



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Leishmaniose durante a gestação e possível transmissão vertical: uma revisão

Aluno: Carlito Gonzaga do Carmo Junior

Orientadora: Profa. Dra. Nadjar Nitz

Brasília – DF

2022

Leishmaniose durante a gestação e possível transmissão vertical: uma revisão

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade de Brasília, como requisito parcial de obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Nadjar Nitz

Brasília – DF

2022

FOLHA DE APROVAÇÃO

Discente: Carlito Gonzaga do Carmo Junior

Leishmaniose durante a gestação e possível transmissão vertical: uma revisão

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção de grau Farmacêutico.

Profa. Dra. Nadjar Nitz

(Presidente) Universidade de Brasília

Profa. Dra. Mariana Machado Hecht

(Membro avaliador) Universidade de Brasília

Agradecimentos

Primeiro eu gostaria de agradecer meus pais que possibilitaram que eu me mudasse para Brasília em busca de uma graduação em uma das melhores universidades do país. Foram muitas dificuldades e perdas durante esses 5.5 anos e eu não conseguiria sem o apoio deles. Espero que meu pai e meu irmão estejam no céu e orgulhosos de mim.

Agradeço a todos do Laboratório onde pude realizar 3 projetos de iniciação científica e aprender muito sobre a área acadêmica, o que contribuiu para me tornar um melhor aluno e profissional hoje. Andressa Ribeiro, Nayra Dias e Marina Dias que formaram meu grupo e que se tornaram amigas que levarei para vida. Um agradecimento especial a Mariana Hecht que abriu as portas do laboratório para mim e me ensinou muita coisa. E para Nadjar Nitz, que além de professora e orientadora, foi uma amiga em um momento muito difícil.

Agradeço aos meus amigos da UnB (Eduardo Guimarães, Edson Aliel, Fernanda Baldomir, Marina Dias e Anna Katharina) que fizeram eu me sentir acolhido em Brasília e formaram o grupo base pra minha caminha durante esse curso.

Por fim, agradeço a Jéssica Vick, Juliana Campos, Ana Paula, Shamara e Aline Chaves que trabalham comigo e me construíram como o farmacêutico que serei. Graças a vocês eu sairei da faculdade com um grande conhecimento da área hospitalar e empregado. E um agradecimento especial a Anna Katharina que me possibilitou chegar aonde estou.

Resumo

As leishmanioses são doenças tropicais causadas por espécies do gênero *Leishmania*. Classificada como uma doença negligenciada, possui distribuição global, sendo encontrada em cerca de 89 países, acometendo 15 milhões de pessoas no mundo. Possuem um amplo espectro de manifestações clínicas sendo subdivididas em leishmaniose cutânea e visceral. A principal via de transmissão é pela picada de flebotomíneos fêmeas, entretanto, a infecção também pode ser adquirida por transfusão sanguínea, transplante de órgãos, compartilhamento de seringas e pela via transplacentária. Nesse contexto, a infecção durante a gestação foi primeiramente descrita em 1926, porém essa questão tem sido pouco abordada na literatura. Não há definição de percentual de transmissão congênita para a leishmaniose e ainda não há muitos relatos sobre as consequências da infecção sobre os bebês. Adicionalmente, os dados epidemiológicos são escassos e não há consenso sobre o tratamento recomendado. Assim, o nosso estudo teve como objetivo principal revisar a bibliografia sobre leishmaniose na gestação e seus efeitos sobre os bebês. Para isso, foram coletadas informações sobre todos os casos de leishmaniose cutânea e visceral em gestantes descritos na literatura científica desde 1926 a 2020. Adicionalmente, foram analisadas as informações referentes ao manejo terapêutico das pacientes. A transmissão vetorial foi mais relacionada à forma visceral da doença, contudo, possíveis casos de transmissão vetorial em gestantes com leishmaniose cutânea também foram reportados. Após busca minuciosa nas bases de dados e aplicados os critérios de inclusão e exclusão definidos em nosso estudo, 82 artigos foram selecionados. A leitura dos artigos científicos demonstrou que os relatórios disponíveis claramente subestimam a escala do problema, destacando a grave lacuna de conhecimento sobre o tema. Além disso, as diretrizes terapêuticas vigentes sobre o uso de medicamentos na gravidez são guiadas por evidências insatisfatórias e deficientes, necessitando de atualização. Nosso estudo reitera a necessidade de ampliar as pesquisas relacionadas ao estudo dos efeitos da leishmaniose durante a gestação, visando a melhoria da assistência às gestantes infectadas e a prevenção da transmissão vertical da leishmaniose.

Palavras-chave: Leishmaniose, *Leishmania*, Gestação, Gestante, Transmissão Vertical, Transmissão congênita.

Abstract

Leishmaniasis are tropical diseases caused by species of the genus Leishmania. Classified as a neglected disease, it has a global distribution, being found in about 89 countries, affecting 15 million people worldwide. They have a wide spectrum of clinical manifestations being subdivided into cutaneous and visceral leishmaniasis. The main route of transmission is through the bite of female sandflies, however, the infection can also be acquired by blood transfusion, organ transplantation, sharing syringes and the transplacental route. In this context, infection during pregnancy was first described in 1926, however this subject has been underexplored in the literature. There is no consensus of the percentage of congenital transmission for leishmaniasis and there are still not many reports on the consequences of the infection on babies. Additionally, epidemiological data are scarce and there is no agreement on the recommended treatment. Thus, our study aimed to review the literature on leishmaniasis in pregnancy and its effects on babies. For this, information was collected on all cases of cutaneous and visceral leishmaniasis in pregnant women described in the scientific literature from 1926 to 2020. In addition, data regarding the therapeutic management of patients was analyzed. Vector transmission was more related to the visceral form of the disease, however, possible cases of vector transmission in pregnant women with cutaneous leishmaniasis have also been reported. After a thorough search in the databases and applying the inclusion and exclusion criteria defined in our study, 82 articles were selected. Evaluation of the scientific articles showed that the available reports clearly underestimate the problem, highlighting the serious knowledge gap on the subject. In addition, the current therapeutic guidelines on the use of medications in pregnancy are guided by unsatisfactory and deficient evidence and need to be updated. Our study reinforces the need to expand researches about the effects of leishmaniasis during pregnancy, aiming at improving care for infected pregnant women and preventing vertical transmission of leishmaniasis.

Keywords: *Leishmaniasis, Pregnant woman, Vertical Transmission.*

Lista de Figuras

Figura 1: **Casos de leishmaniose cutânea e mucosa, segundo nível administrativo subnacional**, Região das Américas, 2020. Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde. Sistema de informação regional de leishmaniose (SisLeish) [Internet]. Washington, D.C.: OPAS; 2021 [acessado em 15 de outubro de 2021]. Acesso limitado.

Figura 2: Fluxograma de materiais obtidos, excluídos, duplicados e aproveitados da presente revisão bibliográfica.

Figura 3: Distribuição de casos em gestantes no mundo de 1926 a 2020 (n= 579)

Figura 4: Distribuição de publicações de leishmaniose em gestantes de acordo com o ano de publicação e a região em que a pesquisa foi realizada.

Figura 5: Distribuição de casos de leishmaniose em gestantes de acordo com as manifestações clínicas.

Figura 6: Distribuição dos casos de leishmaniose em gestantes de acordo com o período em que a doença foi diagnosticada.

Figura 7: Distribuição de casos de leishmaniose gestantes no mundo de 1926 a 2020 (n= 579)

Figura 8: Distribuição de casos leishmaniose em gestantes no Brasil de 1926 a 2020 (n= 139)

Siglas

ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Ligado a Enzimas
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleucinas
L-AmB	Anfotericina B lipossomal
LAMP	Amplificação isotérmica mediada por loop
LC	Leishmaniose Cutânea
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LCM	Leishmaniose Cutaneomucosa
LV	Leishmaniose Visceral
PKLD	Leishmaniose dérmica pós-Kalazar
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral

Sumário

INTRODUÇÃO	10
Histórico da doença.....	10
Epidemiologia.....	12
Leishmaniose Cutânea.....	12
Leishmaniose Visceral.....	15
Manifestações Clínicas	16
Leishmaniose Cutânea (LC).....	17
Leishmaniose Cutaneomucosa (LCM).....	18
Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD)	18
Leishmaniose cutânea disseminada <i>borderline</i>	19
Leishmaniose Visceral (LV).....	20
Leishmaniose dérmica pós-Kalazar (PKLD)	21
Vias de transmissão.....	21
Diagnóstico	23
Tratamento	27
OBJETIVOS.....	29
2.1 Objetivo Geral.....	29
2.2 Objetivos Específicos.....	29
METODOLOGIA	29
3.1. Critérios de Inclusão	30
3.2. Critérios de Exclusão.....	30
Fontes de informações e estratégias de busca	30
Seleção dos estudos	30
RESULTADOS	30
4.1. Caracterização das produções.....	31
4.2. Caracterização dos casos quanto a apresentação clínica	33
DISCUSSÃO.....	38
REFERENCIAS.....	41
Anexos	60

INTRODUÇÃO

Histórico da doença

As leishmanioses são patologias infecciosas causadas por protozoários intracelulares pertencentes ao gênero *Leishmania*. Esses, infectam numerosos mamíferos, incluindo os humanos. Apresenta alta prevalência em regiões tropicais e neotrópicas, sendo transmitidas pela picada do flebotomíneo fêmea infectado. Afeta principalmente a população mais empobrecida e a gravidade da doença está associada à desnutrição, à resposta imunológica dos infectados, à migração da população e a condições precárias de habitação **(WHO, 2014)**.

A origem da leishmaniose remonta desde os tempos mais antigos, retratada em figuras, papiros, estátuas e cerâmicas, sendo registrada a partir da análise de restos humanos mumificados e achados arqueológicos **(Altamirano-Enciso et al., 2003)**. No continente asiático, foi descrita uma úlcera que se cura ao longo do tempo. Por outro lado, a identificação da leishmaniose do Novo mundo foi conduzida pela descrição de uma lesão típica da forma mucosa, comum em habitantes pré-colombianos. Contudo, a reconstrução da história desta doença só foi facilitada pela coleta de DNA e amplificação de ácidos nucleicos (PCR) das múmias do Egito Antigo na região de Nubia. Outros estudos também foram realizados usando a PCR para identificar material do protozoário em fósseis paleontológicos **(Zink et al., 2006)**.

O primeiro fóssil semelhante a *Leishmania* foi encontrado na probóscide e no trato alimentar de uma fêmea cheia de sangue da extinta mosca de areia *Palaeomyia burmitis*, preservada em um âmbar cretáceo birmanês de 100 milhões de anos. A espécie *Leishmania* foi descrita em um novo gênero fóssil coletivo *Paleoleishmania* e denominada *Paleoleishmania proterus*. Essa descoberta revelou larvas da mosca de areia que se desenvolveram em habitats contendo flagelados de vida livre com as características dos tripanossomatídeos e sugeriu que esses eram ingeridos e provavelmente multiplicados dentro de larvas da mosca de areia. Juntamente com as formas promastigotas e paramastigotas, também foram encontradas amastigotas

indicando que a mosca da areia adquiriu o parasita do sangue de um vertebrado durante a alimentação. Uma vez em uma “*sand fly*”, os flagelados poderiam ser transmitidos a um vertebrado, estabelecendo assim um ciclo contínuo entre vetores e vertebrados **(Poinar, 2007; Poinar G Jr, 2004; Poinar & Poinar, 2004;)**

Em 1756, o médico e naturalista escocês Alexander Russell (1715–1768) publicou um relato clínico detalhado das formas seca e úmida da ferida oriental em Aleppo **(Russel, 1756)**. Ele descreveu como a população local distinguiu entre uma forma 'masculina' e uma 'feminina' da doença, que provavelmente correspondem à leishmaniose cutânea zoonótica úmida causada por *L. major* e antroponótica seca causada por *L. tropica*, respectivamente. Ele forneceu uma descrição detalhada do desenvolvimento das lesões e mencionou que as doenças curam dentro de 8 meses a 1 ano. Com relação ao tratamento, o pesquisador observou que o gesso mercurial era o mais eficaz do que outros medicamentos existentes na época.

Embora a busca pelos agentes causadores responsáveis pelas diferentes formas de leishmaniose tenha começado no final do século XIX, apenas após a virada do século é que os parasitos do gênero *Leishmania* foram definitivamente descritos. O médico do exército russo Piotr Fokich Borovsky (1863-1932) foi o primeiro a reconhecer que os corpos presentes nas lesões doloridas orientais eram protozoários **(Hoare Ca, 1938)**. Como ele publicou suas descobertas em um obscuro jornal russo, em 1898, sua observação permaneceu despercebida.

Em novembro de 1900, o patologista escocês William Boog Leishman (1865-1926), que serviu no Exército Britânico na Índia, descobriu corpos ovoides em esfregaços retirados *post mortem* do baço de um soldado que morreu de emaciação e esplenomegalia em Dum, cidade perto de Calcutá. Posteriormente, ele encontrou corpos semelhantes em um rato branco infectado experimentalmente. Ele publicou suas descobertas em 1903 e sugeriu que os corpos ovoides eram formas degeneradas de tripanosomas e, portanto, propôs que a doença, que ele denominou 'febre de Dum-dum', fosse uma forma de tripanosomíase **(Leishman, 1903)**.

Os parasitos leishmaniais do Novo Mundo foram descritos pela primeira vez de forma independente pelo médico brasileiro Adolpho Carlos Lindenberg (1872–1944) e pelo médico italiano Antonio Carini (1872–1950), junto com seu colega brasileiro

Ulysses de Freitas Paranhos (1880–1954), em lesões de pele de pacientes com 'úlceras de Baurú' do Estado de São Paulo, Brasil, em 1909. **(Lindenberg, 1909; Carini, 1909)**

Anos após, pesquisadores concentraram seus esforços objetivando a caracterização do parasito, diferenciação de espécies, associação com as diferentes manifestações clínicas e tentativas de estabelecer a via de transmissão da doença **(KILLICK-KENDRICK, 2013)**. Em 1921, os biólogos Edmond Sergent e Étienne Sergent demonstram que a exposição aos flebotomíneos causava as mesmas lesões observadas em pacientes infectados por *Leishmania*. **(SERGENT; SERGENT; PARROT; DONATIEN, 1921)**.

Todavia, Saul Adler, em 1941, foi quem fez a demonstração mais aceita da relação entre o flebotomíneo e a *Leishmania*, quando este infectou com sucesso cinco voluntários, utilizando flebotomos infectados em laboratório com *L. tropica* **(ADLER, 1941; STEVERDING, 2017)**. Hoje, sabe-se que o agente etiológico das leishmanioses mantém o seu ciclo de vida através da transmissão entre insetos (flebotomíneos) e hospedeiros mamíferos **(Kaye e Scott, 2011)**.

Epidemiologia

As diferentes formas clínicas da patologia podem ser agrupadas em: leishmaniose cutânea ou tegumentar e leishmaniose visceral, também conhecida como Calazar **(Beattie e Kaye, 2011)**. São registrados 1,3 milhões de novos casos de leishmaniose e 20.000 a 30.000 mortes anuais **(WHO, 2014)**. Aproximadamente 350 milhões de pessoas encontram-se em área de risco e 88 países e três territórios nos cinco continentes apresentam a endemia **(Boer, Argaw e Alvar, 2011; alvar et al, 2012)**.

Leishmaniose Cutânea

A Leishmaniose Cutânea (LC) é uma doença de caráter zoonótico que acomete os humanos e diferentes espécies de animais silvestres e domésticos das regiões tropicais e subtropicais do Novo Mundo **(Goto e Lindoso, 2012)**. Nos humanos, acomete a pele e/ou mucosas, sendo dividida em três principais tipos de manifestações clínicas: cutânea e mucocutânea, permanecendo os sintomas localizados na pele e em mucosas; e difusa, forma rara, com nódulos por todo corpo

e um denso infiltrado dérmico de macrófagos intensamente parasitados **(Costa et al, 2009a)**.

A incidência de LC foi estimada em 600.000 a 1 milhão de novos casos ocorrem anualmente em todo o mundo **(WHO, 2022)**. Um fator que contribui grandemente para o surgimento de novas epidemias de LC no Novo Mundo é a urbanização. A doença tem se espalhado por cidades como Belo Horizonte (Brasil) e países como México, Venezuela, Colômbia, Bolívia e Argentina **(Maroli et al, 2013)**.

No Brasil, a origem da LC apresenta confronto entre achados e datas, mas uma indicação segura é de Eduardo Rabello, em 1925, que publicou um trabalho intitulado como "Contribuições ao estudo da leishmaniose cutânea no Brasil" e distinguiu três períodos na história da doença. O primeiro, em 1895, por meio da observação clínica do "botão da Bahia" e sua semelhança ao "botão do Oriente". O segundo, em 1909, quando se identificou e se descreveu o agente etiológico da "úlcer de Bauru". E o terceiro, em 1910, com o encontro do parasito em lesões mucosas, associando assim ao quadro clínico da doença **(Vale e Furtado, 2005; Furusawa e Borges, 2014)**. A espécie *Leishmania braziliensis* foi nomeada por Gaspar de Oliveira Vianna, em 1911, ao descrever o parasito, causador de lesões na pele **(Furusawa e Borges, 2014)**. No ano seguinte, Splendore também descreve o parasito *Leishmania* em manifestação clínica cutaneomucosa **(Lainson, Killick-Kendrick e Flisser, 1988)**. No ano de 1922, Aragão, pela primeira vez, descreveu o papel do flebotomíneo na transmissão da LC e a primeira observação do parasito em roedores silvestres foi realizada por Forattini, em 1958 em áreas florestais do estado de São Paulo **(Brasil, 2013a)**.

Em 2020, os países que notificaram o maior número de casos foram Brasil (16.432), Colômbia (6.161), Peru (4.178), Nicarágua (3.443) e Bolívia (2.059), que juntos representaram 81% dos casos da região. A taxa de incidência regional foi de 18,37 casos por 100.000 habitantes. Por outro lado, observou-se um grande aumento na taxa de incidência por 100.000 habitantes em relação aos dados de 2019 na Guatemala (47,65), Peru (31), Costa Rica (16,77) e Paraguai (3,8). Além disso, houve uma diminuição no número de unidades do primeiro nível político administrativo subnacional (departamentos, estados, regiões ou províncias, de acordo com a divisão de cada país) e do segundo nível administrativo (municípios, cantões, províncias,

distritos etc.), bem como uma ligeira redução na proporção de casos nas fronteiras internacionais em relação ao ano anterior. A figura 1 apresenta a análise regional dos dados de LC, desagregados por segundo nível administrativo subnacional de acordo com os casos de 2020. **(OPAS, 2021)**

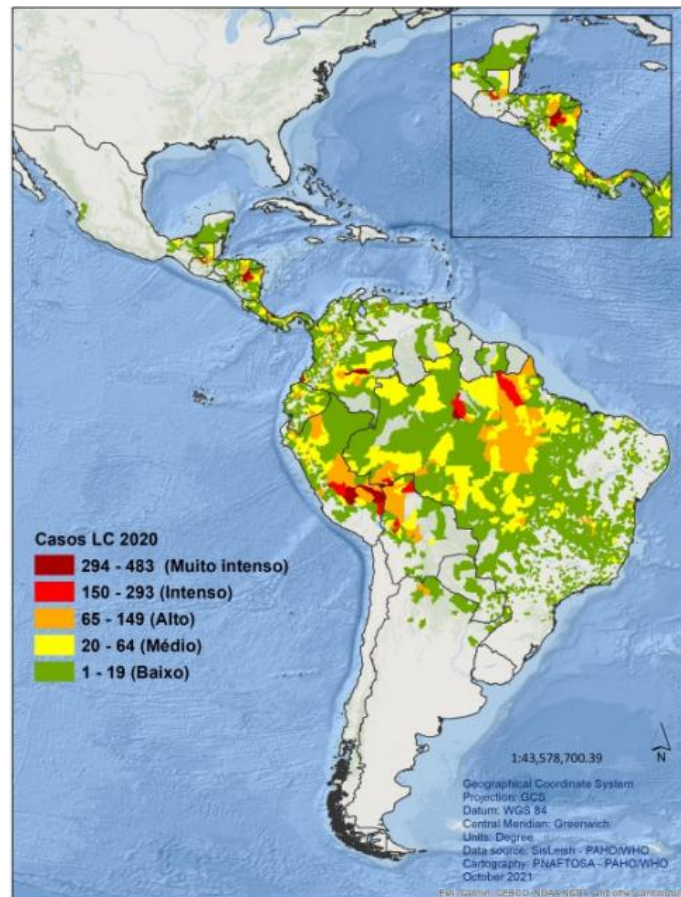


Figura 1: **Casos de leishmaniose cutânea e mucosa, segundo nível administrativo subnacional**, Região das Américas, 2020. Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde. Sistema de informação regional de leishmaniose (SisLeish) [Internet]. Washington, D.C.: OPAS; 2021 [acessado em 15 de outubro de 2021]. Acesso limitado.

Encontrada em todos os estados brasileiros, a LC constitui uma afecção dermatológica que merece atenção pelo risco de deformações e agravos psicológicos, com reflexos no campo social e econômico dos portadores **(Reis e Franco, 2010)**. Pelo seu caráter zoonótico, inicialmente, a transmissão das

leishmanioses era apenas silvestre, limitada a áreas rurais. Contudo, mudanças no padrão de transmissão ocorreram devido a modificações socioambientais, como desmatamento e processo migratório **(OPAS, 2006; Brasil, 2011b)**.

Leishmaniose Visceral

A LV, é uma doença crônica grave, caracterizada por febre, emagrecimento, hepatoesplenomegalia, citopenias e algumas vezes, é fatal aos humanos quando não é tratada corretamente **(Romero e Boelaert, 2010)**. Em média de 50.000 a 90.000 novos casos de LV ocorrem em todo o mundo anualmente **(WHO, 2022)**. Casos de LV humanos são relatados em Honduras, na Venezuela, no Paraguai e na Argentina. Casos esporádicos em humanos e em cães são descritos no Chile, no Equador, na Bolívia, no México, em Costa Rica e na Guiana Francesa (Romero e Boelaert, 2010). A endemia é presente em doze países do Novo Mundo (Maroli *et al*, 2013).

Pela falta de sistemas eficientes de vigilância epidemiológica e controle da LV nas Américas, a incidência da doença não é exatamente conhecida e, embora o sistema de vigilância brasileiro seja considerado melhor que em outros países Latino-americanos, a incidência de LV no Brasil também é subestimada **(Belo *et al*, 2013)**.

Migone, em 1913, foi o primeiro a observar e a descrever um caso positivo para LV em necropsia de indivíduo oriundo do município de Boa Esperança, Mato Grosso. Anos depois, em 1934, Pena relatou outros achados. Durante estudo sobre febre amarela, foram observados 41 casos positivos para *Leishmania* a partir de viscerotomia de indivíduos das regiões Norte e Nordeste, a maioria em crianças. Após a descrição do flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* como importante espécie vetor, também foram descritos os primeiros casos de infecção em cães no Brasil **(Brasil, 2013b)**.

Os relatórios das primeiras investigações sobre LV na região Amazônica, em 1937, permitiram: classificar a doença como autóctone, identificar a espécie *L. infantum*, estabelecer o caráter silvestre da infecção e determinar a sua incidência, pelos aspectos clínicos, pelos processos patogênicos e terapêuticos. Essas foram as primeiras investigações realizadas no Brasil sob a nova moléstia e contribuíram para conhecimento da terapêutica **(Chagas *et al*, 1938)**.

Inicialmente no Brasil, a LV era concentrada em áreas rurais da região Nordeste, mas, desde os anos 1980, epidemias vêm ocorrendo em cidades como Belo Horizonte, Campo Grande e Natal **(Romero e Boelaert, 2010)**. A intensa urbanização resultou em crescimento desordenado com formação de favelas com más condições sanitárias e a presença de *Lutzomyia longipalpis* em tais áreas levou ao estabelecimento de ciclos domésticos e peri-domésticos da doença (Maroli *et al*, 2013). No ano de 2009, foram registrados no Brasil 3.693 casos autóctones de LV em diferentes estados, evidenciando a expansão geográfica da doença para as regiões Norte, Sudeste, Centro-Oeste e Sul. Contudo, as maiores endemias são registradas nos estados do Nordeste **(Brasil, 2011a)**. Em média, cerca de 3.500 casos são registrados anualmente e o coeficiente de incidência é de 2,0 casos/100.000 habitantes. Atualmente, a LV é registrada em todos 26 estados brasileiros e Distrito Federal **(Brasil, 2020)**.

Manifestações Clínicas

Os indivíduos infectados podem ser assintomáticos ou sintomáticos e as diversas manifestações clínicas associadas à LC ou à LV são observadas há anos em várias partes do mundo. A LC recebia diferentes denominações populares pela gravidade da lesão e permaneceu sem o conhecimento da etiologia por muito tempo. Assim, as lesões menos destrutivas eram conhecidas como uta, buba, úlcera de Baurú, ferida brava, botão do oriente, *forest yaws* entre outros, e as lesões mais destrutivas recebiam as denominações de espundia, nariz de tapir, tiacarana, gangosa e ferida esponjosa. Já a LV, no Brasil, era conhecida como barriga d'água, pela dilatação anormal do abdômen (Lainson, 2010).

A divisão para as diferentes manifestações clínicas da patologia agrupadas como LC são: cutânea, cutaneomucosa, difusa e cutânea disseminada *borderline*. Nestas, os sintomas permanecem localizados na pele ou superfícies mucosas (Kaye e Scott, 2011). Para LV, as manifestações clínicas podem variar de assintomática a formas viscerais graves e dérmica pós-Kalazar, achado raro após o tratamento que apresenta sintomas na pele, mas não é considerado um tipo de LC (Belo *et al*, 2013).

Leishmaniose Cutânea (LC)

No amplo espectro clínico e imunopatológico, a leishmaniose cutânea (LC) é a manifestação clínica mais frequente. A característica da lesão é exclusivamente cutânea, benigna e tende à cicatrização. São arredondadas, únicas ou em pequeno número, apresentando aspectos variados. Quando presente infecção secundária, tornam-se inflamadas, doloridas e com presença de pus (Brasil, 2013a). Encontram-se próximo ao local da picada, normalmente face, antebraço, pernas e regiões descobertas do corpo, evoluindo ao longo de semanas a meses. Alguns indivíduos podem chegar à cura espontânea ou, se causada por espécies como *L. braziliensis*, *L. guyanensis* ou *L. panamensis*, pode ocasionar leishmaniose cutaneomucosa (McGwire e Satoskar, 2014).

As lesões cutâneas podem apresentar algumas diferenças dependendo da espécie que as causam. Lesões causadas por *L. braziliensis* e por outros subgêneros *Viannia* são ulceradas, com ligeira infiltração nas bordas e com poucos parasitos e macrófagos. Em contraste, os linfócitos são frequentes no infiltrado, apresentando características de granuloma epitelióide (Silveira, Lainson e Corbett, 2004). Já a lesão produzida por *L. amazonensis* também tem característica ulcerosa, mas com grande infiltração nas bordas (Silveira *et al*, 2009). A histopatologia da lesão por esta espécie apresenta denso infiltrado de macrófagos vacuolizados na derme, cheios de amastigotas, que dão ao infiltrado a aparência de granuloma macrofágico. Na LC, os amastigotas se reproduzem na derme e não são disseminados para além do local da picada do vetor. Em um pequeno número de indivíduos, além das lesões ulceradas, podem surgir lesões verrucosas, pápulas, nódulos e infiltrações na pele que levam a considerar a LC como uma doença polimórfica (Silveira, Lainson e Corbett, 2004).

A resposta imunológica se dá principalmente pela presença e pela ação dos linfócitos Timo-dependentes, T CD4⁺ e T CD8⁺, e pela produção de citocinas como Interferon- γ (IFN- γ), *Tumor Necrosis Factor* - Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) e Interleucinas-12 (IL-12) e IL-2. Os linfócitos T CD4⁺ com perfil T auxiliar subtipo 1 - T *helper* (Th1), desempenham um papel importante na resistência do hospedeiro,

já os T CD4⁺ subtipo 2 - T *helper* (Th2) - estão associados à suscetibilidade da infecção. As respostas imunes para LC são representadas por Th1, com baixa quantidade de anticorpos e elevada produção de IL-10 (Ameen, 2010; Mendes *et al*, 2013). Os indivíduos apresentam boa resposta ao tratamento e positividade ao teste de Intradermorreação de Montenegro (IDRM). Dependendo da frequência de células T CD4⁺ e T CD8⁺ no infiltrado celular e do balanço da resposta Th1/Th2, a lesão pode espontaneamente ser curada ou progredir (Ameen, 2010).

Leishmaniose Cutaneomucosa (LCM)

A leishmaniose cutaneomucosa (LCM) tem característica hiperérgico-pauciparasitário, com excessiva resposta celular anti-*Leishmania* e pela escassez de parasitos. As lesões apresentam úlceras infiltradas nas mucosas do nariz, face, septo nasal, pálpebras, afetando o sistema respiratório e a alimentação dos indivíduos (Silveira *et al*, 2009; McGwire e Satoskar, 2014). Alguns indivíduos apresentam lesões simultâneas na pele e em mucosas causadas mais comumente pela espécie *L. braziliensis*, manifestando depois de meses ou anos após a primeira lesão cutânea (McGwire e Satoskar, 2014).

A resposta imune específica estimula uma atividade inflamatória intensa e crônica, mediante a ativação de linfócitos, a proliferação e a secreção de citocinas (Ameen, 2010). Na LCM, a resposta inflamatória é exacerbada em comparação com LC, resultando em aumento da severidade e destruição tecidual, com resposta Th1 e Th2, presença de anticorpos, difícil resposta terapêutica e positividade ao teste de IDRM. São encontrados poucos parasitos nas lesões, o que dificulta o diagnóstico parasitológico. Também há uma elevada expressão de IL-17 e baixa produção de IL-10. E ainda que a resposta imune desenvolvida na LCM não seja capaz de controlar a infecção, pode ser muito provavelmente responsável pelas manifestações clínicas.

Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD)

De forma rara e grave, alguns indivíduos, por causa idiopática ou má resposta ao tratamento, apresentam resposta imune inadequada e incapaz de controlar a parasitemia. Esses podem evoluir com ausência de resposta celular para antígenos de *Leishmania*, caracterizando assim uma nova manifestação clínica, LCD. Apresentam espectro anérgico-multiparasitário, onde a proliferação celular é associada à acentuada proliferação dos parasitos e à disseminação da infecção (Mendes *et al*, 2013).

A clínica inicia-se com uma pápula no local da inoculação que não apresenta ulceração, mas ocorrendo aparecimento de outras lesões semelhantes na vizinhança pela disseminação hematogênica do parasito após meses ou anos, surgindo lesões em várias partes do corpo: face (nariz, regiões malares, lábio superior, orelhas) e membros (braços, antebraço, pernas, pés), não afetando o couro cabeludo, regiões inguinocrurais, axilares e palmares. A apresentação das lesões se dá como eritemas, pápulas, tubérculos, nódulos, infiltrações difusas e aspecto tumoral. A disseminação pode envolver extensas áreas do corpo e, quando presente na face, dá ao paciente aspecto leonino, lembrando a forma virchowiana da hanseníase. A espécie mais comum que causa esse tipo de manifestação é *L. amazonensis* e o vetor mais importante no continente americano é o *L. flascustellata*, inseto pouco antropofílico (Costa *et al*, 2009b; McGwire e Satoskar, 2014).

De curso crônico, a resposta imune resulta em imunossupressão específica, ocasionando hiposensibilidade celular, caracterizada pela expressão predominante de Th2, altos níveis de anticorpos, elevada produção de IL-10, baixa produção de INF- γ , fraca ativação de macrófagos parasitados, impossibilitando o controle da infecção, o que resulta no processo inflamatório desorganizado. Apresenta baixa resposta terapêutica, pela imunodeficiência específica, e negatividade ao teste de IDRM (Silveira, 2009).

Leishmaniose cutânea disseminada *borderline*

Observada desde 1986 e descrita clinicamente por Silveira em 2004, a manifestação clínica denominada “leishmaniose cutânea disseminada *borderline*”,

constitui-se em uma forma indeterminada entre LC e LCD. Infecção com processo de disseminação rápida, que, em dois a três meses, resulta em uma centena de pápulas (lesões acneiformes) e/ou lesões cutâneas ulceradas com fundo granuloso e bordas elevadas. Pela histologia, observa-se infiltração nodular de linfócitos e de células plasmáticas na derme, com raros macrófagos e poucos parasitos (Silveira, Lainson e Corbett, 2004; Silveira, Lainson e Corbett, 2005). As diferenças de lesões acontecem, dependendo da espécie que as causam: *L. amazonensis*, causa lesão infiltrada no dorso da mão (lesão primária), nas orelhas e na região frontal da cabeça (lesões secundárias); *L. braziliensis*, causa lesões de pele ulcerada, com pápulas disseminadas na face, nas orelhas, no tronco e nos braços. A resposta imune resulta em altos níveis de anticorpos e tratamento satisfatório apresentando resultado positivo ou negativo no teste de IDRM (Silveira *et al*, 2009).

Leishmaniose Visceral (LV)

A LV é a forma mais grave da leishmaniose. As manifestações clínicas da doença variam de formas assintomáticas a graves com envolvimento visceral, sendo associadas com diferentes graus de metástase (Belo *et al*, 2013). Indivíduos que apresentam febre podem aumentar a resposta imune, pela migração de neutrófilos, células dendríticas, produção de citocinas pró-inflamatórias e ativação de células Th1, mas com o aumento da febre aumenta também a produção de oxidantes pelas células fagocitárias. Contudo, as espécies viscerotrópicas apresentam resistência, como a *L. donovani*, a óxido nítrico e *L. major* a peróxidos de hidrogênio (McCall, Zhang e Matlashewski, 2013).

Neste tipo de manifestação clínica, a população de macrófagos difere da leishmaniose cutânea, as espécies viscerais infectam células de Kupffer, macrófagos do baço e medula óssea, com elevada produção de anticorpos. Difere também na estimulação da produção de IFN- γ , de citocinas e na ativação de linfócitos. Várias citocinas, quimiocinas e seus receptores estão presentes nessa infecção, tanto em indivíduos sintomáticos e assintomáticos, como: TNF- α , IL-4, *Transforming Growth Factor* - Fator de Transformação de Crescimento (TGF- β), receptor de IL-2 e de quimiocina CXCR2. A resposta imune celular Th1 é necessária

para controlar a infecção, e envolve a liberação de IL-12 pelas células apresentadoras de antígenos. A produção de IFN- γ resulta na ativação de macrófagos e na produção de óxido nítrico, um potente leishmanicida. Porém só a resposta Th1/IFN- γ não é suficiente para proteger contra a infecção, pois é observada uma elevada produção de IL-10 e IL-4, citocina imunossupressora que inibe funções imunitárias leishmanicidas (McCall, Zhang e Matlashewski, 2013).

Os indivíduos em tratamento desenvolvem pancitopenia, imunossupressão, tornam-se propensos a infecções microbianas e apresentam positividade ao teste de IDRM. Mesmo com terapia, alguns indivíduos chegam ao óbito e os indivíduos com coinfeção por HIV são susceptíveis a manifestações atípicas e maior severidade da doença (McGwire e Satoskar, 2014).

Leishmaniose dérmica pós-Kalazar (PKLD)

Determinados indivíduos tratados para LV permanecem assintomáticos por meses ou anos, porém posteriormente desenvolvem uma progressiva proliferação de parasitos na pele, ocasionando difusão macular, maculopapular ou lesão nodular (McGwire e Satoskar, 2014). Em vários casos de PKLD, parasitos ou antígenos de parasitos são observados em lesões e induzem a formação de infiltrado inflamatório, apresentando macrófagos, linfócitos e células plasmáticas. Os componentes inflamatórios são principalmente CD3⁺ e IL-10, mas IFN- γ e IL-4 têm sido observadas nesse tipo de lesão (Mansueto *et al*, 2011). A patogênese desta manifestação não é totalmente compreendida, mas é relatada uma alta resposta imune do hospedeiro a partir da produção de IFN- γ contra os parasitos na derme (McGwire e Satoskar, 2014).

Vias de transmissão

A transmissão da leishmaniose ocorre principalmente pela picada de flebotomíneos infectados, nas Américas, principalmente pelo gênero *Lutzomyia* (Belo *et al*, 2013). A transmissão pode ser de caráter zoonótico ou antroponótico. No entanto, outras formas de transmissão como: congênita, via sexual, transfusão de

sangue, transplante de órgãos, hemodiálise, entre usuários de drogas e em acidentes de trabalho também são conhecidas (Singh, 2006).

A transmissão congênita ou vertical já foi verificada em infecções causadas por *L. donovani* e *L. infantum*. Um caso foi descrito em 1926, em uma gestante que apresentou sintomas sugestivos de leishmaniose no primeiro trimestre de gravidez. Após o nascimento, no primeiro ano de vida, a criança revelou pela biópsia do baço a presença do parasito *L. donovani*, comprovando a transmissão congênita (Avila-García *et al*, 2014).

Durante os procedimentos de transplantes de órgãos, os parasitos de *Leishmania* podem ser transmitidos diretamente do doador através de transfusão sanguínea. No sangue do doador assintomático, o parasito sobrevive ao processamento e estocagem no banco de sangue (Singh, 2006; Avila-García *et al*, 2014). A transfusão sanguínea regularmente é realizada durante processos cirúrgicos, ocasionando possibilidade de infecção. São ainda observados casos de reagudização do parasito devido o tratamento com imunossupressores. No procedimento de hemodiálise, pode ser verificado um alto risco de aquisição de doenças infecciosas, incluindo as parasitárias. A presença de *Leishmania* em indivíduos submetidos à hemodiálise não é diretamente vinculada, mas a presença de anticorpos específicos para *Leishmania* já foi observada em 9 a 25% dos indivíduos submetidos à hemodiálise em áreas endêmicas (Avila-García *et al*, 2014).

Casos de infecção por fômites contaminados tais como agulhas são descritos entre usuários de drogas. Um estudo realizado na Espanha pesquisou *Leishmania* em seringas utilizadas após o uso de drogas e confirmou por PCR que 32 a 52% dessas estavam contaminadas pelo parasito. As infecções causadas por acidentes de trabalho ocorrem pelo contato com fluídos como o sangue e pelo contato com animais ou objetos contaminados. Em equipes de pesquisa, laboratorial ou médica, é comum o relato de casos de infecção. Contudo, essa via de transmissão pode ser afetada por uma variedade de fatores, como as características da exposição e quantidade de inóculo, de patogenicidade e de resposta imune do hospedeiro (Avila-García *et al*, 2014).

Entre os diversos hospedeiros mamíferos que contribuem para a manutenção do

ciclo de transmissão da *Leishmania* em ambientes silvestres e domésticos, o homem é um hospedeiro acidental. Os animais mais comumente infectados são roedores e canídeos e a maioria das infecções em animais silvestres é assintomática (Ferreira, 2012). As raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*) são a principal fonte de infecção no meio silvestre (Romero e Boelaert, 2010). Em áreas urbanas, o cão (*Canis familiaris*) é a principal fonte de infecção para LV, contribuindo para que a enzootia canina preceda os casos humanos, tornando a infecção em cães mais prevalente que no homem (Belo *et al*, 2013). Alguns autores sugerem a transmissão entre os cães pela ingestão de carrapatos infectados, pela mordedura e pela ingestão de vísceras contaminadas, mas faltam evidências sobre a importância epidemiológica deste mecanismo de transmissão aos humanos ou sobre a manutenção da enzootia (Brasil, 2013b).

Diagnóstico

O diagnóstico das leishmanioses é baseado em critérios epidemiológicos, manifestações clínicas e em testes laboratoriais (Tsukayama *et al*, 2013). A avaliação clínica e epidemiológica é importante, especialmente para indivíduos oriundos de áreas endêmicas ou que estiveram nessas áreas. Entretanto, deve-se ser complementada com o diagnóstico laboratorial, que envolve técnicas de detecção do parasito (método direto, histopatologia, cultura e inoculação em animais experimentais), testes de imunodiagnóstico (detecção de resposta imune celular, anticorpos e imunocomplexos) e técnicas moleculares (Neitzke-Abreu *et al*, 2013; Pereira *et al*, 2013). Porém os métodos atualmente utilizados em laboratórios de rotina apresentam limitações, podendo assim interferir na melhor conduta de tratamento aos indivíduos (Souza *et al*, 2013).

A pesquisa direta parasito é o procedimento de primeira escolha por ser rápido, com menor custo e de fácil execução. Porém o encontro do parasito é inversamente proporcional ao tempo de evolução da lesão cutânea e, quando presente, infecções secundárias contribuem para diminuir a sensibilidade desse método. Para a realização da pesquisa direta, podem ser utilizadas: escarificação, biópsia com impressão por aposição e punção aspirativa das lesões (Brasil, 2013a). A técnica de histopatologia é difícil de ser executada e contraindicada quando há

infecções bacterianas secundárias, pelos riscos de bacteremia (Boggild *et al*, 2011). Requer conhecimento técnico, tem característica invasiva que provoca desconforto, pode gerar risco de hemorragias e infecções e, dependendo do número de parasitos, tem uma aplicação limitada pela não visualização do mesmo, apresentando assim baixa sensibilidade (Neitzke-Abreu *et al*, 2013; Tsukayama *et al*, 2013). Métodos de isolamento dos parasitos em cultura ou inoculação em animais podem ser utilizados, mas o desempenho destas técnicas depende da espécie de *Leishmania*. A utilização de animais pode ser mais dificultosa pelo tempo de observação clínica e pelos aspectos éticos envolvidos. Aos meios de cultura, podem ocorrer contaminações com bactérias, portanto, cultura e inoculação de animais não são métodos práticos para rotina laboratorial (Neitzke-Abreu *et al*, 2013).

Avanço importante nos últimos anos foi o desenvolvimento de métodos rápidos de diagnóstico, obtendo resultados em poucas horas ou, até mesmo, minutos. A maior parte desses métodos são baseados na detecção do complexo antígeno-anticorpo e outras técnicas amplamente utilizadas são as técnicas de biologia molecular. Diferentemente dos métodos imunológicos, os métodos moleculares, a Reação de Polimerização em Cadeia (PCR) e suas variações, identificam a molécula de DNA do protozoário em amostras dos indivíduos. Entretanto, em muitos casos, caso haja a contaminação da amostra, a detecção do DNA do microrganismo não indica a confirmação de infecção (Cavalcanti, Lorena e Gomes, 2008).

O teste de Intradermoreação de Montenegro (IDRM) objetiva a visualização da resposta de hipersensibilidade celular tardia. Tem grande importância diagnóstica, mas deve-se ressaltar que sua positividade pode não significar doença em atividade e sim que o indivíduo se expôs a antígenos do parasito. A IDRM geralmente persiste como positiva após o tratamento ou durante a cicatrização da lesão cutânea tratada ou curada espontaneamente. O teste pode apresentar-se como negativo nos indivíduos fraco-reativos e também nos precocemente tratados. Sua positividade também pode ser interpretada como alergia ao diluente do teste ou reação cruzada por outras infecções como, doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose e cromomicose (Brasil, 2013a).

Os testes sorológicos são rotineiramente realizados por serem de fácil execução, com baixo custo, principalmente utilizados para inquéritos epidemiológicos. A Reação de Imunofluorescência Indireta (IFI) é utilizada desde a década de 1960 e indicada pelo Ministério da Saúde (MS) para diagnóstico e para levantamento epidemiológico de leishmaniose. É um teste baseado na detecção de anticorpos anti-*Leishmania* usando formas promastigotas que detecta anticorpos nos primeiros estágios de infecção. Apresenta elevada sensibilidade, mas podem ocorrer reações cruzadas com antígenos de *T. cruzi* devido à proximidade filogenética entre os parasitos (Luciano *et al*, 2009).

A busca de um método simples, mas sensível para a detecção de antígenos ou anticorpos específicos, resultaram na década de 1970 no desenvolvimento de Enzyme Linked Immunosorbent Assay - Ensaio de Imunoabsorção Ligado a Enzimas (ELISA). Também é baseado na detecção de anticorpos anti-*Leishmania* ou antígenos, adicionado com um substrato da enzima cromógeno. Os resultados são expressos por absorvâncias obtidas em espectrofotômetro (Cavalcanti, Lorena e Gomes, 2008). É a técnica de diagnóstico mais amplamente utilizada para o diagnóstico de leishmaniose, realizada em laboratórios de rotina, requer equipamentos simples e apresenta-se como uma técnica com alta sensibilidade, porém com baixa especificidade na detecção de anticorpos (Neitzke-Abreu *et al*, 2013; Souza *et al*, 2013). A metodologia da técnica pode ser adaptável para uso com diferentes antígenos como, antígeno solúvel, purificados, recombinantes ou sintéticos (Singh, 2006). Os testes sorológicos distinguem a infecção passada da recente, entretanto, o resultado pode apresentar reação cruzada com antígenos de *Trypanosoma sp.*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Toxoplasma sp.* Outra limitação do teste se dá pela variabilidade de resposta imune do hospedeiro, pois os títulos de anticorpos podem variar de acordo com as espécies infectantes (Shirian *et al*, 2014).

Visto que na manifestação clínica da leishmaniose, grande parcela dos indivíduos apresenta-se como assintomáticos e o diagnóstico diferencial é crucial, principalmente em áreas endêmicas, a técnica de PCR é um poderoso método de validação dos testes sorológicos. Esta foi desenvolvida por Kary Mullis, nos anos 1980, apresenta alta especificidade que permite amplificar sequências de DNA ou RNA por repetitivos ciclos *in vitro*, com metodologia que se assemelha ao que

ocorre *in vivo* durante a replicação de DNA, possibilitando seu uso para a detecção e para identificação de espécies de *Leishmania* (Hernández-Rodríguez e Ramirez, 2012). Técnica muito utilizada por apresentar, além de alta especificidade, sensibilidade, versatilidade e rapidez, sendo realizada a partir de amostras de cultura, de lesão, de sangue e de DNA flebotômicos (Neitzke-Abreu *et al*, 2013). O isolamento e à amplificação de DNA do parasito em sangue periférico e em biópsias de lesão são alternativas para o diagnóstico, permitindo detectar pequenas quantidades de parasitos nos tecidos sem passar pelo cultivo (Pereira *et al*, 2013). O método de PCR é amplamente utilizado, mas para fins de pesquisa.

A escolha dos *primers* utilizados na reação de PCR influencia na sensibilidade da técnica e permite diferenciar espécies dos subgêneros *Leishmania* e *Viannia* (Neitzke-Abreu *et al*, 2013). A identificação da espécie de *Leishmania* é importante para determinar a terapêutica apropriada, medidas de controle em estudos epidemiológicos e prever riscos de disseminação a pacientes imunocomprometidos (Khosravi, 2012). Modificações e novas amplificações a partir da PCR objetivam tornar o diagnóstico ainda mais específico, como: Nested PCR, PCR quantitativa, amplificação de rRNA, Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6pd), β -tubulina, GP63, proteína de choque térmico 70 (HSP70) e minicírculos de DNA do cinetoplasto (kDNA) (Silva *et al*, 2012).

A PCR dirigida para amplificação da região espaçadora do gene de RNA Ribossomal (rRNA ITS1) é um dos métodos mais utilizados para o diagnóstico e para a identificação de espécies de *Leishmania*. Amplamente utilizada, a PCR para amplificação de minicírculos de kDNA e digestão de *amplicons* de ITS1, utilizando enzimas de restrição *HaeIII*, possibilita distinguir as espécies de *Leishmania*. A técnica de *Restriction Fragment Length Polymorphism* - Polimorfismos de Comprimento de Fragmentos de Restrição (RFLP) baseia-se na restrição de um fragmento de DNA por endonucleases que clivam a molécula em sítios específicos, resultando em perfis de restrição. A análise da expressão e da distribuição de HSP70 apresenta resultados promissores para a identificação de espécies de *Leishmania* spp. (Graça *et al*, 2012). Outras PCRs que codificam genes específicos também são descritas, como para o antígeno K26 e para o gene GP63 (Guerbouj *et al*, 2001; Haralambous *et al*, 2008).

Testes moleculares são especialmente importantes onde técnicas mais simples falham – por exemplo, em lesões mucosas onde os parasitos são esporádicos e em lesões crônicas. Os ensaios de PCR em tempo real recentemente desenvolvidos mostraram ser altamente precisos para detecção e quantificação de espécies de *Viannia* em biópsias de lesões.(Jara M *et al*, 2013). A técnica LAMP alcançou uma sensibilidade de 98% em 40 pacientes com leishmaniose cutânea em um estudo de prova de conceito. (Adams *etc al*, 2010) Até agora, o uso combinado de métodos parasitológicos clássicos com detecção baseada em PCR oferece uma abordagem aprimorada para o diagnóstico de leishmaniose tegumentar.

Tratamento

As medidas de controle adotadas pelo MS prezam o diagnóstico, tratamento precoce dos casos humanos, a vigilância entomológica e de reservatórios, contudo as leishmanioses continuam em expansão pelas dificuldades e limitações de execução destas medidas (Coimbra *et al*, 2013). As leishmanioses são doenças negligenciadas, que dispõem de tratamento quimioterápico com severa toxicidade e crescente número de parasitos resistentes (Kumar e Engwerda, 2014). No Brasil, os componentes antimoniais, na forma de sais trivalentes, foram utilizados pela primeira vez utilizados por Gaspar Vianna, em 1912 (Furusawa e Borges, 2014).

Os medicamentos de primeira escolha são os Antimoniais pentavalentes (Sb^{+5}), porém a resistência parasitária tem limitado o seu uso (Kumar e Engwerda, 2014; McGwire e Satoskar, 2014;). A atividade leishmanicida é demonstrada pela indução de resposta pró-inflamatória com maior produção de fagócitos e com produção de TNF- α , controlando assim a patologia (Melo e Fortaleza, 2013). Os compostos podem ser administrados pelas vias intravenosa e intramuscular e na própria lesão cutânea (McGwire e Satoskar, 2014). O efeito cardiotoxico, nefrotóxico, hepatotóxico e pancreatotóxico do medicamento exige seu uso com cautela (Sampaio, Lucas e Filho, 2009).

A Anfotericina B é considerada uma segunda linha de tratamento com

excelente atividade leishmanicida. Liga-se ao ergosterol da membrana plasmática do parasito, causando instabilidade (Lima *et al*, 2007; McGwire e Satoskar, 2014). Apresenta taxas de 90 a 95% de cura, sendo similar aos Antimoniais, estimula reposta imune modulatória, com regulação e proliferação de células T e produção de citocinas pró-inflamatórias, mas também é associada à resistência parasitária (Melo e Fortaleza, 2013; Kumar e Engwerda, 2014). As fórmulas lipídicas de Anfotericina B atuam de forma eficiente, aumentando a segurança no tratamento de LCM e LV. São envolvidos por lipossoma unilamellar ou incorporados em um complexo lipídico. As formulações têm baixa nefrotoxicidade, podendo assim ser administradas em doses altas por curto tempo (Lima *et al*, 2007).

As Pentamidinas são diamidinas aromáticas e sua atuação anti-microbiana não é totalmente conhecida, sabe-se que interfere na biossíntese de macromoléculas de DNA, RNA, fosfolípidios e proteínas, porém, são relatadas reações adversas, como: hipoglicemia ou piora de diabetes, ou ambas, alteração de enzimas do fígado, leucopenia, anemia, efeito nefrotóxico, cardiotoxico e hipotensão (McGwire e Satoskar, 2014). Bons resultados com o uso de Isotionato de Pentamidina são observados em indivíduos acometidos de LT causada por *L. guyanensis* e *L. amazonensis* na região Amazônica, uma vez que estas espécies têm apresentado insucesso com Sb^{+5} (Costa *et al*, 2009a).

A anfotericina B lipossomal (L-AmB) é a droga de escolha para o tratamento da LV no subcontinente indiano, enquanto uma combinação de antimônio pentavalente e paromomicina é usada na África Oriental. A transfusão de sangue pode ser necessária antes do início do tratamento (Thakur CP *et al*, 1991; Thakur CP *et al*, 1999; Thakur CP *et al*, 2010), durante ou período de acompanhamento pós-tratamento (Moore E *et al*, 2001; Dietze R *et al*, 1993).

Durante a gravidez, o manejo ideal do caso deve levar em consideração as consequências da doença e a intervenção terapêutica na gestante e no feto (Who, 2010). É importante notar que, exceto a anfotericina B, todos os outros medicamentos disponíveis são contraindicados ou sujeitos a uso restrito em mulheres grávidas e lactantes e em mulheres em idade fértil (Alvar J *et al*, 2006; Sundar S *et al*, 2007; Boelaert M *et al*, 2013). Outras complexidades surgem do

potencial de transmissão vertical da doença congênita ou por meio de infecção transplacentária como resultado da troca de sangue durante o trabalho de parto (Elamin A *et al*, 1992; Eltoun IA *et al*, 1992; Low GC, 1926). Essa transmissão vertical pode induzir a morte no útero ou pode ser potencialmente deletéria para o feto e o bebê. (Boelaert M *et al*, 2013; Pagliano P *et al*, 2016; Pagliano P *et al*, 2005)

Relatos sobre a ocorrência e evolução da leishmaniose em gestantes são raros na literatura publicada. A ocorrência da patologia na gravidez não é sistematicamente captada e os casos raramente são acompanhados para detectar consequências da infecção e do tratamento na gestante e no feto. Diante do exposto, o objetivo principal desse trabalho foi identificar os casos de leishmaniose visceral e cutânea em gestantes, bem como suas consequências e desfechos.

OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar revisão bibliográfica sobre a ocorrência e evolução de Leishmaniose Visceral e cutânea em gestantes, bem como identificar os casos de sua transmissão congênita e identificar suas consequências.

2.2 Objetivos Específicos

- Relatar os casos de Leishmaniose visceral e cutânea em gestantes;
- Verificar a existência da transmissão vertical do parasito;
- Detectar consequências da infecção na gestante e no feto;
- Identificar o tratamento prescrito para a gestante e para a criança.

METODOLOGIA

O desenho que guiou a presente revisão bibliográfica baseou-se nos seguintes passos: determinação do tema, objetivo e informações a serem obtidos de cada material, estabelecimento de critérios para a inclusão e exclusão, escolha das bases de dados, seleção da amostra, análise dos materiais encontrados, discussão e apresentação dos resultados sob a forma de uma revisão.

3.1. Critérios de Inclusão

Estudos clínicos que relatassem leishmaniose visceral em mulheres grávidas ou transmissão vertical da doença em humanos foram elegíveis. Relatos de casos e estudo de retrospectivo de caso foram incluídos.

3.2. Critérios de Exclusão

Os seguintes trabalhos foram excluídos: (1) aqueles com o formato inadequado (revisões, livros, capítulos, resumos e pôsteres de congresso, cartas, e artigos de opinião); (2) aqueles em que não havia pacientes grávidas; (3) aqueles que tratavam de leishmaniose canina ou em outros modelos experimentais.

Fontes de informações e estratégias de busca

As bases de dados escolhidas para a busca foram: SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed a fim de garantir uma abrangência satisfatória sobre o tema.

Foi realizada a busca em cada uma das bases citadas. Todos os termos foram submetidos a consulta aos descritores em saúde, por meio do site DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), além de busca MeSH.

Seleção dos estudos

Esta revisão bibliográfica compreendeu quatro etapas. Na primeira, foi realizada a busca de acordo com os termos apropriados em cada base de dados. Tais referências encontradas foram adicionadas ao site Rayyan, onde foi realizada remoção de duplicatas. Na terceira etapa, foram removidos trabalhos que não respeitavam os critérios anteriormente descritos, por meio de leitura de título e resumo. As referências restantes foram novamente analisadas, porém dessa vez, por meio de leitura integral do texto.

RESULTADOS

Inicialmente, na primeira fase, foram identificados um total de 318 publicações (pesquisa realizada no dia 29/05/2022). Após inserção no gerenciador online Rayyan, 7 duplicatas foram excluídas. Dos 310 materiais restantes, 200 foram eliminados após análise do título e dos resumos, uma vez que foi percebido que não se enquadravam nos critérios pré-estabelecidos. Os 110 artigos remanescentes formaram o acervo inicial, cuja leitura posterior seria integral. Uma análise mais criteriosa de cada

material eliminou outros 28 artigos. Por fim, a presente revisão baseou-se nos dados obtidos em um total de 82 publicações (Anexo 1), que formam o campo analítico, como demonstrado no fluxograma da Figura 2.

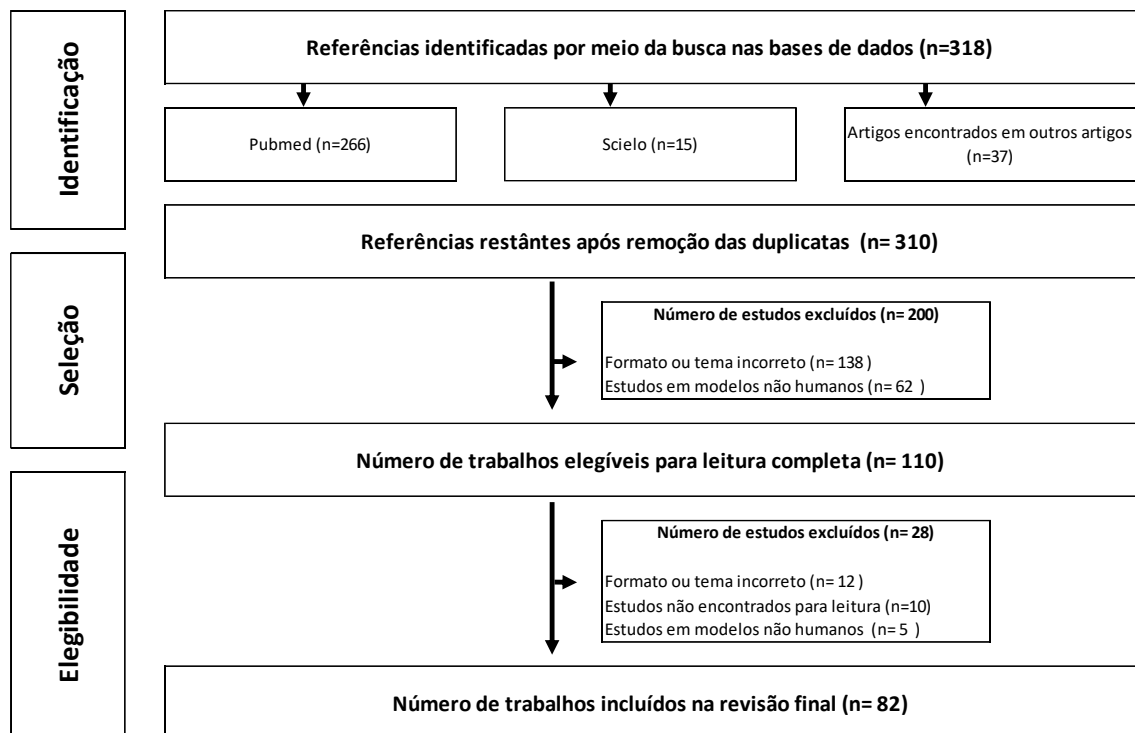


Figura 2: Fluxograma de materiais obtidos, excluídos, duplicados e aproveitados na presente revisão bibliográfica.

4.1. Caracterização das produções

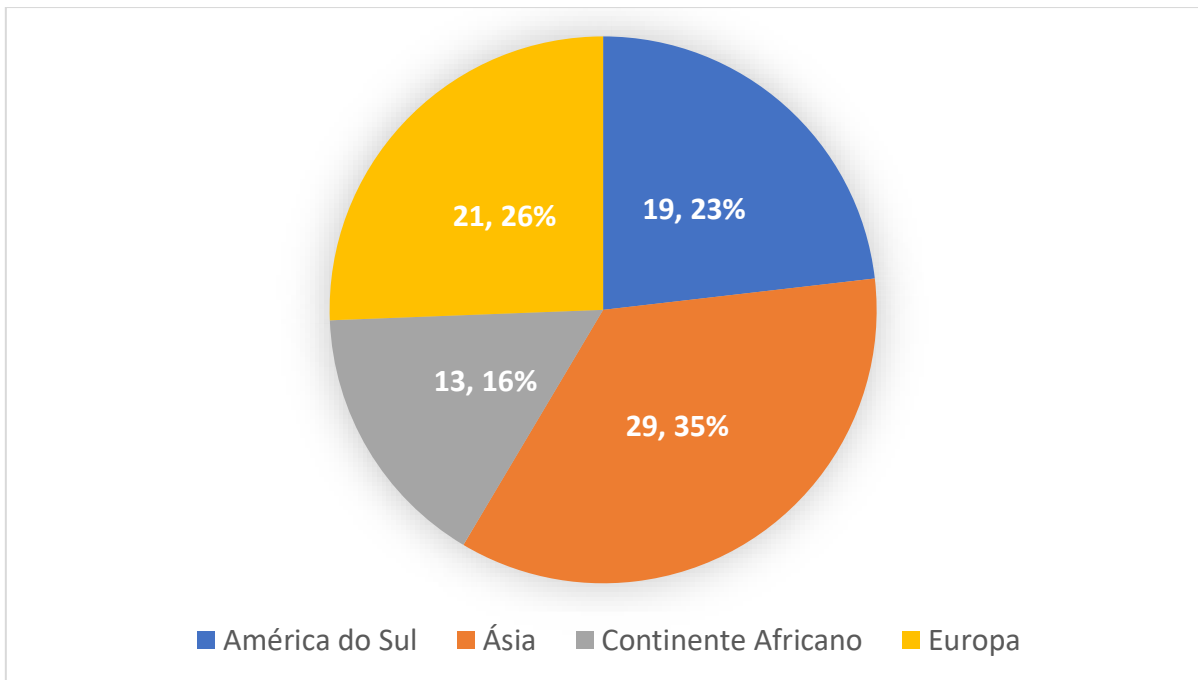
Dos 82 artigos selecionados para a nossa revisão, 10 artigos (12%) foram publicados de 1926 a 1990, 15 outros trabalhos (18%) foram publicados de 1991 a 2000, 25 artigos (30%) foram registrados de 2001 a 2010 e, finalmente, 32 pesquisas (39%) foram publicadas no período de 2011 a 2020, configurando um aumento gradual das publicações sobre esse tema ao longo dos anos, como mostra a **Figura 3**.

Figura 3: Número de publicações de artigos sobre de leishmaniose em gestantes no mundo no período de 1926 a 2020.



Em relação aos países onde as pesquisas foram realizadas, 19 publicações (23%) traziam casos ocorridos na América do Sul, sendo todos no Brasil; 13 (16%) no Continente africano, com um (01) na Etiópia, dois (02) no Quênia, oito (08) no Sudão, um (01) no Sudão do Sul e um (01) na Uganda; 29 das publicações relatavam casos ocorridos na Ásia (35%), sendo quatro (04) em Bangladesh; um (01) na China; um (01) em Dubai; 19 na Índia, dois (02) no Irã, um (01) em Israel e um (01) no Paquistão. Contudo, a maioria dos relatos, 21 publicações (26%), envolveu países europeus, sendo um (01) caso da Albânia, três (03) da Alemanha, um (01) da Espanha, três (03) da França, dois (02) da Grécia, seis (06) da Itália, três (03) do Reino Unido, um (01) da Sérvia e um (01) da Ucrânia, como mostra a **Figura 4**.

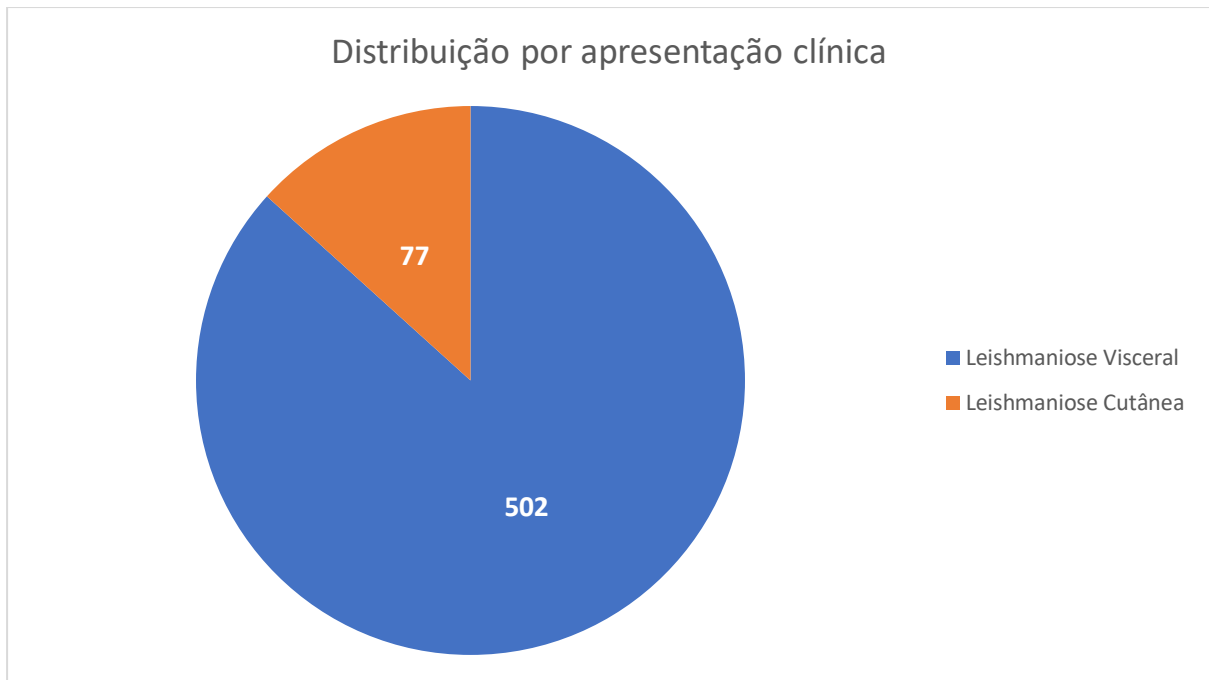
Figura 4: Distribuição de publicações de leishmaniose em gestantes de acordo com o ano de publicação e a região em que a pesquisa foi realizada.



4.2. Caracterização dos casos quanto a apresentação clínica

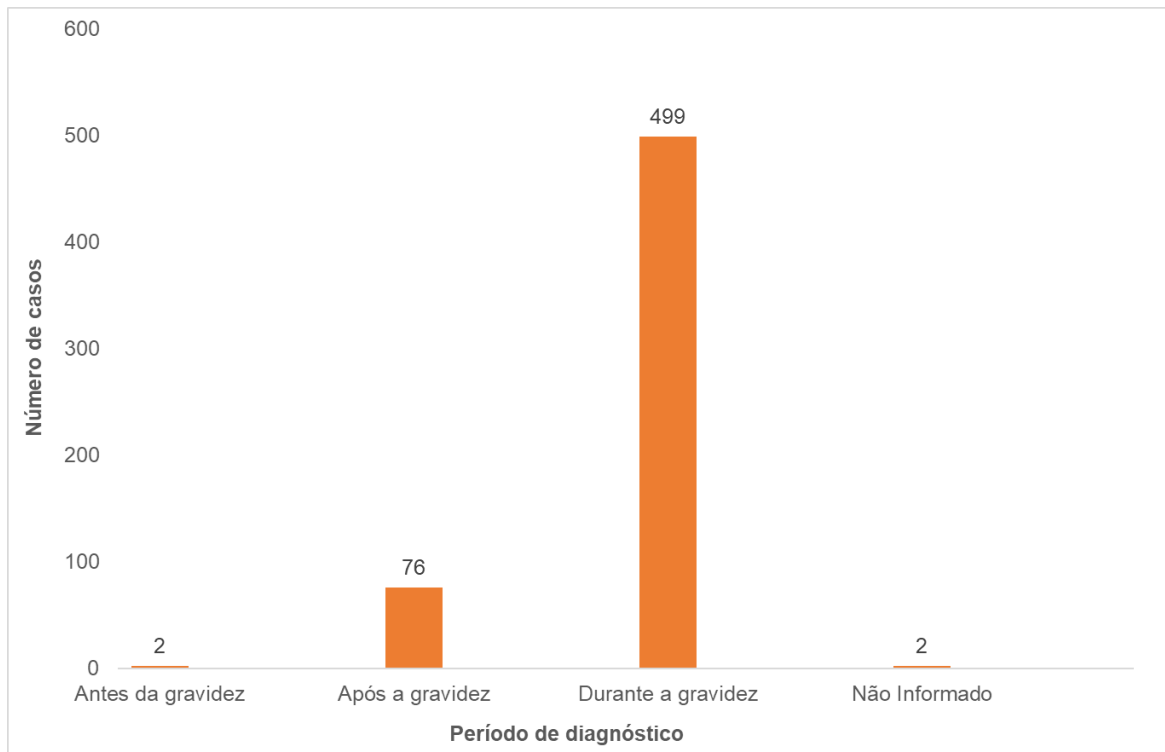
Em relação às apresentações clínicas, das 82 publicações selecionadas, tivemos um total de 77 (13%) casos de leishmaniose cutânea e 502 (87%) casos de leishmaniose visceral, totalizando 480 casos de leishmaniose em gestantes, como demonstrado na Figura 5.

Figura 5: Distribuição de casos de leishmaniose em gestantes de acordo com as manifestações clínicas.



Adicionalmente, a leitura dos artigos selecionados permitiu identificar que duas pacientes (0,3%) foram diagnosticados antes da gravidez, 76 mulheres (13%) após a gravidez e a maioria das gestantes 499 (86%) foram diagnosticadas durante a gravidez. Dois casos (0,3%) não foi informaram o período em que a doença foi identificada (Figura 6).

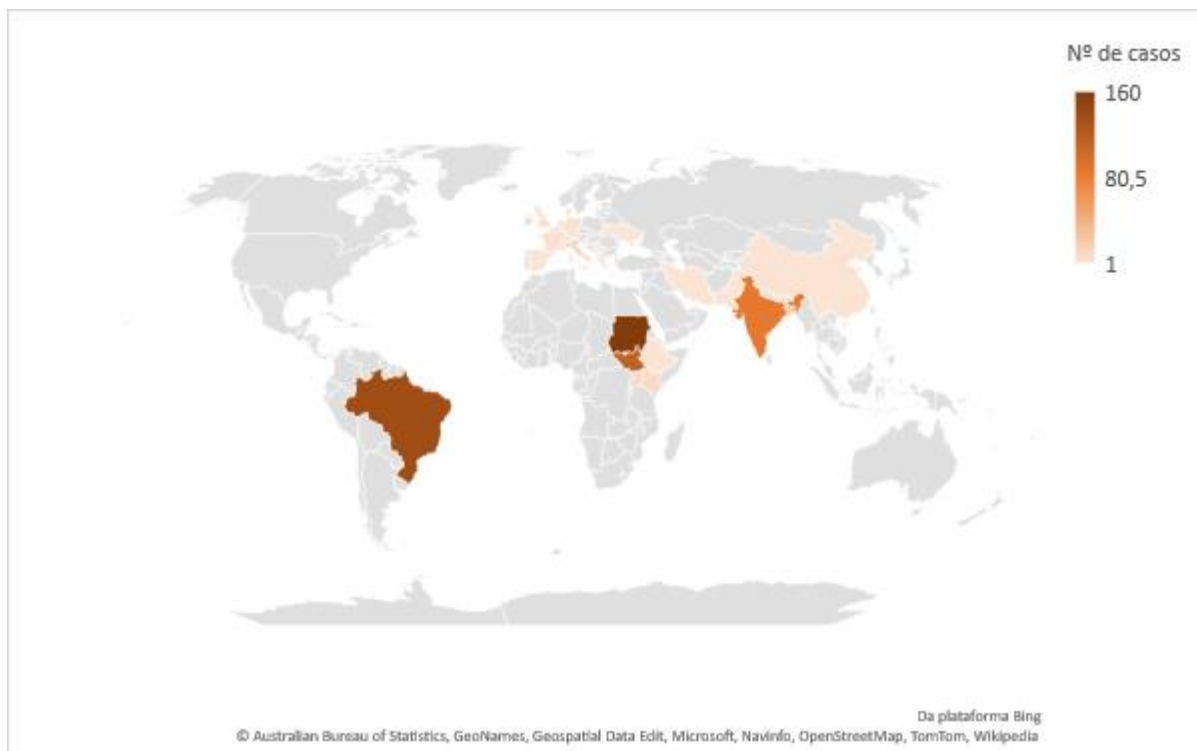
Figura 6: Distribuição dos casos de leishmaniose em gestantes de acordo com o período em que a doença foi diagnosticada.



Ao todo, foram analisados 579 casos de leishmaniose em pacientes gestantes, sendo que em 25 deles pode ter ocorrido à transmissão vertical da infecção para o filho. Nesse sentido, foram identificados 13 casos de bebês de 0 a 6 meses diagnosticados com leishmaniose após o nascimento e mais 12 casos foram identificados após 6 meses do nascimento.

De todos os casos de gestantes com leishmaniose identificados, a maior concentração se deu no Sudão com 159 pacientes, seguido pelo Brasil com 139 casos, Sudão do Sul com 113 gestantes, Índia com 85, Bangladesh com 23, Itália com 12, Uganda com 10 casos, Quênia com nove (09) gestantes, Israel com seis (06) casos, Alemanha, França e Reino Unido com três (03) cada um, China, Etiópia, Grécia e Irã com dois (02) cada e Albânia, Dubai, Espanha, Paquistão Sérvia e Ucrânia com um (01) caso em cada. Esses achados estão representados na Figura 7.

Figura 7: Distribuição de casos de leishmaniose em gestantes no mundo de 1926 a 2020 (n= 579)



Analisando os casos de gestantes com leishmaniose registrados no Brasil, foi possível identificar que dos 139 casos reportados, a maior concentração se deu na Bahia, com 74 pacientes infectadas, seguido por Minas Gerais com 49, Mato Grosso do Sul com seis (06), São Paulo com três (03), Rio Grande do Norte e Tocantins com dois (02) casos cada e Maranhão, Paraíba e Rio de Janeiro com um (01) caso em cada estado (Figura 8).

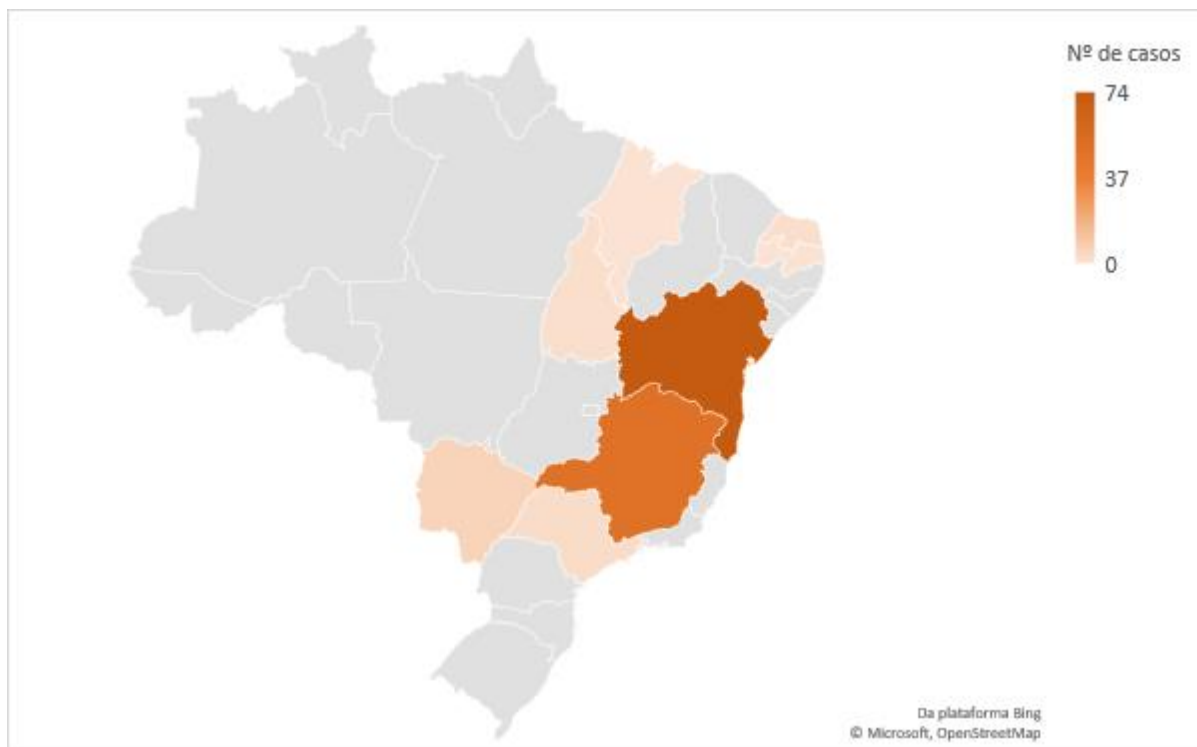


Figura 8: Distribuição de casos leishmaniose em gestantes no Brasil de 1926 a 2020 (n= 139)

Adicionalmente, avaliamos o tratamento realizado nas gestantes após o diagnóstico para leishmaniose; contudo, muitos artigos não foram claros na descrição do tratamento realizado pelas pacientes. A maioria dos artigos relataram a utilização do fármaco Anfotericina B, em cerca de 217 pacientes, e o antimoniato de meglumina foi prescrito para 53 mulheres. Ainda foi descrito o tratamento de 105 pacientes com Estibogluconato de sódio.

Quanto ao desfecho das gestações, a leitura dos artigos selecionados permitiu identificar que 54 gestações culminaram em abortos espontâneos, quatro (04) fetos natimortos e 27 partos prematuros, dos quais dois (02) bebês não sobreviveram após o nascimento.

DISCUSSÃO

A ocorrência e os efeitos da leishmaniose durante a gravidez são temas pouco relatados e pouco compreendidos, como evidenciado em nosso trabalho, que identificou apenas 82 publicações descrevendo 579 casos da doença na gravidez desde 1926. Estamos certos de que essa é uma importante lacuna no conhecimento, tendo em vista que hoje há mais de 1 bilhão de pessoas vivendo em áreas endêmicas para leishmaniose e correndo risco de infecção. Estima-se que 30.000 novos casos de LV e mais de 1 milhão de novos casos de LC ocorram anualmente (WHO, 2022).

O número inexpressivo de casos relatados na literatura científica pode ter várias explicações. Em primeiro lugar, há um aparente desequilíbrio no número de casos por gênero, com predominância da doença para o gênero masculino; atribuída a causas biológicas ou comportamentais (Dahal P et al, 2021; WHO, 2010; Thakur C et al, 1993; Ahluwalia IB et al, 114). Outro motivo envolve o tratamento da doença. O antimonial pentavalente foi a terapia de primeira linha antes do desenvolvimento da anfotericina B lipossomal (L-AmB) – isso pode ter tradicionalmente dissuadido os médicos de tratar a LV durante a gravidez e incentivado o adiamento do tratamento para após o parto, a menos que o tratamento seja absolutamente necessário (Kumar A et al, 2001).

No entanto, essa situação pode ter mudado recentemente, pois a L-AmB não tem contraindicação durante a gravidez e é o tratamento de escolha adotado. Adicionalmente, foi postulado que as gestações precoces são perdidas devido ao aborto espontâneo causado pela leishmaniose (Thakur C et al, 1993). Mulheres com potencial para engravidar ou aquelas que já estão grávidas são sistematicamente excluídas dos estudos clínicos de leishmaniose e apenas um terço dos pacientes inscritos nos estudos clínicos são mulheres (Dahal P et al, 2021).

De interesse, dos 25 casos possíveis de transmissão vertical da leishmaniose, 13 casos foram reportados com um tempo médio de detecção de 6 meses (intervalo: 0-18 meses), mas em 12 gestações a infecção do bebê só foi identificada após 6 meses do nascimento. Esses dados sugerem que crianças nascidas de

mães com leishmaniose durante a gravidez podem necessitar de um acompanhamento pós-tratamento mais longo do que a duração padrão de seis meses de acompanhamento entre pacientes não grávidas para identificar casos de transmissão vertical. O mecanismo subjacente do início da leishmaniose clínica entre recém-nascidos e lactentes nascidos de uma mãe tratada com sucesso durante a gravidez não está claro; tem sido atribuída a desequilíbrios no mecanismo imunológico modulado por respostas de células T (Th1/Th2) ou por parasitos que entram em estado de dormência nos linfonodos (Dereure J *et al*, 2003).

Em relação a diferença entre as manifestações cutânea e visceral da doença, devido a grande diferença de quantidade de relatos em cada uma (6 publicações com LC e 76 publicações com LV), não foi possível identificar se houve a transmissão vertical no caso da doença cutânea. Entretanto, dentre os casos relatados de LC durante a gravidez houve três (03) partos prematuros (em um deles a criança morreu após o parto) e dois (02) partos de natimortos, o que reforça a suspeita de transmissão vertical, indicando que o parasito pode estar prejudicando a gestação.

Ademais, nossa revisão identificou limitações no relato de LV na gravidez. Muitas vezes, informações completas não estavam disponíveis sobre o tratamento administrado ou sobre os resultados de eficácia e segurança para a mãe e o bebê. Em relação às gestantes, não foi possível verificar se receberam ou não algum tratamento. Esta revisão também demonstrou que as práticas existentes para o manejo da leishmaniose na gravidez são guiadas por evidências limitadas geradas a partir de relatos de casos e pequenas séries de casos. Portanto, estudos de alta qualidade são necessários para geração de evidências robustas sobre segurança e eficácia de drogas leishmanicidas durante a gravidez, a fim de uma atualização dos manejos clínicos da doença durante o período gravítico.

Em conclusão, esta revisão reúne observações dispersas sobre a ocorrência de leishmaniose em gestantes e os casos de transmissão vertical relatados na literatura clínica. Os relatos disponíveis claramente subestimam a escala do problema, além disso, as diretrizes terapêuticas vigentes sobre o uso de

medicamentos na gravidez são guiadas por evidências insatisfatórias e deficientes, necessitando de atualização. Nosso estudo reitera a necessidade de ampliar as pesquisas relacionadas ao estudo dos efeitos da leishmaniose durante a gestação, visando a melhoria da assistência às gestantes infectadas e a prevenção da transmissão vertical da leishmaniose.

REFERENCIAS

Adam GK, Abdulla MA, Ahmed AA, Adam I. **Maternal and perinatal outcomes of visceral leishmaniasis (kala-azar) treated with sodium stibogluconate in eastern Sudan.** *Int J Gynecol Obstet.* 2009;107(3):208-210. doi:10.1016/j.ijgo.2009.08.002

Adam GK, Omar SM, Ahmed MAA, Abdallah TM, Ali AAA. **Cross-sectional study of the case–fatality rate among patients with visceral leishmaniasis infections during pregnancy in Sudan.** *Int J Gynecol Obstet.* 2018;140(1):119-120. doi:10.1002/ijgo.12332

Adams ER, Schoone GJ, Ageed AF, et al. **Development of a reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for the sensitive detection of Leishmania parasites in clinical samples.** *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 591–96.

ADLER, S. **The transmission of Leishmania tropica by the bite of Phlebotomus papatasi.** *Ind J Med Res.*, n. 29., p. 803–9, 1941.

Aggarwal P, Wali JP. **Profile of Kala-azar in North India.** *Asia-Pacific J Public Heal.* 1991;5(1):90-93.

Altamirano-Enciso AJ, Marzochi MC, Moreira JS, Schubach AO & Marzochi KB (2003) **On the origin and spread of cutaneous and mucosal leishmaniasis, based on pre- and post- colombian historical source.** *Hist Cienc Saude Manguinhos* 10: 852–882.

Alvar J, Croft S, Olliaro P. **Chemotherapy in the treatment and control of Leishmaniasis.** *Adv. Parasitol.* 2006;61:223–74. pmid:16735166

ALVAR, J.; VELEZ, I. D.; BERN, C.; HERRERO, M.; DESJEUX, P.; CANO, J.; JANNIN, J.; BOER, M. den. **Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence.** *PLOS ONE*, 7 (5). 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>>

AMEEN, M. **Cutaneous leishmaniasis: advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics.** Clinical and Experimental Dermatology, 35 (7), 699-705.2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03851.x>>

Argy N, Lariven S, Rideau A, et al. **Congenital Leishmaniasis in a newborn infant whose mother was coinfectd with Leishmaniasis and HIV.** J Pediatr Infect Dis Soc. 2019;07:7. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/jpids/piz055>

ASSIS, J.; QUEIROZ, N. M. G. P.; SILVEIRA, R. C. V.; NUNES, C. M.; OLIVEIRA, T. M. F. S.; JUNIOR, A. C. F. N.; NEVES, M. F.; MACHADO, R. Z.; BUZETTI, W. A. S. **Estudo comparativo dos métodos diagnósticos para Leishmaniose Visceral em cães oriundos de Ilha Solteira, SP.** Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, 19 (1), 17-25. 2010. Disponível em: <<http://ISSN 1984-2961>>

AVILA-GARCÍA, M.; MANCILLA, J.; SEGURA-CERVANTES, E.; GALINDO-SEVILLA, N. **Transmission to Humans.** Leishmaniasis - Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment, Chapter 2, 534 pages. Publisher: InTech. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5772/57271>>

Badaró R, Rocha H, Carvalho EM, Queiroz AC, Jones TC. **Leishmania Donovanii: An opportunistic microbe associated with progressive disease in three immunocompromised patients.** Lancet. 1986;327(8482):647-649. doi:10.1016/S0140-6736(86)91725-3

Banerji D. **Possible congenital infection of Kala-Azar.** J Indian Med Assoc. 1955;24(433-435).

Bano P, Shahab SM. **A combination of sulphadiazine, trimethoprim and metronidazole or tinidazole in kala-azar.** J Assoc Physicians India. 1994;42(7):535-536.

Basher A, Nath PN. **Transplacental transmission of visceral Leishmaniasis; Looking for the evidence-A case series.** Trop Med Int Heal. 2017;22 (Sup):154.

BEATTIE, L.; KAYE, P. M. Microreview: **Leishmania–host interactions: what has imaging taught us?** Cellular Microbiology, 13 (11), 1659–1667. 2011. Disponível em: <<http://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01658.x>>

BELO, V. S.; WERNECK, G. L.; BARBOSA, D. S.; SIMÕES, T. C.; NASCIMENTO B. W. L.; SILVA, E. S.; STRUCHINER, C. J. **Factors associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis.** PLOS Neglected Tropical Diseases, 7 (4). 2013. Disponível em: <<http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002182>>

Blanc C, Robert A. **[5th case of congenital kala-azar]**. Press Med. 1984;Jul 7(13(28)):1751.

Bode SFN, Bogdan C, Beutel K, et al. **Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area.** J Pediatr. 2014;165(1):147-153.e1.

Boehme C, Hain U, Novosel A, Eichenlaub S, Fleischmann E, Loscher T. **Congenital visceral leishmaniasis.** Emerg Infect Dis. 2006;12(2):359-3. doi:10.3201/eid1202.050449d

Boelaert M, Sundar S. Leishmaniasis. In: Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ, editors. **Manson's Trop. Dis.** 23rd ed. Elsevier Health Sciences; 2013. p. 631–51.

BOER, M. DEN; ARGAW, D.; JANNIN, J.; ALVAR, J. **Review: Leishmaniasis impact and treatment access.** Clinical Microbiology and Infection, 17 (10), October 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03635.x>>

BOGGILD, A. K.; RAMOS, A. P.; VALENCIA, B. M.; VELAND, N.; CALDERON, F.; AREVALO, J.; LOW, D. E.; LLANOS-CUENTAS, A. **Diagnostic Performance of Filter Paper Lesion Impression PCR for Secondarily Infected Ulcers and Nonulcerative Lesions Caused by Cutaneous Leishmaniasis.** Journal of Clinical Microbiology, 49 (3), 1097-1100. 2011. Disponível em: <<http://doi.org/10.1128/JCM.02457-10>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose Visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade** / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Casos confirmados de leishmaniose visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2020.** <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/arquivos/lv-casos.pdf>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2. ed. 3ª Reimpressão. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013a. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 1. ed. 5ª Reimpressão. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>

Burza S, Sinha PK, Mahajan R, et al. **Five-year field results and long-term effectiveness of 20 mg/kg Liposomal Amphotericin B (Ambisome) for Visceral Leishmaniasis in Bihar, India.** PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(1):46. doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002603>

Caldas AJM, Costa JML, Gama MEA, Ramos EAG, Barral A. **Visceral leishmaniasis in pregnancy: A case report.** Acta Trop. 2003;88(1):39-43. doi:10.1016/S0001-706X(03)00160-8

Carini A, Paranhos U. **Identification de l' «Ulcera de Bauru»** avec le bouton d'Orient. Bull Soc Path Exot. 1909; 2:255–6.

CAVALCANTI, M. P.; LORENA, V. M. B.; GOMES, Y. M. **Avanços biotecnológicos para o diagnóstico das doenças infecciosas e parasitárias.** Revista de Patologia tropical, 37 (1), 1-14. 2008.

CHAGAS, E. CUNHA, A. M.; FERREIRA, L. C.; DEANE, L.; DEANE, G. GUIMARÃES, F. N.; PAUMGARTTEN, M. J.; SÁ, B. **Leishmaniose Visceral Americana.** Relatórios

dos trabalhos realizados pela comunidade encarregada do estudo da Leishmaniose Visceral Americana em 1937. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 31 (1). 1938.

Chiverto Llamazares Y, Cabezas Lopez E, Castro Sanchez M, Iglesias Goy E. **Visceral leishmaniasis as a diagnosis of puerperal fever of unknown origin.** [Spanish]. *Progresos Obstet y Ginecol.* 2014;57(6):247-250. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2014.01.005>

Colomba C, Adamoli L, Trizzino M, et al. **A case of visceral leishmaniasis and pulmonary tuberculosis in a post-partum woman.** *Int J Infect Dis.* 2015;33:e5-e6. doi:[10.1016/j.ijid.2014.12.020](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.020)

COSTA, J. F.; WANDERLEY, J. L. M.; COSTA, J. M. L.; BARCINSKI, M. A.; BARRAL, A.; BORGES, V. M.; **Mimetismo apoptótico como possível mecanismo imunopatogênico da Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD).** *Gazeta Médica da Bahia,* 79 (3), 40-44. 2009a. Disponível em: <<http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/1029/1005>>

COSTA, J. M. L.; SALDANHA, A. C. R.; NASCIENTO, D.; SAMPAIO, G.; CARNEIRO, F.; LISBOA, E.; SILVA, L. M.; BARRAL, A. **Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da Leishmaniose Tegumentar no Brasil.** *Gazeta Médica da Bahia,* 79 (3), 70-83. 2009b. Disponível em: <<http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/1033/1009>>

Cunha FT, Lopes IC, Oliveira FCS, Queiroz IT. **Visceral leishmaniasis in pregnant women from Rio Grande do Norte, Brazil: A case report and literature review.** *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52(0):10-12. doi:[10.1590/0037-8682-0233-2018](http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0233-2018)

Damodaran S, Erumbala G, Abraham D, Nirmal S. **Incidence of leishmaniasis in a district general hospital.** *Arch Dis Child.* 2012;97:A253. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2012-302724.0883>

Dereure J, Duong Thanh H, Lavabre-Bertrand T, Cartron G, Bastides F, Richard-Lenoble D, et al. **Visceral leishmaniasis. Persistence of parasites in lymph nodes after clinical cure.** *J. Infect.* 2003;47:77–81. pmid:12850167

Dereure J, Duong Thanh H, Lavabre-Bertrand T, et al. **Visceral leishmaniasis persistence of parasites in lymph nodes after clinical cure.** J Infect. 2003;47(1):77-81. doi:10.1016/S0163-4453(03)00002-1

Diagnosis of Indian Visceral Leishmaniasis by Nucleic Acid Detection Using PCR. PLOS ONE, 6 (4). 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0019304>>

Dietze R, Milan E, Berman J, Grogl M, et al. **Treatment of Brazilian kala-azar with a short course of amphotericin B cholesterol dispersion.** Clin. Infect. Dis. 1993;17:981–6. pmid:8110956

Elamin A, Omer MIA. **Visceral leishmaniasis in a 6-week-old infant: possible congenital transmission.** Trop Doct. 1992;22(3):133-135. doi:10.1177/004947559202200326

Elamin A, Omer MIA. **Visceral leishmaniasis in a 6-week-old infant: possible congenital transmission.** Trop. Doct. 1992;22:133–5. pmid:1641898

El-Saaran AM, Harries JR. **Visceral Leishmaniasis in Dubai.** Trans R Soc Trop Med Hyg. 1979;73(4):475.

Eltoum IA, Zijlstra EE, Ali MS, et al. **Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placenta.** Am J Trop Med Hyg. 1992;46(1):57-62.

Eltoum IA, Zijlstra EE, Ali MS, Ghalib HW, Satti MMH, Eltoum B, et al. **Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placenta.** Am. J. Trop. Med. Hyg. 1992;46:57–62. pmid:1536385

FERREIRA, M. U. **Parasitologia contemporânea.** Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2012. 439 páginas.

Figueiró Filho EA, Uehara SNO, Senefonte FR de A, Lopes AHA, Duarte G, El Beitune P. **Leishmaniose visceral e gestação: relato de caso.** Rev Bras Ginecol e Obs. 2005;27(2):92-97. doi:10.1590/s0100-72032005000200009

Figueiro-Filho EA, El Beitune P, Queiroz GT, et al. **Visceral leishmaniasis and pregnancy: analysis of cases reported in a central-western region of Brazil.** Arch Gynecol Obstet. 2008;278(1):13-16.

FURUSAWA, G. P.; BORGES, M. F. **Colaboração para o conhecimento do histórico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil: possíveis casos entre escravos na Vila de Vassouras-RJ, nos anos 1820 a 1880.** Revista de Patologia Tropical, 43 (1), 7-25. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5216/rpt.v43i1.29366>>

Giri O. **Amphotericin B therapy in kala azar.** J Indian Med Assoc. 1993;91(4):91-93.

GOTO, H.; LINDOSO, J. A. L. **Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis.** Infectious Disease Clinics of North America, 26, 293-307. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2012.03.001>>

Goyal V, Mahajan R, Pandey K, et al. **Field safety and effectiveness of new visceral leishmaniasis treatment regimens within public health facilities in Bihar, India.** PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(10):e0006830. doi:10.1371/journal.pntd.0006830

Gradoni L, Gaeta GB, Pellizzer G, Maisto A, Scalone A. **Mediterranean visceral leishmaniasis in pregnancy.** Scand J Infect Dis. 1994;26(5):627-629. doi:10.3109/00365549409011824

GUERBOUJ, S.; VICTOIR, K.; GUIZANI, I.; SERIDI, N.; NUWAYRI-SALTI, N.; BELKAID, M.; ISMAIL, R. B.; RAY, D. L.; DUJARDIN, J. C. **Gp63 gene polymorphism and population structure of Leishmania donovani complex: influence of the host selection pressure?** Parasitology, 122, 25-35. 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1017/S0031182000007125>>

Haque MA, Ekram ARMS, Sharmin LS, Belaluddin M, Salam MA. **Congenital visceral leishmaniasis.** Pakistan J Med Sci. 2010;26(2):485-487.

Hindle E. **Further observations on Chinese Kala-Azar.** Proc R Soc B Biol Sci. 1928;103(727):599-619. doi:10.1098/rspb.1928.0060

Hoare CA. **Early discoveries regarding the parasites of Oriental sore.** Trans R Soc Trop Med Hyg. 1938; 32:66–92.

Jara M, Aduai V, Valencia BM, et al. **Real-time PCR assay for detection and quantification of Leishmania (Viannia) organisms in skin and mucosal lesions: exploratory study of parasite load and clinical parameters.** J Clin Microbiol 2013; 51: 1826–33.

Jeronimo SMB, Oliveira RM, Mackay S, et al. **An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil.** Trans R Soc Trop Med Hyg. 1994;88:386-388.

KAYE, P.; SCOT, P. **Leishmaniasis: complexity at the host–pathogen interface.** Nature Reviews Microbiology, 9. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2608>>

KHOSRAVI, S.; HEJAZI, S. H.; HASHEMZADEH, M.; ESLAMI, G.; DARANI, H. Y. **Molecular diagnosis of Old World leishmaniasis: Real-time PCR based on trypanothione peroxidase gene for the detection and identification of Leishmania spp.** Vector Borne and Zoonotic Diseases, 49, 15-18. 2012. Disponível em: <<http://www.mrcindia.org/journal/issues/491015.pdf>>

KILLICK-KENDRICK, R. **The race to discover the insect vector of kala-azar: a great saga of tropical medicine 1903–1942.** Bulletin de la Société de pathologie exotique, v. 106, n. 2, p. 131–137, 20 maio 2013.

Kimutai R, Musa AM, Njoroge S, et al. **Safety and effectiveness of Sodium Stibogluconate and Paromomycin combination for the treatment of Visceral Leishmaniasis in Eastern Africa: Results from a pharmacovigilance programme.** Clin Drug Investig. 2017;37(3):259-272.

Kumar A, Mittal M, Prasad S. **Treatment of leishmaniasis in pregnancy.** Int J Gynecol Obstet. 2001;72(2):189-190. doi:10.1016/S0020-7292(00)00362-3

Kumar P V., Daneshbod Y, Sadeghipoor A. **Leishmania in the glomerulus.** Arch Pathol Lab Med. 2004;128(8):935-936.

Kumar R, Kumari S, Prakash J, Kumar R. **Atypical presentations of visceral leishmaniasis: A case series and review of literature.** Trop J Med Res. 2015;18(2):109-112.

KUMAR, R.; ENGWERDA, C. **Review: Vaccines to prevent leishmaniasis**. Clinical & Translational Immunology, (3). 2014. Disponível em: <<http://doi.org/10.1038/cti.2014.4> >

LAINSON, R. **The Neotropical Leishmania species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy**. Revista Pan-Amazônica de Saúde, 1 (2). 2010. Disponível em: <<http://doi.org/10.5123/S2176-62232010000200002>>

LAINSON, R.; KILLICK-KENDRICK, R.; FLISSER, A. **Ecological Interactions in the Transmission of the Leishmaniases [and Discussion]**. Philosophical Transactions of Royal Society of London B, 321, 1207. 1988. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1098/rstb.1988.0099>>

Leishman WB. **On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India**. Br Med J. 1903; 1:1252–4.

Lima TB. **Liver biopsy for visceral leishmaniasis diagnosis in pregnancy: report of 2 cases**. World J Clin Infect Dis. 2013;3(2):20-24. doi:10.5495/wjcid.v3.i2.20

LIMA; E. B.; PORTO, C.; MOTTA, J. O. C; SAMPAIO, R. N. R. **Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Anais Brasileiros de Dermatologia, 82 (2), 111-24. 2007.

Lindenberg A. **L'ulcère de Bauru ou le bouton d'Orient au Brésil**. Bull Soc Path Exot. 1909; 2:252–4

Lorenzi A, Williams C, Griffiths I. **Visceral leishmaniasis mimicking disease activity in mixed connective tissue disease**. Rheumatology. 2008;47(5):737-738.

Low GC, Cooke WE. **A congenital case of Kala-Azar**. Lancet. 1926;208(5389):1209-1211. doi:10.1016/S0140-6736(01)05214-X

Low GC, Cooke WE. **A congenital case of Kala-Azar**. Lancet. 1926;208:1209–11.

LUCIANO, R. M.; LUCHEIS, S. B.; M. Z.; TRONCARELLI, LUCIANO, D. M.; LANGONI, H. **Avaliação da reatividade cruzada entre antígenos de Leishmania spp e Trypanosoma cruzi na resposta sorológica de cães pela técnica de imunofluorescência indireta (RIFI)**. Brazilian Journal of Veterinary Research and

Animal Science, 46 (3), 181- 187. 2009. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26765>>

MAROLI, M.; FELICIANGELI, M. D.; BICHAUD, L.; CHARREL, R. N.; GRADONI, L. REVIEW ARTICLE. **Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern.** Medical and Veterinary Entomology, 27, 123-147. 2013. Disponível em: <<http://doi.org/10.1111/j.1365-2915.2012.01034.x>>

MCCALL, L. I.; ZHANG, W. W.; MATLASHEWSKI, G. **Determinants for the Development of Visceral Leishmaniasis Disease.** PLOS Pathogens, 9 (1). 2013. Disponível em: <<http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003053>>

MCGWIRE, B. S.; SATOSKAR, A. R. **Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment.** QJM: An International Journal of Medicine, 107 (1), 7-14. 2014. Disponível em: <<http://doi.org/10.1093/qjmed/hct116>>

Meinecke CK, Schottelius J, Oskam L, Fleischer B. **Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child.** Pediatrics. 1999;104(5):e65-e65.

MELO, E. C.; FORTALEZA, C. M. C. B. **Review Article: Challenges in the Therapy of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Public Health Perspective.** Journal of Tropical Medicine, 319234. 2013. Disponível em: <<http://doi.org/10.1155/2013/319234>>

MENDES, D.S.; DANTAS, M. L.; GOMES, J. M.; SANTOS, W. L. C.; SILVA, A. Q.; GUIMARÃES, L. H.; MACHADO, P. R.; CARVALHO, E. M.; ARRUDA, S. **Inflammation in disseminated lesions: an analysis of CD4+, CD20+, CD68+, CD31+ and vW+ cells in non-ulcerated lesions of disseminated leishmaniasis.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 108 (1), 18-22. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0074-2762013000100003>>,

Mescouto-Borges MRM, Maués É, Costa DL, da Silva Pranchevicius MC, Romero GAS. **Congenitally transmitted visceral leishmaniasis: Report of two Brazilian human cases.** Brazilian J Infect Dis. 2013;17(2):263-266. doi:10.1016/j.bjid.2012.10.017

Miah M, Ayaz F, Maniruzzaman M, et al. **Kala azar in pregnancy**. Mymensingh Med J. 2010;Oct; 19(4):529-532.

Milosevic S, Bogavac M, Malenkovic G, Fabri M, Ruzic M, Dugandzija T. **Visceral leishmaniasis as a cause of postpartum pyrexia - Case report**. Cent Eur J Med. 2013;8(2):149-152. doi:10.2478/s11536-012-0104-y

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2. ed. 3ª Reimpressão. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013a. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 1. ed. 5ª Reimpressão. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>

Mittal V, Sehgal S, Yadav T, Singh VK. **Congenital transmission of kala-azar**. J Commun Dis. 1987;Jun(19(2)):184-185.

Moore E, O'Flaherty D, Heuvelmans H, Seaman J, Veeken H, De Wit S, et al. **Comparison of generic and proprietary sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya**. Bull. World Health Organ. 2001;79:388–93. pmid:11417033

Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, Ritmeijer K, Santana MR, Davidson R. **A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the**

treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. J Antimicrob Chemother. 2006;58(4):811-815. doi:10.1093/jac/dkl342

Mueller Y, Mbulamberi DB, Odermatt P, Hoffmann A, Loutan L, Chappuis F. **Risk factors for in-hospital mortality of visceral leishmaniasis patients in eastern Uganda.** Trop Med Int Heal. 2009;14(8):910-917. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02305.x

NEITZKE-ABREU, H. C.; VENZAZZI, M. S.; BERNAL, M. V. Z.; REINHOLD-CASTRO, K. R.; VAGETTI, F.; MOTA, C. A.; SILVA, N. R.; ARISTIDES, S. M. A.; SILVEIRA, T. G. V.; LONARDONI, M. V. C. **Detection of DNA from Leishmania (Viannia): Accuracy of Polymerase Chain Reaction for the Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis.** PLOS One, 8 (7). 2013. Disponível em: <<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0062473>>

Nyakundi PM, Muigai R, Were JBO, Oster CN, Gachihi GS, Kirigi G. **Congenital visceral leishmaniasis: Case report.** Trans R Soc Trop Med Hyg. 1988;82(4):564. doi:10.1016/0035-9203(88)90508-1

Organização Pan Americana da Saúde. **Leishmanioses: informe epidemiológico das Américas [Internet].** Núm. 10, dezembro del2021. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE NAS AMÉRICAS (OPAS). Panorama regional e perfis de países. **Publicação Científica e Técnica Nº. 636.** Washington, DC. 2012, 232p. Disponível em: <ISBN 978-92-75-71691-5>

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPAS). Informe Final de la **Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas.** Rio de Janeiro, PANAFTOSA, 2006, 152p. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=16960&Itemid=>

Pagliano P, Ascione T, Di Flumeri G, Boccia G, De Caro F. **Visceral leishmaniasis in immunocompromised: Diagnostic and therapeutic approach and evaluation of the recently released IDSA guidelines.** Infez. Med. 2016;24:265–71. pmid:28011960

Pagliano P, Carannante N, Rossi M, et al. **Visceral leishmaniasis in pregnancy: A case series and a systematic review of the literature.** J Antimicrob Chemother. 2005;55(2):229-233. doi:10.1093/jac/dkh538

Pagliano P, Carannante N, Rossi M, Gramiccia M, Gradoni L, Faella FS, et al. **Visceral leishmaniasis in pregnancy: A case series and a systematic review of the literature.** J. Antimicrob. Chemother. 2005;55:229–33. pmid:15649998

Pagliano P, Rossi M, Rescigno C, et al. **Mediterranean visceral leishmaniasis in HIV-negative adults: A retrospective analysis of 64 consecutive cases (1995-2001).** J Antimicrob Chemother. 2003;52(2):264-268. doi:10.1093/jac/dkg340

Panagopoulos P, Mitsopoulos V, Papadopoulos A, et al. **Visceral leishmaniasis during pregnancy: A rare case report from Greece.** PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(2):e0005134. doi:10.1371/journal.pntd.0005134

Papageorgiou T, Pana Z, Tragiannidis A, et al. **The first case of congenital leishmaniasis in a female infant in Greece.** J Paediatr Child Health. 2010;46(10):611-612. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01861.x

Parise ÉV, Maia FSC, Gomes NSG, Silva ACP da. **Óbito por leishmaniose visceral em puérpera no município de Palmas, Tocantins, Brasil.** J Heal Biol Sci. 2019;7(3):312-319.

Pawar S, Ragesh R, Nischal N, Sharma S, Panda PK, Sharma SK. **Unique triad of pregnancy, kala azar and hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome from a non-endemic region.** J Assoc Physicians India. 2015;63(JUNE):65-68.

Pekelharing JE, Gatluak F, Harrison T, Maldonado F, Siddiqui R, Ritmeijer K. **Outcomes of visceral leishmaniasis in pregnancy : A retrospective cohort study from South Sudan.** PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(1):e0007992.

PEREIRA, M. R.; ROCHA, F. S.; MELO, C. G.; MAGALHÃES, C. L. T.; CALIGIORNE, R. B.; **Aplicação das técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase convencional (cPCR) e em tempo real (qPCR) para detecção do genoma Leishmania sp em amostras biológicas.** Revista de Saúde Pública do SUS/MG, 1 (1), 57-58. 2013. Disponível em: <<http://ISSN 2318- 2598>>

Pilaca A, Delia Z, Pepa A, Puca E, Kraja D. **Vertical transmission of the Visceral Leishmaniasis: A case report.** US-China Med Sci. 2011;8(10(83)):642-645.

Poinar G Jr & Poinar R (2004a) **Paleoleishmania proterus n. gen., n. sp. (Trypanosomatidae: Kinetoplastida) from Cretaceous Burmese amber.** Protist 155: 305–310.

Poinar JG (2007) **Early Cretaceous trypanosomatids associated with fossil sand fly larvae in Burmese amber.** Mem Inst Oswaldo Cruz 102: 635–637

Poinar Jr G. **Palaeomyia burmitis (Phlebotominidae: Diptera), a new genus of Cretaceous sand flies with evidence of blood-sucking habits.** Proc Entomol Soc Wash. 2004; 106:598–605.

Rahman KM, Olsen A, Harley D, et al. **Kala-azar in pregnancy in Mymensingh, Bangladesh: A social autopsy.** PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(5):e2710. doi:10.1371/journal.pntd.0002710

Rees PH, Kager PA, Welde BT, Hockmeyer WT. **The response of Kenyan kala-azar to treatment with sodium stibogluconate.** Am J Trop Med Hyg. 1984;33(3):357-361. doi:10.4269/ajtmh.1984.33.357

REIS, S. R.; FRANCO, A. M. R.; **A Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Amazonas, Brasil. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Canina.** Revista Conselho Federal de Medicina Veterinária, Ano XVI, nº 50, 2010. Brasília/DF. Disponível em: <<http://issuu.com/cfmvrevista/docs/cfmv50>>

Ritmeijer K, Ter Horst R, Chane S, et al. **Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence.** Clin Infect Dis. 2011;53(12). doi:10.1093/cid/cir674

ROMERO, G. A. S.; BOELAERT, M. **Control of Visceral Leishmaniasis in Latin America—A Systematic Review.** PLOS Neglected Tropical Diseases, 4 (1). 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000584>>

Russell A. **The Natural History of Aleppo, and Parts Adjacent.** London: A. Millar; 1756. p. 262–6

Russo A, Alt F, Neu MA, et al. **Hemophagocytic lymphohistiocytosis in early infancy-pitfall of differentiation between hereditary and infectious reasons.** Blood Conf 60th Annu Meet Am Soc Hematol ASH. 2018;132(Suppl. 1). doi:<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-99-117519>

Salih NAW, van Griensven J, Chappuis F, et al. **Liposomal amphotericin B for complicated visceral leishmaniasis (kala-azar) in eastern Sudan: How effective is treatment for this neglected disease?** Trop Med Int Heal. 2014;19(2):146-152. doi:10.1111/tmi.12238

SAMPAIO, R. N. R.; LUCAS, I. C.; FILHO, A. V. C. **O uso da associação azitromicina e N-metil glucamina no tratamento da leishmaniose cutânea causada por Leishmania (Leishmania) amazonensis em camundongos C57BL6.** Anais Brasileiros de Dermatologia, 84 (2), 125-8. 2009.

Seaman J, Pryce D, Sondorp HE, Moody A, Bryceson ADM, Davidson RN. **Epidemic Visceral Leishmaniasis in Sudan: A Randomized Trial of Aminosidine plus Sodium Stibogluconate versus Sodium Stibogluconate Alone.** J Infect Dis. 1993;168(3):715-720. doi:10.1093/infdis/168.3.715

SERGEANT ED, SERGEANT ÉT, PARROT L, DONATIEN A, B. M. **Transmission du clou de Biskra par le phlébotome (Phlebotomus papatasi Scop.).** C R Hebd Séances Acad Sci, n. 173, p. 1030–2, 1921.

Sharma R, Bahl L, Goel A, et al. **Congenital kala-azar: a case report.** J Commun Dis. 1996;Mar(28(1)):59-61.

SHIRIAN, S.; ORYAN, A.; HATAM, G. R.; PANAHI, S.; DANESHBOD, Y. **Comparison of Conventional, Molecular, and Immunohistochemical Methods in Diagnosis of Typical and Atypical Cutaneous Leishmaniasis.** Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 138 (2), 235-240. 2014. Disponível em: <<http://doi.org/10.5858/arpa.2013-0098-OA>>

Silva Jde A, Araujo Ide M, Pavanetti LC, Okamoto LS, Dias M. **[Visceral leishmaniasis and pregnancy in renal transplanted patient: case report].** J Bras Nefrol. 2015;37(2):268-270. doi:<https://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20150041>

SILVA, J. G. L.; SILVA, T. M.; PELOSO, E. F.; COELHO, G. L. L. M.; MAYRINK, W.; ARIOSA, M. C. F.; SILVA, P. M. F.; MARQUES, M. J. **Comparison among three polymerase chain reaction assays on detection of DNA from Leishmania in biological samples from patients with american cutaneous leishmaniasis.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 45 (2), 257-259. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012000200023>>

Silveira BP, Sobrinho JA, Leite LF, et al. **Parto prematuro após uso de antimônio pentavalente: Relato de um caso.** Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(4):523-525.

SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; CORBETT, C. E. P. **Clinical and Immunopathological Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis with Special Reference to the Disease in Amazonian Brazil - A Review.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 99 (3), 239-251. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/mioc/v99n3/v99n3a01.pdf>>

SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; GOMES, C. M. C.; LAURENTI, M. D.; CORBETT, C. E. **Immunopathogenic competences of Leishmania (V.) braziliensis and L. (L.) amazonensis in American cutaneous leishmaniasis.** Review Article. Parasite Immunology, 31 (8), 423-31. 2009. Disponível em: <<http://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01116.x>>

SINGH, S. **New developments in diagnosis of leishmaniasis.** Review Article. Indian Journal of Medical Research, 123, 311-330. 2006. Disponível em: <<http://icmr.nic.in/ijmr/2006/march/0312.pdf>>

Sinha PK, Jha TK, Thakur CP, et al. **Phase 4 pharmacovigilance trial of Paromomycin injection for the treatment of Visceral Leishmaniasis in India.** J Trop Med. 2011;2011:1-7. doi:10.1155/2011/645203

Sinha PK, Roddy P, Palma PP, et al. **Effectiveness and safety of liposomal amphotericin b for visceral leishmaniasis under routine program conditions in Bihar, India.** Am J Trop Med Hyg. 2010;83(2):357-364. doi:10.4269/ajtmh.2010.10-0156

SOUZA, A. P.; SOTO, M.; COSTA, J. M. L.; BOAVENTURA, V. S.; OLIVEIRA, C. I.; CRISTAL, J. R.; BARRAL-NETTO, M.; BARRAL, A. **Towards a More Precise**

Serological Diagnosis of Human Tegumentary Leishmaniasis Using Leishmania Recombinant Proteins. PLOS One, 8 (6), 2013. Disponível em: <<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0066110>>

SRIVASTAVA, P.; MEHROTRA, S.; TIWARY, P.; CHAKRAVARTY, J. SUNDAR, S. STEVERDING, D. **The history of leishmaniasis.** Parasites & vectors, v. 10, n. 1, p. 82, 15 fev. 2017.

Sundar S, Olliaro PL. **Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management.** Ther. Clin. Risk Manag. 2007;3:733–40. pmid:18472998

Thakur C, Kumar P, Kumar N, Singh G, Singh A, Narain S. **A randomised comparison of classical mode of administration of amphotericin B with its newer modes of administration in kala-azar.** J Assoc Physicians India. 1998;46(9):779-783.

Thakur C, Sinha G, Sharma V, Barat D. **The treatment of kala-azar during pregnancy.** Natl Med J India. 1993;6(6):263-265.

Thakur CP, Kumar A, Mitra DK, Roy A, Sinha AK, Ranjan A. **Improving outcome of treatment of Kala-Azar by supplementation of amphotericin B with physiologic saline and potassium chloride.** Am. J. Trop. Med. Hyg. 2010;83:1040–3. pmid:21036834

Thakur CP, Kumar M, Pandey AK. **Comparisons of regimens of treatment of antimony-resistant Kala-Azar Patients: A randomized study.** Am. J. Trop. Med. Hyg. 1991;45. pmid:1659239

Thakur CP, Singh RK, Hassan SM, Kumar R, Narain S, Kumar A. **Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: A study of 938 cases.** Trans R Soc Trop Med Hyg. 1999;93(3):319-323. doi:10.1016/S0035-9203(99)90037-8

Topno RK, Pandey K, Das VNR, et al. **Visceral leishmaniasis in pregnancy — the role of amphotericin B.** Ann Trop Med Parasitol. 2008;102(3):267-270. doi:10.1179/136485908x278766

TSUKAYAMA, P.; NÚÑEZ, J. H.; SANTOS, M. L.; SOBERÓN, V.; LUCAS, C. M.; MATLASHEWSKI, G.; LLANOS-CUENTAS, A.; ORE, M.; BALDEVIANO, G. C.; EDGEL, K. A.; LESCANO, A. G.; GRAF, P. C. F.; BACON, D. J. **A FRET-Based Real-Time PCR Assay to Identify the Main Causal Agents of New World Tegumentary Leishmaniasis.** PLOS Neglected Tropical Diseases, 7 (1), 2013. Disponível em: <<http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001956>>

Utili R, Rambaldi A, Tripodi MF, Andreana A. **Visceral leishmaniasis during pregnancy treated with meglumine antimoniate.** Infection. 1995;23(3):182-183. doi:10.1007/BF01793862

VALE, E. C. S.; FURTADO, T. **Leishmaniose Tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia.** Anais Brasileiro de Dermatologia, 80 (4): 421-8. 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962005000400015>>

Vianna VL, Takiya CM, de Brito-Gitirana L. **Histopathologic analysis of hamster hepatocytes submitted to experimental infection with Leishmania donovani.** Parasitol Res. 2002;88(9):829-836.

Vieira ML, Jacobina RR, Soares NM. **Leishmaniose visceral em adolescente gestante.** Rev ciênc méd biol. 2007;6(3):357-361.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Leishmaniasis.** Acesso em: 28 de agosto de 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>

World Health Organization. **Control of the leishmaniases: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases,** Geneva, 22–26 March 2010. World Heal. Organ. Tech. Rep. Ser. 949. 2010. [cited 2021 Aug 17].

Available from:

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44412/WHO_TRS_949_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Yadav T, Gupta H, Sattaya U, Kumar R, Mittal V. **Congenital kala-azar.** Ann Trop Med Parasitol. 1989;Oct(83(5)):535-537.

Zinchuk A, Nadraga A. **Congenital visceral leishmaniasis in Ukraine: case report.** Ann Trop Paediatr. 2010;30(2):161-164. doi:10.1179/146532810x12703902516400

Zink AR, Spigelman M, Schraut B, Greenblatt CL, Nerlich AG & Donoghue HD (2006)
Leishmaniasis in ancient Egypt and Upper Nubia. Emerg Infect Dis 12: 1616–1617.

Anexos

Anexo 1: Dados da metodologia de coleta e informações das amostras dos 82 materiais usados na presente revisão bibliográfica.

Ano de Publicação	Informações do artigo	Autores	Manifestação da doença	Número de casos	País
1926	A congenial infection of kala azar	Low GC, Cooke WE.	Leishmanios e Visceral	1	Reino Unido
1928	Further observations on Chinese Kala-Azar	Hindle E.	Leishmanios e Visceral	2	China
1955	Possible congenial infection of kala-azar.	Banerji D.	Leishmanios e Visceral	1	Índia
1979	Visceral leishmaniasis in Dubai.	el-Saaran AM; Harries JR	Leishmanios e Visceral	1	Dubai
1984	The response of Kenyan kala-azar to treatment with sodium stibogluconate	Rees PH, Kager PA, Wellde BT, Hockmeyer WT.	Leishmanios e Visceral	1	Quênia
1984	[5th case of congenital kala-azar].	Blanc C; Robert A	Leishmanios e Visceral	1	França

1986	Leishmania Donovanii: An opportunistic microbe associated with progressive disease in three immunocompromised patients	Badaró R, Rocha H, Carvalho EM, Queiroz AC, Jones TC.	Leishmanios e Visceral	1	Brasil
1987	Congenital transmission of kala-azar.	Mittal V; Sehgal S; Yadav TP; Singh VK	Leishmanios e Visceral	1	Índia
1988	Congenital visceral leishmaniasis : case report.	Nyakundi PM; Muigai R; Were JB; Oster CN; Gachihi GS; Kirigi G	Leishmanios e Visceral	1	Sudão
1989	Congenital kala-azar.	Yadav TP; Gupta H; Satteya U; Kumar R; Mittal V	Leishmanios e Visceral	1	Índia
1991	Visceral leishmaniasis in a six	Rab MA; Mahmood MT; Bux D;	Leishmanios e Visceral	1	Paquistão

	month old child: is congenital transmission of disease possible?	Hassan M; Hassan K			
1991	Profile of Kala-azar in North India	P Aggarwal, J P Wali	Leishmanios e Visceral	3	Índia
1992	Visceral leishmaniasis in a 6-week-old infant: possible congenital transmission.	Elamin A; Omer MI	Leishmanios e Visceral	1	Sudão
1992	Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placenta.	Eltoum IA; Zijlstra EE; Ali MS; Ghalib HW; Satti MM; Eltoum B; el-Hassan AM	Leishmanios e Visceral	2	Sudão
1993	The treatment of kala-azar Durante a gravidez.	Thakur CP; Sinha GP; Sharma V; Barat D	Leishmanios e Visceral	5	Índia
1993	Amphotericin B therapy in kala azar	O P Giri	Leishmanios e Visceral	1	Índia

1993	Epidemic Visceral Leishmaniasis in Sudan: A Randomized Trial of Aminosidine plus Sodium Stibogluconate versus Sodium Stibogluconate Alone.	Seaman J, Pryce D, Sondorp HE, Moody A, Bryceson ADM, Davidson RN.	Leishmanios e Visceral	6	Sudão
1994	Mediterranean visceral leishmaniasis in pregnancy.	Gradoni L; Gaeta GB; Pellizzer G; Maisto A; Scalone A	Leishmanios e Visceral	2	Itália
1994	An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil	Jeronimo SMB, Oliveira RM, Mackay S, et al.	Leishmanios e Visceral	1	Brasil
1994	A combination of sulphadiazine, trimethoprim and metronidazole or	Bano P, Shahab SM.	Leishmanios e Visceral	1	Índia

	tinidazole in kala-azar				
1995	Visceral leishmaniasis Durante a gravidez treated with meglumine antimoniate.	Utili R; Rambaldi A; Tripodi MF; Andreana A	Leishmanios e Visceral	1	Itália
1996	Congenital kala-azar: a case report.	Sharma R; Bahl L; Goel A; Upadhaya A; Kaushik SL; Sharma RL; Gupta A	Leishmanios e Visceral	1	Índia
1998	A randomised comparision of classifical mode of administratio n of amphotericin B with its newer modes of administratio n in kala-azar	Thakur C, Kumar P, Kumar N, Singh G, Singh A, Narain S.	Leishmanios e Visceral	2	Índia

1999	Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child.	Meinecke CK; Schottelius J; Oskam L; Fleischer B	Leishmaniose Visceral	1	Alemanha
1999	Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: A study of 938 cases.	Thakur CP, Singh RK, Hassan SM, Kumar R, Narain S, Kumar A.	Leishmaniose Visceral	4	Índia
2001	Treatment of leishmaniasis in pregnancy.	Kumar A; Mittal M; Prasad S	Leishmaniose Visceral	1	Índia
2001	Visceral leishmaniasis in a Brazilian child infected perinatally with human	Ferreira E; Lucena S; Fonseca G; Barbosa TC; Aquino RB; Lambert	Leishmaniose Visceral	1	Brasil

	immunodeficiency virus.	JS; Nogueira SA			
2003	Visceral leishmaniasis . Persistence of parasites in lymph nodes after clinical cure.	Dereure J; Duong Thanh H; Lavabre-Bertrand T; Cartron G; Bastides F; Richard-Lenoble D; Dedet JP	Leishmanios e Visceral	1	França
2003	Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case report.	Caldas AJ; Costa JM; Gama ME; Ramos EA; Barral A	Leishmanios e Visceral	1	Brasil
2003	Mediterranean visceral leishmaniasis in HIV-negative adults: A retrospective analysis of 64 consecutive cases (1995-2001)	Pagliano P, Rossi M, Rescigno C, et al.	Leishmanios e Visceral	2	Itália
2003	[Premature birth after the use of	Silveira BP; Araújo Sobrinho J;	Leishmanios e Visceral	1	Brasil

	pentavalent antimonial: case report].	Leite LF; Sales Md; Gouveia Mdo S; Mathias RL; Guedes Filho RA; Barbosa SM			
2003	Parto prematuro após uso de antimonial pentavalente: relato de um caso	Silveira, Bruna Pinheiro; Araújo Sobrinho, José; Leite, Lácínia Freire; Sales, Maria das Neves Andrade; Gouveia, Maria do Socorro Araújo; Mathias, Renato Leal; Guedes Filho, Ricardo	Leishmanios e Visceral	1	Brasil

		Amorim; Barbosa, Sônia Maria				
2004	Leishmania in the glomerulus.	Kumar PV; Daneshbod Y; Sadeghipo or A	Leishmanios e Visceral	1		Irã
2005	Visceral leishmaniasis in pregnancy: A case series and a systematic review of the literature	Pagliano P, Carannant e N, Rossi M, et al.	Leishmanios e Visceral	5		Itália
2005	Leishmanios e visceral e gestação: relato de caso	Figueiró Filho, Ernesto Antonio; Uehara, Sílvia Naomi Oliveira; Senefonte, Flávio Renato de Almeida; Lopes, Alessandro Henrique	Leishmanios e Visceral	1		Brasil

		Antunes; Duarte, Geraldo; El Beitune, Patrícia			
2006	Congenital visceral leishmaniasis	Boehme CC; Hain U; Novosel A; Eichenlaub S; Fleischman n E; Löscher T	Leishmanios e Visceral	1	Alemanha
2006	A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconat e for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. 1	Mueller M; Balasegara m M; Koummuki Y; Ritmeijer K; Santana MR; Davidson R	Leishmanios e Visceral	39	Sudão
2007	Cutaneous leishmaniasis during pregnancy: exuberant lesions and	Morgan DJ, Guimaraes LH, Machado PRL, D'Oliveira	Leishmanios e Cutânea	26	Brasil

	potential fetal complications .	A Jr, Almeida RP, Lago EL, et al.			
2007	Leishmanios e visceral em adolescente gestante	Vieira ML, Jacobina RR, Soares NM.	Leishmanios e Visceral	1	Brasil
2007	Cutaneous leishmaniasis Durante a gravidez: exuberant lesions and potential fetal complications .	Morgan DJ; Guimaraes LH; Machado PR; D'Oliveira A Jr; Almeida RP; Lago EL; Faria DR; Tafuri WL; Dutra WO; Carvalho EM	Leishmanios e Visceral	26	Brasil
2008	Visceral leishmaniasis mimicking disease activity in mixed connective tissue disease.	Lorenzi A; Williams C; Griffiths I	Leishmanios e Visceral	1	Reino Unido

2008	Visceral leishmaniasis in pregnancy - the role of amphotericin B.	Topno RK; Pandey K; Das VN; Kumar N; Bimal S; Verma RB; Siddiqui NA; Singh D; Kumar R; Kumar P; Ranjan A; Das P; Sinha PK	Leishmanios e Visceral	4	Índia
2008	Visceral leishmaniasis and pregnancy: analysis of cases reported in a central-western region of Brazil.	Figueiró-Filho EA; El Beitune P; Queiroz GT; Somensi RS; Morais NO; Dorval ME; Quintana SM; Duarte G	Leishmanios e Visceral	5	Brasil
2009	Risk factors for in-hospital mortality of visceral leishmaniasis patients in	Mueller Y, Mbulamberi DB, Odermatt P, Hoffmann A, Loutan	Leishmanios e Visceral	10	Uganda

	eastern Uganda	L, Chappuis F.			
2009	Maternal and perinatal outcomes of visceral leishmaniasis (kala-azar) treated with sodium stibogluconate in eastern Sudan.	Adam GK; Abdulla MA; Ahmed AA; Adam I	Leishmanios e Visceral	42	Sudão
2010	Congenital visceral leishmaniasis	Haque MA, Ekram ARMS, Sharmin LS, Belaluddin M, Salam MA	Leishmanios e Visceral	1	Bangladesh
2010	The first case of congenital leishmaniasis in a female infant in Greece	Papageorgiou T, Panaz, Z, Tragiannidis A, et al.	Leishmanios e Visceral	1	Grécia
2010	Effectiveness and safety of liposomal amphotericin	Sinha PK, Roddy P, Palma PP, et al.	Leishmanios e Visceral	3	Índia

	b for visceral leishmaniasis under routine program conditions in Bihar, India				
2010	Congenital visceral leishmaniasis in Ukraine: case report	Zinchuk A, Nadraga A	Leishmanios e Visceral	1	Ucrânia
2010	Kala azar in Pregnancy.	Miah MT; Ayaz FM; Maniruzzaman M; Ahasan MN; Bari S; Mawla SM; Mahbub MS; Khan AI	Leishmanios e Visceral	16	Bangladesh
2011	Vertical transmission of the Visceral Leishmaniasis: A case report	Pilaca A, Delia Z, Pepa A, Puca E, Kraja D.	Leishmanios e Visceral	1	Albânia
2011	Limited effectiveness of high-dose liposomal	Ritmeijer K, Ter Horst R, Chane S, et al.	Leishmanios e Visceral	2	Etiópia

	amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence.				
2011	Phase 4 pharmacovigilance trial of Paromomycin injection for the treatment of Visceral Leishmaniasis in India	Sinha PK, Jha TK, Thakur CP, et al.	Leishmanios e Visceral	3	Índia
2012	Incidence of leishmaniasis in a district general hospital	Damodara n S, Erumbala G, Abraham D, Nirmal S.	Leishmanios e Visceral	1	Reino Unido
2013	Visceral leishmaniasis as a cause of postpartum	Milosevic S, Bogavac M, Malenkovic G, Fabri M,	Leishmanios e Visceral	1	Sérvia

	pyrexia - Case report	Ruzic M, Dugandzija T.			
2013	Congenitally transmitted visceral leishmaniasis : report of two Brazilian human cases.	Mescouto- Borges MR; Maués É; Costa DL; Pranchevici us MC; Romero GA	Leishmanios e Visceral	1	Brasil
2013	Liver biopsy for visceral leishmaniasis diagnosis in pregnancy: report of 2 cases	Lima TB.	Leishmanios e Visceral	2	Brasil
2014	Hemophagoc ytic lymphohistioc ytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area	Bode SFN, Bogdan C, Beutel K, et al.	Leishmanios e Visceral	1	Alemanha

2014	Post-kala-azar dermal leishmaniasis in pregnancy: hitherto unaccounted.	Verma P; Grover C; Sharma S	Leishmanios e Cutânea	1	Índia
2014	Infection with Leishmania (Leishmania) infantum of 0 to 18-Month-old children living in a visceral leishmaniasis -endemic area in Brazil.	Maciel DB; Silva TA; Gomes LI; de Oliveira E; Tibúrcio MG; de Oliveira RF; Avelar D; Barbosa JR; Furtado E; Rabello A; Silva Lde A	Leishmanios e Visceral	25	Brasil
2014	Kala-azar in pregnancy in Mymensingh, Bangladesh: a social autopsy.	Rahman KM; Olsen A; Harley D; Butler CD; Mondal D; Luby SP; Sleigh AC	Leishmanios e Visceral	1	Bangladesh
2014	Five-year field results and long-term effectiveness	Burza S, Sinha PK, Mahajan R, et al	Leishmanios e Visceral	49	Índia

	of 20 mg/kg Liposomal Amphotericin B (Ambisome) for Visceral Leishmaniasis in Bihar, India				
2014	Liposomal amphotericin B for complicated visceral leishmaniasis (kala-azar) in eastern Sudan: How effective is treatment for this neglected disease?	Salih NAW, van Griensven J, Chappuis F, et al.	Leishmanios e Visceral	23	Sudão
2014	Visceral leishmaniasis as a diagnosis of puerperal fever of unknown origin.	Chiverto Llamazares Y, Cabezas Lopez E, Castro Sanchez M, Iglesias Goy E.	Leishmanios e Visceral	1	Espanha

2015	Atypical presentations of visceral leishmaniasis : A case series and review of literature	Kumar R, Kumari S, Prakash J, Kumar R.	Leishmanios e Visceral	1	Índia
2015	A case of visceral leishmaniasis and pulmonary tuberculosis in a post-partum woman.	Colomba C; Adamoli L; Trizzino M; Siracusa L; Bonura S; Tolomeo M; Cajozzo M; Giammanc o GM	Leishmanios e Visceral	1	Itália
2015	Leishmanios e visceral e gestação em transplantada renal: Relato de Caso	Silva, Jaqueline de Almeida; Araújo, Ivan de Melo; Pavanetti, Luiz Carlos; Okamoto, Liene Shigaki;	Leishmanios e Visceral	1	Brasil

Dias, Mônica						
2015	Unique Triad of 'Pregnancy, Kala Azar and Hemophagocytic Lymphohistiocytic Syndrome from a Non-Endemic Region'.	Pawar S; Ragesh R; Nischal N; Sharma S; Panda PK; Sharma SK	Leishmanios e Visceral	1		Índia
2017	Transplacental transmission of visceral Leishmaniasis; Looking for the evidence- A case series	Basher A, Nath PN.	Leishmanios e Visceral	5		Bangladesh
2017	Visceral leishmaniasis Durante a gravidez: A rare case report from Greece.	Panagopoulou P; Mitsopoulou V; Papadopoulou A; Theodorou S; Christodoulou	Leishmanios e Visceral	1		Grécia

		aki C; Aloupogian nis K; Papantonio u N			
2017	Safety and effectiveness of Sodium Stibogluconate and Paromomycin combination for the treatment of Visceral Leishmaniasis in Eastern Africa: Results from a pharmacovigilance programme.	Kimutai R, Musa AM, Njoroge S, et al.	Leishmanios e Visceral	8	Quénia
2018	Cross-sectional study of the case-fatality rate among patients with visceral leishmaniasis infections	Adam GK; Omar SM; Ahmed MA; Abdallah TM; Ali AA	Leishmanios e Visceral	45	Sudão

	Durante a gravidez in Sudan.				
2018	Hemophagocytic lymphohistiocytosis in early infancy-pitfall of differentiation between hereditary and infectious reasons	Russo A, Alt F, Neu MA, et al.	Leishmanios e Visceral	1	Itália
2018	Field safety and effectiveness of new visceral leishmaniasis treatment regimens within public health facilities in Bihar, India	Goyal V, Mahajan R, Pandey K, et al.	Leishmanios e Visceral	2	Índia
2019	Óbito por leishmaniose visceral em puérpera no município de	Parise ÉV, Maia FSC, Gomes NSG, Silva ACP	Leishmanios e Visceral	1	Brasil

	Palmas, Tocantins, Brasil				
2019	Visceral leishmaniasis in pregnant women from Rio Grande do Norte, Brazil: A case report and literature review	Cunha FT, Lopes IC, Oliveira FCS, Queiroz IT.	Leishmanios e Visceral	1	Brasil
2019	A Th2-Type Response Is Associated With Exuberant Lesions in Pregnant Women Infected With Leishmania braziliensis.	Dutra WO; Barbosa DF; de Souza PEA; Morgan D; Poetker S; Guimarães LH; Bacelar O; Gollob KJ; Carvalho EM	Leishmanios e Cutânea	19	Brasil
2020	Profile of American tegumentary leishmaniasis in transmission	Pinto MOKM; de Oliveira TM; de Assis Aguiar AN;	Leishmanios e Cutânea	24	Brasil

	areas in the state of Minas Gerais, Brazil, from 2007 to 2017.	Pinto PEM; Barbosa DS; de Araújo Diniz S; Silva MX			
2020	Outcomes of visceral leishmaniasis in pregnancy: A retrospective cohort study from South Sudan.	Pekelharin g JE; Gatluak F; Harrison T; Maldonado F; Siddiqui MR; Ritmeijer K	Leishmanios e Visceral	113	Sudão do Sul
2020	Congenital Leishmaniasis in a Newborn Infant Whose Mother was Coinfected With Leishmaniasis and HIV.	Argy N; Lariven S; Rideau A; Lemoine A; Bourgeois Moine A; Allal L; Choudat L; Ravel C; Michard F; Buffet P; Faye A; Houze S; Yazdanpanah Y	Leishmanios e Visceral	1	França
2020	Cutaneous Leishmaniasis	Pokutnaya D; Shirzadi	Leishmanios e Cutânea	1	Irã

	s Durante a gravidez, Preterm Birth, and Neonatal Death: A Case Report.	MR; Salari E; Molaei G			
2020	Cutaneous Leishmaniasis: Case Series on Pregnancy Outcome.	Bitton Y; Diav-Citrin O	Leishmanios e Cutânea	6	Israel

Anexo 2: Distribuição de publicações de leishmaniose em gestantes de acordo com o ano de publicação e o país em que a pesquisa foi realizada.

Continentes	Ásia		América do Sul	Brasil (n=19)		Europa	Albânia (n=1)	
		Bangladesh (n=4)						
	2010	2		1986	1		2011	1
	2014	1		1994	1		Alemanha (n=3)	
	2017	1		2001	1		1999	1
	China (n=1)			2003	3		2006	1
	1928	1		2005	1		2014	1
	Dubai (n=1)			2007	3		Espanha (n=1)	
	1979	1		2008	1		2014	1
	Índia (n=19)			2013	2		França (n=3)	
	1955	1		2014	1		1984	1
	1987	1		2015	1		2003	1
	1989	1		2019	3		2020	1
	1991	1		2020	1		Grécia (n=2)	
	1993	2		Etiópia (n=1)			2010	1
	1994	1		2011	1		2017	1
	1996	1		Quênia (n=2)			Itália (n=6)	
	1998	1		1984	1		1994	1
	1999	1		2017	1		1995	1
	2001	1		Sudão (n=8)			2003	1
	2008	1		1988	1		2005	1
	2010	1		1992	2		2015	1
	2011	1		1993	1		2018	1
	2014	2		2006	1		Reino Unido (n=3)	
	2015	2		2009	1		1926	1
	2018	1		2014	1		2008	1
	Irã (n=2)			2018	1		2012	1
			Continentes Africanas					

	2004	1		Sudão do Sul (n=1)		Sérvia (n=1)	
	2020	1		2020	1	2013	1
	Israel (n=1)			Uganda (n=1)		Ucrânia (n=1)	
	2020	1		2009	1	2010	1
	Paquistão (n=1)						
	1991	1					