

REAÇÕES ADVERSAS DO N-METILGLUCAMINA APRESENTADAS DURANTE O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

ADVERSE REACTIONS OF N-METHYLGLUCAMINE PRESENTED DURING THE TREATMENT OF AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIOSIS

Jair Alves Maia^{1*}, Mirlene Gurgel Monte²

1. Enfermagem. Centro Universitário Uninorte. Rio Branco, AC, Brasil.
2. Enfermagem. Centro Universitário Uninorte. Rio Branco, AC, Brasil.

*Autor correspondente: jairalvesac@hotmail.com

RESUMO

Introdução: a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença de caráter zoonótico que acomete seres humanos e diversas espécies de animais silvestres e domésticos, podendo se manifestar através de diferentes formas clínicas. **Objetivo:** descrever as reações adversas mais comuns do antimoniato de N-metilglucamina, utilizado no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), em uma unidade de saúde da atenção primária de Rio Branco Acre. **Método:** trata-se de um estudo de coorte observacional, descritiva, exploratória, básica de abordagem quantitativa. **Resultados:** (95%) das administrações do antimoniato de N-metilglucamina duraram 5 minutos para serem infundidas, (42%) dos pacientes apresentaram dores musculares leves, (38%) apresentaram dores articulares leves, (6%) apresentaram dor abdominal e alergias leves, (3%) cefaleia leve e (1%) apresentou mal-estar, dispneia, erupção cutânea, edema facial e convulsões. **Conclusão:** a maioria das administrações do N-metilglucamina seguiu o protocolo do Ministério da Saúde, que recomenda o tempo mínimo de 5 minutos de infusão da droga, e as reações adversas mais comuns ao N-metilglucamina apresentadas nos pacientes em tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana foram: dores musculares, dores nas articulações, dores abdominais, alergias e cefaleia.

Palavras-chave: Terapia. Tratamento farmacológico. Reações adversas.

ABSTRACT

Introduction: American Cutaneous Leishmaniasis (LTA) is a zoonotic disease that affects humans and several species of wild and domestic animals, and can manifest itself through different clinical forms. **Objective:** To describe the most common adverse reactions of N-methylglucamine antimoniate, used in the treatment of American Cutaneous Leishmaniasis (ACL), in a primary health care unit of Rio Branco Acre. **Method:** This is an observational, descriptive, exploratory cohort study, a basic quantitative approach. **Results:** N-methylglucamine antimoniate administrations lasted 5 minutes to infuse, 42% of the patients presented mild muscle pain, 38% had mild joint pain, 6% had abdominal pain and allergies. mild (3%) mild headache and (1%) presented general malaise, dyspnea, rash, facial edema and seizures. **Conclusion:** Most N-methylglucamine administrations followed the health ministry protocol recommending the minimum time of 5

minutes of drug infusion and the most common adverse reactions to N-methylglucamine presented in patients under treatment of American Cutaneous Leishmaniasis were muscle aches, joint pain, abdominal pain, allergies and headache.

Keywords: Therapy. Pharmacological treatment. Adverse reactions.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença de caráter zoonótico que acomete seres humanos e diversas espécies de animais silvestres e domésticos, podendo se manifestar através de diferentes formas clínicas. É considerada uma enfermidade polimórfica da pele e das mucosas, e as principais manifestações observadas nos pacientes com LTA podem ser classificadas de acordo com seus aspectos clínicos, patológicos e imunológicos.¹

A leishmaniose ainda é uma das doenças mais negligenciadas do mundo, afetando em grande parte os mais pobres, principalmente nos países em desenvolvimento, 350 milhões de pessoas são consideradas em risco de contrair leishmaniose, e cerca de 2 milhões de novos casos ocorrem anualmente. Nos últimos 10 anos, as grandes descobertas científicas foram feitas no tratamento, diagnóstico e prevenção da leishmaniose, e os preços de vários medicamentos essenciais foram reduzidos. Esses desenvolvimentos têm facilitado a

implementação de programas de controle nacional e regional sustentável; no entanto, os programas de controle ainda são raros, e a mortalidade e morbidade por leishmaniose em todo o mundo mostram uma tendência de aumento preocupante.²

No período de 2000 a 2013, o Brasil apresentou uma média anual de 24.694 casos registrados e coeficiente médio de detecção de 13,5 casos por 100 mil habitantes. Ao longo desse período, observou-se uma tendência de redução da endemia, passando de um coeficiente de detecção de 20,3 casos por 100 mil habitantes, em 2000, para 9,1, em 2013. Com a consolidação da implantação das ações de vigilância e de controle da LTA no País, a partir de 1985, são observados picos de transmissão da doença a cada cinco anos até o ano 2000, quando a doença passa a apresentar tendência de redução do número de casos.³

O estado do Acre notificou 906 casos de LTA no ano de 2009, com coeficiente de detecção de 131,1 casos por 100.000 habitantes. Do total, 53,2% foram registrados nos municípios de Rio Branco, Xapuri, Brasiléia e Sena

Madureira. Observou-se que 80,9% dos casos eram maiores de 10 anos e 72,1%, do sexo masculino. No que se refere à forma clínica, 19,6% eram de mucosa. Aproximadamente 93% dos casos notificados em 2009 foram confirmados laboratorialmente e 78,5% obtiveram alta por cura clínica. Do total de casos, cerca de 4% são importados de outros países, principalmente da Bolívia.⁴

O aumento do número de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no estado, a partir do ano de 2004, pode ser atribuído à implantação do programa de controle da LTA e da área técnica de Leishmaniose e com a oferta do serviço em várias unidades básicas de saúde e a criação da área técnica de Saúde na Comunidade, com a atuação em áreas de difícil acesso (comunidades rurais e ribeirinhas), possibilitou a investigação diagnóstica, o tratamento, as medidas preventivas e a notificação dos casos novos da doença.⁵

As drogas de primeira escolha utilizadas no tratamento das leishmanioses são os antimoniais pentavalentes (Sb^{+5}). Há dois tipos de antimoniais pentavalentes que podem ser utilizados: o antimoniato de N-metilglucamina e o estibogluconato de sódio, sendo este último não comercializado no Brasil. E as drogas de segunda escolha são a pentamidina e a

anfotericina B. As drogas de segunda escolha só podem ser administradas em pacientes internados.⁶

O antimoniato de N-metilglucamina no Brasil é administrado em dose de 10-20 mg Sb^{+5} +/- kg dia, mais de 20 dias, tendo em conta um limite máximo de três frascos por dia, para o tratamento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). O antimoniato de N-metilglucamina é distribuído gratuitamente pelo programa de controle da LTA do Ministério da Saúde do Brasil. O antimoniato de N-metilglucamina é utilizado no Brasil como droga de primeira escolha para o tratamento da LTA.⁷

Este estudo objetivou observar e descrever as reações adversas mais comuns do antimoniato de N-metilglucamina, utilizado no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), em uma unidade de saúde da atenção primária do município de Rio Branco-Acre.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional e transversal de abordagem quantitativa sobre as reações adversas do antimoniato de n-metilglucamina apresentadas durante o tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) na Unidade de

Referência da Atenção Primária Barral y Barral, localizada no município de Rio Branco, Acre.

Os critérios de inclusão adotados foram: estar realizando o tratamento para Leishmaniose Tegumentar Americana e fazendo uso do antimoniato de n-metilglucamina, e os critérios de exclusão foram: pacientes que estavam iniciando o tratamento entre a primeira e a quinta dose do medicamento.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pelos participantes da pesquisa autorizando o pesquisador a observar a administração do antimoniato de n-metilglucamina e anotar as reações adversas.

As identificações dos participantes da pesquisa foram realizadas através de uma sequência de números, para garantir o anonimato de sua identidade no estudo. E os participantes levaram uma via do (TCLE) com número de telefone dos pesquisadores e do comitê de ética, e foram orientados a entrar em contato para o esclarecimento de dúvidas ou desistência da pesquisa.

A coleta de dados ocorreu no período de 02 a 26 de janeiro de 2018, os profissionais de saúde responderam a um questionário referente a gênero, idade, tempo de formação e treinamento para atuação no programa de controle da

Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA).

O pesquisador respondeu ao questionário referente ao tempo de infusão do antimoniato de n-metilglucamina, e sobre o surgimento das reações do antimoniato de n-metilglucamina através de suas observações, as variáveis investigadas foram: dor abdominal, cefaleia, mal-estar geral, dispneia, erupção cutânea, dores musculares, edema facial, dores articulares, alergias, convulsões e desmaio.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (CEP) do Hospital Israelita Albert Einstein de São Paulo, com o parecer CAEE 49352515.9.0000.0071. Iniciando-se a coletas de dados após a autorização da Unidade de Referência Barral y Barral, e a pesquisa obedeceu às recomendações da resolução 466 de 2.012, do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta a realização de pesquisa envolvendo seres humanos.

RESULTADOS

Na tabela 1 encontram-se as análises referentes ao tempo de infusão do antimoniato de N-metilglucamina pelo profissional de saúde que atua no programa de controle da LTA. Como podemos observar na tabela abaixo, 92%

das administrações do medicamento antimoniatado de N-metilglucamina durou 5 minutos ou mais, 3% duraram entre 10 e 15 minutos, 2% entre 05 e 10 minutos,

2% entre 15 e 20 minutos e apenas 1% durou entre 20 e 25 minutos, para ser infundido nos pacientes em tratamento.

Tabela 1: Tempo de infusão do antimoniatado de N-metilglucamina pelo profissional de saúde que atua no programa de controle da LTA.

| TEMPO DE INFUSÃO | (%) |
|--------------------|-------------|
| De 05 minutos | 92% |
| De 05 a 10 minutos | 2% |
| De 10 a 15 minutos | 3% |
| De 15 a 20 minutos | 2% |
| De 20 a 25 minutos | 1% |
| De 25 a 30 minutos | 0% |
| De 30 a 35 minutos | 0% |
| Mais de 35 minutos | 0% |
| TOTAL | 100% |

Na tabela 2, encontram-se as análises referentes às reações leves do antimoniatado de N-metilglucamina para o tratamento da LTA. De acordo com as observações realizadas durante a administração do antimoniatado de N-metilglucamina (42%) apresentaram

dores musculares leves, (38%) dores articulares leves, (6%) dor abdominal leve, (6%) alergias, (1%) cefaléia leve, mal-estar geral, dispneia, erupção cutânea, edema facial e convulsões de grau leve.

Tabela 2: Tipo de reação adversa apresentada durante a administração do antimoniatado de N-metilglucamina para o tratamento da LTA.

| Tipos de reações adversas | Leve (%) |
|---------------------------|-------------|
| Dor abdominal | 6% |
| Cefaleia | 3% |
| Mal-estar geral | 1% |
| Dispneia | 1% |
| Erupção cutânea | 1% |
| Dores musculares | 42% |
| Edema facial | 1% |
| Dores articulares | 38% |
| Alergias | 6% |
| Convulsões | 1% |
| Desmaios | 0% |
| TOTAL | 100% |

DISCUSSÃO

Nesta pesquisa observou-se que 85% dos profissionais que atuam no programa de controle da LTA foram capacitados em programas de educação continuada em saúde. O Ministério da Saúde recomenda que as atividades de educação em saúde devem estar inseridas em todos os serviços que desenvolvam as ações de vigilância e controle da LTA, requerendo o envolvimento efetivo das equipes multiprofissionais e multi-institucionais com vistas ao trabalho articulado nas diferentes unidades de prestação de serviços e a divulgação à população sobre a ocorrência da LTA na região, município, localidade, orientando para o reconhecimento de sinais clínicos e a procura dos serviços para o diagnóstico e tratamento, quando houver caso suspeito; capacitação das equipes dos programas de agentes comunitários de saúde, saúde da família, vigilâncias ambiental e epidemiológica e outros profissionais de áreas afins para diagnóstico precoce e tratamento adequado.^{8,9}

Em relação ao tempo de infusão do antimonio de N-metilglucamina, 92% das administrações duraram até 5 minutos. Esse resultado vai ao encontro com os 85% dos profissionais que atuam no programa e que receberam

treinamento para atuar de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na via intravenosa, não há necessidade de diluição, e a aplicação, com agulha fina, deve ser lenta e com duração de 5 minutos. Esta é a melhor via, pois permite a aplicação de doses mais adequadas e não tem o inconveniente da dor local após a infusão do fármaco.¹⁰

A eficácia clínica do antimonio de meglumina depende da adequação na dose; 20 mg SbV/Kg/dia IM ou IV por 20 a 28 dias é recomendado para todas as formas de leishmaniose¹¹. Antimonio de meglumina intramuscular foi eficaz em erradicar leishmaniose cutânea em um estudo clínico aberto com 105 (cento e cinco) pacientes com leishmaniose cutânea causada por *Leishmania* (*L.*) mexicana (96%) ou *L. braziliensis* (4%) receberam doses únicas diárias via IM de antimonio de meglumina 1.5 gramas (g) até a cicatrização. Média de 25.1 doses foi necessária para obter remissão completa das lesões. Não houve sinais de recaída em 12 meses de seguimento após término do tratamento.¹²

Os tipos de reações adversas ao antimonio de meglumina mais comum observado neste estudo foram as dores musculares com uma proporção de 42% dos pacientes que foram observados, e

dores articulares com uma proporção de 38% dos pacientes dessa amostra. As reações apresentadas eram leves, tendo em vista que só foram pesquisados pacientes em tratamento ambulatorial em uma única unidade básica de saúde, sendo esta a Unidade de Referência em Atenção Primário Barral y Barral, objeto deste estudo. Dados divergentes foram encontrados na pesquisa de Castro e cols¹³, que referiram dores musculares e artralgia severa nos pacientes portadores de LTA em um hospital de alta complexidade, após a 2º dose de Glucantime. Segundo estes autores o fato deve ter ocorrido devido à diferença existente entre os lotes da medicação no que se refere à osmolaridade e PH das ampolas. No que diz respeito à toxicidade hepática e pancreática com a utilização dos Sb+5, é frequente sua ocorrência, entretanto os mecanismos que justifiquem essas alterações permanecem obscuros.¹⁴ Hepburn e cols¹⁵ referiram disfunção hepática e lesão celular em pacientes portadores da forma cutânea de leishmaniose, tratados com Glucantime.

A terceira reação adversa à Glucantime apresentada nos pacientes em tratamento da LTA foi dor abdominal e alergias, ambas com uma proporção de 6%. Segundo o Ministério da Saúde^{16, 17, 18}, pode ocorrer um ou mais efeitos

adversos, na seguinte ordem de frequência: artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastria, pirose, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaleia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque epirogênico, edema e insuficiência renal aguda (IRA) e reações alérgicas. Essas queixas são geralmente discretas ou moderadas e raramente exigem a suspensão do tratamento. Porém, na dose de 20mg Sb+5/kg/dia, o antimonial pode atingir seu limiar de toxicidade, levando a alterações cardíacas, pancreáticas ou renais que obriguem a suspensão do tratamento.

Neste estudo a quarta reação adversa mais comum à Glucantime apresentada nos pacientes em tratamento da LTA foi a cefaleia, com uma proporção de apenas (3%). A cefaleia por uso excessivo de medicamentos é relatada em todo o mundo, com uma prevalência entre 0,7% e 1,7% sendo variável em diferentes países e parece ser mais frequente em mulheres do que em homens. Há relatos de até 15% de prevalência em centros especializados em cefaleia. A prevalência de cefaleia por uso excessivo de medicamentos depende fortemente dos medicamentos utilizados.^{19, 20, 21}

CONCLUSÕES

Os achados do presente estudo permitiram concluir que os profissionais da unidade de saúde em estudo seguem as recomendações do manual do Ministério da Saúde que é o protocolo mais aceito no programa de controle da leishmaniose tegumentar americana, obedecendo ao tempo mínimo de cinco (05) minutos de infusão do Antimoniato de Glucantime, e quando solicitado ou prescrito infunde em um intervalo de tempo maior que o recomendado pelo Ministério da Saúde e pelo protocolo de tratamento.

As reações adversas ou efeitos colaterais mais comuns apresentados nos pacientes durante a administração do Antimoniato de Glucantime foram: dores articulares, dores musculares, dor abdominal, cefaleia, mal-estar geral, dispneia, erupção cutânea, edema facial, alergias e convulsões, sendo todas de grau leve, e em seguida os pacientes iam para suas residências.

Neste estudo não foi possível observar as reações graves, tendo em vista que a pesquisa foi realizada em uma Unidade Básica de Saúde (UBS), e os pacientes que apresentam reações graves ou risco de apresentar reações graves, são encaminhados para tratamento nas

unidades de média e alta complexidade onde oferecem um suporte mais adequado em situações de emergência.

REFERÊNCIAS

1. NEVES, D. P.; **Parasitologia humana.** – 12. Ed. – São Paulo (SP): Editora Atheneu, 2011. p. 49 - 65. Capítulo 8.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Monitoring and evaluation tool kit for indoor residual spraying. Kala-azar elimination in Bangladesh, India and Nepal.** WHO, 2010. 55p. Disponível em: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/irstoolkit.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2017.
3. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a co-infecção leishmania - HIV.** – 1. Ed. rev. e ampl. – Brasília (DF); 2015. 109p. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manualrecomendacoes/diagnosticoleis.pdf> Acesso em: 20 dez. 2017.
4. BRASIL, Ministério da Saúde (MS). Sistema nacional de vigilância em saúde. **Relatório de situação.** Acre / Secretaria de

- Vigilância em Saúde. [Manual na internet]. Brasília (DF); 2011. – 5. ed. 35p. Acesso em 20/12/2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/sistema_nacional_vigilanciasaudeac5ed.pdf.
5. OLIVEIRA, A. C. M. de. Caracterização epidemiológica da Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Rio Branco-Acre no período de 2000 a 2008. **Escola Nacional de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, 2011.
 6. MURBACK, N. D. N. *et al.* Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. Mato grosso do Sul, 2007. 82 (2): 111-24. Acesso em 20 de dez. de 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n1/v86n1a07.pdf>
 7. RIBEIRO, M. N. *et al.* Factors associated to adherence to different treatment schemes with meglumine antimoniate in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. São Paulo (SP) 2014. **Rev. Inst. Med. Trop.** July-August; 56(4):291-96.
 8. ESSER, M. A. M. da S. Perfil dos profissionais de enfermagem que atuam em maternidades em Londrina,PR. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 14(1), p. 133-141, 2012.. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v14/n1/v14n1a15.htm>. Acesso em: 26 fev. 2018.
 - 9 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. – 2. ed. atual., 3. Reimpr. – Brasília, 2013. 180 p. disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/manualvigilancialta2edicao.pdf>. Acesso em: 10 jan, 2018.
 10. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Glucantime (antimoniato de meglumina)** Sanofi-Aventis Farmacêutica. Brasília, 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/bula/frmVisualizarBula.asp>. Acesso em: 28 fev. 2018.
 11. NAVAES, F. A.; NICOLE, S. C. L. **Clinical Picture of Cutaneous Leishmaniasis Due to México**. Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 96(2): 163-167, February 2001 Disponível em: <http://www.scielo.br/readcube/epdf.php>? Acesso em: 28 fev. 2018.
 12. NAVAES, F. A.; NICOLE, S. C. L. Risk factors associated with CL infection and disease in the State

- of Campeche, Yucatan Peninsula. In P Wijeyaratne, T Goodman, Leishmaniasis Control Strategies. A Critical Evaluation of IDRC-supported Research, Internacional Development Research. Vol. 96(2): 163-167, February 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/readcube/epdf.php>. Acesso em: 28 fev. 2018.
13. MARSDEN, P. D. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 18(3): 18(3): 187-198, Jul-Set, 2013. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/efab/fe25374df4e5543db2762c4577e1c676697e.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2018.
14. BERMAN, W. D. de. Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic and chemotherapeutic development in the last 10 years. **Clinical Infectious Diseases. Rev. Soc. Bras. de Med. Trop.** 36:295-298, mar-abr, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n2/a13v36n2.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2018.
15. BERMAN, J. C. da. Aminosidine (paramomycin) versus sodium stibogluconate for the treatment of american cutaneous leishmaniasis. **Rev. Soc. Bras. de Med. Trop.** Mar-abr, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n2/a13v36n2.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2018.
16. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA)**. – 2. ed. – Brasília (DF): Editora do Ministério da Saúde (MS), 2007. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manualvigilanciaileishmaniose2ed.pdf>. Acesso em: 02 jan. 2018.
17. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania - HIV. [Manual na internet]. – 1. ed., rev. e ampl. – Brasília (DF); 2015. 109p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/manualrecomendacoesdiagnosticoileishmaniahiv.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2018.
18. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Situação da prevenção e controle das doenças transmissíveis no Brasil. Uma análise da Situação de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [Manual na internet Brasília (DF); 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/partes/saudebrasil2004>

- [capitulo6.pdf](#).]. Acesso em: 10 jul. 2018.
19. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. [Manual na internet].; Brasília (DF); 2007. – 2. ed. atual. 182p. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manualvigilancialeishmaniose2ed.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2018.
20. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana / Organização: Gerência Técnica de Doenças Transmitidas por Vetores e Antropozoonoses. - Coordenação de Vigilância Epidemiológica - Centro Nacional de Epidemiologia. Fundação Nacional de Saúde. [Manual na internet]; Brasília (DF); 2000. 62p. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/zoonosesintoxicacoes/leishmaniose.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2018
21. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria-Executiva. Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. Plano Nacional de Saúde – PNS: 2012-2015 / Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. [Manual na internet]. Brasília (DF), 2011. 114 p. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/biblioteca/Relatorios/planonacionalsaude2015.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2018.