



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

TESE DE DOUTORADO

ANALUCIA GOMES LOPES OLIVEIRA

**EVOLUÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E
CARACTERIZAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR DE
PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA**

Rio de Janeiro
2018

ANALUCIA GOMES LOPES OLIVEIRA

EVOLUÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E CARACTERIZAÇÃO DO
PADRÃO ALIMENTAR DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA

Tese apresentada ao curso de
doutorado do Instituto Nacional de
Infectologia Evandro Chagas -
FIOCRUZ.

Rio de Janeiro

2018

Ficha catalográfica

Oliveira, Analucia Gomes Lopes.

Evolução do estado nutricional e caracterização do padrão alimentar de pacientes com Leishaniose Tegumentar Americana / Analucia Gomes Lopes Oliveira. - Rio de janeiro, 2018.

177 f.; il.

Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2018.

Orientadora: Cláudia Maria Valete-Rosalino.

Co-orientadora: Patrícia Dias Brito.

Bibliografia: f. 138-150

1. leishmaniose tegumentar americana. 2. avaliação nutricional. 3. estado nutricional. 4. ingestão alimentar. 5. desnutrição. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca de Manginhos/ICICT com os dados fornecidos pelo(s) autor(s).

ANALUCIA GOMES LOPES OLIVEIRA

EVOLUÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E CARACTERIZAÇÃO DO
PADRÃO ALIMENTAR DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA

Tese apresentada ao curso de
doutorado do Instituto Nacional de
Infecologia Evandro Chagas -
FIOCRUZ.

Orientador(as): Profa. Dra. Cláudia Maria Valete-Rosalino
Profa. Dra. Patrícia Dias Brito

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach (Presidente e revisor)
Doutor em Biologia Parasitária - Instituto Nacional de Infecologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ)

Profa. Dra. Adriana Costa Bacelo (Membro)
Doutora em Ciências - Instituto Nacional de Infecologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ)

Profa. Dra. Célia Lopes da Costa (Membro)
Doutora em Ciências – Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)

Profa. Dra. Tânia Salgado de Sousa Torraca (Membro)
Doutora em Ciências - Instituto Nacional de Infecologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ)

Profa. Dra. Ana Cristina Nunes Ruas (Membro)
Doutora em Ciências - Instituto Nacional de Infecologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ)

Profa. Dra. Paula Simpício da Silva (Suplente)
Doutora em Ciências - Instituto Nacional de Infecologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ)

HOMENAGENS ESPECIAIS

À Deus

Por sua proteção e cuidado em cada passo dado. Á Deus Pai toda honra e glória!

À Minha Família

À família Lopes que me apoiou nessa caminhada científica, assumindo algumas tarefas minhas para que eu pudesse me dedicar

Aos meus pais Arlinda e Ricardo que sempre acreditaram em mim e me incentivaram a continuar, sempre que eu pensava em desistir.

Aos meus irmãos e amigos Rosângela e Luciano por serem presentes e participarem do meu crescimento profissional.

Ao meu filhote Guilherme, que dormia no meu colo só para estar ao meu lado nas minhas noites longas.

Às Minhas Orientadoras

Às minhas orientadoras e amigas Cláudia e Patrícia, que compartilharam seu conhecimento e me carregaram pela mão com paciência e didática.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, que é sol e escudo e me dá força e abrigo em todo o tempo.

À todos os meus familiares por me incentivarem a estudar e acreditarem em mim como profissional e pesquisadora.

À amiga e orientadora, Cláudia Maria Valete-Rosalino, que com carinho e dedicação, doou seu tempo e conhecimento para participar da minha caminhada como pesquisadora.

À amiga e co-orientadora Patrícia Dias de Brito por me mostrar o caminho da pesquisa na Nutrição, me disponibilizando seu tempo e instrução para o meu engrandecimento profissional.

Ao Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach, revisor da minha tese, que muito contribuiu na conclusão do doutorado, com seus comentários valorosos.

Aos componentes da banca, Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra. Adriana Costa Bacelo, Dra. Célia Lopes da Costa, Dra. Tânia Salgado de Sousa Torraca, Dra. Ana Cristina Nunes Ruas e Dra. Paula Simplício da Silva, que aceitaram o convite para participar deste momento, contribuindo para o fechamento deste novo ciclo da minha vida.

À toda equipe multidisciplinar do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas e do Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses pela colaboração e apoio na aquisição de dados laboratoriais e clínicos para a construção desta pesquisa.

Aos infectologistas, otorrinolaringologistas e dermatologistas do projeto, Maurício Naoto Saheki, Frederico Pereira Bom Braga, Benivaldo Ramos Ferreira Terceiro, Ana Cristina da Costa Martins, Marcelo Rosandiski Lyra e Maria Inês Fernandes Pimentel pela ajuda com as minhas dúvidas e companheirismo no dia a dia do ambulatório de Leishmaniose.

À equipe do Serviço de Nutrição e Dietética pelo incentivo, amizade e ajuda no atendimento dos pacientes.

À nutricionista e mestranda Camila Senceite Costa e às estagiárias PIBICs Tayanne Santos Ferreira e Maitê Ruas Cardoso que me ajudaram na coleta e registro de dados.

Às agentes administrativas Rosana Blois e Cleuma da Silva por atuarem com maestria no atendimento aos profissionais e pacientes do ambulatório de Leishmaniose.

Ao professor Leonardo Simonini Ferreira que disponibilizou seu tempo para me ajudar nas referências bibliográficas.

À Fiocruz pela oportunidade de desenvolver minha pesquisa clínica em seus pacientes.

Aos pacientes deste estudo, que confiaram em mim como nutricionista e pesquisadora.

Ao CNPq pelo investimento constante em pesquisa.

Aos amigos que entenderam meus momentos de clausura para ampliar meu conhecimento.

A todos, que, de maneira direta e indireta, me auxiliaram e incentivaram minha caminhada de pesquisadora.

Porque o Senhor Deus é sol e escudo
O Senhor dá graça e glória
Nenhum bem sonega aos que andam retamente.
Ó Senhor dos Exércitos
Feliz o homem que em ti confia.

Salmos 84: 11 e 12

Oliveira, AGL. **Evolução do Estado Nutricional e Caracterização do Padrão Alimentar de Pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana.** Rio de Janeiro, 2018. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

A desnutrição resulta em um aumento da susceptibilidade à infecção, e esta causa a deterioração do estado nutricional, um ciclo de desnutrição-infecção. Além de seu reconhecido papel na estimulação do sistema imune, os nutrientes também participam do processo de cicatrização de feridas. A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, endêmica no Brasil, de evolução crônica, acometendo a pele e as mucosas das vias aero-digestivas superiores. O estado nutricional tem sido associado como risco de desenvolvimento de leishmaniose mucosa (LM), além de ter sido demonstrado sua influência no curso da LTA, com um menor percentual de cura das lesões cutâneas e maior tempo de cicatrização das lesões mucosas. O objetivo desta pesquisa é caracterizar o perfil nutricional e o padrão de ingestão alimentar de pacientes com LTA, antes e após o tratamento. Foi realizado um estudo prospectivo e longitudinal nos pacientes a partir de 20 anos com leishmaniose cutânea (LC) ou com LM, atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz a partir de 2011, participantes do projeto principal “Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz”. Foram realizadas consultas nutricionais compostas de avaliação nutricional antropométrica (peso, estatura, índice de massa corporal, circunferências do braço e muscular do braço e dobra cutânea tricéptica) e bioquímica (albumina e transferrina) e avaliação da ingestão alimentar (recordatórios de 24h) antes, ao término, até 3 meses e 1 a 2 anos após o tratamento específico. Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas (sexo, grau de instrução, renda familiar e diagnóstico nutricional) e as medidas de tendência central e dispersão das variáveis contínuas (idade e parâmetros antropométricos). A estimativa da ingestão alimentar foi analisada através do programa NutriQuanti. Foi caracterizado o perfil nutricional dos pacientes com LTA e observou-se o comprometimento do estado nutricional associado à LM, que também esteve associada à idosos, sinais e sintomas como lesões orais e faríngeas, obstrução nasal, dispneia, disfagia, odinofagia, redução da ingestão alimentar e a ingestão deficiente de zinco. A maioria dos pacientes com LTA apresentou desnutrição calórica e ingestão deficiente de selênio, magnésio, cálcio e fibras. No final do tratamento, sintomas considerados efeitos adversos do tratamento da LTA foram associados à alteração do estado nutricional. Um a dois anos após o final do tratamento não se observou associação de sintomas relacionados à LM ou ao seu tratamento ao estado nutricional e houve melhora do estado nutricional dos pacientes.

Palavras chave: Leishmaniose cutânea, Leishmaniose mucosa, Desnutrição, Ingestão deficiente de Nutrientes, Hipoalbuminemia, Baixo peso.

Oliveira, AGL. **Evolution of the Nutritional Status and Characterization of the Food Pattern of Patients with American Cutaneous Leishmaniasis.** Rio de

Janeiro, 2018. Thesis [Doctoral Degree in Infectious Diseases Clinical Research] - Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases.

ABSTRACT

Malnutrition results in increased susceptibility to infection, and this causes deterioration of nutritional status, a malnutrition-infection cycle. In addition to its recognized role in immune system stimulation, nutrients also participate in the healing process of wounds. American Tegumentary Leishmaniasis (ACL) is an infectious, non-contagious, endemic disease in Brazil that has a chronic evolution, affecting the skin and mucous membranes of the upper airway digestive tracts. The nutritional status has been associated with the risk of developing mucosal leishmaniasis (MCL). It has also been shown to influence the course of ACL, with a lower percentage of healing of cutaneous lesions and longer healing time of mucosal lesions. The objective of this research is to characterize the nutritional profile and dietary intake pattern of patients with ACL, before and after treatment. A prospective and longitudinal study was carried out in patients over 20 years old with cutaneous leishmaniasis (CL) or with LM, who were attending the Evandro Chagas National Institute of Infectology / Fiocruz from 2011, participants in the main project "Study for the systematization of care of patients with American Cutaneous Leishmaniasis in the Laboratory of Clinical Research and Surveillance in Leishmaniasis - Evandro Chagas National Institute of Infectology - Fiocruz ". Nutritional consultations were carried out consisting of anthropometric nutritional assessment (weight, height, body mass index, arm circumference and triceps muscle fold) and biochemistry (albumin and transferrin) and food intake evaluation (24 hour recall) at the end, up to 3 months and 1 to 2 years after the specific treatment. Simple frequencies of categorical variables (sex, educational level, family income and nutritional diagnosis) and measures of central tendency and dispersion of continuous variables (age and anthropometric parameters) were described. The estimate of food intake was analyzed through the NutriQuanti program. The nutritional profile of patients with ACL was characterized and the commitment of the nutritional status associated with ML was observed, which was also associated with the elderly, signs and symptoms such as oral and pharyngeal lesions, nasal obstruction, dyspnea, dysphagia, odynophagia, reduction of the intake food and poor zinc intake. Most patients with ACL presented caloric malnutrition and deficient intake of selenium, magnesium, calcium and fiber. At the end of treatment, symptoms considered to be adverse effects to the treatment of ACL were associated with altered nutritional status. One to two years after the end of treatment, no association of symptoms related with LM or its treatment to the nutritional status was observed, and there was an improvement in the nutritional status of the patients.

Key words: Cutaneous Leishmaniasis, Mucosal Leishmaniasis, Malnutrition, Nutrient deficient intake, Hypoalbuminemia, Low weight.

LISTA DE ABREVIATURAS

AM	Antimoniato de meglumina
AN	Avaliação Nutricional
CB	Circunferência do Braço
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMB	Circunferência Muscular do Braço
DCT	Dobra Cutânea Tricipital
FAO	Food and Agriculture Organization
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IDRM	Intradermoreação de Montenegro
IL	Intralesional
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IM	intramuscular
IMC	Índice de Massa Corporal
INA	Inquérito Nacional de Alimentação
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
LaPClinVigiLeish	Laboratório de Pesquisas Clínicas e Vigilância em Leishmaniose
LC	Leishmaniose Cutânea
LM	Leishmaniose Mucosa ou Mucocutânea
LT	Leishmaniose Tegumentar
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAHO	Pan American Health Organization
PCR	Reação em cadeia de polimerase

PNAN	Política Nacional de Alimentação e Nutrição
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
R24h	Recordatório de 24h
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	pela transmissão da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasil 2005	
Figura 2	Fêmea de flebotomíneo ingurgitada	24
Figura 3	Distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetoras da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil, 2015	25
Figura 4	Lesão típica de leishmaniose cutânea	33
Figura 5	Lesão cicatricial de leishmaniose cutânea	34
Figura 6	Leishmaniose cutânea localizada	35
Figura 7	Leishmaniose cutânea disseminada	36
Figura 8	Leishmaniose cutânea recidiva cútis	37
Figura 9	Leishmaniose cutânea difusa	38
Figura 10	Sequela da leishmaniose mucosa em nariz	41
Figura 11	Sequela da leishmaniose mucosa em palato	41
Figura 12	Leishmaniose mucosa tardia	42
Figura 13	Leishmaniose mucosa indeterminada	43
Figura 14	Leishmaniose mucosa concomitante	44
Figura 15	Leishmaniose mucosa contígua	44
Figura 16	Leishmaniose mucosa primária	45
Figura 17	Esquema da deglutição	79
Figura 18	Aferição do peso corporal	101
Figura 19	Aferição da estatura	102
Figura 20	Aferição da circunferência braquial	104
Figura 21	Aferição da dobra cutânea tricipital	104

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC) para Adultos (≥ 20 anos e < 60 anos de idade)	103
QUADRO 2	Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC) para Idosos (≥ 60 anos)	103
QUADRO 3	Padrão de normalidade da Dobra Cutânea Tricipital (DCT), Circunferência do Braço (CB) e circunferência Muscular do Braço (CMB) para HOMENS	105
QUADRO 4	Padrão de normalidade da Dobra Cutânea Tricipital (DCT), Circunferência do Braço (CB) e circunferência Muscular do Braço (CMB) para MULHERES	105
QUADRO 5	Classificação do Estado Nutricional	106
QUADRO 6	Classificação do Estado Nutricional de Acordo com os Níveis de Albumina Sérica	106
QUADRO 7	Classificação do Estado Nutricional de Acordo com os Níveis de Transferrina Sérica	107

TABELA 1	Comparação de sexo, grupo etário e variáveis clínicas entre as formas clínicas de leishmaniose de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017	111
TABELA 2	Medidas de tendência central das variáveis índice de massa corporal (IMC), dobra cutânea tricipital (DCT), circunferência muscular do braço (CMB), Albumina sérica e Transferrina sérica de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017	112
TABELA 3	Medidas de tendência central das ingestão de macro e micronutrientes de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017, de acordo com o requerimento de <i>Dietary Reference Intakes</i> (DRIs)	113
TABELA 4	Associação das variáveis demográficas com a ingestão deficiente de macro e micronutrientes de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017	114
TABELA 5	Associação das variáveis clínicas com a ingestão deficiente de macro e micronutrientes de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017	115
TABELA 6	Associação das formas clínicas de leishmaniose com a ingestão deficiente de macro e micronutrientes de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017	117
TABELA 7	Associação das variáveis clínicas com o baixo peso, desnutrição calórica e desnutrição protéica de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana	118

	atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017	
TABELA 8	Associação das variáveis clínicas com a albumina sérica e a transferrina sérica de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017	119
TABELA 9	Associação da anorexia, constipação e redução recente da ingestão alimentar no fim do tratamento com baixo peso, desnutrição calórica, desnutrição protéica, hipoalbuminemia e depleção de transferrina sérica de 49 pacientes com leishmaniose tegumentar americana acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017	120

GRÁFICO 1	Evolução da transferrina sérica (mg%) do período do pré-tratamento e imediatamente ao fim do tratamento de 19 pacientes com leishmaniose tegumentar americana acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017	121
GRÁFICO 2	Evolução do índice de massa corporal (IMC) (Kg/m ²) entre o período antes do tratamento e o período de 1 a 2 anos após o fim do tratamento de 23 pacientes com leishmaniose tegumentar americana acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017	122
GRÁFICO 3	Evolução da dobra cutânea tricipital (DCT) (mm) entre o período antes do tratamento e o período de 1 a 2 anos após o fim do tratamento de 23 pacientes com leishmaniose tegumentar americana acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017	123

Anexo 1	Aprovação Ética	151
---------	-----------------	-----

Apêndice 1	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	153
Apêndice 2	Ficha da 1ª Avaliação Nutricional	161
Apêndice 3	Ficha das Avaliações Nutricionais Subsequentes	163
Apêndice 4	Recordatório de 24h	165
Apêndice 5	Identificação – ID	166
Apêndice 6	Avaliação Otorrinolaringológica	171
Apêndice 7	Avaliação Dermatológica	174

RESUMO.....	9
ABSTRACT	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	13
LISTA DE QUADROS	14
LISTA DE TABELAS	15
LISTA DE GRÁFICOS.....	17
LISTA DE ANEXOS	18
LISTA DE APÊNDICES.....	19
1) INTRODUÇÃO.....	21
2) JUSTIFICATIVA	94
3) OBJETIVOS.....	96
4) METODOLOGIA.....	97
5) RESULTADOS	110
6) DISCUSSÃO.....	124
7) CONCLUSÕES.....	137
REFERÊNCIAS.....	138
ANEXOS	151
APÊNDICES.....	153

1) INTRODUÇÃO

1.1 Leishmaniose Tegumentar Americana

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa e de evolução crônica. É primariamente uma infecção zoonótica que afeta outros animais que não o ser humano, que pode ser envolvido secundariamente (LESSA, M.M. *et al.*, 2007; BRASIL, 2017).

A LTA acomete a pele e as mucosas das vias aéreas e digestivas superiores, sendo causada por mais de 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida pela picada das fêmeas de vetores flebotomíneos infectadas. As manifestações clínicas são diversas e podem estar relacionadas à espécie de *Leishmania* envolvida. (MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; CONCEIÇÃO-SILVA, F. & ALVES, C.R., 2014; BRASIL, 2017; WHO, 2017; GARBIN, C.A.S. *et al.*, 2017).

1.1.1 Agente Etiológico

A *Leishmania* é um protozoário que pertence a família Trypanosomatidae. A variedade de espécies de *Leishmania*, de vetores flebotomíneos e de reservatórios vertebrados, em diferentes ambientes geográficos, favorece a existência de diferentes apresentações clínicas da LTA, que vão de formas assintomáticas até lesões disseminadas, que atingem pele e mucosas (MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; BRASIL, 2017; GARBIN, C.A.S. *et al.*, 2017).

Nas Américas são reconhecidas 11 espécies causadoras da doença humana. No Brasil, já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* (Figura 1):

- *Leishmania (Leishmania) amazonensis* – distribuída no Brasil, principalmente na Bacia Amazônica, estendendo-se para o Norte (Pará e Rondônia), Nordeste (Bahia e Maranhão), Sudeste (Minas Gerais e São Paulo) e Centro-oeste (Goiás). Os hospedeiros silvestres são o rato-soiá, outros roedores e a raposa.
- *Leishmania (Viannia) braziliensis* – tem distribuição em todo território nacional, do sul do Pará ao Nordeste. É o agente etiológico do Rio de Janeiro, cuja transmissão é dependente da adaptação do vetor *Lutzomyia intermedia* ao ambiente domiciliar e peri-domiciliar. Os hospedeiros silvestres são alguns roedores e o gambá. Os hospedeiros peri-domiciliares são cavalos, jumentos, cães e gatos.
- *Leishmania (Viannia) guyanensis* – distribuída ao norte da Bacia Amazônica (Amazonas, Pará, Amapá e Roraima) e estendendo-se pelas Guianas, Peru, Equador e Venezuela. Os hospedeiros são a preguiça, o tamanduá e o gambá.
- *Leishmania (Viannia) lainsoni* – distribuída pela Região Amazônica, Pará e Rondônia. Seu hospedeiro é a paca.
- *Leishmania (Viannia) naiffii* – distribuída nos estados do Amazonas e Pará e na Guiana Francesa. Seu hospedeiro é o Tatu.

- *Leishmania (Viannia) shawi* – distribuída no Pará, Tem como hospedeiros os macacos, a preguiça e o quati.

- *Leishmania (Viannia) lindenberg* – distribuída no Pará.

(BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; FURUSAWA, G.P. & BORGES, M.F., 2014; BRASIL, 2017).

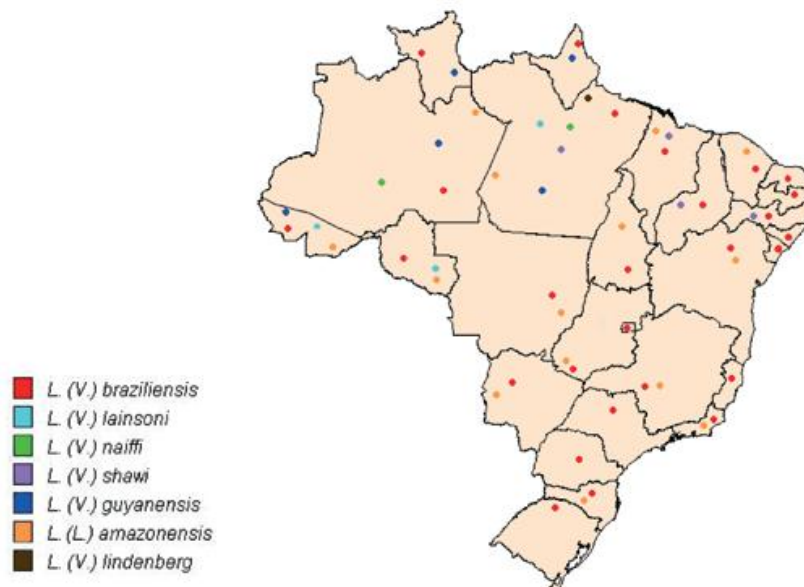


Figura 1 – Distribuição de espécies de *Leishmania* responsáveis pela transmissão da leishmaniose tegumentar americana no Brasil, 2005 (BRASIL, 2017).

1.1.2 Vetores: os flebotomíneos

Os vetores da LTA são insetos hematófagos denominados flebotomíneos, da Ordem Diptera, Família Psychodidae, Subfamília Phlebotominae. São conhecidos popularmente como mosquito palha, birigui, asa dura, asa branca, cangalha, pela-égua, arrupiado, dentre outros (Figura 2) (RATH, S. *et al.*, 2003; BASANO, S.A. &

CAMARGO, L.M.A., 2004; MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; BRASIL, 2017; GARBIN, C.A.S. *et al.*, 2017).

Têm atividade noturna e se abrigam durante o dia em locais úmidos e sombrios como tocas de animais silvestres, buracos de pau e ocos de bambu (RATH, S. *et al.*, 2003). As fêmeas dos flebotomos infectam-se ao picar o animal portador da doença, aspirando macrófagos parasitados ou amastigotas livres no sangue. *Leishmania* se desenvolve no intestino do flebotomo na forma promastigota (flagelada e extracelular). Após introduzida nos mamíferos pela picada, transforma-se na forma amastigota (aflagelada e intracelular) (RATH, S. *et al.*, 2003; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; BRAZIL, R.P. & BRAZIL, B.G., 2014; BRASIL, 2017).



Figura 2 - Fêmea de flebotomíneo ingurgitada (BRASIL, 2017).

Os flebotomíneos são hospedeiros naturais de vários vírus, bactérias e protozoários, alguns de importância médica e veterinária, como o protozoário tripanossomatídeo do gênero *Leishmania* (BRAZIL, R.P & BRAZIL, B.G, 2014).

Nas Américas, o gênero *Lutzomyia*, com mais de 350 espécies catalogadas, é responsável pela transmissão das leishmanioses. No Brasil, país com cerca de

300 espécies e subespécies de *Lutzomyia* distribuídas em todo seu território, as principais espécies envolvidas na LTA são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *L. whitmani*, *L. umbratilis*, *L. intermedia*, *L. wellcome* e *L. migonei*. Seu papel vetorial depende da espécie de *Leishmania* existente no seu intestino (BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; BRITTO, C.F.P.C. & PEREIRA, D.P., 2014; BRASIL, 2017). A distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetoras da LTA no Brasil estão na figura 3:

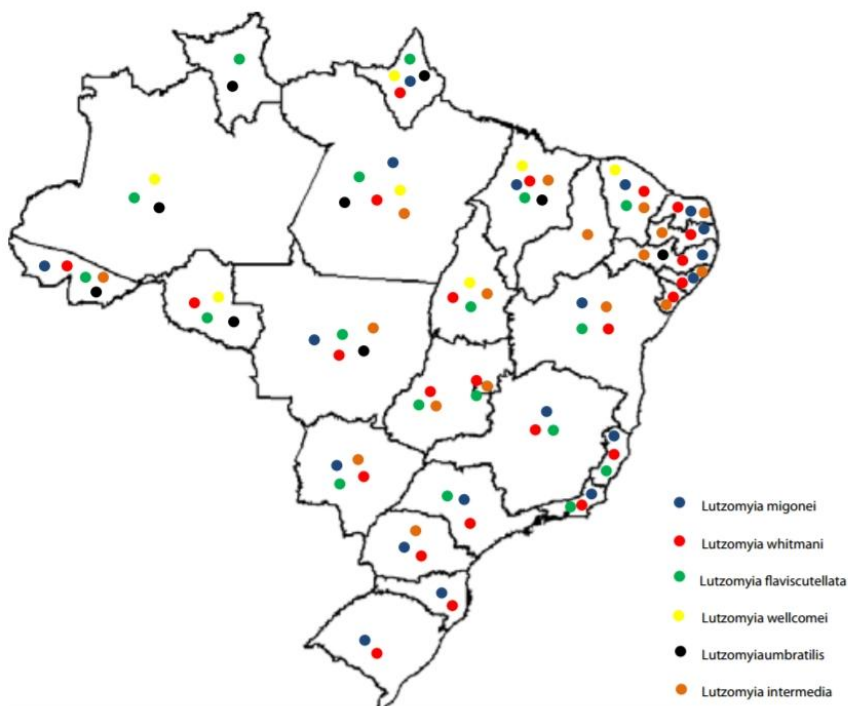


Figura 3 – Distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetoras da leishmaniose tegumentar americana no Brasil, 2015 (BRASIL, 2017).

1.1.3 Histórico

A LTA acompanha o ser humano desde a antiguidade, existindo relatos desde o Séc.I d.C. Pedro Pizarro relatou em 1571 que povos dos vales quentes do Peru

eram dizimados por uma doença que disfigurava o nariz. Essas mutilações de lábios e narizes foram registradas em cerâmicas de índios peruanos (RATH, S. *et al.*, 2003; BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011).

No Brasil, a primeira referência de LTA está no documento da Pastoral Religiosa Político-Geográfica de 1827, que relata a viagem de frei Dom Hipólito Sanches de Fayas Y Quiros de Tabatinga até o Peru. Em 1855, Alexandre Cerqueira observou uma moléstia de pele e identificou como “botão de Biskra”. Em 1895 Juliano Moreira estudando clinicamente o “botão da Bahia” viu relação com o “botão endêmico dos países quentes” (GONTIJO, B. & CARVALHO, M.L.R., 2003; BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; VALE, E.C.S. & FURTADO, T., 2005; BRASIL, 2017).

Em 1885, Cunningham descreveu na Índia as formas amastigotas do Calazar e em 1898, Borovisky, um pesquisador russo, demonstrou que o agente etiológico do Botão do Oriente era um protozoário. Em 1903, Leishman e Donovan descreveram o protozoário causador do Calazar indiano, que ficou conhecido como *Leishmania donovani*. No mesmo ano Wright descreveu o parasita do Botão do Oriente, que ficou conhecido como *Leishmania tropica*. Em 1908, Nicole descreveu as diferenças do protozoário causador do Calazar na Região Mediterrânea, que atingia principalmente crianças e ficou conhecido como *Leishmania infantum* (RATH, S. *et al.*, 2003; MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011).

A presença da LTA no Brasil só foi confirmada em 1909 por Adolpho Lindemberg, com a presença de parasitos em lesões cutâneas de indivíduos que

trabalhavam nas matas no interior de São Paulo. Gaspar Vianna achou este parasito diferente da *Leishmania tropica*, e o batizou de *Leishmania braziliensis*. O agente etiológico da LTA havia sido denominado. Até a década de 70 todos os casos de LTA foram atribuídos a *Leishmania braziliensis* (RATH, S. *et al.*, 2003; BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; VALE, E.C.S. & FURTADO, T., 2005; FURUSAWA, G.P. & BORGES, M.F., 2014;).

Gaspar Vianna, em abril de 1912, comunicou no 7º Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia a cura definitiva do primeiro doente de LTA e melhora de outros, com o uso do tártaro emético, tratamento este empregado desde 1911, que mostrou ser eficaz com a LC, porém com poucas modificações nas lesões mucosas (D'UTRA E SILVA, O., 1915; LIMA, E.B. *et al.*, 2007; FURUSAWA, G.P. & BORGES, M.F., 2014; SAHEKI, M.N. *et al.*, 2017). Em 1915, D'Utra e Silva relatou que havia recebido na Fiocruz casos de LTA de todos os estados do Brasil, com exceção da Região Sul. (FURUSAWA, G.P. & BORGES, M.F., 2014).

Em 1920, Cerqueira relata evidências da transmissão da LTA por flebotomíneos. O sanitarista Tomaz Aragão relata em 1954 a existência de reservatórios da LTA como o cão e a raposa e só em 1981, Paulo Magalhães observa que a LTA tem relação com a derrubada de matas e áreas de colonização. Logo depois, na construção da estrada de ferro Vitória-Minas e desbravamento da região floresta dos rios Mucuri e Doce, houve um aumento da incidência da LTA na região de Minas Gerais. Desde então, a LTA vem sendo descrita em vários municípios de todos os estados do Brasil (BRASIL, 2017).

1.1.4 Epidemiologia

A LT é uma doença endêmica em expansão no Brasil e um problema de saúde pública em 85 países, distribuído em quatro continentes: Américas, Europa, África e Ásia (LESSA, M.M. *et al.*, 2007; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; BRASIL, 2017), com registros de 0,7 a 1,3 milhão de casos novos por ano. No Brasil é considerada uma das doenças dermatológicas que mais merece atenção por causa da sua magnitude, risco de deformidades, envolvimento psicológico e, no caso de ser doença ocupacional, seus reflexos na área social e econômica (BRASIL, 2017).

A leishmaniose, devido à sua complexa epidemiologia e ecologia, que dificultam a atualização dos seus dados de incidência, acaba sendo uma doença infecciosa negligenciada em discussões de prioridades das doenças tropicais, ocasionando investimentos limitados no seu diagnóstico, tratamento e controle (BERN, C. *et al.*, 2008; WERNECK, G.L. *et al.*, 2011; ALVAR, J. *et al.*, 2012). Em 2010, a OMS convocou um comitê de especialistas em leishmaniose, que forneceram dados de revisão de literatura de 5 anos passados sobre epidemiologia, ecologia, distribuição geográfica, tratamento e controle da leishmaniose em seus países, cobrindo noventa e oito países e três territórios nos 5 continentes. Apenas dois terços dos países informaram a incidência de leishmaniose e o número de LC totalizado foi de mais de 220.000 casos por ano. Esses dados representavam a primeira atualização de dados empíricos para leishmaniose desde 1991 (ALVAR, J. *et al.*, 2012).

Apesar de muitos países não fazerem uma correta vigilância, notificação e arquivamento dos dados, a estimativa é de 200.000 a 400.000 casos novos anuais de LT no panorama mundial e de que na América Latina, 90% dos casos de LTA estejam no Brasil (LESSA, M.M. *et al.*, 2007; GARBIN, C.A.S. *et al.*, 2017). Apenas uma pequena fração dos indivíduos infectados por *Leishmania* vai desenvolver a doença (WHO, 2017). A maioria dos indivíduos infectados consegue controlar a infecção, sem desenvolver a doença. Esse controle da infecção depende, em parte, da resposta imune do hospedeiro (CONCEIÇÃO-SILVA, F. *et al.*, 2014).

No Brasil, de acordo com o decreto do Senado Federal nº 51.838 de 14 de março de 1963, a LTA é uma doença de notificação obrigatória considerada uma endemia rural (BRAHIM, L.R. *et al.*, 2017; GARBIN, C.A.S. *et al.*, 2017; BRASIL, 2017; WHO, 2017). De 1995 a 2014, verificou-se uma média anual de 25.763 casos novos registrados e coeficiente de detecção médio de 14,7 casos/100 mil habitantes, sendo que no ano de 1995, registrou-se o coeficiente mais alto de 22,94 casos por 100 mil habitantes. Na década de 1980, houve registro de casos apenas em 19 Unidades Federativas. Já em 2003, havia casos autóctones registrados em todos os estados brasileiros, mostrando que a LTA está em expansão, com surtos frequentes e picos de transmissão a cada 5 anos (MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; BRASIL, 2017).

No Brasil, existem três padrões epidemiológicos da LTA:

- Silvestre: a transmissão é em área de vegetação primária. É uma zoonose de animais silvestres, que pode acometer o ser humano

quando este entra em contato com o ambiente silvestre, onde ocorra a enzootia;

- Ocupacional e lazer: a transmissão está associada a exploração desordenada da floresta e a derrubada de matas para expansão de cidades, instalação de povoados, atividades agropecuárias, treinamentos militares e ecoturismo;
- Rural e periurbano em áreas de colonização: tem relação com o processo migratório, a ocupação de encostas e os aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais (BRASIL, 2017).

Em 1985 foi implantado um Programa Nacional de Controle da Leishmaniose com estratégias de controle específicas para as características epidemiológicas de cada região. Os requerimentos básicos são determinação do número máximo de possíveis casos suspeitos, diagnóstico precoce, tratamento dos casos confirmados, identificação do agente causal circulante e vetor, conhecimento das áreas de transmissão, aplicação de medidas individuais e coletivas para reduzir o contato ser humano-vetor (WHO, 2017).

As leishmanioses são doenças relacionadas com a pobreza, estando distribuídas nos segmentos mais pobres da população global. Nas áreas endêmicas de países em desenvolvimento, o risco de infecção por *Leishmania* aumenta devido à má condição de moradia e saneamento, analfabetismo, deficiência do sistema imune e modificações do meio ambiente como destruição de florestas e novos sistemas de urbanização, além da desnutrição (ALVAR, J. et

al., 2006; MALAFAIA, G., 2009; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; WERNECK, G.L. *et al.*, 2011; CONCEIÇÃO-SILVA, F. & ALVES, C.R., 2014; WHO, 2017).

Epidemias de LC frequentemente são associadas à migração e ao movimento de indivíduos não imunes em áreas que possuem ciclos de transmissão. A urbanização, atividades agrícolas e atividades realizadas perto de áreas florestais, também são fatores de risco (NEGRÃO, G.N. & FERREIRA, M.E.M.C., 2009; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; WHO, 2017).

Adicionalmente, a leishmaniose é sensível ao clima e pode ser afetada por modificações na pluviometria, temperatura e umidade, que podem atingir os vetores e hospedeiros, modificando sua distribuição, sobrevivência e tamanho da população (WHO, 2017).

1.1.5 Classificação

1.1.5.1 Infecção Inaparente ou Subclínica

Em áreas endêmicas, podem ocorrer casos de indivíduos infectados, mas sem desenvolver a doença. Apesar de terem a Intradermoreação de Montenegro (IDRM) positivo, não relatam história clínica, nem lesões ativas ou cicatrizadas. Não é indicado o uso de testes sorológicos. O tratamento específico da LTA também não é indicado (AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017).

1.1.5.2 Leishmaniose Cutânea

É a forma mais comum da LTA, que pode ser causada por todas as espécies de *Leishmania* dermatrópicas. As lesões cutâneas, se iniciam no ponto

de inoculação das promastigotas infectantes, principalmente em áreas expostas à picadas de insetos, e tendem à cicatrização (GONTIJO, B. & CARVALHO, M.L.R., 2003; SCHUBACH, A.O. *et al.*, 2005; LESSA, M.M. *et al.*, 2007; UNGER, A. *et al.*, 2009; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017; WHO, 2017). Em alguns casos, a lesão cura antes do atendimento médico e em outros, demora a cicatrizar (SCHUBACH, A.O. *et al.*, 2005; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; BRASIL, 2017). Isso acontece devido à resposta imune específica rápida ou tardia na eliminação do parasito. Nesta resposta imune celular são produzidos linfócitos CD4 e CD8, citocinas, fator de necrose tumoral-alfa, interferon-gama e interleucina-2, ativando os macrófagos e levando à diminuição da carga parasitária e ao controle da infecção. Com o controle do processo inflamatório e aumento da função dos fibroblastos, que produzem fibrose e tecido cicatricial, começa a cicatrização (AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017).

A lesão primária da LC geralmente é única ou em pequeno número. Mas, pode haver muitas lesões no caso de múltiplas picadas do flebotomíneo ou na disseminação local. O tempo de incubação costuma variar entre 14 e 60 dias, surge como uma mácula, que evolui para pápula eritematosa e produz úlcera ou nódulo em 2 a 3 semanas (GONTIJO, B. & CARVALHO, M.L.R., 2003; UNGER, A. *et al.*, 2009; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017). Geralmente os pacientes só procuram ajuda médica quando surge a lesão clássica ulcerativa. (UNGER, A. *et al.*, 2009).

A úlcera típica de LC pode ser de formato arredondado ou oval e é indolor. Seu tamanho vai de alguns milímetros à alguns centímetros de diâmetro. As bordas são elevadas com limites definidos e base eritematosa, infiltrada e com consistência firme. Seu fundo é avermelhado com granulações grosseiras (Figura 4). Pode doer e produzir exsudato seropurulento e crostas, em caso de infecção bacteriana associada. A infecção secundária e o uso de produtos tópicos podem causar eczema na pele ao redor da úlcera, modificando seu aspecto (GONTIJO, B. & CARVALHO, M.L.R., 2003; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017).



Figura 4 – Lesão típica de leishmaniose cutânea: lesão oval, ulcerada de bordas elevadas e fundo granuloso (LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

As lesões no tronco, cabeça e membros superiores geralmente cicatrizam mais rápido que as de membros inferiores (AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014).

As lesões iniciais podem ser nodulares ou papulares, evoluir com aumento de tamanho e profundidade. As úlceras podem se tornar vegetativas, por proliferação do fundo granuloso, de aspecto úmido e consistência mole; ou

verrucosas com superfície seca, áspera, e presença de pequenas crostas e de descamação; ou esporotricoides ou lupoides (UNGER, A. *et al.*, 2009). Ao redor da lesão principal, podem surgir induração subcutânea e pápulas satélites, que podem se agrupar, formando placas infiltradas. Em 12 a 30% dos casos, ocorre linfangite nodular, com ou sem linfadenopatia regional, geralmente recoberta por pele íntegra ou eritematosa. Após o tratamento, as lesões cutâneas costumam deixar cicatrizes atróficas, deprimidas, de superfície lisa, com áreas de hipo ou de hiperpigmentação e traves fibrosas (Figura 5). As cicatrizes também podem ser hipertróficas ou passar despercebidas, por sua coloração, tamanho, forma ou localização (BRASIL, 2017).



Figura 5 – Lesão cicatricial de leishmaniose cutânea: cicatriz hipocrômica e atrófica

(LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

A cura espontânea da LC por *L. braziliensis* ocorre em apenas 6,4% dos casos, e em 20% destes ocorre recidiva das lesões após cicatrização inicial (COTA, G.F. *et al.*, 2016). Sendo assim, as lesões sem tratamento podem permanecer ativas por vários anos e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior – leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM) (SCHUBACH, A.O. *et al.*, 2005;

LESSA, M.M. *et al.*, 2007; NEITZKE-ABREU, H.C. *et al.*, 2013; FURUSAWA, G.P. & BORGES, M.F., 2014; COTA, G.F. *et al.*, 2016; BRASIL, 2017).

A LC apresenta-se sob as formas clínicas (Ministério da Saúde, 2017):

- Leishmaniose cutânea localizada (LCL) (Figura 6): é a forma mais comum da LC, com o acometimento primário da pele. A lesão mais comum é do tipo úlcera, em áreas expostas da superfície corporal, com tendência à cura espontânea, deixando uma cicatriz hipopigmentada, lisa e fina. Apresenta boa resposta ao tratamento. Pode ser única ou múltipla (até 10 lesões) (GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017).



Figura 6 – Leishmaniose cutânea localizada: lesão ulcerada de bordas elevadas e fundo granuloso em membro inferior (LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

- Leishmaniose cutânea disseminada (Figura 7): ocorre em até 2% dos casos. É caracterizada pelo aparecimento de múltiplas lesões, papulares e acneiformes, em duas ou mais áreas não contíguas do

corpo, principalmente na face e tronco. Ocorre provavelmente por disseminação do parasito por via hemática ou via linfática, mais ou menos aguda, que se estabelece em poucos dias, às vezes em 24 horas, causando lesões distantes do local da picada. Pode ocorrer após o início do tratamento. O número das lesões pode alcançar centenas. Em 30% dos pacientes observa-se o comprometimento mucoso concomitante. Com certa frequência, os pacientes necessitam de tratamento complementar ao antimoniato de meglumina, para atingir a cura. Está associada à infecção por *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis* e *L. panamensis* (GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017).



Figura 7 – Leishmaniose cutânea disseminada: múltiplas lesões acneiformes e papulares em membros superiores, tronco e nádegas (LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

- Leishmaniose recidiva cútis (Figura 8): meses ou anos após a cicatrização espontânea ou medicamentosa da lesão, pode ocorrer a

recidiva da LCL. Podem surgir pápulas, vesículas, eritema, descamação ou nódulos, dentro ou ao redor da cicatriz (GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017).



Figura 8 – Leishmaniose recidiva cútis: formação de lesão ulcerada de bordas elevadas, dentro da cicatriz de leishmaniose cutânea localizada prévia (LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

- Leishmaniose cutânea difusa (Figura 9): forma grave que ocorre em pacientes com anergia e deficiência específica na resposta imune celular aos antígenos de *Leishmania*. No Brasil é causada por *L. amazonensis*. Geralmente se inicia na infância com uma lesão úlcera, evoluindo ou não para a cicatrização. Posteriormente, aparecem nódulos ou placas de superfície lisa, que cobrem grandes extensões do corpo, em áreas expostas como face, membros superiores e inferiores (GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017).



Figura 9 – Leishmaniose cutânea difusa: placas não ulceradas, de superfície lisa em membro superior (LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

1.1.5.3 Leishmaniose Mucosa ou Mucocutânea

Quase 90% dos casos de leishmaniose mucosa (LM) ocorrem na Bolívia, Brasil e Peru (WHO, 2017).

A leishmaniose mucosa pode ocorrer após um período variável da cicatrização da lesão cutânea primária. Geralmente, os pacientes com LM apresentam cicatrizes atróficas de LC prévia, tendo ou não passado por tratamento específico (D'UTRA & SILVA, O., 1915; SCHUBACH, A.O. *et al.*, 2005; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017; GARBIN, C.A.S. *et al.*, 2017). Já foram observados pacientes com lesões cutâneas que evoluíram para LM após período de cura clínica aparente. Porém, no momento do diagnóstico da LM, esta pode surgir de forma isolada e os pacientes não apresentam cicatrizes de lesões cutâneas (COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014; BRASIL, 2017). Em sua amostra de 206 pacientes com LM, Costa *et al.* (2014) evidenciaram que 26,7% dos pacientes apresentavam LM sem evidência de LC prévia.

É provável que a LM seja consequente de uma disseminação hematogênicas do foco primário, formando lesões destrutivas nas mucosas de vias aéreas superiores (MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014; BRASIL, 2017). O mecanismo exato da lesão mucosa, como e onde as leishmanias sobrevivem em latência no organismo humano durante anos e os fatores que desencadeiam a doença são pouco conhecidos. O acometimento das mucosas depende da combinação da virulência do protozoário e da resposta imune do hospedeiro (UNGER, A. *et al.*, 2009; MORAES, B.T. *et al.*, 2012)

As observações da LM ocorrem em casos clínicos esporádicos e em evidências epidemiológicas, pois é difícil reproduzi-las em modelo experimental. Parte dos pacientes com LM relata ausência de tratamento ou tratamento inadequado da lesão cutânea inicial, o que leva a admitir que as curas espontâneas e os tratamentos curtos e irregulares constituem risco para o surgimento de lesão mucosa (D'Utra e Silva, 1915; SCHUBACH, A.O. *et al.*, 2005; UNGER, A. *et al.*, 2009; BRASIL, 2017). No entanto, tratamentos alternativos como a utilização de doses de 5 mg Sb⁺⁵/kg/dia ou a aplicação intralesional (IL) de AM, não foram associados a maior risco para desenvolvimento de LM que os tratamentos sistêmicos com 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia. Com isso, tratamentos locais são indicados para pacientes de LC que não apresentam imunossupressão ou lesões múltiplas, >4cm² e localizadas na cabeça e no pescoço ou tenham se infectado em países Andinos, em especial a Bolívia (BLUM, J. *et al.*, 2012; BRAHIM, L.R. *et al.*, 2017). A LM acomete mais pacientes do sexo masculino e idosos. Geralmente a lesão é indolor e começa no septo nasal anterior. Embora acometa mais a mucosa nasal, também pode atingir a mucosa da orofaringe e laringe e mais

raramente outras mucosas como traquéia, conjuntivas, órgãos genitais e ânus (SCHUBACH, A.O. *et al.*, 2005; LESSA, M.M. *et al.*, 2007; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014; RUAS, A.C.N. *et al.*, 2014; BRASIL, 2017).

As lesões orais são úlcero-vegetativas com granulações e geralmente estão associadas às lesões nasais, mas podem ser encontradas isoladamente na mucosa oral. Ocorrem mais frequentemente nos lábios e palato, apesar de ter relato de ocorrência na úvula, gengivas, amígdalas e língua. Em seu estudo Costa *et al.* (2014) verificaram que a mucosa oral foi a segunda localização mais afetada (38%) e com menor tempo de evolução do adoecimento até seu diagnóstico. Quando associada a lesões em outros locais do trato respiratório superior, apresentou maior tempo para alcançar a cura.

As queixas clínicas mais comuns da LM são secreção nasal, obstrução nasal, epistaxe, eliminação de crostas, edema, disfagia, odinofagia, dispneia, rouquidão e tosse. Cefaléia e dor podem ocorrer, em caso de infecções secundárias e sinusite. Também podem ocorrer eritema, infiltração, crostas, sangramento, erosão e úlceras com fundo granuloso, perfuração do septo nasal ou do palato mole (MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; RUAS, A.C.N. *et al.*, 2014; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014; BRASIL, 2017).

A doença avançada provoca o aumento do volume do nariz e a destruição da cartilagem do septo nasal, causando o desabamento da ponta do nariz e o conseqüente aspecto em “nariz de tapir” (Figura 10). Pode levar à mutilações com perda parcial ou total do nariz, lábios e pálpebras e causar sequelas (Figura 11) ou deformidades, levando à perturbações da deglutição e da fala, podendo levar o

indivíduo à morte por desnutrição e complicações (GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; RUAS, A.C.N. *et al.*, 2014; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014; BRASIL, 2017).

Os idosos são mais afetados pela LM e são mais susceptíveis aos efeitos adversos do tratamento (ARAÚJO-MELO, M.H. *et al.*, 2010).



Figura 10 – Sequela da leishmaniose mucosa em nariz: queda da ponta nasal ('nariz de tapir')

(LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)



Figura 11 – Sequela da leishmaniose mucosa em palato: fibrose de mucosa de palato mole

(LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

A LM apresenta-se sob as seguintes formas clínicas (BRASIL, 2017). Todas as formas podem ser causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis* (ARAÚJO-MELO, M.H. et al., 2010):

- Leishmaniose mucosa tardia (Figura 12 A, B e C): é a forma mais comum, pode surgir até vários anos após a cicatrização das lesões de LC. Ocorrem lesões nas mucosas da face, geralmente na mucosa nasal (MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017). Os dados do Rio de Janeiro são diferentes dos dados nacionais. No INI/FIOCRUZ, a LM tardia é a terceira forma mais comum, representando 25,2% da sua amostra de 206 pacientes com LM, acompanhados entre 1989 e 2013, sendo precedida pela LM concomitante (37,9%) e LM de origem indeterminada (26,7%) COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014.



Figura 12 (A,B e C) – Leishmaniose mucosa tardia: A) hiperemia e infiltração difusa em mucosa de corneto nasal médio esquerdo; B) infiltração e granulação difusa em palato mole e parede posterior de faringe; C) infiltração difusa em mucosa laríngea, epiglote, aritenóides e pregas vocais

(LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

- Leishmaniose mucosa indeterminada (Figura 13): A LM apresenta-se clinicamente isolada, sem evidência de LC prévia. Pode estar associada a infecções subclínicas ou lesões pequenas, não ulceradas, de evolução rápida, que teriam passado despercebidas, sem deixar cicatrizes perceptíveis (MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017).



Figura 13 – Leishmaniose mucosa indeterminada: infiltração e hiperemia em bordas de perfuração da mucosa do septo nasal (LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

- Leishmaniose mucosa concomitante (Figura 14 A e B): A lesão mucosa ocorre à distância, ao mesmo tempo em que ocorre a lesão cutânea ativa (não contígua aos orifícios naturais) (MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017). É a forma mais comum no INI/FIOCRUZ (COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014).

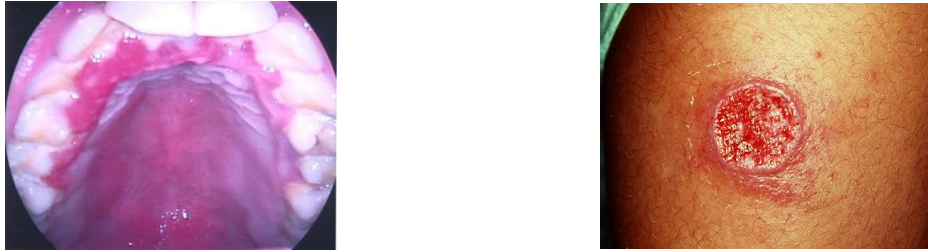


Figura 14 (A e B) – Leishmaniose mucosa concomitante: A) áreas de infiltração em mucosa interdental de inserção periodontal e de palato duro; B) lesão cutânea infiltrada com bordas bem delimitadas e elevadas e fundo avermelhado (LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

- Leishmaniose mucosa contígua (Figura 15 A e B): Ocorre por propagação direta de lesão cutânea, localizada próxima a orifícios naturais, para a mucosa das vias aéreas e digestivas. A lesão cutânea pode estar ativa ou cicatrizada no momento do diagnóstico. Pode ser causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis* ou por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017).



Figura 15 (A e B) – Leishmaniose mucosa contígua: A) lesão ulcerada em pele e lábio inferior; B) lesão ulcerada em mucosa e lábio inferior (LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

- Leishmaniose mucosa primária (Figura 16): ocorre quando a picada do vetor acontece na mucosa ou semimucosa de lábios e genitais. Pode ser causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis* ou por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; BRASIL, 2017).



Figura 16 – Leishmaniose mucosa primária: lesão úlcero-crostosa pontual em lábio inferior
(LaPClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

1.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da LTA envolve aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (RATH, S. *et al.*, 2003; BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; BRASIL, 2017).

O diagnóstico clínico nem sempre é simples, pois a LTA produz vários tipos de lesões. O diagnóstico clínico deve ser baseado na história clínica e epidemiológica associadas a presença de lesões cutâneas ou mucosas sugestivas de LTA (RATH, S. *et al.*, 2003; BRASIL, 2017).

Os métodos de diagnóstico laboratoriais são utilizados para confirmar o diagnóstico clínico-epidemiológico e prover informações sobre a espécie de *Leishmania* (GONTIJO, B. & CARVALHO, M.L.R., 2003; BRASIL, 2017).

O diagnóstico de certeza ocorre quando o parasito ou seus produtos são encontrados nos tecidos ou fluidos do hospedeiro. O tratamento deve ser iniciado preferencialmente após o diagnóstico confirmado (BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; BRASIL, 2017).

1.1.6.1 Exames Imunológicos

- Intradermoreação de Montenegro (IDRM): teste cutâneo fundamentado na resposta de hipersensibilidade celular retardada com a *Leishmania* (BRASIL, 2017).

Os testes sorológicos para detecção de anticorpos anti-*Leishmania* são frequentemente usados para o diagnóstico da LTA. Apesar de serem de fácil execução, têm altas taxas de negatividade em pacientes com apenas uma lesão ou com lesões com menos de seis meses (NEITZKE-ABREU, H.C. *et al.*, 2013). Os que mais se destacam são (RATH, S. *et al.*, 2003; BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004):

- Imunofluorescência indireta (IFI): é um teste sorológico utilizado na detecção de IgG anti-*Leishmania*. Apresenta maior grau de especificidade. Também é utilizado na LTA (BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010;

MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011). É mais utilizado no INI/FIOCRUZ, porque é produzido por Biomanguinhos.

- ELISA (do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay): ou ensaio imunoadsorvente ligado à proteína, utilizado na detecção de anticorpos anti-*Leishmania*. Apresenta maior grau de sensibilidade que a IFI Não tem produção em escala industrial. Cada laboratório de pesquisa produz seus testes (BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011).
- Aglutinação direta: pode ser realizado em laboratórios menos equipados. Utiliza formas promastigotas liofilizadas (BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010).

1.1.6.2 Exames Parasitológicos

- Demonstração Direta do Parasito: Visualização de formas amastigotas em esfregaço ou *imprint* de material de lesão em lâmina de vidro coradas pelo método de Giemsa ou similar. É o teste mais rápido, de fácil execução e menor custo, sendo por isso o mais utilizado. Os procedimentos utilizados para coleta de material são: escarificação do bordo da lesão cutânea, biópsia com impressão do fragmento cutâneo ou mucoso em lâmina por aposição e punção aspirativa. A sensibilidade aumenta com a repetição do exame (BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; GOTO, H. & LINDOSO,

J.A.L., 2010; BRASIL, 2017). Tem baixa positividade, pois depende do número de parasitas na amostra e tem aplicação limitada em pacientes com lesões antigas (NEITZKE-ABREU, H.C. *et al.*, 2013).

- Isolamento em cultivo *in vitro*: método utilizado para confirmação da presença do parasito e identificação da espécie de *Leishmania* envolvida. É obtido por cultivo de material proveniente de aspiração, escarificação ou biópsia da lesão e inoculado em meio bifásico Novy, MacNeal, and Nicolle (NNN) complementado com 10% de soro de feto bovino. Resultados positivos para a presença de formas promastigotas do parasito podem ser encontrados após o quinto dia, mas a cultura deve ficar em observação por até 30 dias, antes da confirmação de um resultado negativo (BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; BRASIL, 2017).
- Isolamento *in vivo*: o material obtido da escarificação ou biópsia da lesão é triturado em solução salina estéril e inoculado em patas e/ou focinho de hamsters, que podem desenvolver a doença a partir de 1 mês. Por isso, os animais devem ser acompanhados por até 6 meses (BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; BRASIL, 2017).
- Reação em cadeia de polimerase (PCR): é a pesquisa do DNA do parasito no material obtido da escarificação ou biópsia da lesão de pele e mucosa. Permite amplificar em escala exponencial a sequência de DNA, com especificidade de 95% e sensibilidade de 98%, detectando DNA do parasito até mesmo na baixa carga

parasitária. Sua desvantagem é seu alto custo e precisar de infraestrutura laboratorial, sendo utilizado apenas em instituições de pesquisa (BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; NEITZKE-ABREU, H.C. *et al.*, 2013; BRASIL, 2017; GARBIN, C.A.S. *et al.*, 2017).

1.1.6.3 Exames Histopatológicos

O exame histopatológico permite o diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas ou doenças inflamatórias, doenças vasculares, câncer etc. A LTA tem aspecto histopatológico de dermatite crônica granulomatosa, comum a outras doenças como tuberculose, micoses, hanseníase, sarcoidose etc. O diagnóstico de certeza ocorre mediante a visualização de formas amastigotas de *Leishmania* (BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; BRASIL, 2017). Necessita obtenção de amostras por método invasivo e, assim como a pesquisa direta do parasito, tem baixa positividade, pois depende do número de parasitos da amostra (NEITZKE-ABREU, H.C. *et al.*, 2013).

A presença de diferentes espécies de *Leishmania* com características clínicas semelhantes em áreas endêmicas requer o desenvolvimento de metodologias laboratoriais mais sensíveis e permitir um tratamento mais rápido e seguro, bem como determinar o prognóstico da infecção (NEITZKE-ABREU, H.C. *et al.*, 2013).

No Instituto Nacional de Infectologia (INI/FIOCRUZ), por ser um centro de referência, são realizados sorologias, os exames de demonstração direta do parasito (escarificação e biópsia), isolamento do parasito por cultivo *in vitro*, PCR e

exames histopatológicos, levando de 30 a 60 dias para o fechamento do diagnóstico e início do tratamento.

1.2 Tratamento

1.2.1 Antimonial pentavalente

Os antimoniais pentavalentes são usados há mais de 70 anos e continuam sendo os fármacos de primeira linha para o tratamento das leishmanioses e podem ser utilizados para todas as formas clínicas da LTA (RATH, S. *et al.*, 2003; BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; SCHUBACH, A.O. *et al.*, 2005; LIMA, E.B. *et al.*, 2007; ARAÚJO-MELO, M.H. *et al.*, 2010; MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; VASCONCELLOS, E.C.F. *et al.*, 2012; RIBEIRO, M.N. *et al.*, 2014; SCHUBACH, A.O. & CONCEIÇÃO-SILVA, F., 2014; BRAHIM, L.R. *et al.*, 2017; BRITO, N.C. *et al.*, 2017; SAHEKI, M.N. *et al.*, 2017; BRASIL, 2017). Existem duas formulações de antimoniais pentavalentes: o estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina (AM). No Brasil, é comercializado apenas o antimoniato de meglumina, em frascos de 5ml e disponibilizados pelo Ministério da Saúde. A OMS recomenda que a dose seja calculada em miligramas de antimônio pentavalente (Sb^{+5}) por quilograma de peso corporal por dia ($mg\ Sb^{+5}/kg/dia$) (BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; BRASIL, 2017).

Os regimes terapêuticos com antimoniais pentavalentes diferem entre si pelo fármaco utilizado (estibogluconato de sódio e o AM), pela via de administração, dose diária total, contínua ou intermitente, duração do tratamento, critérios usados para interrupção ou prolongamento do tratamento (SCHUBACH, A.O. *et al.*, 2005; BRITO, N.C. *et al.*, 2017).

O tratamento sistêmico pode ser administrado por via intramuscular (IM) ou endovenosa (EV), com repouso após a aplicação. Não há diferença entre essas duas vias quanto eficácia ou segurança do medicamento. A via IM pode causar dor local. Já a via EV permite a administração de grandes volumes, sem causar dor local (SCHUBACH, A.O. *et al.*, 2005; BRASIL, 2017).

Dentre os vários fatores que influenciam positivamente a adesão ao tratamento da LTA com o AM, podemos citar: esquemas intermitentes em comparação à esquemas contínuos; a administração por via IV, devido ao desconforto gerado pela via IM e também pela hospitalização; a baixa dose, devido a administração ser mais simples e produzir menos efeitos adversos e quando há um bom relacionamento entre os profissionais de saúde e seus pacientes (RIBEIRO, M.N. *et al.*, 2014).

O tratamento intralesional (IL) foi recomendado desde 2010 pelo comitê de peritos em leishmaniose da WHO para ser incluído como tratamento local dentre as terapias alternativas do Novo Mundo. Em 2013, o comitê de peritos em leishmaniose da Organização Pan Americana de Saúde (PAHO) incluiu o tratamento IL no seu guideline regional, restringindo a sua utilização apenas para centros de referência, em lesões únicas, que não fossem em face e em articulações (BRITO, N.C. *et al.*, 2017). Baseado na experiência do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), que aplica o tratamento IL para LC há mais de 30 anos, o MS adotou o seu uso no SUS desde 2017 (OLIVEIRA-NETO, M.P. *et al.*, 1997; VASCONCELLOS, E.C.F. *et al.*, 2012; DUQUE, M.C.O. *et al.*, 2016; DUQUE, M.C.O. *et al.*, 2017; PIMENTEL, M.I.F. *et al.*, 2017; BRASIL, 2017).

No tratamento sistêmico ou IL, podem ocorrer alguns efeitos adversos de grau leve a moderado: artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, pancreatite, febre, fraqueza, prurido, cefaléia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda. Porém, no tratamento IL esses efeitos são reversíveis, após o término do tratamento. Todos os efeitos adversos devem ser notificados (RATH, S. *et al.*, 2003; SILVA, M.V., 2003; ARAÚJO-MELO, M.H. *et al.*, 2010; PIMENTEL, M.I.F. *et al.*, 2011; VALETE-ROSALINO, C.M. *et al.*, 2014; LYRA, M.R. *et al.*, 2016; OLIVEIRA BEZERRA, D.C.O. *et al.*, 2017; BRASIL, 2017).

O AM é contraindicado para gestantes por ultrapassar a barreira placentária e não é recomendado como tratamento de primeira escolha em pacientes com mais de 50 anos portadores de doenças crônicas como cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e hipersensibilidade aos seus componentes (BRASIL, 2017).

Recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados regularmente, durante o tratamento com exames eletrocardiográficos e bioquímicos do sangue para avaliar a função renal, pancreática e hepática. Esse acompanhamento permitirá a identificação de efeitos adversos e a redução da dose ou interrupção do tratamento, caso haja necessidade (BRASIL, 2017).

Os esquemas terapêuticos utilizados são:

- Lesões cutâneas: por via sistêmica, a dose recomendada pelo MS é de 10 a 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia por um período de 20 dias seguidos. Caso não haja cicatrização, o esquema deverá ser repetido por um período de 30 dias. Em caso de não resposta, utilizar um fármaco de segunda escolha (BRASIL, 2017).

- Lesões Mucosas: Em todas formas de LM recomenda-se tratar os pacientes com AM na dose de 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia durante 30 dias, com o limite máximo de 3 ampolas diárias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido uma vez. Em caso de não resposta, utilizar um fármaco de segunda escolha (BRASIL, 2017).

Pacientes que apresentam eventos adversos com o AM têm seu tratamento interrompido e passam a ser tratados com uma segunda geração terapêutica: anfotericina B e pentamidina ou ainda com outros fármacos como paromomicina e mitelfosine (RATH, S. *et al.*, 2003; BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; PIMENTEL, M.I.F. *et al.*, 2011; BRAHIM, L.R. *et al.*, 2017; BRASIL, 2017).

1.2.2 Anfotericina B

A anfotericina B é um medicamento com excelente atividade *in vitro* e na destruição de *Leishmania* intra e extracelular. É mais potente que o AM. Porém, seu uso é limitado pelos efeitos adversos e necessita de internação ou de esquema de hospital-dia. É utilizada em casos resistentes ao AM, com bons resultados terapêuticos. No Brasil, o MS disponibiliza duas formulações, o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal (LIMA, E.B. *et al.*, 2007; SCHUBACH, A.O. & CONCEIÇÃO-SILVA, F., 2014; BRASIL, 2017).

1.2.2.1 Desoxicolato de anfotericina B

O desoxicolato de anfotericina B é comercializado em frascos com 50mg. A infusão é IV e lenta. Também pode causar efeitos adversos, como febre, cefaleia,

tremores, cianose, calafrios, náuseas, vômitos, hipotensão, alteração comportamental, hipomagnesemia, hipopotassemia anorexia, comprometimento da função renal, anemia, leucopenia, alterações cardíacas e flebite. Alguns medicamentos podem ser administrados com o soro para minimizar os efeitos adversos deste fármaco (LIMA, E.B. *et al.*, 2007; BRASIL, 2017).

O desoxicolato de anfotericina B é contraindicado para paciente renal ou com hipersensibilidade a este medicamento ou qualquer um dos seus componentes. Quando o tratamento com anfotericina B é sequencial ao tratamento com AM, recomenda-se um repouso de 14 dias, para evitar complicações cardíacas graves. Durante o seu uso, deve-se fazer um acompanhamento da função renal, hepática, dos eletrólitos e componentes sanguíneos, para avaliar interrupção do tratamento, caso seja necessário (BRASIL, 2017).

1.2.2.2 Anfotericina B lipossomal

Age especificamente sobre as células-alvo (macrófagos), incorporando ao meio intracelular e reduzindo os efeitos colaterais (GARBIN, C.A.S. *et al.*, 2017). É comercializada em ampolas de vidro com 50 mg de anfotericina B encapsuladas em lipossomas. É administrado por via IV por 30-60 minutos. Alguns efeitos adversos como febre, tremores e calafrios podem aparecer na infusão. Outros efeitos adversos mais raros são dor no peito, dispnéia, broncoespasmo, rubor, taquicardia, hipotensão, artralgia e mialgia. Esses efeitos podem ser minorados com a interrupção da infusão ou aumento do tempo de infusão para duas horas. Estudos comprovam menor incidência de nefrotoxicidade do que com o desoxicolato de anfotericina B (RATH, S. *et al.*, 2003; BRASIL, 2017).

A anfotericina B lipossomal é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade ao fármaco ou seus componentes. No Brasil, mostrou ser eficaz no tratamento da LM em pacientes que não tiveram sucesso no tratamento com AM (LIMA, E.B. *et al.*, 2007). A sua utilização no tratamento da LTA, principalmente na LM, com doses entre 10 mg e 20 mg/kg/dia, é baseada no seu uso no tratamento da leishmaniose visceral (LV), para o qual este medicamento está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil (RATH, S. *et al.*, 2003; BRASIL, 2017).

Em um relato de caso de paciente idoso com comorbidades, optou-se pelo uso da forma lipossomal da anfotericina B. Apesar da alta eficácia da anfotericina B, este paciente teve uma recidiva, sendo necessário repetir o tratamento com uma dose maior para remissão total dos sintomas (GARBIN, C.A.S. *et al.*, 2017).

1.2.3 Pentamidinas

São diamidinas aromáticas utilizadas como medicamentos de segunda escolha no tratamento da LTA nas áreas endêmicas dos continentes americano, asiático e africano. É comercializado na forma de isotionato de pentamidina em frasco ampola com 300 mg deste sal, que deve ser diluído para ser infundido lentamente, pela via IM ou EV (BRASIL, 2017). Possui custo inferior aos antimoniais, mas tem efeitos adversos importantes como hipoglicemia e hipotensão (SCHUBACH, A.O. & CONCEIÇÃO-SILVA, F., 2014). É uma alternativa ao tratamento com antimoniais pentavalentes (PIMENTEL, M.I.F. *et al.*, 2011).

Na administração IM, os efeitos adversos mais comuns são dor, endurecimento e abscessos no local da aplicação. Outros possíveis efeitos adversos são náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgia, cefaleia, hipotensão, lipotímias, síncope, hipo e hiperglicemia. O efeito diabetogênico parece ser cumulativo e dose dependente. Também pode ocorrer pancreatite, arritmia cardíaca, leucopenia, trombocitopenia, insuficiência renal aguda, hipocalcemia, taquicardia e choque anafilático (RATH, S. *et al.*, 2003; PIMENTEL, M.I.F. *et al.*, 2011; BRASIL, 2017).

É contraindicado para pacientes gestantes, lactantes, bebês de até um ano de idade ou com comorbidades como diabetes mellitus, insuficiência renal ou hepática, cardiopatias, intolerância à glicose e hipersensibilidade ao fármaco (BRASIL, 2017).

Em paciente com LC em membro superior, resistente ao AM e à anfotericina B, por apresentar vários efeitos adversos e recidivas após os tratamentos com cicatrização aparente, o uso da pentamidina IM se mostrou eficaz na cicatrização total da lesão, sem remissão após 34 meses de acompanhamento (PIMENTEL, M.I.F. *et al.*, 2011).

1.2.4 Miltefosine

É um fármaco anti-câncer, que é ativo contra a *Leishmania in vitro* e *in vivo*. Também tem sido testado na Índia contra a leishmania visceral. Teve bons resultados de cura parasitológica em estudos clínicos de fase I e II. Seu diferencial é que ele é um medicamento oral (RATH, S. *et al.*, 2003; BASANO, S.A. & CAMARGO, L.M.A., 2004; LIMA, E.B. *et al.*, 2007; SCHUBACH, A.O. & CONCEIÇÃO-SILVA, F., 2014). No Brasil, foi usado apenas em estudos

experimentais, apresentando resultados iguais aos antimoniais (LIMA, E.B. *et al.*, 2007).

1.2.5 Experiência do INI no tratamento da LTA

Estudos clínicos no Rio de Janeiro demonstraram eficácia do tratamento em doses baixas e do tratamento intralesional com AM em LC (LIMA, E.B. *et al.*, 2007; SCHUBACH, A.O. & CONCEIÇÃO-SILVA, F., 2014). No INI/FIOCRUZ, o AM na dose de 5 mg Sb⁺⁵/kg/dia é o tratamento de primeira escolha tanto para LC quanto para LM, sendo a anfotericina B o segundo fármaco mais usado. Menos de 10% dos pacientes são tratados com 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia IM (BRAHIM, L.R. *et al.*, 2017).

O tratamento com baixa dose de AM (5mg Sb⁺⁵/kg/dia) tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA (SCHUBACH, A.O. *et al.*, 2005; VASCONCELLOS, E.C.F. *et al.*, 2012; SCHUBACH, A.O. & CONCEIÇÃO-SILVA, F., 2014; LYRA, M.R. *et al.*, 2016; BRITO, N.C. *et al.*, 2017; BRAHIM, L.R. *et al.*, 2017; SAHEKI, M.N. *et al.*, 2017). O uso de esquemas regulares com baixas doses de AM por via IM (5 mg Sb⁺⁵/kg/dia) ou IL mostrou taxa de cura similar aos esquemas regulares com altas doses (20 mg Sb⁺⁵/kg/dia), porém com menos toxicidade e menor custo (VASCONCELLOS, E.C.F. *et al.*, 2012; RIBEIRO, M.N. *et al.*, 2014; BRAHIM, L.R. *et al.*, 2017; GAGINI, T. *et al.*, 2017; SAHEKI, M.N. *et al.*, 2017). Esse esquema também está associado à uma menor taxa de falha terapêutica, que é a ausência de cura clínica após tratamento com duas condutas terapêuticas regulares (GAGINI, T. *et al.*, 2017).

Um estudo avaliando os 777 pacientes de LTA atendidos no INI entre 2001 e 2013 revelou que a letalidade foi de 0,1%, a incidência de recaída 5,8% e a

incidência de LM tardia 0,25%. Como resultado final, 95,9% estavam curados, 0,1% morreram e 4,0% abandonaram o seguimento após o tratamento. Tais resultados sugerem que os esquemas terapêuticos alternativos com antimoniato de meglumina utilizados no INI resultaram em baixa letalidade, sem aumento da incidência e da prevalência de recaídas ou de desenvolvimento de LM tardia no estado do Rio de Janeiro quando comparado à região sudeste (BRAHIM, L.R. *et al.*, 2017).

Alguns efeitos adversos do AM foram demonstrados em estudos clínicos realizados no INI:

Em pacientes de LM em tratamento com AM, foi observado que a tontura pode ocorrer em mulheres, idosos e pacientes com aumento da lipase sérica (ARAÚJO-MELO, M.H. *et al.*, 2010).

Foi relatada em LM nasal em tratamento com AM, dentre outros efeitos adversos uma ototoxicidade do AM, provocando tontura rotatória grave, zumbido e diminuição da acuidade auditiva, levando à interrupção do tratamento. Ao trocar o fármaco para Anfotericina B, houve remissão dos sintomas da ototoxicidade (VALETE-ROSALINO, C.M. *et al.*, 2014).

Em estudo com pacientes de LC para avaliar a toxicidade pancreática, com esquemas de 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia de AM por 20 dias ou 5 mg Sb⁺⁵/kg/dia de AM por 30 dias, observou-se que 50% dos pacientes apresentou sinais gastrointestinais de pancreatite, como náuseas, vômitos e dor abdominal e 47,2% apresentou amilase e lípase aumentadas. O esquema de 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia mostrou um risco maior para desenvolver hiperlipasemia (LYRA, M.R. *et al.*, 2016).

Foi observada toxicidade coclear em pacientes com LTA em tratamento com AM, resultando na diminuição da acuidade auditiva, que pode levar à perda auditiva e desequilíbrio. Os sintomas da diminuição da acuidade auditiva diminuíram um a dois meses após o término do tratamento (OLIVEIRA BEZERRA, D.C.O. *et al.*, 2017).

2. Nutrição

2.1. Nutrição no Brasil

O Brasil, como outros países em desenvolvimento, convive há algum tempo com a transição nutricional, fenômeno que tem sua base na má alimentação e é caracterizado pela coexistência da desnutrição, do excesso de peso e de doenças crônicas não transmissíveis, em uma comunidade ou até mesmo em um domicílio (COUTINHO, J.G. *et al.*, 2008; TURECK, C. *et al.*, 2017). Isso ocorreu devido à mudança do padrão de saúde e consumo alimentar da população brasileira com a diminuição da atividade física, o aumento do uso de gorduras em geral, gorduras de origem animal e alimentos processados, ricos em sódio e açúcares e diminuição do consumo de cereais, leguminosas, frutas, legumes e verduras (COUTINHO, J.G. *et al.*, 2008; BRASIL, 2012; TURECK, C. *et al.*, 2017).

Para enfrentar os problemas nutricionais de desnutrição e excesso de peso, com as suas implicações, fez-se necessária a criação de políticas e ações articuladas com o objetivo de promover a alimentação saudável (COUTINHO, J.G. *et al.*, 2008; BRASIL, 2012).

Foi criada em 1999 a Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN), para realocar a nutrição no contexto político, com ações para garantir o direito

humano à alimentação adequada e à segurança alimentar nutricional, que devem ser praticadas nas três esferas de governo. Dentre suas muitas ações, o governo brasileiro publica a Lei Orgânica de Segurança Alimentar e Nutricional (Lei 11.346/2006) e o decreto Política Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (Decreto 7272/2010) e o Guia Alimentar para a População Brasileira (2006), reeditado em 2014. A lei e o decreto são baseados no fortalecimento das ações de alimentação e nutrição no sistema de saúde (BRASIL, 2012).

A PNAN interage com o Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) e com o Sistema Único de Saúde (SUS) nas ações de prevenção e controle das carências nutricionais e na avaliação e monitoramento do estado nutricional da população brasileira (COUTINHO, J.G. *et al.*, 2008; BRASIL, 2012).

Segundo o relatório do estado nutricional do SISVAN para o ano de 2017, dentre mais de 10 milhões de adultos avaliados através do Índice de Massa Corporal (IMC), apenas 2,7% apresentavam baixo peso. Entretanto, 62,5% apresentavam ingestão inadequada de nutrientes. Dos idosos avaliados (mais de 1,4 milhão), apenas 13% apresentava baixo peso e 63% apresentavam também ingestão inadequada de nutrientes. Esses dados mostram que o País vivencia a transição nutricional, passando de alta prevalência de desnutrição na década de 1970 para registro de 25,7% da população adulta obesa em 2017 (BRASIL, 2017a).

2.2. Fome e má nutrição

Há mais de 70 anos, o Brasil trabalha com a *Food and Agriculture Organization* (FAO) para erradicar a fome, a insegurança alimentar e má nutrição

e melhorar a produção rural. No início do milênio, mais de 55 milhões de pessoas viviam na pobreza, com metade do salário mínimo per capita. Destes, 24 milhões viviam em situação de extrema pobreza. Para reverter esta situação, foram implementadas no Brasil políticas de inclusão social e proteção, que até hoje visam melhorar e consolidar as Políticas de Alimentação e Segurança Alimentar (FAO, 2016).

Fome é a privação de comida, que causa uma sensação desconfortável e dor. É causada pela pobreza e, muitas vezes, tem a sua base em fatores políticos. A pobreza engloba diferentes dimensões de privação como consumo, saúde, segurança alimentar, educação, direitos, segurança, dignidade e emprego (FAO, 2008; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008).

Segurança alimentar existe quando todas as pessoas, em todo tempo, têm acesso físico e econômico à alimentos suficientes e nutritivos para suprir suas necessidades dietéticas para manter uma vida ativa e saudável (FAO, 2008; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008).

A má nutrição, que é a ingestão inadequada de macronutrientes (proteínas, carboidratos e lipídeos) e/ou micronutrientes (vitaminas e minerais), ocorre quando a dieta individual tem insuficiência de nutrientes, podendo causar desnutrição ou tem excesso de nutrientes, podendo causar obesidade. A má nutrição não está limitada à pobreza, assim como a obesidade não está limitada à riqueza. Ambos são problemas sócio-econômicos de países em desenvolvimento (FAO, 2014; FAO, 2015).

A fome, a má nutrição e a pobreza são fenômenos que se correlacionam: a pobreza, em todas as suas dimensões, pode causar a fome, a insegurança

alimentar e a má nutrição. Esses três fenômenos aumentam a suscetibilidade às doenças, levam a um desenvolvimento físico e mental prejudicado e deixam as pessoas fracas e letárgicas, levando conseqüentemente a uma baixa produtividade. Isso afeta a economia e contribui para que se perpetue o ciclo da pobreza (FAO, 2008; MALAFAIA, G., 2009).

A “fome oculta”, termo utilizado para designar a carência de micronutrientes, é muito mais comum que a fome. Assim, o número de pessoas que tem uma ou mais carências de micronutrientes é muito maior que o número de pessoas com ingestão inadequada de calorias. Apesar da grande quantidade de alimentos e o progresso na redução da fome em algumas regiões, segundo a FAO, a estimativa entre 2014 e 2016 foi de que 795 milhões de pessoas no mundo tinham ingestão inadequada de calorias (FAO, 2015).

Apesar de não estar limitada à pobreza, a desnutrição é uma doença de natureza clínico-social multifatorial, muito ligada às condições de vida precárias. É considerada um grande problema dos países em desenvolvimento e um fator de risco para doenças e morte (KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; FRANÇA, T.G.D. *et al.*, 2009; MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010; FAO, 2014; BRASIL, 2017b). A desnutrição causa imunodeficiência, aumentando a susceptibilidade à ação de agentes infecciosos e a gravidade das infecções, sendo em muitas doenças a maior causa de morte (ANSTEAD, G.M. *et al.*, 2001; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; MALAFAIA, G., 2008; FRANÇA, T.G.D. *et al.*, 2009, MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010; BRASIL, 2017b).

Muitos fatores estão relacionados com a distribuição mundial da desnutrição: pobreza, instabilidade sócio-econômica e política, sistema educacional deficitário,

condições sanitárias precárias, hábitos alimentares pobres, falta ou ineficiência de programas nutricionais e de cuidados psicossociais (KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; FRANÇA, T.G.D. *et al.*, 2009; MALAFAIA, G., 2009).

A desnutrição tem causa multifatorial, podendo ser:

- Primária: quando é causada pela condição sócio-econômica desfavorável e consequente ingestão inadequada de calorias, proteínas ou micronutrientes
- secundária a alguma condição clínica do indivíduo ou doença, que interfere na digestão e absorção dos nutrientes (HAMMOND, K.A., 2012).

A má nutrição é medida em termos da adequação da ingestão de calorias diárias. A prevalência de desnutrição da FAO é mundialmente conhecida e validada e mostra que estes números vêm decrescendo com a adoção de programas para a fome. Para os anos de 2014 a 2016, a estimativa da FAO de pessoas incapazes de consumir o mínimo de calorias diárias foi de 10,9% mundialmente e de 12,9% para países em desenvolvimento (FAO, 2015). No Brasil, também houve diminuição da prevalência de desnutrição energético-proteica, porém ela ainda representa um importante problema de Saúde Pública, especialmente em municípios de pequeno porte e em grupos populacionais específicos, principalmente nas regiões Norte e Nordeste (NAI, G.A. *et al.*, 2014; BRASIL, 2017b). As gestantes, lactantes, crianças e idosos são os grupos mais vulneráveis para desnutrição e deficiência de micronutrientes (KATONA, P. &

KATONA-APTE, J., 2008; MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010; SARNI, R.O.S. *et al.*, 2010).

2.3 Nutrição e sistema imune

A desnutrição é considerada a maior causa da imunodeficiência no mundo (ANSTEAD, G.M. *et al.*, 2001; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; FRANÇA, T.G.D. *et al.*, 2009; MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010), pois pode afetar adversamente os mecanismos imunológicos, deprimindo a função imunológica humoral e celular, reduzindo frações do sistema complemento e o número, proliferação e função dos linfócitos T circulantes, reduzindo a produção de citocinas, e alterando o reconhecimento de antígenos (KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; FRANÇA, T.G.D. *et al.*, 2009; MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010). Entretanto, na desnutrição, as carências nutricionais podem ser de caloria, proteínas ou micronutrientes. Dentre estes, as deficiências mais comuns são de vitaminas A, C e E e minerais cobre, zinco, magnésio, ferro e iodo. Os micronutrientes estão envolvidos na formação de anticorpos e no desenvolvimento do sistema imune (KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; MALAFAIA, G., 2008; MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010; MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014; GUZMAN-RIVERO, M. *et al.*, 2014; LOSADA-BARRAGÁN, M. *et al.*, 2017). Os micronutrientes podem influenciar a resposta imune e esta age em sinergia com o tratamento de doenças infecciosas, melhorando a recuperação. Assim, o uso de imunoestimulantes pode melhorar a eficácia do tratamento (MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014).

Até a década de 1950, pouco se sabia da relação entre doenças infecciosas e nutrição. Devido à deficiência grave de proteína estar relacionada com a

formação de anticorpos e com o desenvolvimento do sistema imune, acreditava-se que o *Kwashiorkor*, termo usado para caracterizar a deficiência de proteína em crianças africanas, era a base dos problemas nutricionais. Depois, ao assumir que uma dieta adequada em calorias, também estaria adequada para outros nutrientes, a essência dos estudos deixou de ser as proteínas e passou a ser as calorias (KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008).

Em 1959, o pesquisador Scrimshaw (KEUSCH, G.T., 2003; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008) e sua equipe começaram a estudar esta relação existente entre infecção e nutrição e publicam um artigo descrevendo que a desnutrição resultou em um aumento da suscetibilidade à infecção, e que a infecção causou deterioração do estado nutricional, dando início a um ciclo de desnutrição-infecção que acabaria por levar ao *kwashiorkor* que, se não tratado, causaria a morte (KEUSCH, G.T., 2003; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; FRANÇA, T.G.D. *et al.*, 2009; MALAFAIA, G., 2009; WERNECK, G.L. *et al.*, 2011; MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014). Uma ingestão inadequada de nutrientes leva à perda ponderal, baixa imunidade, destruição de mucosa, invasão de patógenos e, na criança, crescimento e desenvolvimento prejudicados. O estado nutricional de um indivíduo pode ser prejudicado pela diarreia, má absorção de nutrientes, desvio de nutrientes para a resposta imune, perda de apetite e de nitrogênio urinário, levando a uma perda de nutrientes e conseqüente prejuízo na resposta imune (KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008).

As evidências mostravam que se apenas fosse aumentada a oferta de calorias, sem que o indivíduo fosse retirado do ambiente de exposição da infecção, não seria suficiente para quebrar este ciclo desnutrição-infecção, porque

a infecção causa a perda dos estoques corporais de proteínas, calorias, vitaminas e minerais. Para interromper este ciclo, seria necessário uma dupla intervenção: na desnutrição e na infecção. Em 1968, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publica a monografia “Interações da Nutrição e Infecção”, ratificando essa ação sinérgica entre o estado nutricional e a infecção, apresentando o sistema imune como um mediador desta interação (KEUSCH, G.T., 2003; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008).

Na década de 1970, as consequências metabólicas da infecção e a relação entre desnutrição e as células mediadoras do sistema imune começaram a ser conhecidos. Esse processo foi facilitado pela disponibilidade de melhores ferramentas para avaliar a função imunológica em seres humanos. Foi estabelecido o impacto negativo significativo do conjunto das interações desnutrição-infecção sobre o sistema complemento, imunidade mucosa e resposta imunológica mediada por células (KEUSCH, G.T., 2003; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; MALAFAIA, G., 2008). O pesquisador William Beisel e sua equipe são os primeiros a sugerir o papel dos mediadores derivados dos leucócitos nas mudanças catabólicas da infecção (KEUSCH, G.T., 2003).

Durante as décadas de 1980 e 1990, foram identificados os mediadores da função celular e da resposta do hospedeiro. O primeiro mediador a ser identificado foi a interleucina-1 (IL-1), proteína endógena, pirogênica, derivada de leucócitos ativados, responsável pela febre durante a infecção. Depois foram identificadas outras interleucinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), atualmente conhecidos como citocinas. O timo também ficou conhecido pelo seu papel na diferenciação dos linfócitos T e pela sua involução na

desnutrição, quando há uma diminuição no número de células T diferenciadas e maduras, o que leva a uma resposta diminuída dos anticorpos de antígenos dependentes de células T-helper (KEUSCH, G.T., 2003; MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014; LOSADA-BARRAGÁN, M. *et al.*, 2017).

Pesquisas clínicas com humanos e pesquisas experimentais com animais mostraram que a desnutrição não era restrita às crianças e foi evidenciada em até metade dos pacientes adultos internados em serviços médicos ou cirúrgicos nos Estados Unidos (KEUSCH, G.T., 2003; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008). A desnutrição também era prevalente em idosos, que consumiam dietas inadequadas, devido a fatores sociais e médicos, como doença e anorexia induzida por fármaco. Foram priorizadas a reabilitação nutricional durante a internação e a maior atenção à nutrição e alimentação (KEUSCH, G.T., 2003).

A partir da década de 1990, ficou conhecido o papel da deficiência de micronutrientes como um fator condicionante na resposta à infecção. A sua deficiência pode levar ao aumento da suscetibilidade à infecções e da mortalidade (ANSTEAD, G.M. *et al.*, 2001; KEUSCH, G.T., 2003; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; MALAFAIA, G., 2009; MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010; SARNI, R.O.S. *et al.*, 2010).

A vitamina A e outros retinóides regulam a expressão dos genes para muitas proteínas envolvidas na defesa do hospedeiro. Ela modula a resposta de células fagocitárias, estimula a ativação da citotoxicidade mediada por células e o aumento da resposta do timo e mantém a integridade do epitélio dos tratos respiratório e gastrointestinal. Desta forma a deficiência de vitamina A está associada à diminuição da atividade das células *natural killer* e da habilidade das

células esplênicas em produzir interferon, aumentando a susceptibilidade à infecções virais, bacterianas e fúngicas (KEUSCH, G.T., 2003; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010; SARNI, R.O.S. *et al.*, 2010; MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014). A vitamina A melhora a produção de citocinas em resposta à infecção por *Leishmania* (MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014). Em 1968, Scrimshaw concluiu que dentre os nutrientes, a deficiência da vitamina A era a mais sinérgica com a infecção. A partir de então, a OMS iniciou um programa de suplementação de vitamina A em áreas de risco de países em desenvolvimento com os objetivos de manutenção da integridade intestinal, redução da incidência de infecções respiratórias e da mortalidade por diarreia e melhora da imunidade em crianças (KEUSCH, G.T., 2003; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010).

A vitamina E aumenta a divisão celular e a produção de interleucina de células T, estando associada ao aumento da resistência ao vírus da *influenza* em modelo experimental e à redução do risco de infecção respiratória alta em idosos que moram em abrigos. Além disso, é um importante antioxidante no combate aos radicais livres. Sua suplementação melhora o sistema imune de idosos com produção de anticorpos e resposta tardia em testes cutâneos, após vacinação (KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008).

O cobre é um mineral essencial, constituinte do sangue, que age na maturação dos tecidos linfóides e é cofator da enzima antioxidante superóxido dismutase. O cobre livre é agente catalizador de espécies reativas de oxigênio. Na depleção do cobre, ocorre a diminuição da atividade antioxidante, o que pode

levar ao excesso de produção de radicais livres e contribuir para uma maior susceptibilidade às infecções (MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010).

O zinco é um mineral essencial que participa de diversas reações enzimáticas do metabolismo de carboidratos e lipídios, da síntese e degradação de proteínas, da produção de ácido nucléico, da biossíntese do grupo heme da hemoglobina e do transporte do dióxido de carbono. É um co-fator na produção de enzimas, desempenhando um papel importante na estrutura das membranas celulares e na função das células imunes. Junto com o cobre, compõe a estrutura da enzima antioxidante superóxido dismutase. É necessário na reparação tecidual e defesa imunológica. A deficiência de zinco, considerada um problema mundial que afeta países desenvolvidos e em desenvolvimento, é muito comum na desnutrição protéico-calórica. Resulta na redução da imunidade não específica, como a função dos neutrófilos e das células *natural killer*, redução do número de linfócitos B e T e supressão da hipersensibilidade tardia, da atividade citotóxica e da produção de anticorpos (ANSTEAD, G.M. *et al.*, 2001; KEUSCH, G.T., 2003; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010). Uma alimentação pobre em proteína e calorias e rica em fitatos (presentes nas fibras vegetais), que diminuem a absorção do zinco, aumentam os efeitos nocivos da sua deficiência (MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010). Baixas concentrações sanguíneas de zinco foram encontradas em pacientes com tuberculose, doença de Crohn, diarreia e pneumonia (KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008). Já foi demonstrada na LC uma diminuição significativa de zinco e aumento da concentração do cobre, que pode ser a indicação de um processo inflamatório (GUZMAN-RIVERO, M. *et al.*, 2014). A suplementação de zinco, mesmo que por

pouco tempo, pode melhorar o sistema imune dos pacientes (MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010).

O magnésio tem papel importante nas atividades enzimáticas. É co-fator em mais de 300 reações metabólicas, como o metabolismo energético e protéico, glicólise e síntese da adenosina trifosfato. Também atua na estabilidade da membrana cardiovascular e neuromuscular e como regulador fisiológico do sistema hormonal e imunológico e nas respostas inata e adquirida. Foi demonstrado em modelo experimental que a sua deficiência induz a ativação de macrófagos, liberação de citocinas pró-inflamatórias e maior produção de espécies reativas de oxigênio. O aumento expressivo das citocinas e das espécies reativas de oxigênio, tem um efeito nocivo, causando disfunção endotelial e edema (MACÊDO, E.M.C. *et al.*, 2010).

O ferro é essencial para o funcionamento de muitas enzimas que atuam na síntese de ácido nucléico e duplicação de células. Age na estimulação dos linfócitos e da medula óssea, promovendo uma rápida reprodução de antígenos e formando uma barreira de resposta imune eficaz às doenças infecciosas (KEUSCH, G.T., 2003). A deficiência de minerais mais prevalente no mundo é a de ferro e diminui a imunidade mediada por células, a ação dos neutrófilos e as defesas do organismo contra as doenças (ANSTEAD, G.M. *et al.*, 2001; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; MALAFAIA, G., 2011). Por outro lado, o ferro em excesso também prejudica o sistema imune, devido às reações oxidativas tóxicas, que destroem as células imunocompetentes (KEUSCH, G.T., 2003).

2.4 Nutrição e cicatrização

Além de seu reconhecido papel na estimulação do sistema imune, os nutrientes também participam do processo de cicatrização. Um estado nutricional adequado é essencial para promover a reparação dos tecidos e a desnutrição pode ter um impacto negativo no processo da cicatrização (ANDERSON, B., 2005; BOTTONI, A. *et al.*, 2011). A cicatrização também é influenciada por outros fatores locais (infecção, corpo estranho e fatores mecânicos) ou sistêmicos (condição metabólica, nutrição, doenças crônicas, idade avançada, imobilidade e imunossupressão) (BOTTONI, A. *et al.*, 2011; NAI, G.A. *et al.*, 2014).

A cicatrização é um processo de reparação tecidual dinâmico e imediato, em resposta a uma lesão, objetivando restaurar a característica anatômica, estrutural e funcional do tecido lesado, envolvendo o sistema imune, que interage com outros sistemas fisiológicos, como a digestão, absorção, síntese e degradação protéica e controle hormonal. O processo da cicatrização envolve quatro fases sequenciais, descritas abaixo, sendo cada uma controlada por polipeptídeos, que coordenam a multiplicação, o crescimento, a diferenciação e o metabolismo celular (BOTTONI, A. *et al.*, 2011; DRYDEN, S.V. *et al.*, 2013; NAI, G.A. *et al.*, 2014):

A hemostasia é a fase que segue a lesão, onde os mecanismos corporais tentam conter a hemorragia e criar um arcabouço para receber os fibroblastos. As veias se contraem e as plaquetas são ativadas pelo colágeno circulante. A vitamina K é usada para síntese de protrombina e fatores de coagulação (BOTTONI, A. *et al.*, 2011; DRYDEN, S.V. *et al.*, 2013).

A fase inflamatória segue a hemostasia e tem duração de quatro a seis dias. As membranas das células lesionadas liberam mediadores químicos, que causam a vasodilatação das veias proximais, aumentando a resposta celular. Ocorre a fagocitose, com utilização de aminoácidos; os neutrófilos chegam à lesão para fagocitar bactérias; monócitos se diferenciam em macrófagos e eliminam coágulos, restos celulares, bactérias e tecidos necróticos. Ocorre a migração de células epiteliais, que recobrem a ferida a partir das margens da mesma. Se a ferida for extensa, ou estiver infectada ou com tecido necrótico, a fase inflamatória pode se prolongar, aumentando o tempo da cicatrização (BOTTONI, A. *et al.*, 2011; DRYDEN, S.V. *et al.*, 2013; NAI, G.A. *et al.*, 2014).

A fase proliferativa vai do terceiro dia da lesão até 14 dias. As mudanças primárias que ocorrem são epitelização, angiogênese e granulação. Ocorre a proliferação de células epiteliais e de fibroblastos e a síntese do colágeno. Depois, acontece a neovascularização, a partir de vasos ao redor do local da lesão. Estes novos vasos irão possibilitar o suprimento de energia e oxigênio para a cicatrização, aumentando a resistência à infecção (BOTTONI, A. *et al.*, 2011; DRYDEN, S.V. *et al.*, 2013; NAI, G.A. *et al.*, 2014). Proteínas e aminoácidos são essenciais para reparação de tecidos através da neovascularização, deposição de fibroblastos e colágeno e produção de linfócitos (RUSSELL, L., 2001).

A fase da maturação ou remodelação vai do oitavo dia até um ano. A síntese do colágeno continua por quatro a cinco semanas. Ocorre a estabilização do colágeno, a contração da lesão e o aumento da força da cicatriz (BOTTONI, A. *et al.*, 2011; DRYDEN, S.V. *et al.*, 2013; NAI, G.A. *et al.*, 2014).

O estado nutricional interfere em todas as fases da cicatrização e por isso desempenha um papel importante na cicatrização (BOTTONI, A. *et al.*, 2011). Mas é na fase proliferativa que ocorre utilização aumentada de proteínas, aminoácidos, vitaminas A e C, zinco, ferro, carboidratos e indiretamente as vitaminas do complexo B, gorduras e magnésio (BOTTONI, A. *et al.*, 2011). Proteínas e aminoácidos são essenciais para a neovascularização, deposição de fibroblastos e colágeno, e produção de linfócitos (RUSSELL, L. 2001). Desta forma, a depleção protéica inibe a proliferação fibroblástica e pode prolongar o tempo da fase inflamatória, diminui a síntese de colágeno, reduz a força tênsil da lesão, limita a capacidade fagocítica dos leucócitos e aumenta a taxa de infecção (ANDERSON, B., 2005; NAI, G.A. *et al.*, 2014).

As vitaminas são co-fatores de diversas enzimas envolvidas no processo de cicatrização. A vitamina A é necessária para a manutenção da epiderme normal e para a síntese de glicoproteína e proteoglicanas (BOTTONI, A. *et al.*, 2011). A vitamina A estimula a síntese de colágeno e de glicoproteínas e a fibroplasia; portanto acelerando a cicatrização e aumentando a força tênsil da lesão (ANDERSON, B., 2005; BOTTONI, A. *et al.*, 2011). Dessa forma, a deficiência de vitamina A altera a síntese de colágeno e o entrecruzamento das fibras, levando a uma diminuição na velocidade de epitelização da lesão (ANDERSON, B., 2005).

A vitamina C é necessária para a hidroxilação da prolina e lisina, dois aminoácidos essenciais na formação do colágeno e na proliferação dos fibroblastos. Ela participa da síntese de colágeno, melhora a fagocitose e pode aumentar a ativação de leucócitos e macrófagos na lesão (BOTTONI, A. *et al.*, 2011). Sua carência diminui a quimiotaxia dos neutrófilos e monócitos, altera a

força tênsil, aumenta a fragilidade capilar, prejudica a defesa antibacteriana local e aumenta a chance de deiscência em feridas recém-epitelizadas (ANDERSON, B., 2005).

Um estudo experimental avaliou a ação da vitamina C na cicatrização de lesões cutâneas em ratos com desnutrição moderada. Foram utilizados 92 ratos Wistar machos, que foram divididos em quatro grupos, avaliados quanto à cicatrização de uma lesão de intenção primária e outra de intenção secundária: 1) ratos eutróficos sem suplementação de vitamina C; 2) ratos eutróficos com suplementação de vitamina C; 3) ratos desnutridos sem suplementação de vitamina C e 4) ratos desnutridos com suplementação de vitamina C. Foi observado que em ratos desnutridos sem suplementação de vitamina C o processo de cicatrização foi tardio e que a vitamina C contribuiu para a proliferação do fibroblasto e deposição do colágeno nos ratos desnutridos, que receberam a suplementação de vitamina C. A vitamina C diminuiu a intensidade da fase inflamatória nos ratos eutróficos, mais rápido que nos ratos desnutridos. A vitamina C aumentou a deposição do colágeno e melhorou o processo de cicatrização, mesmo nos ratos desnutridos. Este estudo demonstrou que a vitamina C acelerou a cicatrização das lesões de intenção primária e secundária, independente do estado nutricional, apesar de ter reduzido a fase inflamatória apenas nos ratos eutróficos (NAI, G.A. *et al.*, 2014).

A vitamina E funciona como o principal antioxidante lipofílico, impedindo a peroxidação dos lipídios, resultando em membranas celulares mais estáveis e participa da síntese de fatores de coagulação (BOTTONI, A. *et al.*, 2011). O efeito da vitamina E na cicatrização de feridas é complexo, mas pode ter efeitos

alternativos em diferentes tipos de lesões e na presença de outros nutrientes (ANDERSON, B., 2005).

O zinco é um mineral essencial para a síntese de DNA e RNA, sendo necessário para a síntese de proteínas e colágeno e para a replicação celular. A sua deficiência reduz a taxa de epitelização, diminui a formação tênsil e a função fibroblástica (ANDERSON, B., 2005; BOTTONI, A. *et al.*, 2011). Segundo Guzman-Rivero *et al.*, a suplementação de zinco não teve efeito na cicatrização de lesões da LC (GUZMAN-RIVERO, M. *et al.*, 2014).

3. Nutrição e leishmaniose tegumentar americana

As leishmanioses são doenças fortemente relacionadas com a pobreza. Elas afetam os mais pobres e estão associadas à desnutrição, falta de moradia e recursos, analfabetismo, deficiência do sistema imune e modificações do meio ambiente como destruição de florestas e novos sistemas de urbanização (MALAFAIA, G., 2008; FURUSAWA, G.P. & BORGES, M.F. 2014; WHO 2017).

Sabe-se que existe uma relação entre a desnutrição protéico-calórica, a resposta imune do hospedeiro e a infecção pelo gênero *Leishmania*, podendo causar um aumento da carga parasitária (MALAFAIA, G., 2008; WERNECK, G.L. *et al.*, 2011, MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014; LOSADA-BARRAGÁN, M. *et al.*, 2017). Como a pobreza está relacionada com a desnutrição e outras doenças infecciosas, há um aumento do risco da pessoa infectada manifestar a doença clinicamente. (ALVAR, J. *et al.*, 2006; MALAFAIA, G., 2009; WERNECK, G.L. *et al.*, 2011, MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014).

Com relação à leishmaniose visceral, sabe-se que a desnutrição é fator de risco para o seu desenvolvimento e que o estado nutricional de indivíduos infectados tem um papel significativo na evolução clínica da doença (ANSTEAD, G.M. *et al.*, 2001; MALAFAIA, G., 2008; MALAFAIA, G., 2009; WERNECK, G..L. *et al.*, 2011; MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014; LOSADA-BARRAGÁN, M. *et al.*, 2017). O grau de visceralização é influenciado pelo grau de desnutrição (ANSTEAD, G.M. *et al.*, 2001).

No caso de LTA, encontramos poucos estudos que associem o estado nutricional com o sistema imune do hospedeiro ou o tratamento ou o desfecho da doença.

Ainda no final da década de 1970 foi demonstrado, em estudo experimental com ratos infectados por *Leishmania*, que a desnutrição protéica influencia negativamente a cicatrização de tecidos (PÉREZ, H. *et al.*, 1979).

A desnutrição, além do sexo masculino, idade e duração da doença, também foi associada de forma independente com a LM. Em especial, em indivíduos acima de 22 anos, o risco de LM aumentou significativamente (de 1,9 para 9,6) com o estado nutricional comprometido quando comparado com pacientes mais jovens e bem nutridos (MACHADO-COELHO, G.L.L. *et al.*, 2003).

Em pacientes com LTA, o baixo peso foi encontrado em 10% dos pacientes e esteve associado com a idade, LM, obstrução nasal, redução da ingestão alimentar e hipoalbuminemia. Por sua vez, a hipoalbuminemia foi encontrada em 12% dos pacientes e foi associada a LM, dispneia, disfagia, odinofagia, redução da ingestão alimentar, ausência da cicatrização total das lesões cutâneas e aumento do tempo de cicatrização para as lesões mucosas. Portanto, a LM e

seus eventos que afetam a ingestão alimentar foram associados ao comprometimento do estado nutricional e, em especial, a hipoalbuminemia prejudicou a cicatrização das lesões (OLIVEIRA, A.G.L. *et al.*, 2013).

Recentemente, além do estado nutricional, a deficiência de micronutrientes passou a ser foco de algumas investigações nas leishmanioses. Foi observada uma deficiência de zinco em 70% de pacientes com LV. Os níveis plasmáticos de zinco foram significativamente mais baixos em pacientes com LV quando comparado com os controles saudáveis rurais (parentes) e urbanos (alunos e técnicos de laboratório). E os níveis de cobre foram significativamente mais altos nos pacientes com LV em relação aos controles (WERNECK, G.L. *et al.*, 2011). Da mesma forma, também foram observados níveis séricos de zinco menores em indivíduos com LC, comparados com indivíduos saudáveis de uma região da Bolívia (LAZARTE, C.E. *et al.*, 2013). A partir destes resultados, com o objetivo de melhorar a cicatrização das lesões, pacientes com LC em tratamento com antimonial pentavalente IM receberam suplementação oral de zinco ou receberam tratamento IL de zinco (sulfato de zinco 2%). Entretanto, não foi observado nenhum benefício clínico à suplementação de zinco (GUZMAN-RIVERO, M. *et al.*, 2014).

3.1 Intercorrências da leishmaniose mucosa sobre o estado nutricional

Devido à grande agressão tecidual observada na LM, pode haver comprometimento de todo o nariz, lábio, palato e faringe, provocando deformidades e mutilações, impedindo a alimentação adequada, dificultando a respiração e a fonação (LESSA, M.M. *et al.*, 2007; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L.,

2010; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014; BRASIL, 2017). Nos casos mais graves, pode levar o indivíduo à morte, por desnutrição ou por suas complicações (AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014).

Alguns sintomas como a odinofagia e a disfagia muitas vezes são fatores complicadores no tratamento clínico, pois podem levar a diminuição da ingestão alimentar. A melhora na condição geral do paciente costuma ocorrer quando eles são novamente capazes de se alimentar adequadamente por via oral (KRENITSKY, J.S. & DECHER, N., 2012).

Foi observada em pacientes com LM uma associação com intercorrências clínicas como obstrução nasal, dispneia, disfagia, odinofagia e úlceras orais. Essas intercorrências podem levar à diminuição da ingestão alimentar e consequente comprometimento do estado nutricional (OLIVEIRA, A.G.L. *et al.*, 2013).

Foi descrita em pacientes com LM a presença de diferentes intercorrências clínicas como obstrução nasal (73%), disfonia (39%), odinofagia (31%) e disfagia (27%). A disfonia esteve associada à localização das lesões na faringe e cavidade oral (RUAS, A.C.N. *et al.*, 2014).

Em paciente idoso com LM nasal em tratamento com AM, dentre outros efeitos adversos, houve ocorrência de xerostomia, anorexia e perda ponderal, configurando a influência do quadro clínico no estado nutricional do paciente. (VALETE-ROSALINO, C.M. *et al.*, 2014).

As lesões de LM em cavidade oral geralmente são úlcero-vegetativas com granulações grosseiras e os pacientes apresentam dor, disfagia e odinofagia.

Assim, foram associadas com um pior resultado terapêutico, podendo ser considerado um fator de prognóstico ruim (COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014).

As intercorrências digestivas mais comuns em pacientes com LM são:

3.1.1 Disfagia

A deglutição é um ato importante para a manutenção da vida. Parece um ato simples, por ser um movimento reflexivo, rápido e automático. Porém, os mecanismos da deglutição estão entre os mais complexos da neurofisiologia, envolvendo estruturas relacionadas à cavidade oral, faringe e esôfago (Figura 17) (MARQUES, C.H.D. *et al.*, 2008; KRENITSKY, J.S. & DECHER, N., 2012). Estas estruturas são submetidas a um controle neural, permitindo a condução dos alimentos da boca, através da faringe e esôfago até o estômago (KRENITSKY, J.S. & DECHER, N., 2012).

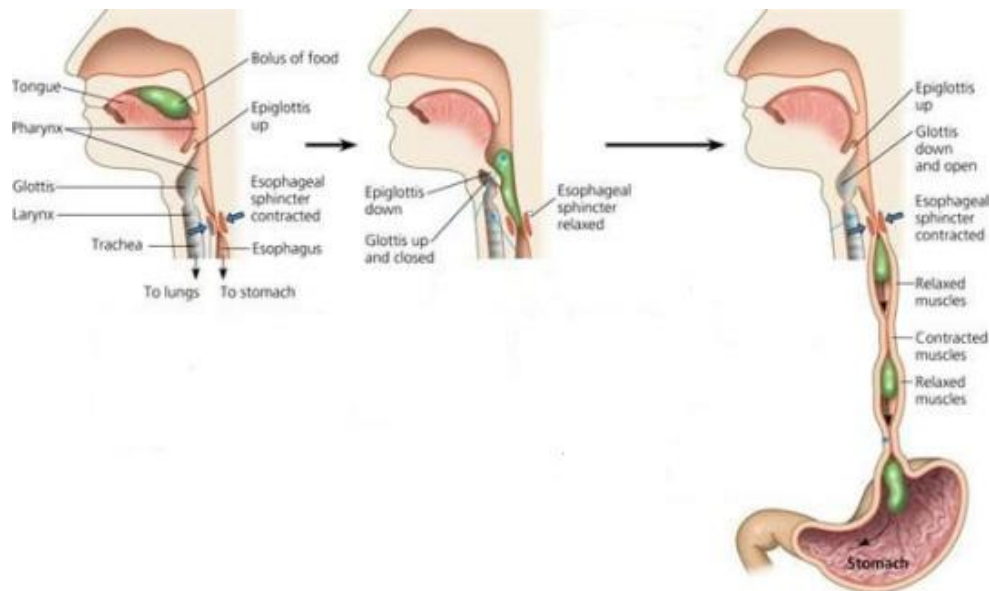


Figura 17 – Esquema da deglutição, mostrando o trajeto do bolo alimentar da boca até o estômago. Fonte: WordPress.com. Acesso em 30/12/2017.

A disfagia é qualquer dificuldade de ingerir ou transportar nutrientes vitais ou secreções endógenas ao corpo humano, podendo ser definida como “sensação de comida parada na garganta ou no peito”. É causada por obstrução ou inflamação ou funcionamento inadequado do esfíncter esofágico superior. Não é uma doença, mas um sintoma que surge em decorrência de alguma doença e está presente em várias doenças da orofaringe ou neurológicas com uma prevalência de 2,3% a 16% na população geral (MARQUES, C.H.D. *et al.*, 2008; MENDES, F.S. & TCHAKMAKIAN, L.A., 2009; KRENITSKY, J.S. & DECHER, N., 2012; PERNAMBUCO, L.A. & MAGALHÃES JÚNIOR, H.V., 2015).

Algumas consequências da disfagia como sialorreia, sufoco, tosse, incapacidade de sugar por um canudo, armazenamento do alimento no sulco e reflexo de mordida ausente podem ser observados durante a alimentação, enquanto outras são observados após a alimentação, como dificuldade para falar e disfonia (REMIG, V.M. & WEEDEN, A., 2012). A disfagia frequentemente interfere na ingestão alimentar do paciente e pode causar anorexia, podendo levar consequentemente à perda de peso e desnutrição. Também está associada a um risco de complicações pulmonares, como aspiração de alimentos e líquidos e consequentemente pneumonia aspirativa e septicemia (MARQUES, C.H.D. *et al.*, 2008; MENDES, F.S. & TCHAKMAKIAN, L.A., 2009; REMIG, V.M. & WEEDEN, A., 2012; CARVALHO, B., 2016). A disfagia isolada ou combinada com outros problemas funcionais, está associada a um pior prognóstico de recuperação e reabilitação de pacientes e à maiores taxas de letalidade (MARQUES, C.H.D. *et al.*, 2008; CARVALHO, B., 2016).

Por seu impacto sobre os aspectos sociais da alimentação, pode levar o paciente a se isolar, comprometendo sua qualidade de vida (MARQUES, C.H.D. *et al.*, 2008). A identificação do risco de disfagia e do risco nutricional é muito importante em pacientes que apresentem dificuldades de deglutição, para uma intervenção multidisciplinar precoce e prevenção de complicações (MARQUES, C.H.D. *et al.*, 2008; CARVALHO, B., 2016).

A incidência de disfagia em idosos é alta e interfere diretamente no seu estado nutricional, tornando-os mais vulneráveis à doenças e à morte. Vários são os fatores desencadeadores como problemas de mastigação, fala inarticulada, tosse ou sufocamento durante a alimentação, diminuição da força mastigatória e da língua, movimento excessivo da língua, resíduo de alimento na cavidade oral, aumento do refluxo gastroesofágico, degeneração do esôfago, doenças e medicamentos que comprometem os músculos envolvidos na deglutição, que podem causar a xerostomia (BIGAL, A. *et al.*, 2007; MENDES, F.S. & TCHAKMAKIAN, L.A., 2009; CARVALHO, B., 2016).

O cuidado com a alimentação do idoso por profissionais de saúde é importante para evitar desnutrição e desidratação (MENDES, F.S. & TCHAKMAKIAN, L.A., 2009). O fonoaudiólogo e o nutricionista trabalham juntos na avaliação das situações alimentares, de mastigação e de deglutição. O fonoaudiólogo avalia a deglutição através de testes de ingestão de alimentos em diferentes consistências. Cabe ao nutricionista fazer a avaliação do estado nutricional e a anamnese alimentar, estabelecendo a conduta dietética, ressaltando a elaboração, preparo e administração da dieta. Alguns fatores são determinantes para a segurança alimentar dessa alimentação e adesão à terapia

nutricional, visando a boa recuperação do paciente: a escolha do tipo de dieta e a sua consistência, condições econômicas e higiênico-sanitárias, interações medicamentosas e compreensão das orientações pelo cuidador (BIGAL, A. *et al.*, 2007; MENDES, F.S. & TCHAKMAKIAN, L.A., 2009; REMIG, V.M. & WEEDEN, A., 2012; CARVALHO, B., 2016). As modificações na consistência da dieta devem ser individualizadas de acordo com o tipo e extensão da disfunção (REMIG, V.M. & WEEDEN, A., 2012).

3.1.2 Odinofagia

A odinofagia, dor ao engolir, de maior ou menor intensidade impede a alimentação normal, comprometendo o estado geral do paciente, podendo levar à caquexia, sendo a queixa mais comum da LM orofaríngea. A LM pode se manifestar com lesões infiltrativas, ulceradas ou vegetantes em nariz, faringe, laringe ou boca. O comprometimento da epiglote e das aritenóides pode ocorrer como no septo cartilaginoso, levando à uma pericondrite e tornando a deglutição dolorosa. (LESSA, M.M. *et al.*, 2007; MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; Moraes *et al.*, 2012; KRENITSKY, J.S. & DECHER, N., 2012).

Foi descrito na LM laríngea a relação entre a disfagia e a odinofagia presentes com a perda ponderal, sugerindo que a infecção afeta a ingestão e o estado nutricional. Após tratamento e cura, o paciente apresenta melhora do seu estado geral e do estado nutricional (MORAES, B.T. *et al.*, 2012).

Em um caso de LM oral com sintoma de odinofagia, também houve influência do quadro clínico sobre o estado nutricional do paciente. Após o tratamento, houve

remissão total da odinofagia, com melhora do estado nutricional (GARBIN, C.A.S. *et al.*, 2017).

3.1.3 Obstrução Nasal

A respiração é considerada uma função fisiológica, vital e inata do ser humano. Ela protege a via aérea superior, permitindo o desenvolvimento satisfatório do complexo craniofacial (MILANESI, J.M., 2016; MATTOS, F.M.G.F. *et al.*, 2017). Para a respiração nasal ocorrer de forma eficiente, é necessário que existam condições para o ar passar pelas narinas: ausência de desvio de septo, selamento labial, vedamento pelo contato do dorso da língua com o palato duro ou da base da língua com o palato mole. A respiração nasal tem efeito benéfico sobre o sistema estomatognático (DI NINNO, C.Q.M.S. *et al.*, 2012; CUNHA, R.A. *et al.*, 2015; MILANESI, J.M., 2016).

Na impossibilidade da respiração nasal, a respiração vai ocorrer predominantemente pela boca, sendo chamada de respiração oral, podendo afetar a qualidade de vida do paciente (CUNHA, D.A. *et al.*, 2007; CUNHA, D.A. *et al.*, 2011; DI NINNO, C.Q.M.S. *et al.*, 2012; POPOASKI, C. *et al.*, 2012; CUNHA, R.A. *et al.*, 2015; MILANESI, J.M., 2016). O termo “Respirador Oral” refere-se a uma condição clínica na qual o indivíduo adota um padrão de respiração realizado, predominantemente, através da cavidade oral durante um período maior que seis meses (SAGAZ, K.R., 2014). No Brasil, a prevalência da respiração oral é de 55% a 60% das crianças em idade escolar, podendo ser considerada um problema de saúde pública (MILANESI, J.M., 2016).

As causas mais comuns da respiração oral são: hipertrofia de adenóides, tonsilas e conchas nasais, desvio de septo, rinite alérgica ou medicamentosa, deformidades nasais e faciais, corpos estranhos, fraturas nasais, pólipos nasais e tumores nasais. (CUNHA, D.A. *et al.*, 2011; POPOASKI, C. *et al.*, 2012; CUNHA, R.A. *et al.*, 2015). A população de baixa renda, devido a sua situação socioeconômica, tem uma maior prevalência de doenças respiratórias, apresentando um risco maior para a respiração oral (CUNHA, R.A. *et al.*, 2015).

Independente da causa, a respiração oral pode ocasionar alterações orgânicas progressivas e muitas consequências (CUNHA, D.A. *et al.*, 2007; CUNHA, D.A. *et al.*, 2011). A respiração oral é uma função adaptativa e influencia negativamente o crescimento e desenvolvimento do esqueleto craniofacial, principalmente a forma maxilar, mandibular e altura facial, ocasionando más oclusões dos arcos dentários (CUNHA, D.A. *et al.*, 2007; DI NINNO, C.Q.M.S. *et al.*, 2012). De acordo com a gravidade e o tempo deste padrão respiratório inadequado, o indivíduo pode desenvolver problemas sistêmicos como retardo no crescimento, alterações cardiológicas, como a hipertensão, tosse, dispneia e apneia obstrutiva, alterações de comportamento (hiperatividade, irritabilidade e falta de atenção, enurese noturna), cefaleia e maior frequência de infecções, afetando a sua qualidade de vida (POPOASKI, C. *et al.*, 2012).

As principais queixas referem-se à falta de ar ou insuficiência respiratória, cansaço rápido nas atividades físicas, diminuição de olfato e paladar, halitose, olheiras, agitação noturna, ronco e baba noturna, bruxismo, cefaleia, dificuldades para dormir e sonolência diurna e alteração na postura corporal. Alguns estudos mostram que a respiração oral leva a uma alteração no padrão de deglutição e

mastigação, com comprometimento da alimentação do paciente (CUNHA, D.A. *et al.*, 2007; CUNHA, D.A. *et al.*, 2011; DI NINNO, C.Q.M.S. *et al.*, 2012; POPOASKI, C. *et al.*, 2012; SAGAZ, K.R., 2014; CUNHA, R.A. *et al.*, 2015).

No respirador oral, o olfato pode estar prejudicado pela utilização inadequada das vias aéreas superiores: a corrente olfatória não atinge as fossas nasais, ocorrendo a hiposmia (diminuição do olfato) ou a anosmia (ausência do olfato), e diminuindo o apetite. O olfato e o paladar estão associados, uma vez que o mecanismo do olfato estimula os receptores do paladar, exercendo influência sobre ele. Com a alteração do olfato e do paladar, a escolha do tipo do alimento não é feita pelo apetite, mas sim pela consistência e facilidade de ingestão, permitindo que o paciente continue respirando pela boca durante a alimentação. Assim, respiradores orais tendem a ter um estado nutricional inadequado (CUNHA, D.A. *et al.*, 2007; CUNHA, D.A. *et al.*, 2011; DI NINNO, C.Q.M.S. *et al.*, 2012).

Estas intercorrências podem afetar o estado nutricional do paciente com LTA. Técnicas apropriadas de avaliação detectam precocemente o desenvolvimento da deficiência nutricional, permitindo uma intervenção na ingestão dietética e prevenção da desnutrição (KRENITSKY, J.S. & DECHER, N., 2012). A atuação da equipe multidisciplinar é importante para evitar complicações na alimentação e conseqüente deterioração do estado nutricional (BIGAL, A. *et al.*, 2007; MENDES, F.S. & TCHAKMAKIAN, L.A., 2009; CUNHA, D.A. *et al.*, 2011; REMIG, V.M. & WEEDEN, A., 2012; POPOASKI, C. *et al.*, 2012; SAGAZ, K.R., 2014; CARVALHO, B., 2016; MILANESI, J.M., 2016).

4. Avaliação do estado nutricional

A avaliação nutricional (AN) é o primeiro passo à assistência nutricional do paciente. É um método que permite determinar o estado nutricional, quantificando e qualificando o grau de desnutrição, bem como rastrear o risco nutricional e estimar a necessidade energética do indivíduo. São instrumentos da avaliação nutricional a anamnese alimentar, contendo dados clínicos e dietéticos do paciente, a antropometria e a avaliação bioquímica (PINHO, N.B. et al., 2004; FONTANIVE, R. et al., 2007).

A AN deve ser realizada periodicamente, para detecção precoce de qualquer tipo de deficiência nutricional, que pode ser causada por uma ingestão dietética inadequada ou pela absorção deficiente ou pela perda de nutrientes. A depleção dos estoques teciduais e corpóreos de nutrientes leva a alterações das funções biológicas e fisiológicas, podendo levar a sinais e sintomas clínicos (FONTANIVE, R. et al., 2007; HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012).

4.1. Avaliação da Ingestão Alimentar

A avaliação da ingestão alimentar é uma parte importante da avaliação de saúde e vem sendo estudada em estudos epidemiológicos, uma vez que fatores dietéticos exercem papel importante na nutrição e na saúde (PEREIRA, R.A.; SICHIERI, R., 2007). A ingestão alimentar de indivíduos e populações em um determinado período de tempo é avaliada através de inquéritos dietéticos, que são métodos que fornecem informações qualitativas e quantitativas da ingestão alimentar, possibilitando relacionar a dieta ao estado nutricional. São métodos quantitativos de avaliação da ingestão alimentar o Recordatório de 24 horas e o

Registro Alimentar, que pode ser colhido por três, cinco ou sete dias. São métodos qualitativos de avaliação da ingestão alimentar: o Questionário de Frequência de Consumo Alimentar, o Questionário de Consumo Alimentar Atual ou História Alimentar. Todos métodos têm vantagens e desvantagens, não tendo nenhum método padrão ouro (FISBERG, R.M. *et al.*, 2005; FONTANIVE, R. *et al.*, 2007; MARTINS, C., 2008; GUIMARÃES, A.F. & GALANTE, A.P., 2008; HAMMOND, K.A., 2012). Para a avaliação de agregados (família ou grupos) é indicada a aplicação de um único registro ou Recordatório de 24h (PEREIRA, R.A.; SICHIERI, R., 2007).

O recordatório de 24h (R24h) foi utilizado pela primeira vez em 1930 e é utilizado até hoje. É um método quantitativo realizado através de entrevista que avalia a dieta atual e estima valores absolutos ou relativos da ingestão de energia e nutrientes (HAMMOND, K.A., 2012). É um método de fácil aplicação e resposta e de recordação recente do consumo, que pode levar à uma maior precisão na ingestão e maior acurácia nas quantidades informadas. O indivíduo quantifica em medidas caseiras todos os alimentos e bebidas consumidos no dia anterior ou nas últimas 24 horas (BUZZARD, M., 1998; FONTANIVE, R. *et al.*, 2007; MARTINS, C., 2008; GUIMARÃES, A.F. & GALANTE, A.P., 2008; HAMMOND, K.A., 2012). Os erros mais comuns são relativos à memória dos entrevistados e o tamanho das porções relatadas, que podem estar sub ou superestimadas. Como a ingestão diária de cada indivíduo muda de um dia para o outro devido à natureza da dieta e à sazonalidade, a aplicação de apenas um recordatório de 24h pode não ser representativo. É necessária a aplicação repetida deste método para evitar erro aleatório decorrente da variabilidade da dieta e da sazonalidade, para melhorar a

precisão das estimativas de ingestão (MARCHIONI, D.M.L. & MARTINI, L.A., 2005; MARTINS, C., 2008; GUIMARÃES, A.F. & GALANTE, A.P., 2008; HAMMOND, K.A., 2012).

A comparação do consumo habitual com as recomendações de micronutrientes, mediante o cálculo da prevalência de inadequação da ingestão é estratégia utilizada nos inquéritos de saúde e nutrição internacionais para identificar indivíduos em situação de risco às deficiências nutricionais (FISBERG, R.M. *et al.*, 2013).

4.2 Antropometria

A antropometria é a medida das dimensões corpóreas, sendo considerada um dos indicadores diretos do estado nutricional (FREIBERG, C.K. *et al.*, 2008; MARTINS, C., 2008; HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012). É o método não-invasivo, de baixo custo e, universalmente aplicável, disponível para avaliar o tamanho, proporções e composição do corpo humano, sendo possível mensurar os dois principais compartimentos da massa corporal – o tecido adiposo e massa livre de gordura. É um método fidedigno, mas deve ser mensurado por profissionais treinados. Os dados obtidos são analisados em função da idade e do sexo e a interpretação é feita em comparação com valores referências (VANNUCCHI, H. *et al.*, 1996; PINHO, N.B. *et al.*, 2004; FONTANIVE, R. *et al.*, 2007; FREIBERG, C.K. *et al.*; MARTINS, C., 2008; HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012). Na saúde pública, os dados antropométricos de populações nos ajudam a identificar grupos que necessitam de intervenção

nutricional (FREIBERG, C.K. *et al.*; MARTINS, C., 2008; HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012).

Existem várias medidas antropométricas, que devem ser utilizadas em conjunto para a melhor interpretação dos dados coletados. As medidas antropométricas mais utilizadas são o peso, a altura e as dobras cutâneas.

O peso corporal é o somatório dos compartimentos do organismo e reflete o equilíbrio protéico energético do indivíduo. É a medida antropométrica mais utilizada, sendo um indicador básico na prática clínica que permite a avaliação e acompanhamento do estado nutricional. É utilizada nos índices de composição corporal e nas equações de estimativa do gasto energético. Deve ser interpretado com prudência, porque não discrimina a composição corporal, o estado hídrico e a estrutura óssea do indivíduo (FREIBERG, C.K. *et al.*; MARTINS, C., 2008; HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012).

A altura é a medida considerada indicadora das condições de vida de uma população, pois o seu déficit pode refletir inadequações nutricionais de caráter crônico (FONTANIVE, R. *et al.*, 2007; MARTINS, C., 2008; HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012). Pode ser obtida por método direto ou indireto. O método direto é feito com o uso do estadiômetro, uma haste de medida, e o método indireto é feito com uso de fita métrica por altura do joelho ou invergadura dos braços ou altura recumbente (HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012).

O peso e a altura são associadas para calcular o Índice de Massa Corpórea (IMC). O IMC também é conhecido como índice de adiposidade, porque está associado com a incidência de fator de risco para agravos da saúde como doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, diabetes e

alguns tipos de câncer (VANNUCCHI, H. *et al.*, 1996; FREIBERG, C.K. *et al.*, 2008; HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012). O IMC possui muitas vantagens, dentre elas: é de fácil execução, baixo custo e não é invasivo; pode ser utilizado tanto individualmente ou em estudos populacionais; tem correlação com a massa corporal e os indicadores de composição corporal; não precisa da idade do indivíduo; não precisa ser comparado com curvas de referência; é capaz de prognosticar o risco de morbimortalidade, principalmente nos seus limites extremos. Sua maior desvantagem é a sua correlação com a massa magra, principalmente em homens, podendo levar a um diagnóstico errado de obesidade em caso de hipertrofia muscular. Por isso, é importante que não seja usado sozinho; mas, que seja correlacionado com outras medidas de composição corporal (ANJOS, L.A., 1992; VANNUCCHI, H. *et al.*, 1996; FREIBERG, C.K. *et al.*, 2008; MARTINS, C., 2008; BRASIL, 2011; HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012).

A dobra cutânea é um método de se avaliar a quantidade de gordura corporal de um indivíduo. O diagnóstico nutricional é obtido correlacionando o percentual do padrão de normalidade para reserva de gordura corpórea ou dobra cutânea tricipital (DCT) e circunferência muscular do braço (CMB) (VANNUCCHI, H. *et al.*, 1996; FREIBERG, C.K. *et al.*, 2008; MARTINS, C., 2008; HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012).

A circunferência do braço (CB) corresponde à soma das áreas constituídas pelos tecidos ósseo, muscular e adiposo do braço. Aplicando esta medida em fórmulas padronizadas, pode-se estimar a reserva de tecido muscular

(VANNUCCHI, H. *et al.*, 1996; FREIBERG, C.K. *et al.*, 2008; HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012).

A dobra cutânea do tríceps (DCT) é a mais utilizada na prática clínica para o monitoramento do estado nutricional, principalmente associada a outros métodos, como o IMC e a Circunferência Muscular do Braço (CMB). Indica o armazenamento periférico de gordura. A aferição desta medida em pacientes obesos não é indicada devido à grande dificuldade técnica, que pode levar à erros significativos. A circunferência muscular do braço avalia a reserva de tecido muscular. É obtida a partir dos valores da CB e da DCT (VANNUCCHI, H. *et al.*, 1996; FREIBERG, C.K. *et al.*, 2008; HAMMOND, K.A. & LITCHFORD, M.D., 2012).

A depleção grave dos estoques de gordura nos pacientes pode interferir com os mecanismos de utilização da gordura como combustível endógeno em estados de inanição (VANNUCCHI, H. *et al.*, 1996).

4.3 Avaliação bioquímica

As concentrações de proteínas plasmáticas constituem a síntese e degradação proteicas de longos períodos. São proteínas de transporte, sintetizadas no fígado e excretadas nos rins, como a albumina, a pré-albumina, a proteína ligadora de retinol, a transferrina e outras e representam cerca de 3% da proteína corporal total. Como são proteínas de fase aguda negativas, têm sua concentração plasmática diminuída durante estresse inflamatório, lesões e doenças. Seus níveis séricos refletem a gravidade da doença e podem não refletir

a condição protéica atual e nem os efeitos da suplementação nutricional (LITCHFORD, M.D., 2012).

Reflete o nível tecidual de um dado nutriente e qualquer anormalidade metabólica, e auxilia na identificação precoce de alterações nutricionais. A avaliação bioquímica isolada não deve ser conclusiva sobre o estado nutricional. Os dados bioquímicos relacionados ao estado nutricional podem ser obtidos pelo exame de plasma, hemácias e leucócitos, urina ou tecidos (fígado, ossos e cabelo) (LITCHFORD, M.D., 2012).

Nesse estudo utilizamos como parâmetros bioquímicos a albumina e a transferrina.

A albumina é chamada de transportadora universal (componentes do sangue, hormônios, enzimas medicamentos, minerais, íons, ácidos graxos, aminoácidos e metabólitos) e é a proteína de transporte mais utilizada na avaliação nutricional. Tem síntese hepática e importância na determinação da pressão coloidosmótica do plasma. A albumina é responsável por cerca de 60% das proteínas séricas e reflete as reservas protéicas viscerais (VANNUCCHI, H. *et al.*, 1996; MARTINS, C., 2008; LITCHFORD, M.D., 2012).

Apesar da limitação decorrente da meia vida prolongada, interferindo na detecção de alterações agudas do estado nutricional, e de sofrer alterações por diversas outras razões não nutricionais, os níveis séricos de albumina são fortemente relacionados com aumentos na morbidade (tempo de internação prolongado, cicatrização deficiente de feridas) e da mortalidade (SAMPAIO, A.R.D. & MANNARINO, I.C., 2007; MARTINS, C., 2008; LITCHFORD, M.D., 2012). Por isso, é uma das variáveis mais frequentemente utilizadas na prática clínica para

compor índices prognósticos, sendo também considerado o melhor índice isolado de predição de complicações (SAMPAIO, A.R.D. & MANNARINO, I.C., 2007).

A transferrina é uma proteína de síntese hepática relacionada com o transporte de ferro no plasma, obtida a partir da Capacidade de fixação do ferro (CLFe). Possui meia vida intermediária (aproximadamente oito dias) entre a albumina e as proteínas de rápido *turnover*, sendo mais sensível que a albumina no rastreamento de desnutrição aguda e no controle de intervenções dietoterápicas (SAMPAIO, A.R.D. & MANNARINO, I.C., 2007; MARTINS, C., 2008; LITCHFORD, M.D., 2012).

A transferrina encontra-se aumentada na carência de ferro, gravidez, hepatites agudas e sangramentos crônicos e reduzida em várias anemias, doenças hepáticas crônicas, neoplasias e sobrecarga de ferro, por ser uma proteína de fase aguda negativa, na presença de inflamação e infecção (SAMPAIO, A.R.D. & MANNARINO, I.C., 2007).

2) JUSTIFICATIVA

O Brasil convive com o fenômeno da transição nutricional, que é baseado na má alimentação e é caracterizado pela coexistência da desnutrição, do excesso de peso e de doenças crônicas não transmissíveis (COUTINHO, J.G., *et al.*, 2008).

Levantamentos nutricionais realizados na população brasileira apontam para alta prevalência de deficiência protéica-calórica, além de deficiências de várias vitaminas e oligoelementos, caracterizando a “fome oculta” (KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; MACEDO, E.M.C. *et al.*, 2010; PANZIERA, F.B. *et al.*, 2011; BERNAUD, F.S.R. & RODRIGUES, T.C., 2013; ARAÚJO, M.C. *et al.*, 2013; FISBERG, R.M. *et al.*, 2013; FAO, 2015; TURECK, C. *et al.*, 2017; BRASIL, 2017b).

A relação entre desnutrição/deficiências nutricionais e o sistema imune é bem definida, induzindo indiretamente a falhas na resposta imune celular e/ou humoral e conseqüentemente a susceptibilidade às doenças infecciosas (KEUSCH, G.T., 2003; KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; FRANÇA, T.G.D. *et al.*, 2009; MALAFAIA, G., 2009; WERNECK, G.L. *et al.*, 2011; MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014); bem como retardo no processo de cicatrização (ANDERSON, B., 2005; BOTTONI, A. *et al.*, 2011, RUSSELL, L., 2001).

A LT é uma doença infecciosa negligenciada com investimento limitado em diagnóstico, tratamento e controle (BERN, C. *et al.*, 2008; WERNECK, G.L. *et al.*, 2011; ALVAR, J. *et al.*, 2012). Dentre outras queixas da LM, a obstrução nasal, disfagia, odinofagia e a dispneia (MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; RUAS, A.C.N. *et al.*, 2014; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014; BRASIL, 2017), podem interferir no estado

nutricional do paciente. A doença avançada pode levar à mutilações e causar sequelas, levando à alterações da deglutição e da fala, podendo ocasionar a desnutrição e complicações (GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; MOTA, L.A.A. & MIRANDA, R.R., 2011; AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F., 2014; RUAS, A.C.N. *et al.*, 2014; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014; BRASIL, 2017).

Existem estudos clínicos relacionando a desnutrição protéica-calórica com o risco de desenvolvimento de leishmaniose visceral (ANSTEAD, G.M. *et al.*, 2001; MALAFAIA, G., 2008; MALAFAIA, G. 2009; WERNECK, G.L. *et al.*, 2011; MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014; LOSADA-BARRAGÁN, M. *et al.*, 2017), mas poucos estudos mostrando o estado nutricional na LTA (MACHADO-COELHO, G.L.L. *et al.*, 2003; PIMENTEL, M.I.F. *et al.*, 2011; OLIVEIRA, A.G.L.O. *et al.*, 2013; LAZARTE, C.E. *et al.*, 2013; VALETE-ROSALINO, C.M. *et al.*, 2014; GUZMAN-RIVERO, M. *et al.*, 2017).

Recentemente observamos que o estado nutricional é mais comprometido nos pacientes com a forma mucosa da leishmaniose, quando comparados à forma cutânea, e que a hipoalbuminemia interfere negativamente na cura das lesões cutâneas e no tempo de cicatrização das lesões mucosas (OLIVEIRA, A.G.L. *et al.*, 2013).

Sabendo que a LTA cursa com lesões cutâneas e mucosas, e que diversos nutrientes são importantes para a ativação do sistema imune e para a cicatrização das lesões, torna-se necessário caracterizar o estado nutricional antes, durante e após o tratamento e o padrão alimentar neste grupo de doentes.

3) OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o perfil nutricional de pacientes com leishmaniose tegumentar americana antes, imediatamente após, de 30 a 90 dias após e de 1 a 2 anos após o tratamento.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever e comparar os fatores sócio-demográficos e as características clínicas entre os pacientes com LC e LM.
- Descrever o perfil nutricional e a prevalência de deficiência de nutrientes de pacientes com leishmaniose tegumentar americana em tratamento.
- Comparar o perfil nutricional e a prevalência de deficiência de nutrientes em relação a fatores sócio-demográficos, à forma de leishmaniose tegumentar americana, e aos sinais ou sintomas relacionados à baixa ingestão alimentar.
- Investigar a associação entre o estado nutricional e o tratamento clínico da LTA.

4) METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

A pesquisa “Evolução do estado nutricional e caracterização do padrão alimentar de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana” é um estudo prospectivo e longitudinal realizado nos pacientes adultos e idosos, com idade a partir de 20 anos com LC e LM ou LCM, atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas na Fundação Oswaldo Cruz, a partir de 2011.

4.2 Casuística

4.2.1 População do Estudo

Foram avaliados pacientes com LTA, sem distinção de sexo, com idade a partir de 20 anos, atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClinVigiLeish) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fiocruz participantes do projeto principal “Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fiocruz”.

4.2.2 Cálculo amostral

O estudo utiliza uma amostra de conveniência composta de pacientes com Leishmaniose Cutânea e Leishmaniose Mucosa ou Cutâneo-mucosa, incluídos no projeto principal a partir da aprovação do presente estudo no CEP pelo parecer consubstanciado 027/2012 de 06 de junho de 2012 (CAAE 0054.0.009.000-11) (Anexo 1).

4.2.3 Recrutamento de Indivíduos

Os indivíduos elegíveis e que concordaram em participar do projeto principal, firmando o termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE (Apêndice 1), foram incluídos no presente estudo.

4.2.4 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

- Paciente com leishmaniose tegumentar americana com diagnóstico parasitológico por um ou mais dos seguintes métodos: exame direto (raspado ou imprint), histopatológico, cultura, imunohistoquímica ou PCR, participantes do projeto principal: “Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fiocruz”.
- Idade a partir de 20 anos

Critérios de exclusão

- Presença de doença crônica ou metabólica que interfira no estado nutricional (HIV/AIDS, câncer e insuficiência renal)
- Mulheres grávidas

4.3 Procedimentos e técnicas utilizados

No Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClinVigiLeish)/INI/Fiocruz, que é um centro de referência no tratamento da LTA, os pacientes recebem uma abordagem multidisciplinar, durante o seu

acompanhamento. São realizadas consultas antes do início do tratamento, com anamnese, exame clínico e solicitação de exames para diagnóstico; com a confirmação do diagnóstico de LTA, o tratamento é iniciado e o paciente passa a ser monitorado em consultas, com intervalos de 10 a 20 dias (dependendo do protocolo do tratamento), com exame clínico realizado por dermatologista e otorrinolaringologista, eletrocardiograma, hemograma, provas de função hepática, renal e pancreática, para monitorar e diminuir a incidência de efeitos adversos e o índice de abandono.

Todos os pacientes incluídos no projeto principal passaram por consultas nutricionais para avaliação do estado nutricional e da ingestão alimentar. As consultas nutricionais foram realizadas antes do início do tratamento; imediatamente após, de 30 a 90 dias após e de 1 a 2 anos após o término do tratamento, determinado pelo médico assistente.

A avaliação nutricional, dados sócio-demográficos, como condição socioeconômica e dados clínicos, foram anotados na Ficha da 1ª avaliação (Apêndice 2). Nas fichas das avaliações subsequentes foram anotados dados clínicos e nutricionais (Apêndice 3). A avaliação nutricional foi composta pelo inquérito dietético (Apêndice 4), antropometria e avaliação bioquímica. Os dados clínicos foram colhidos do prontuário eletrônico dos pacientes ou das fichas institucionais – Identificação (Apêndice 5), Avaliação Otorrinolaringológica (Apêndice 6) e Avaliação Dermatológica (Apêndice 7).

4.3.1 Inquéritos Dietéticos

Nas consultas nutricionais da pesquisa, a ingestão alimentar do paciente foi coletada através de Recordatório 24h, onde o paciente de LTA informava os alimentos e bebidas consumidos nas últimas 24 horas. O tamanho da porção consumida foi registrado na forma de medida caseira. Através dos recordatórios 24h foi estimada a ingestão alimentar de macronutrientes (proteínas, carboidratos e lipídios), micronutrientes (Vitaminas A e C, ferro, selênio, zinco, cálcio e magnésio) e fibras. Os dados coletados foram lançados no programa NutriQuanti (<http://www.nutriquanti.com.br/>; GALANTE, A.P., 2007), programa computadorizado online para avaliar a ingestão individual ou populacional, que analisa cada alimento por refeição e dá o consumo diário de cada nutriente. A média da ingestão alimentar dos pacientes foi comparada com as recomendações do Regulamento Técnico Sobre a Ingestão Diária Recomendada (IDR) de proteína, Vitaminas e Minerais, de acordo com sexo e idade.

A ingestão alimentar dos pacientes foi avaliada através de um a três recordatórios de 24 horas, aplicados em dias diferentes da semana, para diminuir os efeitos das variações diárias (LOPES, A.C.S. *et al.*, 2005). Recordatórios com valores inferiores a 500 Kcal e valores superiores a 5000 Kcal foram excluídos por terem sido eventos raros e considerados improváveis (ARAÚJO, M.C. *et al.*, 2013; FISBERG, R.M. *et al.*, 2013).

Para avaliar a ingestão alimentar como intercorrência clínica, nas fichas de avaliação nutricional (apêndices 2 e 3), a pergunta sobre redução recente na ingestão alimentar se referia aos últimos 15 dias antes da data da consulta e se

referia à redução na quantidade habitual ou na involução na consistência da dieta para uma dieta líquida.

4.3.2. Antropometria

Foram utilizadas como medidas antropométricas o peso corporal, a estatura, a CB e a DCT. Foram calculados o IMC, a partir do peso e da estatura, e a CMB, a partir da CB e da DCT. Estas medidas foram comparadas com padrões de referência para a classificação do estado nutricional, conforme descrito abaixo.

a) Peso Corporal (PC)

O peso atual (PA) foi aferido com os indivíduos sem sapatos e menor quantidade de roupas possível, com o valor expresso em kilogramas (Figura 18). Na pesquisa foi utilizada uma balança de precisão de plataforma, da marca Filizola, com capacidade de 150 kg com divisões de 10 gramas.



Figura 18 – Aferição do Peso Corporal em balança digital (LapClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

b) Estatura

Para a obtenção da estatura, os indivíduos foram colocados em pé no chão, de costas para o seu marcador, com os pés descalços e unidos, em posição ereta, com o olhar no horizonte. A leitura foi realizada no 0,5 cm mais próximo, quando a haste horizontal da barra vertical da escala da estatura encostar-se à cabeça do indivíduo (Figura 19).



Figura 19 – Aferição da estatura com o estadiômetro (LapClinVigiLeish / INI / Fiocruz)

c) Índice de Massa Corpórea (IMC)

É calculado a partir do peso e da altura, utilizando-se a fórmula abaixo:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)} \text{ Kg/m}^2$$

A Classificação do IMC é realizada de acordo com a recomendação do Ministério da Saúde (SISVAN, 2011) (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 – Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC) para Adultos (≥ 20 anos e < 60 anos de idade)

IMC (Kg/m²)	Diagnóstico Nutricional
$< 18,5$	Baixo Peso
$\geq 18,5$ e < 25	Adequado ou Eutrófico
≥ 25 e < 30	Sobrepeso
≥ 30	Obesidade

Fonte: Ministério da Saúde – SISVAN, 2011

Quadro 2 – Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC) para Idosos (≥ 60 anos)

IMC (Kg/m²)	Diagnóstico Nutricional
≤ 22	Baixo Peso
> 22 e < 27	Adequado ou Eutrófico
≥ 27	Sobrepeso

Fonte: Ministério da Saúde - SISVAN, 2011

d) Circunferência do Braço (CB)

A medida do ponto médio do braço foi feita no braço não dominante no ponto médio entre o acrômio da escápula e o olécrano da ulna, com o braço flexionado em 90° e o valor da CB é obtido com o braço relaxado, com o cuidado para não comprimir partes moles. É utilizada fita flexível de graduação de 0,1 cm (Figura 20 A e B). Como padrão de normalidade para fins de comparação, é considerada a tabela de percentis de Frisancho (Frisancho, 1990), de acordo com sexo e idade (Quadros 3 e 4).



Figura 20 A e B – Aferição da Circunferência Braquial. A) Aferição do ponto médio do braço, no braço não dominante, com fita métrica. B) Aferição da Circunferência Braquial no ponto médio do braço, com fita métrica (Serviço de Nutrição e Dietética / INI / Fiocruz)

e) Dobra cutânea do tríceps (DCT)

O local de medição da DCT foi o ponto médio obtido na aferição da CB. Após a marcação do ponto médio, é pinçado o correspondente ao tecido subcutâneo, mensurando-o com o plicômetro. São realizadas três medidas, assumindo-se como resultado final a média das três mensurações (Figura 21). Como padrão de normalidade para fins de comparação, é considerada a tabela de percentis de Frisancho (Frisancho 1990), de acordo com sexo e idade (Quadros 3 e 4).



Figura 21 A e B – Aferição da Dobra Cutânea Tricipital. A) Aferição do ponto médio do braço, no braço não dominante, com fita métrica. B) Aferição da Dobra Cutânea Tricipital no ponto médio do braço, com fita métrica (Serviço de Nutrição e Dietética / INI / Fiocruz)

f) Circunferência Muscular do Braço (CMB):

É obtida a partir dos valores da CB e da DCT.

$$\text{CMB} = \text{CB (cm)} - [0.314 \times \text{DCT (mm)}]$$

CB = Circunferência do braço (cm)

DCT = Prega cutânea de tríceps (mm)

Como padrão de normalidade para fins de comparação, é considerada a tabela de percentis de Frisancho (Frisancho, 1990), de acordo com sexo e idade (Quadros 3 e 4).

Quadro 3 – Padrão de normalidade da Dobra Cutânea Tricipital (DCT), Circunferência do Braço (CB) e circunferência Muscular do Braço (CMB) para HOMENS

IDADE	DCT (mm)	CB (cm)	CMB (cm)
19 – 24,9	10	30,8	27,3
25 – 34,9	12	31,9	27,9
35 – 44,9	12	32,6	28,6
45 – 54,9	12	32,2	28,1
55 – 64,9	11	31,7	27,8
65 – 74,9	11	30,7	26,8

Fonte: Frisancho, 1981

Quadro 4 – Padrão de normalidade da Dobra Cutânea Tricipital (DCT), Circunferência do Braço (CB) e circunferência Muscular do Braço (CMB) para MULHERES

IDADE	DCT (mm)	CB (cm)	CMB (cm)
19 – 24,9	18	26,5	20,7
25 – 34,9	21	27,7	21,2
35 – 44,9	23	29	21,8
45 – 54,9	25	29,9	22,0
55 – 64,9	25	30,3	22,5
65 – 74,9	24	29,9	22,5

Fonte: Frisancho, 1981

Os resultados encontrados para cada parâmetro (IMC, DCT e CMB), devem ser classificados de acordo com a classificação do estado nutricional (quadro 5).

Quadro 5 – Classificação do Estado Nutricional

Percentual	Classificação
≥ 200%	Obesidade Mórbida
130% – 200%	Obesidade severa
120% – 130%	Obesidade moderada
110% – 120%	Obesidade leve
90% – 110%	Eutrófico
80% – 90%	Desnutrição calórica leve
60% – 80%	Desnutrição calórica moderada
< 60%	Desnutrição calórica severa

Fonte: Nutrition Support Dietetic, 1993

4.3.3 Avaliação Bioquímica

a) Albumina

A albumina sérica foi classificada de acordo com a recomendação de Bottoni (2000) (Quadro 6).

Quadro 6 – Classificação do Estado Nutricional de acordo com os Níveis de Albumina Sérica

Classificação do Estado Nutricional	Níveis de Albumina Sérica
Padrão de normalidade	> 3,5 g/dl %
Depleção Leve	3,0 a 3,5 g/dl %
Depleção Moderada	2,4 a 2,9 g/dl %
Depleção Grave	< 2,4 g/dl %

Fonte: Bottoni A et al, 2000

b) Transferrina

A transferrina sérica foi calculada a partir da capacidade de ligação do ferro, usando-se a fórmula abaixo e foi classificada de acordo com a recomendação de Bottoni (2000) (Quadro 7).

$$\text{Transferrina} = (0,8 \times \text{CLFe}) - 43$$

Quadro 7 – Classificação do Estado Nutricional de Acordo com os Níveis de Transferrina Sérica

Classificação do Estado Nutricional	Níveis de Transferrina Sérica
Depleção Leve	150 a 200 mg%
Depleção Moderada	100 a 150 mg%
Depleção Grave	< 100 mg%

Fonte: Bottoni A et al, 2000

4.4 Plano de Análise dos dados

Foi utilizado o *software Statistical Package for Social Sciences* versão 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) para análise dos dados. Na análise exploratória dos dados foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas (sexo, idade (adultos < 60 anos ou idosos > 59 anos), grau de instrução, renda familiar, forma clínica de LTA, diagnóstico nutricional e alterações da deglutição) e as medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas contínuas (idade, estimativa da ingestão alimentar, parâmetros antropométricos e bioquímicos e tempo de evolução da doença e Zn, Se, Vit. A, Vit. C, fibras, colesterol, Ca e Mg). As variáveis quantitativas contínuas paramétricas pelo teste de Shapiro-Wilk foram descritas por média e desvio padrão (idade, IMC, CB, CMB, Albumina, CHO, LIP, Kcal e Fe) e as não paramétricas pelo teste de Shapiro-Wilk foram descritas pela mediana, mínimo e máximo (DCT, transferrina, PTN, tempo de epiteliação, tempo de cicatrização das lesões cutâneas, tempo de cura da LM e tempo da evolução da doença, Zn, Se, Vit. A, Vit. C, fibras, colesterol, Ca e Mg).

A estimativa da ingestão alimentar foi analisada através do programa NutriQuanti (GALANTE, A.P. 2007).

Na comparação das medianas das variáveis contínuas não paramétricas foi utilizado o teste de Mann Whitney. Na comparação das médias das variáveis contínuas paramétricas o teste t de Student. Na comparação das frequências das variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher (se o número observado em algum grupo foi menor que 5) ou Qui quadrado de Pearson. Para associar parâmetros dietéticos durante a evolução da LTA (do pré-tratamento até 1 ou 2 anos após a cura) foi utilizado o teste de Mc Nemar ou Wilcoxon Signed Rank Test.

P-valores <0,05 indicaram diferenças significativas.

4.5 Aspectos Éticos

Todos os pacientes incluídos no estudo principal “Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fiocruz” assinaram o TCLE (Apêndice 1), onde estava incluída a consulta nutricional como procedimento a ser realizado. Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do INI-Fiocruz para avaliação e obteve a sua aprovação em 06 de junho de 2012 (anexo 1).

Este foi um estudo longitudinal onde foi avaliada a evolução do estado nutricional de pacientes com LTA, antes, imediatamente após, de 30 a 90 dias após e de 1 a 2 anos após o tratamento. Portanto, não foi realizada intervenção

nutricional, em casos de anormalidades do estado nutricional (baixo peso, sobrepeso e obesidade) ou inadequação alimentar. Essa conduta foi necessária para propor uma conduta nutricional mais específica e adequada para este grupo de pacientes, futuramente.

5) RESULTADOS

Foram incluídos 62 pacientes, a maioria do sexo masculino (82%), com idade de $47,68 \pm 15,61$ anos, sendo 46 (74%) adultos. Trinta e quatro por cento com ensino fundamental incompleto, 60% com renda familiar mensal de até cinco salários mínimos (cada salário mínimo correspondendo US\$ 296.15 – Banco Central do Brasil 2018) e 73% com atividade profissional extradomiciliar.

Trinta e sete pacientes (60%) tinham LC e destes 47% apresentaram lesão em membro inferior. Vinte e cinco pacientes (40%) tinham LM, sendo 92% em mucosa do nariz e 32% apresentaram lesões orais e 32% lesões faríngeas.

A mediana do tempo de evolução da doença foi de 5,00 meses (mín-Máx=2-216), sendo 4,00 meses (mín-Máx= 2-72) para LC e 21,00 meses (mín-Máx=3-216) para LM ($p < 0,001$).

Os sinais e sintomas referidos pelos pacientes foram: obstrução nasal (37%), redução recente na ingestão de alimentos (31%), dispneia (26%), disfagia (8%), constipação (8%), odinofagia (6%), anorexia (6%), náuseas (6%), dor abdominal (5%) e vômitos (2%). Não houve ocorrência de diarreia nos pacientes estudados. Comorbidades foram identificadas em 31% dos pacientes, sendo a mais prevalente a hipertensão arterial (47%).

A LM esteve associada a uma idade 10 anos superior à da LC (LM= $53,26 \pm 15,33$ anos vs LC= $43,89 \pm 14,82$; $p=0,007$). A forma mucosa foi associada a idosos e a redução recente na ingestão alimentar, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1 Comparação de sexo, grupo etário e variáveis clínicas entre as formas clínicas de leishmaniose de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017

Variáveis	Leishmaniose cutânea (n=37)		Leishmaniose mucosa (n=25)		p*
	n	%	n	%	
Sexo masculino (n=51)	30	81,1	21	84	1,000
Idosos (>59 anos) (n=16)	5	13,5	11	44	0,007
Obstrução nasal (n=23)	0	0	23	92	0,000
Disfagia (n=5)	0	0	5	20	0,008
Odinofagia (n=4)	0	0	4	16	0,023
Redução na ingestão Alimentar (n=19)	8	21,6	11	45,8	0,046
Náuseas (n=4)	4	10,8	0	0	0,118
Vômitos (n=1)	0	0	1	4	0,403
Anorexia (n=4)	3	8,1	1	4	0,467
Constipação (n=5)	2	5,4	3	12	0,350
Dor abdominal (n=3)	1	2,7	2	8	0,385

Valores em negrito indicam $p < 0,05$ no teste de Pearson ou teste exato de Fischer (se o número observado em algum grupo foi menor que 5)

De acordo com a avaliação nutricional, 8,1% dos pacientes apresentaram baixo peso pelo IMC, 22,6% dos pacientes apresentaram desnutrição protéica pela CMB, 51,6% dos pacientes apresentaram desnutrição calórica pela DCT, 12,1% dos pacientes apresentaram hipoalbuminemia e foi detectado depleção de transferrina em 47,5% dos pacientes. As medidas de tendência central destas variáveis estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 Medidas de tendência central das variáveis índice de massa corporal (IMC), dobra cutânea tricpital (DCT), circunferência muscular do braço (CMB), Albumina sérica e Transferrina sérica de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017

	Pré / início do Tratamento Média (\pm SD) ou mediana (m-M)
IMC (Kg/m ²)	25,91 \pm 5,31
DCT (mm)	10,95 (m-M=3,9-38,50)
CMB (cm)	26,96 \pm 4,07
Albumina (g/dl)	3,90 g/dl \pm 0,32
Transferrina (mg%)	200,60 (m-M=139,4-328,20)

SD: desvio padrão; m-M: mínimo e máximo

Na avaliação da ingestão alimentar, observamos que os pacientes ingeriram de 802,61Kcal a 4019,44Kcal. Observamos que a maioria dos pacientes apresentou ingestão deficiente de selênio, magnésio, cálcio e fibras (Tabela 3).

Tabela 3 Medidas de tendência central da ingestão de macro e micronutrientes de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017, de acordo com o requerimento da *Dietary Reference Intakes* (DRIs)

Nutrientes	Requerimento (DRIs)	Média (\pm SD) ou mediana (m-M)	Ingestão insuficiente N (%)
Proteínas (g)	56g (homens)	99,58 (m-M=28,09-267,61) g	17 (27,4)
	46g (mulheres)	44,25 (m-M=23,80-111,57)	
Carboidratos (g)	130g	271,37 \pm 104,47g	3 (4,8)
Lipídios (g)	ND*	79,31 \pm 38,65g	-
Quilocaloria (Kcal)	ND*	2139,41 \pm 801,85	-
Colesterol (g)	Mais baixa possível	223,07 (m-M=29,65-1034,58)	-
Fibras (g)	30-38g (homens)	26,65g (m-M=3,77-82,93)	41 (66,1)
	21-25g (mulheres)	16,11g (m-M=1,45-38,50)	
Vitamina A (mcg)	625mcg (homens)	707,76mcg (m-M=55,21-41.883,04)	27 (43,5)
	500mcg (mulheres)	331,56mcg (m-M=64,94-2.530,37)	
Vitamina C (mg)	75mg (homens)	74,51mg (m-M=0,29-1599,67)	29 (46,8)
	60mg (mulheres)	63,80mg (m-M=2,88-440,05)	
Zinco (MG)	9,4mg (homens)	12,11 (m-M=1,33-37,76)	25 (40,3)
	6,8mg (mulheres)	4,98 (m-M=2,48-14,78)	
Selênio (mcg)	45mcg	6,72mcg (m-M=0,00-63,81)	58 (93,5)
Ferro (mg)	6mg (homens)	11,80 \pm 5,12mg	14 (22,6)
	5-8,1mg (mulheres)	6,04 \pm 2,95mg	
Cálcio (mg)	800-1000mg	410,91 mg (m-M=60,19-2.032,40)	54 (87,1)
Magnésio (mg)	330-350mg (homens)	245,96 (m-M=44,75-810,41)	52 (83,9)
	255-265mg (mulheres)	154,27 (m-M=84,23-461,60)	

ND*: não determinado; SD: desvio padrão; m-M: mínimo-máximo; g: grama; mg: miligrama; mcg: micrograma

Várias inadequações na ingestão de nutrientes tiveram associação com sexo e idade (tabela 4) e com as intercorrências digestivas (tabela 5). O sexo feminino teve associação significativa com a ingestão deficiente de proteína, zinco e de

ferro. Todos os idosos tinham deficiência de magnésio e este grupo etário foi associado à ingestão deficiente de zinco.

Tabela 4 Associação de variáveis demográficas com a ingestão deficiente de macro e micronutrientes de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017

Ingestão deficiente	Sexo		<i>p</i> *	Idade		<i>p</i> *
	Masculino (n=51) n (%)	Feminino (n=11) n (%)		Adulto (n=46) n (%)	Idoso (n=16) n (%)	
Proteína (n=17)	11 (21,6)	6 (54,5)	0,026	12 (26,1)	5 (31,2)	0,690
Carboidrato (n=3)	1 (2)	2 (18,5)	0,079	1 (2,2)	2 (12,5)	0,161
Fibras (n=41)	33 (64,7)	8 (72,7)	0,610	31 (67,4)	10 (62,5)	0,722
Zinco (n=25)	17 (33,3)	8 (72,7)	0,021	15 (32,6)	10 (62,5)	0,036
Selênio (n=58)	48 (94,1)	10 (90,9)	0,694	42 (91,3)	16 (100)	0,223
Vitamina A (n=27)	21 (41,2)	6 (54,5)	0,417	18 (39,1)	9 (56,2)	0,234
Vitamina C (n=29)	24 (47,1)	5 (45,5)	0,923	19 (41,3)	10 (62,5)	0,143
Ferro (n=14)	7 (13,7)	7 (63,6)	<0,001	8 (17,4)	6 (37,5)	0,098
Cálcio (n=54)	43 (84,3)	11 (100)	0,159	39 (84,8)	15 (93,8)	0,357
Magnésio (n=52)	43 (84,3)	9 (81,8)	0,838	36 (78,3)	16 (100)	0,052

Valores em negrito indicam $p < 0,05$ no teste de Pearson ou teste exato de Fischer (se o número observado em algum grupo foi menor que 5)

A obstrução nasal esteve associada à ingestão deficiente de zinco, enquanto a dispneia esteve associada à ingestão deficiente de proteína, zinco, ferro e magnésio. Náusea esteve associada com ingestão deficiente de vitamina C e de ferro (Tabela 5). Lesões orais e faríngeas, disfagia, odifagia, redução recente de ingestão alimentar, anorexia, vômitos, dor abdominal e constipação não tiveram associação com ingestão deficiente de nenhum nutriente (Tabela 5).

Tabela 5 Associação de variáveis clínicas com a ingestão deficiente de macro e micronutrientes de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017

	Obstrução nasal (n=23)		Dispneia (n=16)		Lesões orais (n=8)		Lesões faríngeas (n=8)		Disfagia (n=5)		Odinofagia (n=4)	
	n (%)	<i>p</i> *	n (%)	<i>p</i> *	n (%)	<i>p</i> *	n (%)	<i>p</i> *	n (%)	<i>p</i> *	n (%)	<i>p</i> *
Ingestão deficiente												
Proteína (n=17)	9 (53)	0,112	8 (47)	0,012	2 (12)	1,000	3 (18)	0,672	2 (12)	0,609	2 (12)	0,300
Carboidrato (n=3)	2 (67)	0,549	2 (67)	0,166	0 (0)	1,000	1 (33)	0,344	1 (33)	0,226	1 (33)	0,184
Fibras (n=41)	15 (37)	0,907	13 (33)	0,124	5 (12)	0,816	4 (10)	0,426	2 (5)	0,325	2 (5)	0,599
Zinco (n=25)	15 (60)	0,002	11 (46)	0,005	3 (12)	1,000	5 (20)	0,171	3 (12)	0,385	2 (8)	1,000
Selênio (n=58)	23 (40)	0,112	16 (28)	0,217	8 (14)	0,426	8 (14)	0,426	5 (9)	0,540	4 (7)	1,000
Vitamina A (n=27)	11 (41)	0,602	8 (31)	0,487	3 (11)	1,000	5 (19)	0,247	2 (7)	1,000	2 (7)	1,000
Vitamina C (n=29)	11 (38)	0,899	9 (32)	0,333	2 (7)	0,264	4 (14)	1,000	3 (10)	0,658	2 (7)	1,000
Ferro (n=14)	8 (57)	0,078	8 (57)	0,003	1 (7)	0,670	2 (14)	1,000	1 (7)	1,000	1 (7)	1,000
Cálcio (n=54)	20 (37)	0,980	15 (28)	0,344	6 (11)	0,274	8 (15)	0,243	5 (9)	0,369	4 (7)	1,000
Magnésio (n=52)	21 (40)	0,222	16 (31)	0,039	7 (14)	0,765	7 (14)	0,765	4 (8)	1,000	3 (6)	0,515

Valores em negrito indicam $p < 0,05$ no teste de Pearson ou teste exato de Fischer (se o número observado em algum grupo foi menor que 5)

Tabela 5 Associação de variáveis clínicas com a ingestão deficiente de macro e micronutrientes de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017 (continuação)

	Redução na ingestão alimentar (n=19)		Anorexia (n=4)		Náuseas (n=4)		Vômitos (n=1)		Dor abdominal (n=3)		Constipação (n=5)	
	n (%)	p*	n (%)	p*	n (%)	p*	n (%)	p*	n (%)	p*	n (%)	p*
Ingestão deficiente												
Proteína (n=17)	6 (35)	0,664	1 (6)	0,911	3 (18)	0,059	0 (0)	1,000	1 (6)	1,000	1 (6)	1,000
Carboidrato (n=3)	2 (67)	0,226	1 (33)	0,052	1 (33)	0,184	0 (0)	1,000	0 (0)	1,000	0 (0)	1,000
Fibras (n=41)	13 (32)	0,892	2 (5)	0,599	4 (10)	0,290	1 (2)	1,000	1 (2)	0,263	3 (7)	1,000
Zinco (n=25)	7 (29)	0,788	2 (8)	1,000	2 (8)	1,000	0 (0)	1,000	1 (4)	1,000	1 (4)	0,640
Selênio (n=58)	17 (30)	0,400	3 (5)	0,239	4 (7)	1,000	1 (2)	1,000	3 (5)	1,000	5 (9)	1,000
Vitamina A (n=27)	9 (35)	0,614	3 (11)	0,190	3 (11)	0,309	0 (0)	1,000	2 (7)	0,575	1 (4)	0,376
Vitamina C (n=29)	10 (35)	0,592	3 (10)	0,242	4 (14)	0,043	0 (0)	1,000	2 (7)	0,595	2 (7)	1,000
Ferro (n=14)	6 (43)	0,281	2 (14)	0,217	3 (21)	0,033	0 (0)	1,000	1 (7)	0,543	2 (14)	0,314
Cálcio (n=54)	16 (30)	0,677	4 (7)	1,000	4 (7)	1,000	0 (0)	0,129	2 (4)	0,344	3 (6)	0,120
Magnésio (n=52)	16 (31)	0,932	4 (8)	1,000	4 (8)	1,000	1 (2)	1,000	2 (4)	0,416	5 (10)	0,582

Valores em negrito indicam $p < 0,05$ no teste de Pearson ou teste exato de Fischer (se o número observado em algum grupo foi menor que 5)

Observamos que todos os pacientes com LM apresentavam deficiência de ingestão de Selênio e que esta forma clínica foi associada à ingestão deficiente de Zinco (Tabela 6).

Tabela 6 Associação das formas clínicas de leishmaniose com a ingestão deficiente de macro e micronutrientes de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPCLinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017

	Leishmaniose cutânea (n=37)		Leishmaniose mucosa (n=25)		<i>p</i> *
	n	%	n	%	
Ingestão deficiente					
Proteína (n=17)	8	21,6	9	36	0,213
Carboidrato (n=3)	1	2,7	2	8	0,340
Fibras (n=41)	24	64,9	17	68	0,798
Zinco (n=25)	10	27	15	60	0,009
Selênio (n=58)	33	89,2	25	100	0,141
Vitamina A (n=27)	16	43,2	11	44	0,953
Vitamina C (n=29)	18	48,6	11	44	0,719
Ferro (n=14)	6	16,2	8	32	0,145
Cálcio (n=54)	33	89,2	21	84	0,703
Magnésio (n=52)	29	78,4	23	92	0,182

Valores em negrito indicam $p < 0,05$ no teste de Pearson ou teste exato de Fischer (se o número observado em algum grupo foi menor que 5)

Houve associação significativa entre o baixo peso e a forma mucosa de leishmaniose, idade, constipação, desnutrição calórica e desnutrição proteica (Tabela 7). A Desnutrição calórica foi associada ao sexo masculino, lesões orais e faríngeas, disfagia, redução recente na ingestão alimentar e baixo peso (Tabela 7). Houve maior frequência de depleção protéica em pacientes com LM, obstrução nasal, dispneia, redução recente da ingestão alimentar e baixo peso (Tabela 7)

Tabela 7 Associação das variáveis clínicas com o baixo peso, desnutrição calórica e desnutrição proteica de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017

Variáveis	Baixo Peso			Desnutrição Calórica			Desnutrição Proteica		
	Sim (n=5) n (%)	Não (n=57) n (%)	<i>p</i> *	Sim (n=32) n (%)	Não (n=30) n (%)	<i>p</i> *	Sim (n=14) n (%)	Não (n=48) n (%)	<i>p</i> *
Leishmaniose mucosa	5 (100)	20 (35)	0,008	16 (50)	9 (30)	0,089	10 (71)	15 (31)	0,009
Masculino	5 (100)	46 (81)	0,363	30 (94)	21 (70)	0,016	11 (79)	40 (83)	0,405
Idoso	4 (80)	12 (21)	0,014	24 (75)	22 (73)	0,555	9 (64)	37 (77)	0,263
Obstrução nasal	3 (60)	20 (35)	0,350	14 (44)	9 (30)	0,263	9 (64)	14 (29)	0,017
Dispneia	3 (60)	13 (23)	0,108	9 (29)	7 (23)	0,613	7 (50)	9 (19)	0,021
Lesões Orais	2 (40)	6 (11)	0,120	8 (25)	0 (0)	0,003	3 (21)	5 (10)	0,365
Lesões faríngeas	2 (40)	6 (11)	0,120	8 (25)	0 (0)	0,003	4 (29)	4 (8)	0,069
Disfagia	1 (20)	4 (7)	0,353	5 (16)	0 (0)	0,024	2 (14)	3 (6)	0,314
Odinofagia	0 (0)	4 (7)	1,000	4 (13)	0 (0)	0,114	1 (7)	3 (6)	1,000
Redução na ingestão Alimentar	3 (60)	16 (29)	0,170	14 (45)	5 (17)	0,016	8 (57)	11 (23)	0,022
Náuseas	0 (0)	4 (7)	0,708	3 (9)	1 (3)	0,331	1 (7)	3 (6)	0,651
Vômitos	0 (0)	1 (2)	0,919	1 (3)	0 (0)	0,516	0 (0)	1 (2)	0,774
Anorexia	1 (20)	3 (5)	0,292	2 (6)	2 (7)	0,669	1 (7)	3 (6)	0,651
Dor abdominal	0 (0)	3 (5)	0,774	0 (0)	3 (10)	0,107	1 (7)	2 (4)	0,543
Constipação	2 (40)	3 (5)	0,048	3 (9)	2 (7)	0,531	2 (14)	3 (6)	0,314
Desnutrição calórica	5 (100)	27 (47)	0,031	-	-	-	-	-	-
Desnutrição proteica	4 (80,0)	10 (18)	0,008	9 (28)	5 (17)	0,220	-	-	-

Valores em negrito indicam $p < 0,05$ no teste de Pearson ou teste exato de Fischer (se o número observado em algum grupo foi menor que 5)

Na avaliação bioquímica pudemos observar associação da hipoalbuminemia com a LM, dispneia, lesões orais e faríngeas e redução recente da ingestão alimentar (Tabela 8). Também houve associação significativa da depleção da transferrina sérica com a LM e lesões orais e faríngeas (Tabela 8).

Tabela 8 Associação das variáveis clínicas com a albumina sérica e a transferrina sérica de 62 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017

Variáveis	Hipoalbuminemia			Depleção pela Transferrina Sérica		
	Sim (n=7) n (%)	Não (n=51) n (%)	<i>p</i> *	Sim (n=19) n (%)	Não (n=21) n (%)	<i>p</i> *
Leishmaniose mucosa	6 (86)	18 (36)	0,015	11 (58)	6 (27)	0,046
Masculino	5 (71)	42 (82)	0,398	16 (84)	16 (76)	0,408
Adulto	5 (71)	38 (75)	0,589	14 (74)	14 (67)	0,446
Obstrução nasal	5 (71)	18 (35)	0,067	11 (58)	6 (29)	0,061
Dispneia	6 (86)	10 (20)	0,000	7 (37)	6 (30)	0,651
Lesões orais	3 (43)	4 (8)	0,032	5 (26)	0 (0)	0,012
Lesões faríngeas	3 (43)	5 (10)	0,048	6 (32)	1 (5)	0,026
Disfagia	1 (14)	4 (8)	0,569	2 (11)	2 (10)	1,000
Odinofagia	1 (14)	3 (6)	0,411	2 (11)	1 (5)	0,596
Redução na ingestão Alimentar	5 (71)	14 (28)	0,035	7 (37)	4 (19)	0,183
Náuseas	1 (14)	3 (6)	0,411	1 (5)	1 (5)	0,731
Vômitos	1 (14)	0 (0)	0,121	1 (5)	0 (0)	0,475
Anorexia	0 (0)	4 (8)	0,589	3 (16)	0 (0)	0,098
Dor abdominal	0 (0)	3 (6)	0,675	2 (11)	1 (5)	0,462
Constipação	2 (29)	2 (4)	0,067	1 (5)	2 (10)	0,538
Baixo peso	2 (50)	5 (9)	0,067	2 (67)	17 (46)	0,462
Desnutrição Calórica	5 (71)	25 (49)	0,241	12 (63)	7 (33)	0,058
Desnutrição Proteica	3 (43)	11 (22)	0,215	6 (32)	4 (19)	0,292

Valores em negrito indicam $p < 0,05$ no teste de Pearson ou teste exato de Fischer (se o número observado em algum grupo foi menor que 5)

Na avaliação nutricional realizada no final do tratamento, a constipação foi associada ao baixo peso e a hipoalbuminemia; a anorexia foi associada a hipoalbuminemia e a redução recente da ingestão alimentar foi associada a depleção da transferrina (Tabela 9).

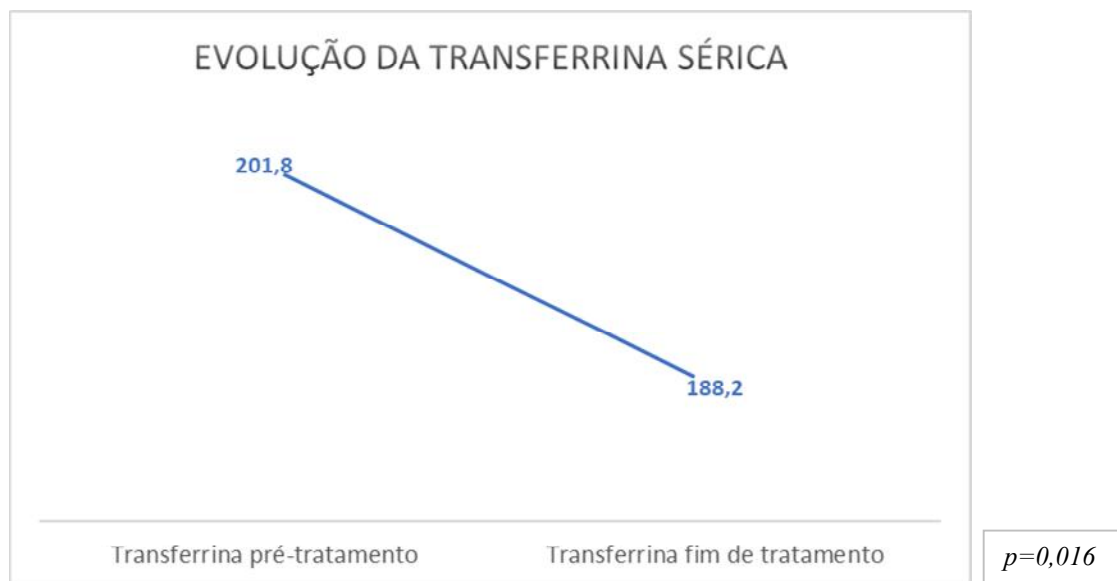
Tabela 9 Associação da anorexia, constipação e redução recente da ingestão alimentar no fim do tratamento com o baixo peso, desnutrição calórica e desnutrição protéica, hipoalbuminemia e depleção de transferrina sérica de 49 pacientes com leishmaniose tegumentar americana acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017

Variáveis	Anorexia			Constipação			Redução recente da ingestão alimentar		
	Sim (n=10) n (%)	Não (n=38) n (%)	<i>p</i> *	Sim (n=8) n (%)	Não (n=40) n (%)	<i>p</i> *	Sim (n=11) n (%)	Não (n=37) n (%)	<i>p</i> *
Baixo peso	1 (10)	3 (7,9)	1,000	3 (37,5)	1 (2,5)	0,012	1 (9,1)	3 (8,1)	1,000
Desnutrição calórica	5 (50)	18 (46,2)	0,828	3 (37,5)	20 (48,8)	0,706	5 (45,5)	18 (47,4)	0,911
Desnutrição proteica	3 (30)	7 (17,9)	0,405	3 (37,5)	7 (17,1)	0,333	3 (27,3)	7 (18,4)	0,521
Hipoalbuminemia	4 (44,4)	3 (7,7)	0,017	4 (50)	3 (7,5)	0,010	3 (27,3)	4 (10,8)	0,327
Depleção da transferrina sérica	4 (66,7)	9 (50)	0,649	2 (66,7)	11 (52,4)	1,000	5 (100)	8 (42,1)	0,041

Valores em negrito indicam $p < 0,05$ no teste de Pearson ou teste exato de Fischer (se o número observado em algum grupo foi menor que 5)

Na análise comparativa pareada das variáveis antropométricas e bioquímicas antes e imediatamente ao fim do tratamento, apenas a transferrina sérica apresentou alteração significativa, com diminuição do seu nível sérico de um valor dentro da normalidade para um valor compatível com a depleção leve (Gráfico 1)

Gráfico 1 Evolução da transferrina sérica (mg%) do período do pré-tratamento e imediatamente ao fim do tratamento de 19 pacientes com leishmaniose tegumentar americana acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017



No período de até 90 dias após o fim do tratamento, apenas a redução recente da ingestão alimentar foi associada à depleção de transferrina, pois todos os pacientes com redução recente da ingestão alimentar apresentavam depleção de transferrina, enquanto 4 (40%), que não referiram redução recente de ingestão alimentar apresentavam depleção da transferrina ($p=0,044$). No entanto, na

análise comparativa pareada das variáveis antropométricas e bioquímicas antes e 30 a 90 dias após o tratamento, não foram observadas alterações significativas.

No período de 1 a 2 anos após o fim do tratamento, sinais e sintomas não foram associados às variáveis antropométricas e bioquímicas. No entanto, quando realizada a análise comparativa pareada das variáveis antropométricas e bioquímicas, observamos um aumento do IMC e da DCT na consulta de 1 a 2 anos após o fim do tratamento, em comparação à antes do tratamento (Gráficos 2 e 3).

Gráfico 2 Evolução do índice de massa corporal (IMC) (Kg/m²) entre o período antes do tratamento e o período de 1 a 2 anos após o fim do tratamento de 23 pacientes com leishmaniose tegumentar americana acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017

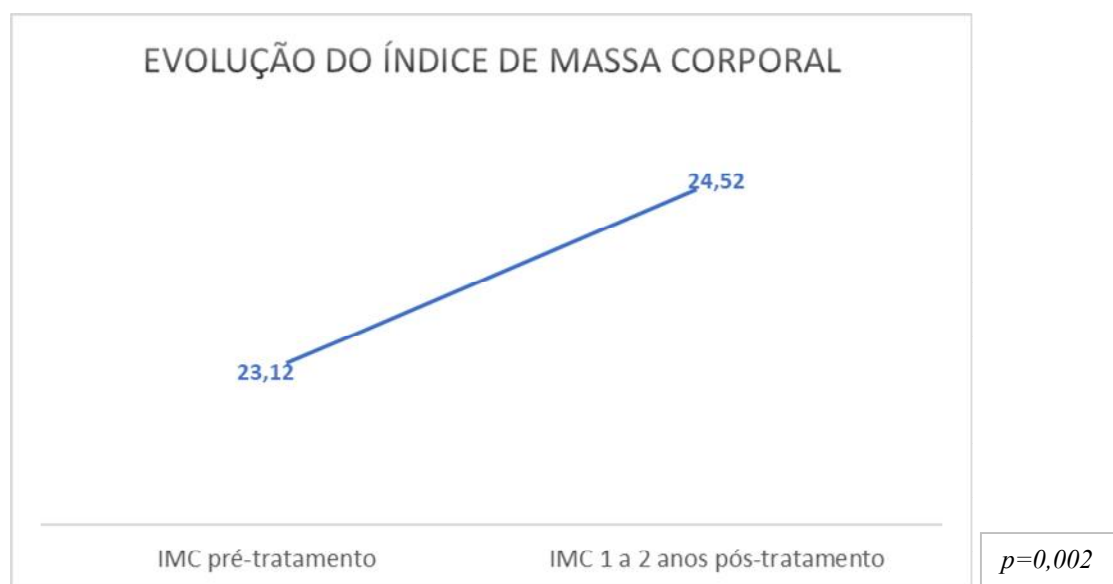
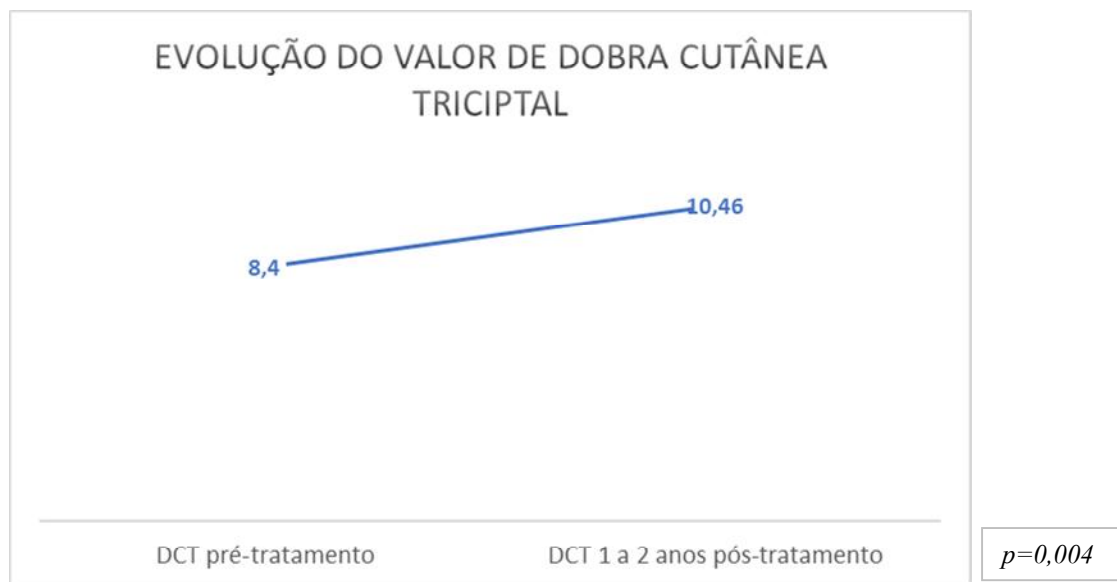


Gráfico 3 Evolução da dobra cutânea triciptal (DCT) (mm) entre o período antes do tratamento e o período de 1 a 2 anos após o fim do tratamento de 23 pacientes com leishmaniose tegumentar americana acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz entre 2011 e 2017



6) DISCUSSÃO

Na avaliação do estado nutricional e da ingestão alimentar de 62 pacientes com LTA, observamos que a metade deles apresentava comprometimento do compartimento adiposo, e que a maioria apresentou inadequação na ingestão de fibra, magnésio, cálcio e selênio. Idade e sintomas decorrentes da LM como obstrução nasal, dispneia, disfagia, odinofagia e redução na ingestão alimentar, foram associados à desnutrição (pelos diferentes compartimentos), depleção de albumina e transferrina e ingestão deficiente de macro e micronutrientes. No fim do tratamento, sintomas considerados efeitos adversos do AM, como anorexia, constipação e redução recente da ingestão alimentar, foram associados a baixo peso e, principalmente, a depleção de albumina e transferrina, sendo que esta última apresentou redução dos níveis séricos em comparação à antes do tratamento. No período de 1 a 2 anos após o tratamento ocorreu uma melhora do estado nutricional evidenciada pelo aumento do IMC e do DCT.

A amostra foi constituída na sua maioria de pacientes adultos, do sexo masculino, perfil já observado em outros estudos (ARAÚJO-MELO, M.H. *et al.*, 2010; OLIVEIRA, A.G.L. *et al.*, 2013; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014; RUAS, A.C.N. *et al.*, 2014; LYRA, M.R. *et al.*, 2016; OLIVEIRA BEZERRA, D.C. *et al.*, 2017). A maior frequência de homens com LTA pode ser explicada pelas atividades profissionais de militares, agricultores, caseiros e pedreiros de área rural, dando à LTA uma caracterização de doença ocupacional (OLIVEIRA, A.G.L. *et al.*, 2013; BRAHIM, L.R. *et al.*, 2017). Neste estudo houve uma alta prevalência de pacientes com grau de instrução até o fundamental incompleto e renda familiar mensal com até cinco salários mínimos. A baixa renda familiar pode ser um fator limitante para

o acesso a segurança alimentar e à garantia de uma alimentação saudável e adequada, podendo levar à desnutrição (FAO, 2008; KATONA, P. & KATONA-APTE J., 2008; FAO, 2015). Apesar do valor da renda familiar mensal não ter sido tão baixo, os recursos financeiros destes pacientes podem estar superestimados, por ter sido adotado um intervalo de 1 a 5 salários mínimos, no momento da coleta de dados, e não ter sido calculada a renda familiar *per capita*. Adicionalmente, os baixos níveis educacionais e econômicos aqui relatados, estão de acordo com a distribuição da leishmaniose nos segmentos mais pobres da população global (ALVAR, J. *et al.*, 2006; BERN, C. *et al.*, 2008; WHO, 2017;).

A maior faixa etária observada na LM é relatada como sendo consequência desta forma de LTA ser uma complicação secundária da LC. Associado a isso, temos também um tempo 17 meses maior de evolução das lesões mucosas até o diagnóstico em relação às cutâneas, também colaborando para o aumento da faixa etária de indivíduos com LM (LESSA, M.M., 2007; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014; BRASIL, 2017). Estudos mostram que sintomas como obstrução nasal, dispneia, disfagia e odinofagia são decorrentes das lesões mucosas em cavidades nasal, oral, faríngea e laríngea: a presença de lesões nasais é observada quase na totalidade dos pacientes, sendo superior a 90% dos casos, sendo seguido pelas cavidades oral (38%), faríngea (31%) e laríngea (30%) (COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014). Consequentemente, a obstrução nasal (73%) é o sintoma mais frequentemente relatado, seguido por disfonia (39%), odinofagia (31%) e disfagia (27%) (RUAS, A.C.N. *et al.*, 2014). A maior frequência da redução da ingestão alimentar observada na LM já foi descrita como sendo consequência da presença

de lesões orais e de seus sintomas associados de disfagia e odinofagia, levando a um quadro de desnutrição (OLIVEIRA, A.G.L. *et al.*, 2013).

Diferentes frequências de desnutrição foram observadas, de acordo com o indicador nutricional utilizado. Apesar de apenas 8% da amostra apresentar baixo peso, segundo o IMC, quando utilizamos outros parâmetros de avaliação nutricional, observamos frequências mais altas de inadequação dos compartimentos de proteína somática (22,6% de desnutrição proteica), proteína visceral (12% de hipoalbuminemia e 47,5% de hipotransferrinemia), e compartimento adiposo (51,6% de desnutrição calórica). Bem diferente do observado em nosso estudo, pacientes com LC, quando comparados com pessoas saudáveis sem LC, não apresentaram parâmetros antropométricos significativamente diferentes, além de não apresentarem baixo peso, aproximadamente 50% tinha sobrepeso ou obesidade, 15,5% depleção de proteína somática e 18,5% de depleção de compartimento adiposo, valores ainda assim inferiores aos encontrados por nós, o que sugere que a LC não esteja diretamente associada ao comprometimento do estado nutricional (LAZARTE, C.E. *et al.*, 2013). No entanto, ao compararmos o estado nutricional com a forma clínica de LTA, observamos que a LM é que está associada ao comprometimento do estado nutricional, decorrente de lesões orais e sintomas como disfagia, obstrução nasal e dispneia (OLIVEIRA, A.G.L. *et al.*, 2013; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014), não contradizendo, portanto, a observação de que LC não é associada a comprometimento nutricional (LAZARTE, C.E. *et al.*, 2013).

Apesar de mundialmente utilizado como parâmetro nutricional por sua praticidade, rapidez e baixo custo, o IMC não deve ser utilizado isoladamente para

avaliar o estado nutricional, pois não consegue distinguir os compartimentos corporais (ANJOS, L.A., 1992; FREIBERG, C.K. *et al.*, 2008; MARTINS, C., 2008; BRASIL, 2011). Portanto, a avaliação nutricional completa deve incluir parâmetros diversos, além de uma avaliação da ingestão alimentar (FREIBERG, C.K. *et al.*, 2008; MARTINS, C., 2008). Por este motivo, realizamos a avaliação da ingestão alimentar de macro e micronutrientes e observamos que a maioria dos pacientes apresentou ingestão deficiente de selênio, magnésio, cálcio e fibras. Como o valor médio do IMC encontrado estava na categoria da normalidade e apenas 8,1% dos pacientes apresentaram baixo peso, a ingestão deficiente de nutrientes não deve ser consequência de uma baixa ingestão calórica, e sim da baixa densidade de nutrientes nos alimentos consumidos com mais frequência, caracterizando a fome oculta, que é a carência de micronutrientes (ARAÚJO, M.C. *et al.*, 2013; FAO, 2015).

A média da ingestão da maioria dos nutrientes para a amostra total ficou acima do valor recomendado, exceto fibras, selênio, cálcio e magnésio para ambos os sexos e proteína e vitamina A para o sexo feminino e vitamina C para o sexo masculino. Porém, quando adequamos o valor de ingestão de cada nutriente para cada indivíduo, por sexo e idade, observou-se uma ingestão deficiente de vários nutrientes, que estão envolvidos na cicatrização, como o selênio, cálcio e magnésio (ANDERSON, B, 2005; BOTTONI, A. *et al.*, 2011; DRYDEN, S.V. *et al.*, 2013; NAI, G.A *et al.*, 2014) e na formação de anticorpos e no desenvolvimento do sistema imune (KATONA, P. & KATONA-APTE, J., 2008; MACEDO, E.M.C. *et al.*, 2010). No nosso estudo foi observada uma baixa ingestão de fibra. A fibra alimentar parece reduzir o risco de doenças coronarianas, acidente vascular

cerebral, hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e doenças gastrointestinais. O aumento da sua ingestão atua no adequado funcionamento intestinal, controle glicêmico, reduz a pressão arterial e os níveis de lipídios séricos, melhora o sistema imunológico e auxilia na redução do peso (CATALANI, L.A. *et al.*, 2003). São encontradas em alimentos de origem vegetal como cereais, frutas, leguminosas, hortaliças e tubérculos (CATALANI, L.A. *et al.*, 2003; BERNAUD, F.S.R. & RODRIGUES, T.C., 2013). Quando a ingestão de nutrientes é deficiente, a fibra pode diminuir a sua biodisponibilidade, através de uma interação na absorção intestinal, como por exemplo, a diminuição do tempo de trânsito intestinal. Isso pode acontecer com alguns minerais, como ferro, cálcio, magnésio e zinco. Com a modificação da alimentação da população brasileira, levando a uma diminuição do consumo de carboidratos e um aumento de consumo de alimentos industrializados, houve uma diminuição no consumo das fibras alimentares (CATALANI, L.A. *et al.*, 2003; ARAÚJO, M.C. *et al.*, 2013).

Os alimentos fonte das vitaminas antioxidantes são as frutas, hortaliças e as oleaginosas, enquanto as fontes dos minerais antioxidantes são as carnes, cereais, café e chá (TURECK, C. *et al.*, 2017). A população brasileira tem um baixo consumo de frutas e hortaliças e um crescente consumo de alimentos processados e industrializados (ARAÚJO, M.C. *et al.*, 2013). Alguns nutrientes, como as vitaminas A, C e E e os minerais zinco, manganês, cobre e selênio, têm ação antioxidante, diminuindo a oxidação dos radicais livres. Quando ocorre um desequilíbrio na produção dos radicais livres ou no combate a eles pelas defesas antioxidantes endógenas (peroxidases enzima superóxido-dismutase, catalase e glutatona-peroxidase) ou dietéticas, ocorre o estresse oxidativo, que pode causar

danos celulares que levam a alterações funcionais e ao desenvolvimento de doenças. Os micronutrientes podem influenciar o sistema imune, melhorando a resposta ao tratamento de doenças infecciosas (MACIEL, B.L.L. *et al.*, 2014). Assim, os antioxidantes dietéticos são considerados essenciais para a manutenção da saúde. O selênio é um destes micronutrientes essenciais, que participa da defesa antioxidante (atua com as selenoproteínas como a glutathione-peroxidase), do sistema imune e da regulação da função tireoidiana (CATANIA, A.S. *et al.*, 2009; PANZIERA, F.B. *et al.*, 2011; TURECK, C. *et al.*, 2017). Geralmente a ingestão do selênio pela população está abaixo do requerimento, porque o teor de selênio nos alimentos é muito baixo, sendo que os seus níveis nos alimentos de origem animal são mais elevados do que nos alimentos de origem vegetal (PANZIERA, F.B. *et al.*, 2011). Alguns estudos mostraram a baixa biodisponibilidade do selênio na dieta da população de baixa renda dos estados de São Paulo e Mato Grosso (CATANIA, A.S. *et al.*, 2009).

A alta frequência de ingestão deficiente de nutrientes observada em nosso estudo ratifica os resultados do Inquérito Nacional de Alimentação (INA), que foi um módulo da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 para a população adulta brasileira, onde foi encontrada ingestão insuficiente de cálcio, magnésio, vitaminas E, D, A e C e ingestão excessiva de sódio em todas as regiões do país (ARAÚJO, M.C. *et al.*, 2013). Neste mesmo inquérito (INA/POF) para a população idosa brasileira, foi encontrada alta prevalência de inadequação de vitaminas A e D, cálcio e magnésio (acima de 80%) e prevalência de inadequação inferiores à 15% para fósforo, selênio, ferro e niacina (FISBERG, R.M. *et al.*, 2013).

Em nosso estudo, em relação aos macro e micronutrientes, apenas a ingestão deficiente de Zinco foi associado à LM. Corroborando com nosso achado, a ingestão deficiente de Zinco foi o único micronutriente que foi associado a LC *per se*, tendo esses pacientes com LC apresentado uma biodisponibilidade reduzida de Zinco em sua dieta (LAZARTE, C.E. *et al.*, 2013). A ingestão deficiente de zinco também foi associada à idade, obstrução nasal e dispneia, o que pode ser decorrente dos idosos e estes sintomas estarem associados com a LM, apresentando maior deficiência de ingestão deste micronutriente que os pacientes com LC. Outra causa da associação de idosos com a ingestão deficiente de zinco pode ser o baixo consumo de alimentos proteicos, cereais integrais e de frutos oleaginosos, que são alimentos mais consistentes e fibrosos. A prevalência de inadequação de zinco para idosos também foi encontrada no estudo do INA/POF, sendo superior para idoso do sexo masculino (FISBERG, R.M. *et al.*, 2013).

Sabe-se que o consumo de carne vermelha e de leguminosas é menor no sexo feminino (ARAÚJO, M.C. *et al.*, 2013), o que pode ter sido um dos motivos para as associações encontradas entre o sexo feminino e a inadequação de ferro e proteínas. A inadequação do consumo de ferro por mulheres (52% da recomendação) também foi observada por Lazarte (2013), tanto naquelas com LC como nas mulheres do grupo controle. O baixo consumo de ferro, observado em ambos os sexos, associado à baixa ingestão de vitamina C, que aumenta a absorção do ferro dietético, pode levar à anemia e à alteração da resposta imune (LOPES, A.C.S. *et al.*, 2005). O baixo consumo de proteína pelo sexo feminino, observado no nosso estudo, que pode ser pela baixa renda ou um alto consumo

de alimentos processados, mostra um resultado semelhante ao de outros estudos, que observaram que as mulheres ingerem mais energia proveniente de carboidrato e que consomem menor quantidade de proteínas que os homens (LOPES, A.C.S. *et al.*, 2005; ARAÚJO, M.C. *et al.*, 2013). O baixo consumo de proteína também está relacionado ao baixo consumo de ferro, uma vez que a carne vermelha é um dos alimentos fonte de ferro (LOPES, A.C.S. *et al.*, 2005).

Algumas intercorrências clínicas tiveram associação com a ingestão insuficiente de vários nutrientes. A obstrução nasal, sintoma mais frequente na LM (COSTA, D.C.S *et al.*, 2014; RUAS, A.C.N. *et al.*, 2014), esteve associada ao baixo consumo de zinco. A respiração oral, conseqüente da obstrução nasal também leva à diminuição do olfato e paladar (CUNHA, D.A. *et al.*, 2007; CUNHA, D.A. *et al.*, 2011; DI NINNO, C.Q.M.S. *et al.*, 2011), podendo interferir na ingestão de proteínas. Por serem alimentos mais fibrosos, o baixo consumo de proteínas também pode ocorrer devido à alteração no padrão de mastigação e deglutição, presentes nos respiradores orais (CUNHA, D.A. *et al.*, 2007; CUNHA, D.A. *et al.*, 2011; DI NINNO, C.Q.M.S. *et al.*, 2011; POPOASKI, C. *et al.*, 2012; SAGAZ, K.R., 2014; CUNHA, R.A. *et al.*, 2015), que pode influenciar a qualidade da alimentação, levando à desnutrição (ASCARI, R.A. *et al.*, 2014).

A dispneia, sintoma frequente na LM, que esteve associada à ingestão deficiente de proteína, zinco, ferro e magnésio, pode diminuir a ingestão alimentar, causando uma baixa ingestão de macro e micronutrientes, devido à alteração do paladar (CHAVES, C.R.M.M. & CUNHA, A.L.P. 2012) e à diminuição da saturação de oxigênio dos tecidos, diminuindo a tolerância do indivíduo para as atividades diárias (ASCARI, R.A. *et al.*, 2014).

A náusea, um dos efeitos adversos do AM (VALETE-ROSALINO, C.M. *et al.*, 2014; LYRA, M.R. *et al.*, 2016, BRAHIM, L.R. *et al.*, 2017; OLIVEIRA BEZERRA, D.C. *et al.*, 2017) esteve associada ao baixo consumo de vitamina C e ferro, pode ser um fator impeditivo para uma alimentação adequada, ocasionando uma aversão alimentar e consequente baixa ingestão alimentar (DIAS, V.M. *et al.*, 2006; CAMPOS, M.A. & SOUSA, R., 2015).

A frequência do baixo peso foi maior em idosos, em concordância com outros estudos (BIGAL, A. *et al.*, 2007; MENDES, F.S. & TCHAKMAKIAN, L.A, 2009; NASCIMENTO, C.M. *et al.*, 2011; OLIVEIRA, A.G.L. *et al.*, 2013). O envelhecimento é um processo caracterizado por modificações fisiológicas, metabólicas, psicológicas e bioquímicas, levando a uma vulnerabilidade às doenças e à morte (REZENDE, E.M. *et al.*, 2010; NASCIMENTO, C.M. *et al.*, 2011; PANZIERA, F.B. *et al.*, 2011; FISBERG, R.M. *et al.*, 2013). Esse comprometimento do estado nutricional pode ocorrer devido à perda muscular do idoso se inicia a partir dos 50 anos, ocorrendo também a redistribuição da gordura corporal (SAMPAIO, L.R, 2004; CAMPOS, M.A.G. *et al.*, 2006; NASCIMENTO, C.M. *et al.*, 2011; FONSECA, F., 2016) ou à sarcopenia no idoso, síndrome identificada pela perda progressiva da massa muscular e diminuição da força muscular (FONSECA, F., 2016). Outra hipótese que pode explicar a associação entre baixo peso e idade avançada seria a presença de alterações fisiológicas como xerostomia, pirose, redução do tônus da língua e hipotonia muscular da boca e faringe, que podem alterar a mastigação e deglutição dos alimentos (SAMPAIO, L.R, 2004; BIGAL, A. *et al.*, 2007; MENDES, F.S. & TCHAKMAKIAN, L.A, 2009 PANZIERA, F.B. *et al.*, 2011; FISBERG, R.M. *et al.*, 2013; CARVALHO,

B. 2016) e a diminuição do apetite, que juntamente com uma alimentação insuficiente pode levar à desnutrição (MENDES, F.S. & TCHAKMAKIAN, L.A., 2009; REZENDE, E.M. *et al.*, 2010; FISBERG, R.M. *et al.*, 2013). Além das causas fisiológicas já esperadas com o envelhecimento, também podemos citar a relação observada em muitos estudos prévios entre idade avançada e LM (MACHADO-COELHO, G.L.L. *et al.*, 2003; LESSA, M.M. *et al.*, 2007; ARAÚJO-MELO, M.H. *et al.*, 2010; OLIVEIRA, A.G.L. *et al.*, 2013; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014). Considerando que este grupo etário é mais afetado por lesões mucosas, e que estas provocam sintomas que reduzem a ingestão alimentar, levando a um quadro de desnutrição, era de se esperar que, conseqüentemente, a desnutrição fosse mais frequente em idosos.

Também observamos uma associação do comprometimento do estado nutricional, em vários compartimentos, com a LM, forma mais grave da LTA, onde ocorrem lesões na mucosa nasal, oral e faríngea, com muitas manifestações clínicas como obstrução nasal, disfagia, odinofagia, dispneia, lesões orais e faríngeas, levando à uma diminuição da ingestão alimentar e conseqüente má nutrição (LESSA, M.M. *et al.*, 2007; GOTO, H. & LINDOSO, J.A.L., 2010; POPOASKI, C. *et al.*, 2012; OLIVEIRA, A.G.L. *et al.*, 2013; AZEREDO-COUTINHO, R.B & MENDONÇA, S.C.F., 2014; COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014; RUAS, A.C.N. *et al.*, 2014). A constipação, sintoma não associado à LM, observada em 40% dos pacientes com baixo peso, pode ter sido conseqüência da desnutrição que pode ter levado a uma diminuição da atividade física, provocando alteração na rotina na evacuação (BERNAUD, F.S.R. & RODRIGUES, T.C., 2013; CAMPOS, M.A. & SOUSA, R., 2015).

A associação entre LM e hipoalbuminemia já havia sido observada previamente (OLIVEIRA, A.G.L. *et al.*, 2013). No entanto, descrevemos agora pela primeira vez a associação da LM, lesões orais e faríngeas e redução da ingestão alimentar com depleção de transferrina sérica. A transferrina é uma beta-globulina de síntese hepática que tem seus níveis diminuídos na desnutrição (VANNUCCHI, H. *et al.*, 1996; MAICÁ, A.O & SCHWEIGERT, I.D, 2008). A presença de lesões orofaríngeas pode levar a outros sintomas como disfagia, odinofagia, dispnéia e redução recente na ingestão alimentar (SAMPAIO, A.R.D. & MANNARINO, I.C., 2007).

A associação da LM com desnutrição proteica, hipoalbuminemia e depleção de transferrina sérica encontradas nos pacientes deste estudo, pode levar a um resultado terapêutico menos favorável nos pacientes com LM, pois é sabido que as proteínas e a transferrina sérica têm um papel fundamental na cicatrização, promovendo o crescimento dos tecidos e a renovação celular (MANDELBAUM, S.H. *et al.*, 2003; DRYDEN, S.V. *et al.*, 2013; BOTTONI, A. *et al.*, 2011). A presença de lesão oral, com redução da ingestão alimentar e consequente desnutrição já foi associado a um maior tempo de cicatrização na LM (COSTA, D.C.S. *et al.*, 2014). Uma vez que a intervenção nutricional com uma dieta hiperproteica ou suplementação de vitaminas e minerais já foi demonstrada como eficaz no processo da cicatrização de lesões (BOTTONI, A. *et al.*, 2011; DRYDEN, S.V. *et al.*, 2013, BLASS, S.C. *et al.*, 2013; NAI, G.A. *et al.*, 2014), o cuidado nutricional com acompanhamento do estado nutricional, orientações para alimentação saudável e intervenção nutricional, quando necessário, pode ser benéfico nestes pacientes com LM.

No fim do tratamento, sintomas que podem ser relacionados à LTA, como também ao seu tratamento, como anorexia, constipação e redução da ingestão alimentar, foram associados a baixo peso, hipoalbuminemia e depleção de transferrina. Sintomas adversos gastrointestinais e gerais são frequentes no tratamento com AM (RATH, S. *et al.*, 2003; SILVA, M.V., 2003; ARAÚJO-MELO, M.H. *et al.*, 2010; PIMENTEL, M.I.F. *et al.*, 2011; VALETE-ROSALINO, C.M. *et al.*, 2014; LYRA, M.R. *et al.*, 2016; OLIVEIRA BEZERRA, D.C. *et al.*, 2017; SAHEKI, M.N. *et al.*, 2017; BRASIL, 2017). A constipação pode causar dor, distensão abdominal e diminuição da ingestão alimentar (BERNAUD, F.S.R. & RODRIGUES, T.C., 2013; CAMPOS, M.A. & SOUSA, R., 2015). Em especial a anorexia e a redução de ingestão alimentar podem ser efeitos adversos medicamentosos, geralmente acompanhados de diminuição da ingestão calórica, levando ao comprometimento do estado nutricional (SANCHO, F.J.V. 2005). Na consulta ao final do tratamento observamos também uma diminuição da transferrina sérica para um valor que reflete depleção protéica leve (VANNUCCHI, H. *et al.*, 1996). Considerando que a depleção de transferrina ao final do tratamento também foi associada à redução recente da ingestão alimentar, podemos supor que os efeitos adversos do tratamento da LTA é que colaboram para a sua ocorrência, e que esta, ao fim dos efeitos adversos da medicação, retorna aos seus níveis normais, como observado na consulta de 30 a 90 dias após o fim do tratamento, apesar de ainda ser observada associação da redução recente da ingestão alimentar com a redução de transferrina sérica.

Um a dois anos após o final do tratamento já não observamos mais associação de sintomas associados à LM ou ao seu tratamento ao estado

nutricional. Neste período, inclusive ocorre um aumento do IMC e do DCT, indicando melhora do estado nutricional destes pacientes. Apesar deste aumento do IMC no final do tratamento, os seus valores se mantiveram dentro da faixa da normalidade (20 a 24,9 Kg/m²) durante todo o estudo. Este parâmetro reflete o equilíbrio protéico-energético do indivíduo, e sua normalidade diminui o risco de morbi-mortalidade destes pacientes. No entanto, o valor de DCT, que se apresentava bem inferior ao considerado normal, se aproximou muito da normalidade neste período de um a dois anos após o tratamento da LTA. A DCT, que nos permite estimar o compartimento de gordura do subcutâneo, se relaciona com o volume de gordura do organismo e tem associação com IMC (VANNUCCHI, H. *et al.*, 1996; MAICÁ, A.O & SCHWEIGERT, I.D, 2008). O aumento nestes dois parâmetros sugere que a ingestão alimentar destes pacientes melhorou, aumentando o aporte calórico e conseqüentemente as reservas energéticas destes pacientes. Podemos supor, portanto, que a ausência de sintomas, seja por lesões da LM ou por efeitos adversos aos medicamentos utilizados no tratamento da LTA, melhora o estado nutricional destes pacientes, já que eles não tiveram acompanhamento nutricional ou mudança de condições socioeconômicas que justifiquem mudança de padrão alimentar.

7) CONCLUSÕES

A má nutrição foi identificada na população com LTA, doença infecciosa onde a maioria dos pacientes apresenta desnutrição calórica e ingestão deficiente de fibras e micronutrientes como selênio, magnésio e cálcio.

A LM, sua forma clínica mais grave, leva a um maior comprometimento nutricional, associado à idade mais avançada e sintomas mucosos, como odinofagia, disfagia e obstrução nasal, que provocam redução da ingestão alimentar, levando ao baixo peso, desnutrição protéica, hipoalbuminemia e deficiência de transferrina e de zinco.

Efeitos adversos ao tratamento da LTA, como anorexia, constipação e redução recente da ingestão alimentar, também comprometem o estado nutricional, com baixo peso, hipoalbuminemia e, em especial, com depleção de transferrina sérica.

O impacto da doença e do tratamento no estado nutricional de pacientes com LTA fica evidente com a constatação da melhora do estado nutricional, um a dois anos após o final do tratamento, demonstrado com o aumento do IMC e do DCT, decorrente da ausência de sintomas, seja por lesões de LM ou por efeitos adversos aos medicamentos utilizados no tratamento da LTA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAR, J.; YACTAYO, S.; BERN, C. Leishmaniasis and poverty. **Trends Parasitol.** 2006; 22(12): 552-7.

ALVAR, J.; VÉLEZ, I.D.; BERN, C.; HERRERO, M.; DESJEUX, P.; CANO, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **Plos One** 2012; 7(5).

ANDERSON, B. Nutrition and wound healing: the necessity of assessment. **Br J Nurs** 2005; 14(19): S30-S34.

ANJOS, L.A. Índice de massa corporal como indicador do estado nutricional de adultos: revisão de literatura. **Rev. Saúde Públ.** 1992; 26(6): 431-436.

ANSTEAD, G.M.; CHANDRASEKAR, B.; ZHAO, W.; YANG, J.; PEREZ, L.E.; MELBY, P.C. Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following *Leishmania donovani* infection. **Infect Immun.** 2001; 69: 4709-4718.

ARAÚJO, M.C.; BEZERRA, I.N.; BARBOSA, F.S.; JUNGER, W.L.; YOKOO, E.M.; PEREIRA, R.A. et al. Consumo de macronutrientes e ingestão inadequada de micronutrientes em adultos. **Rev. Saúde Pública** 2013; 47(1):77-89.

ARAÚJO-MELO, M.H.; MENESES, A.M.; SCHUBACH, A.O.; MOREIRA, J.S.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; SALGUEIRO, M.M. et al. Risk factors associated with dizziness during treatment of mucosal leishmaniasis with meglumine antimoniate: 16-year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil. **The Journal of Laryngology & Otology** 2010; 124: p.1056-1060.

ASCARI, R.A.; VELOSO, J.; SILVA, O.M.; KESSLER, M.; JACOBY, A.M.; SCHWAAB, G. Úlcera por pressão: um desafio para a enfermagem. **Braz J Surg Clin Res** 2014; 6(1): 11-16.

AZEREDO-COUTINHO, R.B. & MENDONÇA, S.C.F. Formas clínicas das leishmanioses tegumentares nas Américas. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C.R. **Leishmanioses do continente Americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p.311-326.

Banco Central do Brasil. Acesso em 30/12/17 <http://www4bcb.gov.br>

BASANO, S.A; CAMARGO, L.M.A. American Cutaneous Leishmaniasis: history, epidemiology and prospects for control. **Rev. Bras. Epidemiol.** 2004; 7(3): 328-337.

BERN, C.; MAGUIRE, J.H.; ALVAR, J. Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases** 2008; 2(10).

BERNAUD, F.S.R.; RODRIGUES, T.C. Fibra alimentar: ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2013; 57(6):397-405.

BIGAL, A.; HARUMI, D.; LUZ, M.; DE LUCCIA, G.; BILTON, T. Disfagia do idoso: estudo videofluoroscópico de idosos com e sem doença de Parkinson. **Distúrbios da Comunicação** 2007; 19(2): 213-223.

BLACKBURN, G.L., BISTRAN, B.R. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **JPEN** 1977; 1: 11-22.

BLASS, S.C.; GOOST, H.; BURGER, C.; TOLBA, R.H.; STOFFEL-WAGNER, B.; STEHLE, P. et al. Extracellular micronutrient levels and pro-/antioxidant status in trauma patients with wound healing disorders: results of a cross-sectional study. **Nutrition journal**, 2013; 12(1): 157.

BLUM, J.; LOCKWOOD, D.N.; VISSER, L.; HARMS, G.; BAILEY, M.S., CAUMES, E, *et al.* Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis **Int Health**. 2012; 4(3): 153-63.

BOTTONI, A.; BOTTONI, A.; RODRIGUES, R.C; CELANO, R.M.G. Papel da nutrição na cicatrização. **Revista Ciências em Saúde** 2011; 1(1): p. 98–103.

BOTTONI, A.; OLIVEIRA, G.P.C.; FERRINI, M.T.; WAITZBERG, D.L. Avaliação nutricional: exames laboratoriais. In: WAITZBERG, D.L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 279-94.

BRAHIM, L.R.; VALETE-ROSALINO, C.M.; ANTÔNIO, L.F.; PIMENTEL, M.I.F; LYRA, M.R.; PAES, L.E. et al. Low dose systemic or intralesional meglumine antimoniate treatment for american tegumentary leishmaniasis results in low lethality, low incidence of relapse and low late mucosal involvement in a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil (2001-2013). **Mem Inst Oswaldo Cruz** 2017; 112(12): 838-843.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Secretaria de Vigilância em Saúde - 2ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Alimentação e Nutrição – PNAN. Secretaria de Atenção à Saúde, 2012. Em <http://www.saude.gov.br/nutricao> (último acesso em 06/11/17).

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia alimentar da população brasileira. Secretaria de Atenção à Saúde, 2014. Em http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira.pdf (último acesso em 06/11/17).

BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Secretaria de Atenção à Saúde, 2011. Em <http://www.saude.gov.br/alimentacao> (último acesso em 06/03/16).

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. SISVAN. Em <http://dabsistemas.saude.gov.br/sistemas/sisvanV2/relatoriopublico/index> (Último acesso em 20/11/17)a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Prevenção e Controle de Agravos Nutricionais. Desnutrição. Em http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape_pcan.php?conteudo=desnutricao (Último acesso em 20/11/17)b.

BRAZIL, R.P.; BRAZIL, B.G. Vetores na leishmaniose tegumentar Americana. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C.R. **Leishmanioses do continente Americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p.193-200.

BRITO, N.C.; RABELLO, A.; COTA, G.F. Efficacy of pentavalent antimoniate intralésional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. **Plos One** 2017; 12(9): p. e0184777.

BRITTO, C.F.P.C.; PEREIRA, D.P. Diagnóstico molecular de *Leishmania spp.* em flebótomos provenientes de áreas de ocorrência de leishmanioses. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C.R. **Leishmanioses do continente Americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p.217-231.

CAMPOS, M.A.G.; PEDROSO, E.R.P.; LAMOUNIER, J.A.; COLOSIMO, E.A.; ABRANTES, M.M. Estado nutricional e fatores associados em idosos. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2006; 52(4).

CAMPOS, M.A.; SOUSA, R. Nutrição e deficiências. Programa Nacional para a Promoção da alimentação Saudável. Lisboa, Portugal. 2015

CATALANI, L.A.; KANG, E.M.S.; DIAS, M.C.G.; MACULEVICIUS, J. Fibras alimentares. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica** 2003; 18(4):178-182.

CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C.R. **Leishmanioses do continente Americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p.217-231.

BUZZARD, M. 24-hours dietary recall and food record methods. In: WILLET, W.C. **Nutritional Epidemiology**. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. p.50-73.

CARVALHO, B. Nutrição e disfagia – Segurança alimentar. In: MOSCI, T.L.S.A.; NEVES, M.B. **Manual multiprofissional da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia – Rio de Janeiro**. 1ª edição. Rio de Janeiro: SBGG-RJ, 2016.

CATANIA, A.S.; BARROS, C.R.; FERREIRA, S.R. G. Vitamins and minerals with antioxidant properties and cardiometabolic risk: controversies and perspectives. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2009; 53(5): 550-559.

CHAVES, C.R.M.; CUNHA, A.L.P. Avaliação e recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com fibrose cística. **Revista Paulista de Pediatria**, 2012; 30(1): 131–138.

CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C.R. Leishmanioses: uma apresentação. In:____. **Leishmanioses do continente Americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p.17-26.

CONCEIÇÃO-SILVA, F.; MORGADO, F.N.; COUTINHO, S.G. A resposta imune na leishmaniose tegumentar americana ativa. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C.R. **Leishmanioses do continente Americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p.357-379.

COSTA, D.C.S. DA; PALMEIRO, M.R.; MOREIRA, J.S.; MARTINS, A.C.C.; SILVA, A.F.; MADEIRA, M.F. et al. Oral Manifestations in the American Tegumentary Leishmaniasis. **PLoS ONE** 2014; 9(11), p. e109790.

COTA, G.F.; SOUSA, M.R.; FERREGUETTI, T.O.; SALEME, P.S.; ALVARISA, T.K; RABELLO, A. The cure rate after placebo or no therapy in American cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. **Plos One** 2016; 11(2).

COUTINHO, J.G.; GENTIL, P.C.; TORAL, N. A desnutrição e obesidade no Brasil: o enfrentamento com base na agenda única da nutrição. **Cadernos de Saúde Pública** 2008; 24: p. s332–s340.

CUNHA, D.A; SILVA, G.A.P.; MOTTA, M.E.F.A.; LIMA, C.R.; SILVA, H.J. A respiração oral em crianças e suas repercussões no estado nutricional. **Rev Cefac** 2007; 9(1):47–54.

CUNHA, D.A.; SILVA, G.A.P.; SILVA, H.J. Repercussões da respiração oral no estado nutricional: por que acontece? **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia** 2011; 15(2):223-230.

CUNHA, R.A.; CUNHA, D.A.; BEZERRA, L.A.; MELO, A.C.C.; PEIXOTO, D.M.; TASHIRO, T. et al. Nasal aeration and respiratory muscle strength in mouth breathers' children. **Revista CEFAC**. 2015 Set-out 17(5):1432–1440.

DIAS, V.M.; COELHO, S.C.; FERREIRA, F.M.B.; VIEIRA, G.B.S.; CLÁUDIO, M.M.; SILVA, P.D.G. O grau de interferência dos sintomas gastrointestinais no estado nutricional do paciente com cancer em tratamento quimioterápico. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica** 2006; 21(2):104-110.

Dietary Reference Intakes (DRIs): Estimated Average Requirements. Em http://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads//recommended_intakes_individuals.pdf (Último acesso em 03/07/2017).

DI NINNO, C.Q.M.S; FIGUEIREDO, J.S.S.; BOSCO, R.L.G.; CRUZ, S.M.S.; GODINHO, R.N.; MIRANDA, I.C.C. Obstrução nasal total: estudo morfofuncional de um caso de sinéquia de palate mole e paredes faríngeas pós blastomicose. **Rev. CEFAC** 2012; 14(5)

DUQUE, M.C.; VASCONCELLOS, E.C.F.; PIMENTEL, M.I.F.; LYRA, M.R.; BEDOYA-PACHECO, S.J.; MARZOCHI, M.C. *et al.* Standardization of the technique for the treatment of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate via the intralesional route. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2016; 49(6): 774-6.

DUQUE, M.C.O.; QUINTÃO, J.J.; GONÇALVES, L.F.; GOMES, C.; ALMEIDA H.L.; SILVEIRA, E.S. *et al.* Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate at a primary care unit in Brazil. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília** 2017; 6(2): p240-248

D'UTRA E SILVA, O. Sobre a leishmaniose tegumentar e seu tratamento. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1915; 7: 213-248.

DRYDEN, S.V.; SHOEMAKER, W.G.; KIM, J.H. Wound Management and Nutrition for Optimal Wound Healing. **Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics** 2013; 21(1): p. 37–47.

FISBERG, R.M.; MARTINI, L.A., SLATER, B. Métodos de Inquéritos Alimentares In: FISBERG, R.M.; SLATER, B.; MARCHIONI, D.M.L., MARTINI, L.A. **Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas.** São Paulo: Manole; 2005. p. 1-31

FISBERG, R.M.; MARCHIONI, D.M.L.; CASTRO, M.A.; VERLY JÚNIOR, E.; ARAÚJO, M.C., BEZERRA, I.N. *et al.* Ingestão inadequada de nutrientes na população de idosos do Brasil: Inquérito Nacional de Alimentação 2008-2009. **Rev. Saúde Pública** 2013; 47(1):222S-230S.

FONSECA, F. Sarcopenia em idosos. In: MOSCI, T.L.S.A.; NEVES, M.B. **Manual multiprofissional da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia – Rio de Janeiro.** 1ª edição. Rio de Janeiro: SBGG-RJ, 2016.

FONTANIVE, R.; DE PAULA, T.P.; PEREZ, W.A.F. Inquéritos Alimentares. In: DUARTE, A.C.G. **Avaliação Nutricional.** São Paulo. Atheneu; 2007. p. 65-67

FONTANIVE, R.; DE PAULA, T.P.; PEREZ, W.A.F. Avaliação da Composição Corporal em Adultos. In: DUARTE, A.C.G. **Avaliação Nutricional**. São Paulo. Atheneu; 2007. p. 41-63

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **An introduction to the basic concepts of food security**. Em www.foodsec.org/docs/concepts_guide.pdf FAO, 2008.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Understanding hunger and malnutrition**. FAO, 2014.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Ending malnutrition from commitment to action**. Italy: FAO, 2015.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Brazil and FAO partnering to achieve resilience and food and nutrition security**. Brasília: FAO, 2016.

FRANÇA, T.G.D.; ISHIKAWA, L.L.W.; ZORZELLA-PEZAVENTO, S.F.G.; CHIUSO-MINICUCCI, F.; DA CUNHA, M.L.R.S.; SARTORI, A. Impact of Malnutrition on Immunity and Infection. **J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis**. 2009; 15(3): p.374-390. On-line version ISSN 1678-9199

FREIBERG, C.K.; CARAMICO, D.C.O.; ROSSI, L. Adultos. In: ROSSI, L.; CARUSO, L.; GALANTE, A.P. **Avaliação nutricional: novas perspectivas**. São Paulo: Roca; 2008. p. 271-290.

FRISANCHO, A.R. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. University of Michigan, 1990, 189p.

FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **Am J Clin Nutr** 1981; 32:2540-2545.

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. **Rev. Patol. Trop**. 2014; 43(1): 7-25.

GAGINI, T.; SCHUBACH, A.O.; MADEIRA, M.F.; VALETE-ROSALINO, C.M.; PIMENTEL, M.I.F.; PACHECO, R.S. Genotypic profiles of *Leishmania (Viannia) braziliensis* strains from cutaneous leishmaniasis patients and their relationship with the response to meglumine antimoniate treatment: a pilot study. **Parasite** 2017; 24: p. 34.

GALANTE, A.P. **Desenvolvimento e validação de um método computadorizado para avaliação do consumo alimentar, preenchido por**

indivíduos adultos utilizando a Web. Tese (Doutorado em Interunidades em Nutrição Aplicada) – Nutrição Humana Aplicada, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2007.

GARBIN, C.A.S.; BELILA, N.M.; PRECINOTI, I.B.; MIYADA, S.; GARBIN, A.J.I.; MARTINS, R.J. Abordagem multiprofissional no diagnóstico de leishmaniose: um relato de caso. **Archives of Health Investigation** 2017; 6(8): 359-362.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M.L.R. Leishmaniose tegumentar americana. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2003; 36(1): 71-80.

GOTO, H.; LINDOSO, J.A.L. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert Review of Anti-infective Therapy** 2010; 8(4): 419-433.

GUIMARÃES, A.F; GALANTE, A.P. Anamnese nutricional e inquéritos dietéticos. In: ROSSI, L.; CARUSO, L.; GALANTE, A.P. **Avaliação nutricional: novas perspectivas.** São Paulo: Roca; 2008. p. 23-44.

GUZMAN-RIVERO, M.; ROJAS, E.; VERDUGUEZ-ORELLANA, A; PARDO, H.; TORRICO, M.C.; CLOETENS, L. et al. Nutritional status in patients with cutaneous leishmaniasis and a study of the effects of zinc supplementation together with antimony treatment. **Food & Nutrition Research** 2014; 58(1): p. 23353.

HAMMOND, K.A. Ingestão: análise da dieta. In: MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J.L. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia.** São Paulo. Elsevier; 2012. 13ª edição (cap.4).

HAMMOND, K.A.; LITCHFORD, M.D. Inflamação, avaliações física e funcional. In: MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J.L. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia.** São Paulo. Elsevier; 2012. 13ª edição (cap.6).

KATONA, P.; KATONA-APTE, J. The Interaction between Nutrition and Infection. **Clinical Infectious Diseases** 2008; 46(10): p. 1582–1588.

KEUSCH, G.T. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. **J Nutr** 2003; 133 (1):S336-340.

KRENITSKY, J.S.; DECHER, N. Tratamento clínico nutricional para distúrbios do sistema gastrointestinal superior. In: MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J.L. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia.** São Paulo. Elsevier; 2012. 13ª edição (cap 28).

LAZARTE, C.E.; ALEGRE, C.; ROJAS, E. GRANFELDT, Y. Nutritional Status of Patients with Cutaneous Leishmaniasis from a Tropical Area of Bolivia, and Implications for Zinc Bioavailability. **Food and Nutrition Sciences** 2013; 4(10): p. 49–60.

LESSA, M.M.; LESSA, H.A.; CASTRO, T.W.N.; OLIVEIRA, A.; SCHERIFER, A.; MACHADO, P. et al. Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. **Rev Bras Otorrinolaringol.** 2007; 73(6): 843-7.

LIMA, E.B.; PORTO, C.; MOTTA, J.O.C.; SAMPAIO, R.N.R. Treatment of American cutaneous leishmaniasis. **An Bras Dermatol.** 2007; 82 (2), p. 111–24.

LITCHFORD, M.D. Avaliação bioquímica. In: MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J.L. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia.** São Paulo. Elsevier; 2012. 13ª edição (cap.6).

LOPES, A.C.S.; CAIAFFA, W.T; SICHIERI, R.; MINGOTI, S.A; LIMA-COSTA, M.F. Consumo de nutrientes em adultos e idosos em estudo de base populacional: Projeto Bambuí. **Cad. Saúde Pública** 2005; 21(4): 1201-1209.

LOSADA-BARRAGÁN, M.; PÉREZ, A.U.; CUERVO-ESCOBAR, S.; BERBERT, L.R; PORROZZI, R.; MORGADO, F.N. et al. Protein malnutrition promotes dysregulation of molecules involved in T cell migration in the thymus of mice infected with *Leishmania infantum*. **Scientific Reports** 2017; 7: p.45991.

LYRA, M.R.; PASSOS S.R.L.; PIMENTEL, M.I.F.; BEDOYA-PACHECO, S.J.; VALETE-ROSALINO, C.M.; VASCONCELLOS, E.C.F. et al. Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo** 2016; 58(0).

MACEDO, E.M.C.; AMORIM, M.A.F.; DA SILVA, A.C.S; CASTRO, C.M.M.B. Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o Sistema imune de crianças com desnutrição grave. **Revista Paulista de Pediatria** 2010; 28(3): p. 329-336.

MACHADO-COELHO, G.L.L.; CAIAFFA, W.T.; GENARO, O.; MAGALHÃES, P.A.; MAYRINK, W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 2005; 99: 55–61.

MACIEL, B.L.L.; VALVERDE, J.G; RODRIGUES-NETO, J.F; FREIRE-NETO, F.; KEESSEN, T.S.L.; JERONIMO, S.M.B. Dual immune modulatory effect of vitamin A in human visceral leishmaniasis. **Plos One** 2014; 9(9): e107564.

MAICÁ, A.O.; SCHWEIGERT, I.D. Avaliação nutricional em pacientes graves. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva** 2008;20(3): 286-295.

MALAFAIA, G. O sinergismo entre a desnutrição proteico-calórica e a leishmaniose visceral. **Rev. Saúde.com** 2008; 4(2): 134-147.

MALAFAIA G. Protein-energy malnutrition as a risk factor for visceral leishmaniasis: a review. **Parasite Immunology** 2009; 31:587-596.

MALAFAIA, G; MARCON, L.N.; PEREIRA, L.F.; PEDROSA, M.L.; REZENDE, S.A. Leishmania chagasi: effect of the iron deficiency on the infection in BALB/c mice. **Experimental Parasitology** 2011; 127(3): p. 719–723.

MANDELBAUM, S.H.; DI SANTIS, É.P.; MANDELBAUM, M.H.S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares-Parte1. **An Bras Dermatol.** Rio de Janeiro 2003; 78(4):393-410.

MARCHIONI, D.M.L.; MARTINI, L.A. In:___ **Inquéritos alimentares – métodos e bases científicas.** São Paulo: Manole; 2005. p.1-31.

MARQUES, C.H.D.; ANDRÉ, C.; DE ROSSO, A.L.Z. Disfagia no AVE agudo: revisão sistemática sobre métodos de avaliação. **Acta Fisiátrica** 2008; 15(2): p. 106–110.

MARTINS, C. Métodos de avaliação da ingestão de alimentos e de nutrientes. In:___ **Avaliação do estado nutricional e diagnóstico – Volume 1.** São Paulo: Nutroclínica; 2008. p.41-55.

MARTINS, C. Antropometria. In:___ **Avaliação do estado nutricional e diagnóstico – Volume 1.** São Paulo: Nutroclínica; 2008. p.201-237.

MATTOS, F.M.G.F.; BÉRZIN, F.; NAGAE, M.H. The impact of oronasal breathing on perioral musculature. **Revista CEFAC** 2017; 19(6): p. 801–811.

MENDES, F.S.; TCHAKMAKIAN, L.A. Qualidade de vida e interdisciplinaridade: a necessidade do programa de assistência domiciliar na prevenção das complicações em idosos com disfagia. **O Mundo da Saúde** 2009; 33(3): p. 320–328.

MILANESI, Jovana de Moura. **Caracterização da respiração oral: avaliação multidisciplinar,** 2016. Tese (doutorado em Distúrbios da Comunicação Humana) – Distúrbios da Comunicação Humana, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2016.

MOTA, L.A.A.; MIRANDA, R.R. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na leishmaniose. **Arq. Int. Otorrinolaringol.** 2011; 15(3): 376-381.

MORAES, B.T.; AMORIM FILHO, F.S.; NETO, J.C.; NETO, P.S.; MELO JÚNIOR, J.E.S. Laryngeal Leishmaniasis. **International Archives of Otorhinolaryngology** 2012; 16(4): p. 523–526.

NAI, G.A.; MANZOLI, L.M.F.; SILVA, T.C.I; MAMEDE, L.Q.; DISCONZI, M.E.O.M.; GIUFFRIDA, R. Action of ascorbic acid on the healing of malnourished rats'skin wounds. **Revista de Nutrição** 2014; 27(4) p. 459–472.

NASCIMENTO, C.M.; RIBEIRO, A.Q.; COTTA, R.M.M.; ACURCIO, F.A.; PEIXOTO, S. V.; PRIORE, S.E. et al. Estado nutricional e fatores associados em idosos do município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública** 2011; 27(12)

NEGRÃO, G.N.; FERREIRA, M.E.M.C. Considerações sobre a dispersão da leishmaniose tegumentar americana nas Américas. **Rev. Percurso – NEMO** 2009; v.1,n.1, p.85-103.

NEITZKE-ABREU, H. C.; VENZAZZI, M.S.; BERNAL, M.V.Z.; REINHOLD-CASTRO, K.R.; VAGETTI, F.; MOTA, C.A. et al. Detection of DNA from *Leishmania (Viannia)*: Accuracy of Polymerase Chain Reaction for the Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis. **PLoS ONE** 2013; 8(7): p.e62473.

OLIVEIRA, A.G.L.; BRITO, P.D.; SCHUBACH, A.O; OLIVEIRA, R.V.C.; SAHEKI, M.N.; LYRA, M.R. et al. Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis. **Acta Trop.** 2013; 128: 36-40.

OLIVEIRA BEZERRA, D.C.; BARCELOS, R.O.; CASTRO, E.C.; DUARTE, C.C.J.; OLIVEIRA, R.V.C.; TORRACA, T.S.S. et al. Alterations in evoked otoacoustic emissions by the use of meglumine antimoniate in american tegumentary leishmaniasis patients. **Plos One** 2017; 12(1): p. e0168492.

OLIVEIRA-NETO, M.P.; SCHUCHBACH, A.O.; MATTOS, M.; GONÇALVES-DA-COSTA, S.C.; PIRMEZ, C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. **Int J Dermatol.** 1997; 36: 463-8.

PANZIERA, F.B.; DORNELES, M.M.; DURGANTE, P.C.; SILVA, V.L. Avaliação da ingestão de minerais antioxidantes em idosos. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.** 2011; 14(1):49–58.

PEREIRA, R.A.; SICHIERI, R. Métodos de avaliação do consume de alimentos. In: KAC, G.; SICHIERI, R.; GIGANTE, D.P. **Epidemiologia nutricional.** Rio de Janeiro: Fiocruz/Atheneu; 2007. p.181-200.

PÉREZ, H.; MALAV, I.; ARREDONDO, B. Effects of protein-malnutrition on the course of *Leishmania mexicana* infection in C57B1-6 Mice. **Clin Exp Immunol.** 1979; 38: 453–460.

PERNAMBUCO, L.A.; MAGALHÃES JÚNIOR, H.V. Abordagem epidemiológica em disfagia orofaríngea. **Distúrbios Comun. São Paulo** 2015; 27(4): 874-877.

PIMENTEL, M.I.F.; BAPTISTA, C.; RUBIN, E.F.; VASCONCELLOS, E.C.F.; LYRA, M.R.; SALGUEIRO, M.M. et al. American cotaneous leishmaniasis caused by

Leishmania (Viannia) braziliensis resistente to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine: a case report. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2011; 44(2): p. 254-256.

PIMENTEL, M.I.F.; VASCONCELLOS, E.C.F.; RIBEIRO, C.O.; LYRA, M.R.; SAHEKI, M.N.; SALGUEIRO, M.M. *et al.* Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2017; 50(2): 269-72.

PINHO, N.B.; PACHECO, A.S.; BALUZ, K.G.; OLIVEIRA, A.G.L. Diagnóstico e Avaliação Nutricional de Pacientes Oncológicos Adultos. In: ____ **Manual de Nutrição Oncológica - Bases Clínicas.** Rio de Janeiro. Atheneu; 2004. p 3-25.

POPOASKI, C.; MARCELINO, T.F.; SAKAE, T.M.; SCHMITZ, L.M.;CORREA, L.H.L. Avaliação da qualidade de vida em pacientes respiradores orais. **Arq. Int. Otorrinolaringol.** 2012; 16(1): 74-81.

RATH, S.; TRIVELIN, L.A.; IMBRUNITO, T.R.; TOMAZELA, D.M.; DE JESÚS, M.N.; MARZAL, P.C. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova.** 2003; 26(4), P.550-555.

REMIG, V.M.; WEEDEN, A. Tratamento clínico nutricional para distúrbios neurológicos. In: MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J.L. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia.** São Paulo. Elsevier; 2012. 13ª edição (cap.41).

REZENDE, E.M; SAMPAIO, I.B.M.; ISHITANI, L.H.; MARTINS, E.F.; VILELA, L.C.M. Mortalidade de idosos com desnutrição em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: uma análise multidimensional sob o enfoque de causas múltiplas de morte. **Cad. Saúde Pública** 2010; 26(6): 1109-1121.

REY, L.C.; MARTINS, C.V.; RIBEIRO, H.B.; LIMA, A.A.M. Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. **J Pediatr,** 2005; 81(1): 73–78.

RIBEIRO, M.N.; PIMENTEL, M.I.F.; SCHUBACH, A.O.; OLIVEIRA, R.V.C.; TEIXEIRA, J.L.; LEITE, M.P.S. *et al.* Factors associated to adherence to different treatment schemes with meglumine antimoniate in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.** 2014; 56(4): p. 291–296.

RUAS, A.C.N. *et al.* Voice Disorders in Mucosal Leishmaniasis. **PLoS ONE.** 2014; 9(7): p. e101831.

RUSSELL, L. The importance of patients' nutritional status in wound healing. **Br J Nurs** 2001; 10 (6): S42-S49.

SAGAZ, K.R. **Respiração oral e qualidade de vida: revisão bibliográfica**, 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fonoaudiologia) – Curso de Fonoaudiologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2014.

SAHEKI, M.N.; LYRA, M.R.; BODOYA-PACHECO, S.J.; ANTÔNIO, L.F.; PIMENTEL, M.I.F.; SALGUEIRO, M.M. et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. **Plos One** 2017; 12(5).

SAMPAIO, A.R.D.; MANNARINO, I.C. Medidas Bioquímicas de Avaliação do Estado Nutricional. In: DUARTE, A.C.G. **Avaliação Nutricional**. São Paulo. Atheneu; 2007. p.69-76

SAMPAIO, L.R. Avaliação nutricional e envelhecimento. **Rev. Nutr., Campinas** 2004; 17(4): 507-514.

SANCHO, F.J.V. tratamento de la anorexia y caquexia em el paciente terminal. **Oncologia**, 2005; 28(3): 135-138.

SARNI, R.O.S.; SOUZA, F.I.S.; COCCO, R.R.; MALLOZI, M.C.; SOLÉ, D. Micronutrientes e sistema imunológico. **Rev Bras Alerg Immunopatol.** 2010; 33(1): p. 8–13.

SCHUBACH, A.O.; MARZOCHI, K.B.F.; MOREIRA, J.S.; SCHUBACH, T.M.P.; ARAÚJO, M.L.; DO VALE, A.C.F. et al. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 2005, 38(3): 213–217.

SCHUBACH, A.O.; CONCEIÇÃO-SILVA, F. Estado da arte no tratamento da leishmaniose tegumentar americana no Brasil. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C.R. **Leishmanioses do continente Americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p.391-412.

SILVA, M.V. Leishmanioses. **Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba.** 2003; 5(2): p.13-17.

TURECK, C.; LOCATELI, G.; CORRÊA, V.G.; KOEHNLEIN, E.A. Avaliação da ingestão de nutrientes antioxidantes pela população brasileira e sua relação com o estado nutricional. **Revista Brasileira de Epidemiologia.** 2017; 20(1) p. 30–42.

UNGER, A.; O'NEAL, S.; MACHADO, P.R.L.; GUIMARÃES, L.H; MORGAN, D.J.; SCHRIEFER, A. et al. Association of treatment of american cutaneous leishmaniasis prior to ulcer development with high rate of failure in Northeastern Brazil. **Am J Trop Med Hyg.** 2009; 80(4): 574-579.

VALE, E.C.S.; FURTADO, T. Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia. **An Bras Dermatol.** 2005; 80(4): 421-8.

VALETE-ROSALINO, C.M.; ARAÚJO-MELO, M.H.; OLIVEIRA BEZERRA, D.C.; BARCELOS, R.O.; MELO-FERREIRA, V.; TORRACA, T.S.S. *et al.* First report on ototoxicity of meglumine antimoniate. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.** 2014; 56(5): p. 439–442.

VANNUCCHI, H.; UNAMUNO, M.R.D.L.; MARCHINI, J.S. Avaliação do estado nutricional. **Medicina, Ribeirão Preto** 1996; 29(1): p.5–18.

VASCONCELLOS, E.C.F; PIMENTEL, M.I.F; SCHUBACH, A.O.; OLIVEIRA, R.V.C.; AZEREDO-COUTINHO, R.B.; CONCEIÇÃO-SILVA, F. *et al.* Short report: intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2006 to 2006). **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 2012; 87(2):p.257-260.

WERNECK, G.L.; HASSELMANN, M.H.; GOUVÊA, T.G. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva.** 2011; 16(1): 39-62.

World Health Organization. Fact sheet on leishmaniasis. Updated in April 2017. <http://who.int/topics/leishmaniasis/en> (Último acesso em 20/07/17).

Aprovação Ética



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO – 027/2012

CAAE 0054.0.009.000-11

1. Identificação:

Título do Projeto: "Evolução do Estado Nutricional e Caracterização do Padrão Alimentar de Pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana".

Pesquisador Responsável: Cláudia Maria Valete-Rosalino.

Mestranda: Analucia Gomes Lopes Oliveira.

Instituição Proponente: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – FIOCRUZ.

Data de Apresentação ao CEP: 08/12/2011.

2. Sumário:

Visa a comparar o perfil nutricional e o padrão alimentar de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana antes e após o tratamento clínico. Tem como objetivos específicos: 1) Comparar o estado nutricional antes e após o tratamento clínico; 2) Comparar o perfil nutricional entre os grupos de Leishmaniose cutânea e Leishmaniose mucosa; 3) Avaliar a ingestão alimentar através de recordatórios de 24 horas; 4) Identificar fatores limitantes à adequada ingestão alimentar; 5) Correlacionar distúrbios da deglutição decorrentes da LM com o estado nutricional do paciente; 6) Correlacionar o tempo de cicatrização da lesão de leishmaniose com o estado nutricional e com a ingestão de proteínas e de micronutrientes (zinco, selênio e vitaminas A, C e E); 7) Associar a presença ou ausência de cicatrização da lesão de leishmaniose com o estado nutricional e com a ingestão de proteínas e de micronutrientes (zinco, selênio e vitaminas A, C e E); 8) Correlacionar a recidiva da lesão de leishmaniose em até dois anos após o término do tratamento com o estado nutricional e com a ingestão de proteínas e de micronutrientes (zinco, selênio e vitaminas A, C e E). Trata-se de um estudo prospectivo e longitudinal que será realizado nos pacientes com idade a partir de 20 anos com Leishmaniose Cutânea (LC) e com Leishmaniose Mucosa ou Cutâneo-Mucosa (LM ou LCM), atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC/FIOCRUZ, a partir de 2011. Serão avaliados pacientes com LTA, sem distinção de sexo, com idade a partir de 20 anos, atendidos no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (VigiLeish) do IPEC participantes do projeto principal "Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - FioCruz". Todos os pacientes incluídos no projeto principal passarão por consultas nutricionais para avaliação do estado nutricional e da ingestão alimentar. A avaliação da ingestão alimentar será realizada antes do início, durante e ao término do tratamento. O término do tratamento é variável de acordo com o tipo de leishmaniose e protocolo de tratamento.

3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).

Projeto com delineamento adequado. Fazem parte deste projeto: Anexo 1 - TCLE do projeto principal "Estudo para a Sistematização do Atendimento de Pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Centro de Referência em Leishmanioses - Instituto de Pesquisa

"Evolução do Estado Nutricional e Caracterização do Padrão Alimentar de Pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana".

Clínica Evandro Chagas - Fiocruz", aprovado pelo CEP/IPEC em 04/11/2002 - CAAE 0016.0.009-02; Anexo 2 - Ficha da 1ª Avaliação Nutricional; Anexo 3 - Ficha das Avaliações Nutricionais Subsequentes; Anexo 4 - Recordatório de 24 horas. O Orçamento deste estudo está previsto no atendimento do ambulatório de Vigilância em Leishmanioses do Serviço de Nutrição.

4. Diligências:

Sim. Foram satisfeitas.

Parecer: APROVADO.

Data: 06 de junho de 2012.

Assinatura do Coordenador:



Drª Léa Ferreira Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
Mat. SIAPE 003709620
IPEC / FIOCRUZ

Apêndice 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido¹

INSTITUIÇÃO: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ

COORDENADOR DA PESQUISA: ARMANDO DE OLIVEIRA SCHUBACH

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21040-900

TELEFONES (0xx21) 3865-9525 / 3865-9618 / FAX (0xx21) 3865-9541

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: ESTUDO PARA A SISTEMATIZAÇÃO DO ATENDIMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES - INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - FIOCRUZ

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença que atinge seres humanos e animais, incluindo o cão, causada por parasitos chamados Leishmanias. A doença é transmitida pelo "mosquito palha", que vive em regiões de mata, plantações de banana, manga etc. localizadas próximas às moradias humanas, onde costuma entrar para se alimentar de sangue de pessoas e animais domésticos. A LTA se apresenta como feridas na pele de difícil cicatrização. Algumas vezes, a LTA pode se tornar mais grave, envolvendo as mucosas de revestimento interno do nariz e da garganta, mesmo vários anos após a cicatrização da ferida na pele. Atualmente, não temos como saber qual paciente adoecerá de novo e qual permanecerá curado definitivamente.

Outras doenças como infecções por bactérias, tuberculose, sífilis, esporotricose, outras micoses, tumores etc. podem se manifestar de forma parecida com a leishmaniose e precisam ser diferenciadas para que se possa iniciar o tratamento correto. Entretanto, com

¹ 1ª via: Prontuário Médico

2ª via: Paciente

os exames existentes atualmente, nem sempre se consegue ter certeza absoluta sobre qual a doença em questão.

No momento, várias perguntas precisam ser respondidas como: de que outras maneiras a LTA pode se manifestar? como se comportam os exames de laboratório antes, durante e após o tratamento? quais pacientes, mesmo após o tratamento, irão reabrir suas cicatrizes ou irão desenvolver doença dentro do nariz ou na garganta? que outras doenças parecidas estão sendo confundidas com a LTA e quais exames devem ser utilizados para esclarecimento? qual o papel dos seres humanos como reservatórios da doença? quais as melhores formas de tratamento? que medidas devem ser tomadas para controlar o problema?

Pelo presente documento, você está sendo convidado(a) a participar de uma investigação clínica a ser realizada no INI-Fiocruz, com os seguintes objetivos:

- ✓ Descrever aspectos da LTA: manifestações clínicas e exames de laboratório, tentando estabelecer padrões de apresentação da doença e seu modo de evolução, comparando com outras doenças.
- ✓ Avaliar o uso dos antimoniais e outras drogas utilizadas no tratamento da LTA levando em consideração o tempo de tratamento, toxicidade, facilidade de administração, custo e ausência de envolvimento das mucosas do nariz e da garganta.
- ✓ Isolar, identificar e comparar as leishmanias causadoras da LTA provenientes de diversas localidades.

Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar de uma ou todas as etapas da pesquisa ou, mesmo, se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar ou caso decida sair do estudo já iniciado. Os seus médicos poderão também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgarem conveniente para a sua saúde.

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar a realização de uma série de exames para o diagnóstico da sua doença, e que parte deste material, assim como os resultados destes exames de rotina, sejam utilizados neste estudo. Também será necessária a sua autorização: 1) para a utilização de documentação fotográfica ou filmagem de suas lesões para estudo 2) para que parte do material coletado periodicamente para a realização de exames para acompanhamento da evolução da sua doença, assim como os resultados destes exames de rotina e do seu tratamento sejam utilizados neste estudo 3) para que parte das amostras coletadas seja estocada a fim de servir para outros estudos que tenham como finalidade a melhor compreensão da doença, o desenvolvimento e avaliação de novos métodos diagnósticos; avaliação da resposta ao tratamento etc., desde que tal estudo seja previamente analisado e autorizado por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; relatar a seu médico as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas.

Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, procure o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz, mesmo fora do seu agendamento. Em caso de necessidade ligue para a Dra Cláudia Maria Valete Rosalino, Dra. Maria Inês Pimentel, Dr. Marcelo Rosandisk Lyra ou Dr. Armando de Oliveira Schubach nos telefones acima. Caso você apresente qualquer quadro clínico que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade e suas imagens poderão ser divulgadas desde que você não possa ser reconhecido. Entretanto, se necessário, os seus registros

médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. O seu médico deverá oferecer todas as informações necessárias relacionadas à sua saúde, aos seus direitos, e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação neste estudo.

Procedimentos, exames e testes que serão utilizados:

Antes do tratamento haverá coleta de informações sobre a doença; exame médico geral e exame da pele com descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões; exame interno do nariz e da garganta com um aparelho chamado fibra ótica, que permite ver lesões pequenas ou em locais de difícil acesso, para descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões (se necessário será aplicado "spray" anestésico local). Retirada, com anestesia local, de um pequeno fragmento de "íngua", de pele ou de mucosa (lesadas ou aparentemente sadias) para realização de exames tanto para diagnóstico (aspecto microscópico do tecido e culturas para tentativa de isolamento de possíveis agentes de doença como fungos, bactérias e leishmanias) quanto para pesquisa (identificação de células e outros componentes da resposta inflamatória, assim como novos métodos de identificação dos possíveis agentes da doença). Outros materiais também poderão ser coletados na tentativa de isolamento do agente causador da doença: aspiração com seringa e agulha do bordo da lesão e de secreções em lesões de pele fechadas.

Outros exames também serão realizados para diagnosticar outras doenças possíveis de serem confundidas com a LTA, para classificar a gravidade da doença e avaliar os efeitos dos medicamentos a serem utilizados durante o seu tratamento: um a quatro testes cutâneos

(injeção da décima parte de um mililitro de um reativo para determinada doença na pele da região anterior do antebraço, a qual deverá ser revista entre 2 a 3 dias após a injeção); exames de sangue (quantidade equivalente a aproximadamente três colheres de sopa), exame de saliva (coletada com um tipo de cotonete), radiografia dos pulmões e da face (se necessário complementada por tomografia computadorizada); exames da audição e do equilíbrio (se necessários); exames fonoaudiológicos para testar motricidade oral, fala e deglutição (se necessários); exame odontológico (se necessário); avaliação e terapia nutricional (se necessários); e eletrocardiograma.

O tratamento da LTA em pacientes humanos costuma ser com o medicamento glucantime por via intramuscular (IM), intravenosa (IV) uma injeção ao dia, geralmente, durante um período de 30 dias contínuos ou com intervalos de descanso. Excepcionalmente, para idosos, pacientes com doenças graves ou que não tolerem o tratamento normal, poderá ser utilizada a via intralesional (IL). O tempo do tratamento poderá ser diminuído ou aumentado conforme a necessidade. Outras opções de tratamento são a anfotericina B (IV) e a pentamidina (IM), ambas injetáveis e necessitando medidas de acompanhamento parecidas com as do glucantime.

Após o início do tratamento, você deverá comparecer a aproximadamente três consultas dentro de 10, 20 e 30 dias. Caso as lesões não cicatrizem totalmente, o tratamento poderá ser continuado pelo período de tempo necessário. Ao se atingir a cura clínica, você deverá retornar para consulta de reavaliação em 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o término do tratamento. E, a partir de então, pelo menos uma vez por ano durante um prazo indefinido (no mínimo 5 anos).

A cada retorno deverão ser realizados avaliação médica e exames de sangue (na quantidade aproximada de uma ou duas colheres de sopa) para avaliar os efeitos dos

medicamentos utilizados no seu tratamento e/ou para avaliar a evolução da doença. Outros exames, como o eletrocardiograma durante o tratamento, poderão ser realizados quando indicados.

Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:

A coleta de sangue poderá causar alguma dor no momento da punção venosa e, eventualmente, poderá haver a formação de uma área arroxeadada no local, que voltará ao normal dentro de alguns dias.

Ocasionalmente, os testes na pele poderão apresentar uma reação forte com inflamação do local, formação de bolhas e, mais raramente, formação de ferida. Todo o processo costuma regredir dentro de alguns dias a poucas semanas.

Tanto os testes na pele quanto o anestésico injetado no momento da biópsia (retirada de um pequeno fragmento de pele para exame) poderão causar alergia, geralmente limitada ao aparecimento de áreas vermelhas, empoladas e com coceira na pele e que respondem bem a medicamentos anti-alérgicos. Mais raramente poderá haver uma reação mais severa com dificuldade de respirar e necessidade de cuidados mais intensos, existentes no IPEC.

No local da biópsia poderá ocorrer inflamação e dor, acompanhados ou não de infecção por bactérias. Caso isso ocorra, poderá ser necessário o uso de medicamentos para dor e antibióticos.

O medicamentos glucantime e pentamidina costumam causar efeitos indesejáveis, não devem ser utilizados na gravidez e seu uso em mulheres em idade reprodutiva deve ser acompanhado de uso de método anticoncepcional eficaz como preservativo de látex masculino ou feminino ("camisinha"), diafragma feminino ou anticoncepcional oral

("pílula"). Quando o tratamento não puder ser adiado, a anfotericina B poderá ser utilizada na gravidez. Os exames com raios-x também não devem ser realizados em grávidas.

Formas de ressarcimento:

Sempre que necessário, nos dias de seu atendimento, poderá ser fornecida alimentação conforme rotina do Serviço de Nutrição e Serviço social do INI para pacientes externos.

Benefícios esperados:

Espera-se que, ao final do tratamento, você esteja curado da LTA, embora as consultas de retorno por vários anos após o tratamento sejam necessárias para a confirmação da cura. Os resultados deste estudo poderão ou não beneficiá-lo diretamente, mas no futuro, poderão beneficiar outras pessoas, pois espera-se também que este estudo contribua para que o diagnóstico e acompanhamento do tratamento de pacientes com LTA possa ser feito de forma mais eficaz e segura.

Caso a sua investigação demonstre outro diagnóstico diferente de LTA, você será devidamente orientado a buscar o tratamento mais adequado para o seu caso.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica, a qual estará à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver dúvidas.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.

Nome paciente:

Data

Nome médico:

Data

Nome testemunha²:

Data

Nome testemunha²:

Data

² Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito. No caso de menores de 18 anos, deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.

Apêndice 2:

Projeto: Evolução do estado nutricional e caracterização do padrão alimentar de pacientes com LTA

FICHA DA 1ª AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Nome: _____ Registro: _____

Sexo: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ anos

Data: ____/____/____

DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS:

Grau de Instrução:

- 1º grau incompleto 1º Grau completo 2º Grau incompleto
 2º Grau completo 3º Grau incompleto 3º Grau completo
 Pós –graduação

Profissão: _____

Renda Familiar: 1 a 3 sm 4 a 7 sm 8 a 10 sm mais de 11 sm

Número de indivíduos da família: 1 2 3 4 5 6 ou mais

DADOS CLÍNICOS:

Forma: cutânea mucosa cutâneo-mucosa

Data de início do tratamento: ____/____/____

Data de término do tratamento: ____/____/____

Infecção secundária da úlcera: não sim

Obstrução nasal: não sim sim e dificulta alimentação

Dispnéia: não sim sim e dificulta alimentação

Ulcerações orais/ orofaríngeas: não sim sim e dificulta alimentação

Início do sintoma: ____/____/____

Disfagia: não sim, para sólidos sim, até para líquidos

Início do sintoma: ____/____/____

Odinofagia: não sim, para sólidos sim, até para líquidos

Início do sintoma: ____/____/____

Apresenta alguma comorbidade: () DM () HAS () DCV () outra

AVALIAÇÃO DIETÉTICA

Houve redução recente na ingestão de alimentos: não sim, tempo _____

Houve redução para dieta líquida não sim, tempo _____

Apetite: normal anorexia hiporexia aumentado

Alergias/aversões/restrições alimentares (com motivo):

Faz uso de Polivitamínicos e ou suplementos nutricionais?

Salivação: Normal Xerostomia Sialorréia

Alteração do paladar não sim, tipo: _____

Arcada Dentária: Própria Prótese Ambos Inexistente

Se "própria", estado de conservação: Bom Regular Péssimo

Náuseas Vômitos Dispepsia Epigastria Constipação

Consistência habitual das fezes:

normal pastosa semi-líquida líquida ressecada/endurecida

Queixa atual de Diarréia: não sim, o nº de evacuações em 24 h é: _____

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Altura: _____m Peso: _____kg PU: _____kg data de início da PP: ___/___/___

IMC: _____kg/m² CB: _____cm DCT: _____mm CMB: _____cm

Alb: _____g/dl CTLFe: _____(mcg/dL) Transf: _____(mg%)

Diagnóstico Nutricional: _____

Compartimentos comprometidos:

reserva adiposa protéico-somática protéica visceral

Apêndice 3:

Projeto: Evolução do estado nutricional e caracterização do padrão alimentar de pacientes com LTA

FICHA DAS AVALIAÇÕES NUTRICIONAIS SUBSEQUENTES

Nome: _____ Registro: _____

Sexo: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ anos

Data: ____/____/____ AN nº: _____

DADOS CLÍNICOS:

Forma: () cutânea () mucosa () cutâneo-mucosa

Data de início do tratamento: ____/____/____

Data de término do tratamento: ____/____/____

Infecção secundária da úlcera: () não () sim

Obstrução nasal: () não () sim () sim e dificulta alimentação

Dispneia: () não () sim () sim e dificulta alimentação

Ulcerações orais/ orofaríngeas: () não () sim () sim e dificulta alimentação

Início do sintoma: ____/____/____

Disfagia: () não () sim, para sólidos () sim, até para líquidos

Início do sintoma: ____/____/____

Odinofagia: () não () sim, para sólidos () sim, até para líquidos

Início do sintoma: ____/____/____

Apresenta alguma comorbidade: () DM () HAS () DCV () outra

AVALIAÇÃO DIETÉTICA

Houve redução recente na ingestão de alimentos: não sim, tempo _____

Houve redução para dieta líquida não sim, tempo _____

Apetite: normal anorexia hiporexia aumentado

Alergias/aversões/restrições alimentares (com motivo):

Faz uso de Polivitamínicos e ou suplementos nutricionais?

Salivação: Normal Xerostomia Sialorréia

Alteração do paladar não sim, tipo: _____

Arcada Dentária: Própria Prótese Ambos Inexistente

Se "própria", estado de conservação: Bom Regular Péssimo

Náuseas Vômitos Dispepsia Epigastria Constipação

Consistência habitual das fezes:

normal pastosa semi-líquida líquida ressecada/endurecida

Queixa atual de Diarréia: não sim, o nº de evacuações em 24 h é: _____

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Altura: _____ m Peso: _____ kg PU: _____ kg data de início da PP: ____/____/____

IMC: _____ kg/m² CB: _____ cm DCT: _____ mm CMB: _____ cm

Alb: _____ g/dl CTLFe: _____ (mcg/dL) Transf: _____ (mg%)

Diagnóstico Nutricional: _____

Compartimentos comprometidos:

reserva adiposa protéico-somática protéica visceral

Apêndice 4:



Projeto: Evolução do estado nutricional e caracterização do padrão alimentar de pacientes com LTA

RECORDATÓRIO DE 24 HS

NOME: _____

DATA: ___/___/___ DIA DA SEMANA: _____

Refeição	Hora	Local	Alimentos ingeridos	Quantidades (medidas caseiras)	Observações



HISTÓRIA CLÍNICA - HC

- HC1- Tempo de evolução em semanas: IGN
- HC2- LTA no passado: Não LC LCM LM Forma desconhecida IGN
- HC2.1- Se afirmativo, há quantos meses atrás: NA IGN
- HC2.2- Se afirmativo, fez tratamento anterior? Sim Não NA IGN
- HC2.3- Se afirmativo, há quantos meses atrás: NA IGN
- HC2.4- Duração do tratamento em dias:
- HC2.5- Abandonou tratamento? Sim Não NA IGN
- HC2.6- Tratamento utilizado?
- Antimônio NA
- Anfotericina IGN
- Pentamidina Outro → HC2.6a- Especifique:
- HC2.7- Via de administração? IM IV IL VO IGN NA
- HC2.8- Se glucantime, qual dose (mg Sb/Kg/dia)?
- < 5mg 5 - 10mg 10 - 15mg 15 - 20mg > 20mg IGN NA
- HC2.9- Se glucantime, número de doses: NA IGN
- HC2.10- Atendido em unidade de saúde? Sim Não NA IGN
- HC3- Relato de cicatrizes cutâneas sugestivas de LTA: Não Sim IGN

HISTÓRIA PATOLÓGICA PROGRESSA

- HPP1- Alergia?
- Sim Não → HPP1.1- Especifique:
- HPP2- Câncer?
- Sim Não → HPP2.1- Especifique:
- HPP3- Cardiopatia grave?
- Sim Não → HPP3.1- Especifique:
- HPP4- Hipertensão arterial sistêmica? Sim Não
- HPP5- Diabetes mellitus?
- Sim Não → HPP5.1- Especifique:
- HPP6- Hepatopatia grave?
- Sim Não → HPP6.1- Especifique:
- HPP7- Nefropatia grave?
- Sim Não → HPP7.1- Especifique:
- HPP8- Doença digestiva?
- Sim Não → HPP8.1- Especifique:
- HPP9- Terapia imunossupressora recente? Sim Não





HPP10- Doença reumática ativa?
 Sim Não → HPP10.1- Especifique:

HPP11- Cirurgia?
 Sim Não → HPP11.1- Especifique:

HPP12- Tuberculose? Sim Não

HPP13- Em atividade? Sim Não NA

HPP14- HIV/AIDS? Sim Não IGN

HPP15- Doenças neurológica?
 Sim Não → HPP15.1- Especifique:

HPP16- Transtorno psiquiátrico?
 Sim Não → HPP16.1- Especifique:

HPP17- Internação psiquiátrica?
 Sim Não → HPP17.1- Especifique:

HPP18- Farmacodermia?
 Sim Não → HPP18.1- Especifique:

HISTÓRIA SOCIAL - HS

HS1- Tabagismo? Sim, atual Sim, anterior Não

HS1.1- Cigarros/dia? NA IGN

HS1.2- Tempo de uso em meses?

HS2- Bebida alcoólica? Sim, atual Sim, anterior Não

HS2.1- Dose semanal? NA IGN

HS2.2- Tempo de uso em meses?

Código 999 p/ IGN

AVALIAÇÃO CLÍNICA

ANAMNESE HDA

AH1- Sinais e sintomas presentes? Sim Não → AH1.1- Se afirmativo, duração (dias):

AH2- Cefaléia? Sim Não

AH2.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH2.2- Duração (dias):

AH3- Febre? Sim Não

AH3.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH3.2- Duração (dias):

AH4- Calafrios? Sim Não

AH4.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH4.2- Duração (dias):

AH5- Tosse? Sim Não

AH5.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH5.2- Duração (dias):

AH6- Dispneia? Sim Não

AH6.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH6.2- Duração (dias):

AH7- Dor torácica? Sim Não

AH7.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH7.2- Duração (dias):



L6.1- Se afirmativo, qual:

L6.2- Duração (dias):

EXAME CLÍNICO OTR

MUCOSA NASAL

MN1- Lesão mucosa nasal? Sim Não

MN2- Número de localizações anatômicas? *Caso existam mais de 5 lesões, descrever as 5 as principais*

MN3- Localização Anatômica (LA):

1- Face septal 2- Parede lateral 3- Concha inferior 4- Concha média 5- Concha superior 6- Coana
7- Outro (especificar)

MN4- Localização Espacial (LE): 1- Direita 2- Esquerda 3- Centro 4- Bilateral

MN5- Características da Lesão (CL):

1- Atrófica-crostosa 2- Hipertrófica 3- Infiltrativa 4- Granulosa 5- Poliposa 6- Ulcerovegetante 7- Ulcerodestrutiva
8- Ulcerosa 9- Vegetante

	LA	LE	CL
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CLASSIFICAÇÃO (lesão principal)

MN6- Fase da lesão? G0- Cicatriz G1- Infiltrativa GII- Granulação GIII- Ulceração

MN7- Intensidade? Leve Moderada Intensa NA (no caso de cicatriz)

MN8- Destruição? Leve Moderada Intensa NA (sem destruição)

MUCOSA FARINGEA E/OU ORAL

MFO1- Lesão mucosa faríngeas? Sim Não

MFO2- Número de localizações anatômicas? *Caso existam mais de 5 lesões, descrever as 5 as principais*

MFO3- Localização Anatômica (LA):

1- Pele lábio superior 2- Pele lábio inferior 3- Mucosa labial superior 4- Mucosa labial inferior 5- Mucosa jugal 6- Gengiva superior 7- Gengiva inferior 8- Palato mole 9- Palato duro 10- Pilar anterior 11- Pilar posterior 12- Tonsila 13- Língua 14- Assoalho de boca 15- Mesofaringe 16- Úvula 17- Região retromolar superior 18- Região retromolar inferior 19- Cavum 20- Torus tubarius 21- Hipofaringe 22- Comissura labial 23- Fundo do vestibulo superior 24- Fundo do vestibulo inferior

MFO4- Localização Espacial (LE): 1- Direita 2- Esquerda 3- Centro 4- Bilateral

MFO5- Características da Lesão

1- Atrófica-crostosa 2- Hipertrófica 3- Infiltrativa 4- Granulosa 5- Poliposa 6- Ulcerovegetante 7- Ulcerodestrutiva
8- Ulcerosa 9- Vegetante





	LA	LE	CL
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CLASSIFICAÇÃO (lesão principal)

MFO6- Fase da lesão? G0- Cicatriz G1- Infiltrativa GII- Granulação GIII- Ulceração

MFO7- Intensidade? Leve Moderada Intensa NA (no caso de cicatriz)

MFO8- Destruição? Leve Moderada Intensa NA (sem destruição)

MUCOSA LARÍNGEA

ML1- Lesão mucosa laringea? Sim Não

ML2- Número de localizações anatômicas? *Caso existam mais de 5 lesões, descrever as 5 as principais*

ML3- Localização Anatômica (LA):

1- Epiglote 2- Pregas vestibulares 3- Pregas vocais 4- Ligamento ariepiglótico 5- Ligamento glossoepiglótico
6- Ligamento faringoepiglótico 7- Seios piriformes 8- Infraglote 9- Traquéia 10- Vestíbulo 11- Ventriculo
12- Valécula 13- Aritenoides 14- Região Interaritenoides

ML4- Localização Espacial (LE): 1- Direita 2- Esquerda 3- Centro 4- Bilateral

ML5- Características da Lesão (CL):

1- Atrófica-crostosa 2- Hipertrófica 3- Infiltrativa 4- Granulosa 5- Poliposa 6- Ulcerovegetante 7- Ulcerodestrutiva
8- Ulcerosa 9- Vegetante

	LA	LE	CL
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CLASSIFICAÇÃO (lesão principal)

ML6- Fase da lesão? G0- Cicatriz G1- Infiltrativa GII- Granulação GIII- Ulceração

ML7- Intensidade? Leve Moderada Intensa NA (no caso de cicatriz)

ML8- Destruição? Leve Moderada Intensa NA (sem destruição)



