
- Na suspeita clínica de cão, delimitar a área para investigação do foco. Define-se como área para investigação aquela que, a partir do primeiro caso canino (suspeito ou confirmado), estiver circunscrita em um raio de no mínimo 100 cães a serem examinados. Nessa área, deverá ser desencadeada a busca ativa de cães sintomáticos, visando à coleta de amostras para exame parasitológico e identificação da espécie de *Leishmania*. Uma vez confirmada a *L. infantum*, coletar material sorológico em todos os cães da área, a fim de avaliar a prevalência canina e iniciar as demais medidas.

► MONITORAMENTO

Inquérito sorológico amostral

Deve ser realizado nos locais em que *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi* forem detectados, mas onde não tenha sido confirmada a transmissão da LV humana ou canina, com a finalidade de verificar a ausência de enzootia.

Esse inquérito permite avaliar as taxas de prevalência em cada setor, e, conseqüentemente, identificar as áreas prioritárias a serem trabalhadas. O inquérito poderá ser realizado em todo o município ou em parte dele, dependendo do seu tamanho e da distribuição do vetor. Deve-se utilizar amostragem estratificada por conglomerados, podendo ser o estrato o setor do **Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa)**, bairro ou quarteirão.

Para cada setor, será calculada a amostra de cães, considerando-se a prevalência esperada e o número de cães do setor. Para os municípios que já tenham uma estimativa de prevalência conhecida, convém utilizar esse valor como parâmetro. Caso contrário, utilizar a prevalência de 2%. Setores com população canina inferior a 500 cães deverão ser agrupados com um ou mais setores contíguos, para o cálculo da amostra. Por outro lado, em municípios com população inferior a 500 cães, deverá ser realizado inquérito canino censitário. Para mais informações, consultar o *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral* (2006).

Inquérito sorológico censitário

Por meio da identificação de cães infectados, tem por objetivo o controle para a realização da eutanásia, como também para avaliar a prevalência. Deverá ser realizado anualmente, por no mínimo três anos consecutivos, independentemente da notificação de novos casos humanos confirmados de LV.

Para evitar sobrecarga de exames nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen), o planejamento das ações deverá ser realizado em conjunto com as instituições que compõem o Programa de Vigilância de LV no estado.

Técnicas de diagnóstico em cães

São recomendadas duas técnicas diagnósticas sorológicas sequenciais para avaliação da prevalência e identificação dos cães infectados em inquéritos caninos amostrais ou censitários: o teste imunocromatográfico rápido (TR) e o ELISA. O TR é indicado para a triagem de cães sorologicamente negativos, e o ELISA para a confirmação dos cães sororreagentes ao TR. A triagem com o TR poderá ser realizada a partir de amostras de sangue total, soro ou plasma. Para exame confirmatório com ELISA, é indicada a utilização de amostra de soro sanguíneo, não sendo recomendado o uso de papel-filtro (Brasil, 2006; Faria; Andrade, 2012).

O TR poderá ser realizado em campo ou em laboratório, de preferência, pela esfera municipal, enquanto o ELISA deverá ser feito nos Lacen ou em laboratórios e Unidades de Vigilância em Zoonoses (UVZ) municipais, de acordo com a pactuação local. É importante que o controle de qualidade dos exames realizados seja feito periodicamente. O Laboratório de Referência Nacional realiza o controle de qualidade dos Lacen, e estes executam o controle de qualidade das respectivas instituições no estado. As orientações quanto à periodicidade e ao quantitativo de amostras para o controle de qualidade são definidas pelo Laboratório de Referência Nacional, em conjunto com o Ministério da Saúde.

É importante ressaltar que, em situações nas quais o proprietário do animal exija uma contraprova, esta deverá ser uma prova sorológica, realizada por um laboratório da rede de referência. O tempo estimado para a liberação do resultado dependerá do tempo de deslocamento da amostra até as referências, sendo a média esperada de 15 dias. Os resultados liberados pelos laboratórios de referência serão considerados oficiais para fins de diagnóstico da infecção e da doença (Brasil, 2006, 2011b).

Os laboratórios particulares ou pertencentes a universidades e clínicas veterinárias que realizem o diagnóstico da LVC deverão participar do programa de controle de qualidade preconizado pelo Ministério da Saúde, enviando os soros para os laboratórios de referência (nacional ou estaduais). Aqueles laboratórios poderão ainda estar oficializados dentro da rede de laboratórios estadual ou municipal, por meio de atos normativos.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

► MEDIDAS DE PREVENÇÃO

Dirigidas à população humana

Medidas de proteção individual, tais como uso de mosquiteiro com malha fina, telagem de portas e janelas, uso de repelentes, não exposição nos horários de atividade do vetor (crepúsculo e noite) em ambientes onde ele habitualmente pode ser encontrado.

Dirigidas ao vetor

Manejo e saneamento ambiental, por meio da limpeza urbana, da eliminação e do destino adequado dos resíduos sólidos orgânicos; eliminação de fonte de umidade; não permanência de animais domésticos dentro de casa; entre outras ações que reduzam o número de ambientes propícios para a proliferação do inseto vetor.

Dirigidas aos cães

Realização de exame sorológico para LV antes da doação de animais, uso de telas em canis individuais ou coletivos, uso de coleiras impregnadas com deltametrina a 4%, entre outras medidas para o controle da doença.

Ainda não há estudos que avaliem o uso das vacinas para LVC como ferramenta de controle no âmbito da saúde pública.

► MEDIDAS DE CONTROLE

Em virtude das características epidemiológicas e do conhecimento ainda insuficiente sobre os vários elementos que compõem a cadeia de transmissão da LV, as estratégias de controle dessa endemia ainda são pouco efetivas, estando centradas no diagnóstico e no tratamento precoces dos casos humanos, na redução da população de flebotomíneos, na eliminação dos reservatórios e em atividades de educação em saúde.

Vale destacar que as ações voltadas para o diagnóstico e o tratamento dos casos e as atividades educativas devem ser priorizadas em todas as situações. As medidas de controle necessitam estar sempre integradas para que possam ser efetivas.

Orientações dirigidas ao controle do vetor

A indicação das atividades voltadas para o controle vetorial dependerá das características epidemiológicas e entomológicas de cada localidade. As recomendações propostas para cada área estão descritas conforme a classificação epidemiológica. Para mais informações, consultar o *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral* (2006). As ações de controle deverão sempre ser realizadas de forma integrada.

Orientações dirigidas ao controle do reservatório canino

Eutanásia de cães

Recomendada a todos os animais com sorologia reagente ou exame parasitológico positivo que não sejam submetidos ao tratamento. Cabe destacar que o medicamento utilizado para o tratamento de cães com a doença deve estar registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento para esse fim, e não ser de uso em humanos.

A realização da eutanásia deve basear-se na Resolução n.º 1.000, de 11 de maio de 2012, do Conselho Federal de Medicina Veterinária, que dispõe sobre os procedimentos e os métodos de eutanásia em animais e dá outras providências, entre as quais merecem destaque (Conselho Federal De Medicina Veterinária, 2012):

- Os procedimentos de eutanásia são de exclusiva responsabilidade do médico-veterinário, que, dependendo da necessidade, pode delegar sua prática a terceiros, que os realizará sob sua supervisão.
- Na localidade ou no município onde não existir médico-veterinário, a responsabilidade será da autoridade sanitária local.
- As legislações municipal, estadual e federal devem ser observadas no que se refere à compra e ao armazenamento de drogas, à saúde ocupacional e à eliminação de cadáveres e carcaças.

Coleiras impregnadas com inseticida

A coleira impregnada com inseticida é a base de deltametrina 4%, e tem ação de repelência contra os flebotomíneos responsáveis pela transmissão da *Leishmania infantum* (Camargo-Neves, 2006).

Recomendamos que os animais diagnosticados não reagentes para leishmaniose visceral ou em tratamento para doença devem utilizar as coleiras impregnadas com inseticida, a fim de evitar o contato direto entre o vetor e o cão.

Recentemente, as coleiras impregnadas com inseticida foram incorporadas ao programa como ferramenta de controle da leishmaniose visceral, sendo a sua distribuição realizada pelo Ministério da Saúde aos municípios estratificados segundo a intensidade de transmissão, em alta, intensa e muito intensa.

As coleiras são de uso exclusivo em cães e promovem lenta liberação do princípio ativo na derme do animal. Em média, após duas a três semanas do uso da coleira, o animal apresenta uma distribuição do inseticida por todo o corpo, protegendo do contato direto com o vetor.

As coleiras devem ser substituídas a cada seis meses. E qualquer reação de hipersensibilidade identificada no animal, deve-se entrar em contato com o médico-veterinário da Unidade de Vigilância em Zoonoses da Secretaria Municipal de Saúde para mais esclarecimentos e recomendações.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, M. N.; GUIMARÃES, E. A. A.; LUZ, Z. M. P. Avaliação de estratégia de organização de serviços de saúde para prevenção e controle da leishmaniose visceral. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 25, n. 3, p. 563-574, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ress/v25n3/2237-9622-ress-25-03-00563.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Dengue instruções para pessoal de combate ao vetor**: manual de normas técnicas. 3. ed. rev. Brasília, DF: MS; Fundação Nacional de Saúde, 2001. 84 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/man_dengue.pdf. Acesso em: 10 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Renome 2020. Brasília, DF: MS, 2020. 217 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília, DF:MS, 2006. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf. Acesso em: 12 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral**: recomendações clínicas para redução da letalidade. Brasília, DF: MS, 2011a. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf. Acesso em: 11 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Nota Técnica Conjunta nº 1/2011 – CGDT-CGLAB/DEVIT/SVS/MS**. Esclarecimentos sobre substituição do protocolo diagnóstico da leishmaniose visceral canina (LVC). Brasília, DF: MS, 2011b. 3 p. Disponível em: http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-05/nota-tecnica-no.-1-2011_cgdlab_cgdt1_lvc.pdf. Acesso em: 12 fev. 2021.

CAMARGO-NEVES, V. L. F. Utilização de coleiras impregnadas com deltametrina a 4% para o controle da leishmaniose visceral americana. Resultados preliminares de um estudo conduzido no Estado de São Paulo, Brasil. *In*: ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUDE. **Informe Final de la Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas**. Rio de Janeiro: Organización Panamericana de la Salud, 2006. p. 99-103. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50253/consultaexpertos_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 12 fev. 2021.

CARVALHO, M. R. *et al.* Natural *leishmania infantum* infection in *Migonemyia migonei* (França, 1920) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) the putative vector of visceral leishmaniasis in Pernambuco State, Brazil. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 116, n. 1, p. 108-110, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.03.009>. Acesso em: 12 fev. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA (Brasil). **Resolução n.º 1.000, de 11 de maio de 2012.** Dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências. 2012. Disponível em: <http://www2.cfmv.gov.br/manual/arquivos/resolucao/1000.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2021.

COSTA, D. L. **Fatores de prognóstico na leishmaniose visceral:** alterações clínicas e laboratoriais associadas à resposta imune, aos distúrbios da coagulação e à morte. 2009. 214 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUOS-96FFS7>. Acesso em: 12 fev. 2021.

FARIA, A. R.; ANDRADE, H. M. Diagnóstico da leishmaniose visceral canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 3, p. n. 2, p. 47-57, 2012. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v3n2/v3n2a07.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2021.

MEYERHOFF, A. U.S. food and drug administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 28, n. 1, p. 42-48, 1999. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/28/1/42/302478>. Acesso em: 12 fev. 2021.

NORONHA, E.; GUILHEM, D.; DUARTE, E. C. **Relatório do Comitê de Monitoramento de Eficácia e Segurança.** Projeto LV – Brasil – Reunião de acompanhamento e avaliação de segurança e viabilidade. Brasília, DF: [s. n.], 2012.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas.** Washington, DC: OPAS, 2019. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50524>. Acesso em: 12 fev. 2021.

PELISSARI, D. M. *et al.* Tratamento da leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar americana no Brasil. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 20, n. 1, p. 107-110, 2011. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v20n1/v20n1a12.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2021.

SALOMON, O. D. *et al.* *Lutzomyia migonei* as putative vector of visceral leishmaniasis in La Banda, Argentina. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 113, n. 1, p. 84-87, jan. 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X0900254X?via%3Dihub>. Acesso em: 12 fev. 2021.

VAN GRIENSVEN, J.; DIRO, E. Visceral Leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. **Infectious Disease Clinics of North America**, Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 79-99, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.005>. Acesso em: 12 fev. 2021.