

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO *STRICTO SENSU* EM PESQUISAS CLÍNICAS EM
DOENÇAS INFECCIOSAS

TATIANA CAMILO RIBEIRO DE SENNA

**LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM UMA
COORTE DE MENORES DE 18 ANOS NO INSTITUTO
NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS, RJ,
ENTRE 2000 E 2015**

RIO DE JANEIRO
MARÇO 2018

T.C.R. SENNA

Leishmaniose Tegumentar Americana em uma coorte de
Menores de 18 anos no Instituto Nacional de Infectologia
Evandro chagas, RJ, entre 2000 e 2015

DISSERTAÇÃO
DPCI 2018

TATIANA CAMILO RIBEIRO DE SENNA

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM UMA COORTE DE MENORES
DE 18 ANOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS, RJ, ENTRE 2000 E 2015

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto Nacional de infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências, sob a orientação da Dr^a Maria Inês Fernandes Pimentel e Dr Sandro Javier Bedoya Pacheco

MARÇO 2018

Camilo Ribeiro de Senna, Tatiana.

Leishmaniose Tegumentar Americana em uma coorte de menores de 18 anos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, RJ, entre 2000 E 2015. / Tatiana Camilo Ribeiro de Senna. - Rio de janeiro, 2018.

74 f.; il.

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

Orientadora: Maria Inês Fernandes Pimentel.

Co-orientador: Sandro Javier Bedoya Pacheco.

Bibliografia: f. 56-67

1. Leishmaniose Tegumentar. 2. Leishmaniose Cutânea. 3. Crianças e adolescentes. I. Título.

TATIANA CAMILO RIBEIRO DE SENNA

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM UMA COORTE DE MENORES
DE 18 ANOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS, RJ, ENTRE 2000 E 2015

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto
Nacional de infectologia Evandro Chagas
para obtenção do grau de Mestre em
Ciências.

Orientador(es): Dr^a Maria Inês Fernandes Pimentel
Dr Sandro Javier Bedoya Pacheco

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach (Presidente)
Doutor em em Biologia Parasitária
INI/FIOCRUZ

Prof^a Dra. Maria Helena de Araújo Melo
Doutora em Pesquisas Clínicas em Doenças Infecciosas
UNIRIO

Prof^a Dra. Liliane de Fátima Antônio de Oliveira
Doutora em Ciências da Saúde
INI/FIOCRUZ

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Doutora Maria Inês Fernandes Pimentel e Doutor Sandro Javier Bedoya, exemplos de pesquisadores dedicados, pela confiança no meu trabalho, sabedoria e estímulos constantes ao longo desses dois anos. Meus mais sinceros agradecimentos pelos valiosos ensinamentos, pela generosa orientação e compreensão de meus limites e dificuldades.

Aos colegas do LabclinVigiLeish/INI, sem os quais seria impossível realizar esta dissertação.

À Doutora Maria Elisabeth Lopes Moreira, uma inspiração diária e ensinamentos constantes na pesquisa .

Aos meus colegas do Instituto Fernandes Figueira, pelo apoio e incentivo.

Aos meus colegas e hoje amigos, Daniel, Renato, Bruna, Paula, Alessandra Pone, Alessandra Calvalcante, Vanessa, Rose e Jocieli, pelo enorme apoio e momentos de diversão.

Aos meus amigos e familiares, que souberam compreender os momentos de ausência e que hoje se alegram com esta conquista.

Ao meu marido, Pedro, pela cumplicidade, apoio incondicional e estímulo nas horas mais difíceis.

À minha irmã Maria, pela grande amizade e constante torcida. .

Aos meus pais, Virgínia e José, exemplos de amor e dignidade, por tudo que fizeram em todos os momentos da minha vida.

Por fim, minha gratidão a todos que, de alguma forma, tenham colaborado para a realização deste trabalho.

Senna, TCR. **Leishmaniose Tegumentar Americana em uma coorte de menores de 18 anos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, RJ, entre 2000 e 2015**. Rio de Janeiro, 2018. 75 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

RESUMO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma das doenças classificadas como negligenciadas e merece atenção por sua ampla distribuição territorial e impacto social. O aumento da incidência da LTA em crianças e adolescentes é um indicativo de transmissão ocorrendo no domicílio ou peridomicílio. Poucos estudos buscaram respostas sobre as particularidades na evolução clínica, assim como na resposta aos tratamentos recebidos, nesta faixa etária. Foi realizado um estudo de coorte não concorrente, por pesquisa de prontuários, dos pacientes menores de 18 anos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, FIOCRUZ, entre os anos de 2000 e 2015, comparando com os pacientes com 18 anos ou mais em relação às características clínicas, epidemiológicas e de resposta ao tratamento. Foram incluídos neste estudo os prontuários de 659 pacientes dos quais 20% corresponderam ao grupo de estudo com idade <18 anos e 62% provenientes da região metropolitana do Rio de Janeiro. A provável infecção domiciliar foi significativamente maior nos pacientes ≥ 18 anos ($p=0,03$; IC=0,67-1,11). A frequência de forma mucosa ($p<0,01$) e a apresentação com múltiplas lesões ($p<0,05$) foram significativamente mais baixas nos <18 anos. Em contrapartida, as localizações anatômicas na cabeça, pescoço e tronco foram mais frequentes nos <18 anos ($p<0,02$). Em relação sucesso terapêutico no primeiro tratamento, os pacientes <18 anos apresentaram uma melhor resposta (88,3%) comparada aos adultos (76,6%) ($p<0,01$). Vale destacar que essa melhor resposta não foi observada nas faixas etárias extremas ≤ 5 anos e >40 anos. Os participantes ≥ 18 anos apresentaram maior proporção de eventos adversos clínicos ($p<0,001$) de intensidades moderadas ou graves ($p<0,03$). Os <18 anos, apresentaram maior proporção de eventos adversos laboratoriais ($p<0,02$). Concluímos que a apresentação clínica, a resposta terapêutica e a incidência de efeitos adversos foi diferente na faixa etária de menores de 18 anos. Consideramos que novos estudos devem ser realizados para verificar o comportamento da doença nas diferentes faixas etárias, fundamentalmente focados na resposta terapêutica.

Palavras-chave= leishmaniose tegumentar; leishmaniose cutânea, crianças e adolescentes.

Senna, TCR. **American tegumentary leishmaniasis in participantes under 18 years old attended in in Infectology National Institute, RJ, Brazil, in the years 2000 to 2015.** Rio de Janeiro, 2018. 75 f. Dissertation [Master's Degree in Clinical Research in Infectious Diseases] –Evandro Chagas National Institute of Infectology, Oswaldo Cruz Foundation.

ABSTRACT

American tegumentary leishmaniasis (ATL) is one of the neglected diseases and deserve attention because the wide territorial distribution and the social impact. The increase in the proportion of ATL in children and adolescents is a strong indicator of transmission occurring in the home or next home. Few studies brings answers about the particularities in the clinical evolution of this disease and the responses to treatments in this age group. A cohort study was realized with dates collected in clinical forms of patients with ages between 0 and 18 years, attended in the Clinical Research and Surveillance in Leishmaniasis Laboratory, Evandro Chagas National Institute of Infectology, FIOCRUZ, in the years 2000 to 2015, and was comparing to patients older than 18 years old in clinical, epidemiological and treatment response characteristics. This study included 659 patients which 131 (20%) corresponded to the study group under 18 years and 62% of the cases originated from the metropolitan region of Rio de Janeiro. The probable home infection was significantly higher in patients <18 years ($p = 0.03$; CI = 0.67-1.11). Mucosal leishmaniasis ($p < 0.01$) and multiple lesions ($p < 0.05$) were significantly lower in the <18 years, but the anatomic location in the head, neck and trunk ($p < 0.02$) was more frequent in <18 years. Patients <18 years had a better response (88.3%) in success in the first treatment compared to adults (76.6%) ($p < 0.01$), although our study shows a little lower success of cure in the extreme ages group (0-5 years and > 40 years). The presence and intensity of the adverse events, adult patients presented a higher proportion of clinical adverse events ($p < 0.001$) and moderate or severe intensities ($p < 0.03$). In the group <18 years the laboratory adverse events was higher ($p < 0.02$). Our results show that the incidence in children under 5 years could be used in epidemiology, when assessing the magnitude of the disease within a given population. The low proportion of cases in this age group suggest a low endemicity in Rio de Janeiro.

Keywords = tegumentary leishmaniasis; cutaneous leishmaniasis, children and adolescents

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1	Fluxograma geral dos participantes incluídos no estudo até o desfecho clínico do primeiro tratamento	31
Figura 2	Distribuição dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana por gênero e faixa etária, acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI, no período de 2000-2015	35
Figura 3	Distribuição dos pacientes que apresentam as formas clínicas leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM) por faixa etária, acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI, entre os anos de 2000-2015	38
Figura 4	Tipo de tratamento inicial usado nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, segunda a faixa etária, atendidos no LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000-2015	40
Figura 5	Apresentação da porcentagem de sucesso e insucesso terapêutico dos pacientes tratados para leishmaniose tegumentar americana, acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI entre os anos de 2000 e 2015	42
Figura 6	Tempo de cicatrização da lesão de LTA por faixa etária nos pacientes acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI, 2000 e 2015	44
Figura 7	Presença de eventos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos, nos pacientes tratados para leishmaniose tegumentar americana, acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI, entre os anos de 2000 e 2015, segundo a faixa etária	44
Figura 8	Classificação dos eventos adversos apresentados nos pacientes tratados para leishmaniose tegumentar americana, acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI, entre os anos de 2000 e 2015, segundo a faixa etária	45
Figura 9	Intensidade dos eventos adversos apresentados nos pacientes tratados para leishmaniose tegumentar americana, acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI, entre os anos de 2000 e 2015, segundo a faixa etária	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Local de residência distribuído por grupos etários, dos participantes atendidos no LaPClinVigiLeish/INI, no período de 2000-2015	32
Tabela 2	Características epidemiológicas dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, segundo os grupos etários estudados, no LaPClinVigiLeish/INI, no período de 2000-2015	34
Tabela 3	Distribuição etária do universo de pacientes com leishmaniose tegumentar americana, atendidos no LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000-2015	35
Tabela 4	Característica das lesões nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, segundo os grupos etários estudados, LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000-2015	36
Tabela 5	Distribuição das características laboratoriais associadas ao diagnóstico nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, segundo os grupos etários	38
Tabela 6	Tipo de tratamento inicial usado nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, segundo a faixa etária, atendidos no LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000 e 2015	40
Tabela 7	Resposta e eventos adversos no tratamento inicial segundo a faixa etária nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, atendidos no LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000 e 2015	41
Tabela 8	Porcentagem de sucesso terapêutico distribuído por faixas etárias nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, atendidos no LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000-2015	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
μ	Média
σ	Desvio-Padrão
CD4	Cluster of Differentiation 4
CEP	Comitê de Ética em Pesquisas
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNDI	Drugs for Neglected Diseases Initiative
DP	Diferença de proporções
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
g	Gramma
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IC	Intervalo de Confiança
IDRM	Intradermoreação de Montenegro
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
Kg	Quilograma
LC	Leishmaniose Cutânea
LM	Leishmaniose Mucosa
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LaPClinVigiLeish	Laboratório de Pesquisas Clínicas e Vigilância em Leishmanioses
md	Mediana
mg	Miligrama
MS	Ministério da Saúde
N	Número de partientes
NNN	Neal, Novy, Nicolle
NY	New York
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan Americana da Saúde
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
RJ	Rio de Janeiro
RP	Razão de Prevalência

Sb ⁺⁵	Antimônio Pentavalente
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SES-RJ	Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro
SISLEISH	Sistema de Informação Regional de Leishmanioses
TNF- α	Tumor Necrosis Factor - Alpha
TL1	Linfócito T Helper 1
TL2	Linfócito T Helper3
Tto	Tratamento
USA	United States of America
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Aspectos Epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana.....	12
1.2	Agente Etiológico e Fisiopatogenia.....	13
1.3	Apresentação Clínica da Leishmaniose Tegumentar Americana	14
1.4	Diagnóstico.....	17
1.5	Tratamento.....	19
1.6	Leishmaniose em Crianças e Adolescentes.....	23
2	JUSTIFICATIVA	25
3	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivo Geral.....	27
3.2	Objetivos Específicos.....	27
4	MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1	Desenho do Estudo.....	28
4.2	Critérios de Seleção.....	28
	4.2.1 Critério de inclusão grupo de estudo.....	28
	4.2.2 Critérios de inclusão grupo de referência.....	28
	4.2.3 Critérios de exclusão grupo de estudo.....	28
	4.2.4 Critérios de exclusão grupo de referência.....	29
4.3	Materiais, Procedimentos e Técnicas.....	29
4.4	Análise estatística.....	29
5	RESULTADOS	31
6	DISCUSSÃO	46
7	ASPECTOS ÉTICOS	54
8	CONCLUSÃO	55
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
	ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	68

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana

As leishmanioses representam historicamente um problema de saúde pública, englobando um complexo de doenças com variado espectro clínico e diversidade epidemiológica (BRASIL, 2017). São consideradas doenças negligenciadas e que afetam principalmente as populações em extrema pobreza e que comprometem a capacidade produtiva produzindo sofrimento (WHO, 2010). O Brasil é um dos dez países com maior número de casos relatados anualmente (WHO, 2017).

As leishmanioses são antropozoonoses causadas por protozoários pertencentes à família Trypanosomatidae, do gênero *Leishmania*, transmitidos pela picada de fêmeas de flebotomíneos infectadas (WHO, 2010; VASCONCELLOS et al, 2012; SCHUBACH; CONCEIÇÃO-SILVA, 2014; BRASIL, 2017).

As leishmanioses são classificadas clinicamente em tegumentar e visceral. A leishmaniose tegumentar, denominada nas Américas como leishmaniose tegumentar americana (LTA), ocorre em 20 países do Novo Mundo, sendo endêmica em 18 deles. No período de 2001 a 2015 foram notificados à OPAS/OMS 843.931 casos novos de LTA, com média anual de 56.262 casos, distribuídos em 17 dos 18 países endêmicos nas Américas (PAOH/WHO, 2017).

No Brasil, a LTA foi uma parasitose de grande impacto médico e social nas primeiras décadas do século XX, quando a expansão das fronteiras agrícolas expunha o trabalhador aos vetores do parasito em ambientes naturais (PASSOS et al., 2001).

Casos de LTA foram descritos em todas as unidades federadas do Brasil; entre 1985 e 2005 uma média anual de 28.568 casos autóctones foi registrada no País, com picos de elevação a cada 5 anos aproximadamente (BRASIL, 2010). Nos últimos anos, o número de casos de LTA reduziu-se consideravelmente. Em 2015, o número total de casos foi de 19.395 (BRASIL, 2017).

Segundo a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ), entre os meses de janeiro de 2007 e outubro de 2017, foram notificados 769 casos confirmados de LTA no Estado, sendo 512 considerados autóctones. A média de notificações de LTA no estado do RJ no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) entre 2007 e 2017 foi de 70 casos por ano. A média de casos do triênio 2014-

2016 foi cerca de 30 casos. Comparada com a média do triênio 2007 a 2009, em que foram notificados 122 casos por ano, houve uma queda de 3,6 vezes no número de casos notificados (BRASIL, 2017).

No Brasil, são observados três perfis epidemiológicos distintos da leishmaniose tegumentar:

a) Silvestre – com transmissão em áreas de vegetação primária (matas), constituindo-se uma zoonose de animais silvestres em que o ser humano é acidentalmente exposto à picada do inseto vetor infectado quando adentra a mata sem proteção adequada;

b) Ocupacional ou lazer – em que a transmissão está associada à exploração desordenada da floresta e derrubada de matas para construção de estradas, extração de madeira, desenvolvimento de atividades agropecuárias, ecoturismo (neste casos, configurando uma antropozoonose);

c) Rural ou periurbana, em áreas de colonização antiga, com adaptação do vetor ao peridomicílio humano, incluindo animais domésticos e sinantrópicos (zoonose de matas residuais e/ou antropozoonose) (MARZOCHI, 1992; MARZOCHI; MARZOCHI 1994; BRASIL, 2017). No RJ, observamos principalmente este último perfil epidemiológico.

A ocorrência de LTA predomina em maiores de 10 anos e no gênero masculino (BRASIL, 2010). Segundo o Sistema de Informação Regional de Leishmanioses (SisLeish), a variável “sexo” está disponível em 99,9% dos casos notificados, sendo 69% dos casos do sexo masculino. (WHO, 2017).

1.2 Agente Etiológico e Fisiopatogenia

Leishmania é um parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, com duas formas principais: uma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor, e outra aflagelada ou amastigota, observada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados (WHO, 2010).

A apresentação clínica das leishmanioses depende da interação complexa entre a resposta imune celular e a espécie de *Leishmania* (KREVIC et al., 2015). A maioria das infecções por *Leishmania* são subclínicas ou autolimitadas devido ao controle realizado pela ação do sistema imunológico. O modelo de resposta celular dos linfócitos T é utilizado para explicar o fator imunológico de ação do organismo

humano à infecção pela LT (BRASIL, 2017). Leishmânias, na forma promastigota metacíclicas são transmitidas ao homem pela picada do flebótomo. No organismo humano, são identificadas e fagocitadas pelas células dendríticas (macrófagos e células de Langerhans) nas quais se transformam na forma amastigota e se multiplicam assexuadamente. Essas células de defesa atuam no combate (macrófagos) e na apresentação (células de Langerhans) do parasito para as demais células T. Estas iniciam a produção de um padrão de citocinas que atuam na formação e diferenciação das células T *helper* CD4+ em: Th1, Th2 e células T regeneradoras (KREVIC et al., 2015).

As formas promastigotas que não forem fagocitadas serão destruídas no meio extracelular pela resposta imune inata, e as partículas antigênicas ajudam as demais células de defesa no reconhecimento do antígeno. A resposta imune desse momento provavelmente está relacionada com a evolução da doença para cura espontânea, formas autolimitadas ou formas progressivas (BRASIL, 2017). As células Th1 estão associadas à proteção contra os patógenos intracelulares produzindo TNF- α e interferon- γ . Este último, atua na ativação dos macrófagos que fagocitam e matam os protozoários. Na fisiopatogênese das leishmanioses, os macrófagos são ao mesmo tempo células hospedeiras, apresentadoras de antígeno para o sistema imune e efetoras para a destruição do parasito. As células Th2 estão envolvidas nos processos alérgicos e na proteção contra agentes extracelulares produzindo as interleucinas IL-4, IL-5 e IL-10. As células T regeneradoras modulam a resposta antimicrobiana, controlando assim os danos causados ao hospedeiro. Quando a resposta Th2 é predominante, pode ocorrer a inibição da resposta Th1, fazendo com que ocorra a persistência ou até disseminação do processo infeccioso. Entretanto, quando a resposta Th1 é exacerbada, a baixa produção de citocinas inibidoras de interferon- γ faz com que ocorra maior ativação da resposta celular, podendo ocasionar a destruição das regiões mucosas (KREVIC et al., 2015; BRASIL, 2017). Para que ocorra a cura clínica é necessário o estímulo do sistema imunológico do hospedeiro para uma resposta imunológica celular (Th1) equilibrada.

1.3 Apresentação Clínica da Leishmaniose Tegumentar Americana

Nas Américas, são atualmente reconhecidas 12 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e oito espécies descritas somente em

animais. No Brasil, foram identificadas sete espécies relacionadas à LTA, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As três principais espécies são: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Mais recentemente, as espécies *L. (V.) lainsoni*, *Leishmania (Viannia) naiffi*, *Leishmania (Viannia) lindenberg* e *Leishmania (Viannia) shawi* foram identificadas em estados das regiões Norte e Nordeste (BRASIL, 2017). *Leishmania (Viannia) braziliensis* apresenta a mais ampla distribuição no território brasileiro (BRASIL, 2017).

No estado do Rio de Janeiro, *Leishmania (Viannia) braziliensis* é responsável pela quase totalidade dos casos, e sua transmissão é dependente da adaptação do vetor *Lutzomyia intermedia* ao ambiente domiciliar e peridomiciliar (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994). *Leishmania (Viannia) braziliensis* circulante no Rio de Janeiro parece ser geneticamente pouco heterogênea (BAPTISTA et al., 2009).

A LTA pode apresentar-se nas formas cutânea e mucosa, sendo a forma cutânea o aspecto clínico mais frequente. A leishmaniose cutânea (LC) é definida pela presença de lesões exclusivamente na pele. Tais lesões se iniciam no entorno do ponto de inoculação das formas promastigotas infectantes, através da picada do vetor, independente da espécie. Predominam nas áreas descobertas do corpo, principalmente em membros inferiores, acometendo indivíduos residentes em áreas endêmicas ou que lá estiveram. Parte das pessoas infectadas não desenvolve a doença (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994), e em alguns casos, as lesões cutâneas aparecem após um período de latência de vários meses (FURTADO, 1994).

A forma cutânea localizada, que é a mais típica, se caracteriza por uma ou poucas úlceras próximas ao local de inoculação, geralmente indolores, com bordas elevadas, infiltradas, eritematovioláceas, habitualmente denominadas “bordas em moldura”; e fundo granuloso com pouca secreção (FURTADO et al., 1980; MARZOCHI; MARZOCHI, 1994; EJAZ et al., 2007; BRASIL, 2017). As lesões iniciais costumam se apresentar como nódulos ou pápulas semelhantes à reação a picadas de inseto, que aumentam em tamanho (lesões papulotuberosas) e geralmente se ulceram. Ocasionalmente podem apresentar aspecto vegetante úmido, com elevação acima do nível da pele circunjacente. As lesões verrucosas caracterizam-se por superfície seca, áspera, com presença de crostas que recobrem parcial ou totalmente a superfície da lesão. Estes dois últimos tipos de lesões podem evoluir a partir de lesões ulceradas. Ao redor da lesão principal, podem surgir infiltração e pápulas

satélites que podem coalescer e formar placas (PESSÔA; BARRETO, 1948; BRASIL, 2017). Linfangite e adenite regional podem preceder ou acompanhar as lesões de pele em porcentagem variável de casos (FURTADO, 1980; MARZOCHI; MARZOCHI, 1994; BARRAL et al., 1995; RODRIGUES et al., 2006; CARVALHO et al., 2017). Secreção purulenta, dor ou eritema perilesional sugerem infecção secundária (LYRA et al., 2013; ANTONIO et al., 2017a). A resolução, espontânea ou após terapia, caracteriza-se por fechamento superficial da porção ulcerada e progressivo desaparecimento de crostas, descamação, infiltração, até um estágio com eritema leve residual ou sem eritema (SAHEKI et al., 2017), ou diminuição gradual da infiltração e do eritema (em lesões não ulceradas), resultando em cicatriz atrófica, hipertrófica ou inaparente, dependendo de seu tamanho, forma ou localização (BRASIL, 2017).

Caso não tratadas, estas lesões podem ou não cicatrizar espontaneamente em período de alguns meses a poucos anos (MARSDEN et al., 1984a; COSTA et al., 1995; OLIVEIRA-RIBEIRO et al., 2017), podendo permanecer ativas por vários anos e coexistir mais tarde com lesões mucosas (MARSDEN et al., 1984b). Recentemente, Cota et al. (2016), em uma revisão sistemática com meta-análise, relataram que apenas 6% dos pacientes com lesões causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis* evoluem para cura, quando não tratados ou quando recebem placebo.

Várias apresentações atípicas de leishmaniose têm sido descritas (IFTIKHAR et al., 2003; TALARI et al., 2006; EJAZ et al., 2007; MASMOUDI et al., 2008) entre elas, as formas ulcerocrostosa, impetigoide, ectimatoide, ulcerovegetante, verrucosa, crostosa, tuberosa, liquenoide, esporotricóide (VIEIRA-GONÇALVES., 2008; BRASIL, 2017). Sua diversidade clínica provavelmente está relacionada a fatores ligados à subespécie de *Leishmania*, à resposta imune inflamatória do hospedeiro e ao local do corpo envolvido (IFTIKHAR et al., 2003; BARI; RAHMAN, 2008; BRASIL, 2017).

A forma cutânea disseminada é caracterizada pelo aparecimento de 10 ou mais lesões de tipos diferentes (úlceras, pápulas pústulas), podendo chegar a centenas, presentes em pelo menos 2 segmentos não contíguos do corpo, com acometimento de mucosas em porcentagem variável de casos. Está ligada provavelmente à disseminação do parasito por via hemática ou linfática (TURETZ et al., 2002; MACHADO et al., 2011; BRASIL, 2017).

A forma cutânea difusa constitui uma forma clínica grave e rara, que ocorre em pacientes com deficiência na resposta imune celular específica aos antígenos de

Leishmania, com resposta insatisfatória ao tratamento. Clinicamente se caracteriza pelo surgimento de múltiplas placas, nódulos, tubérculos e infiltração cutânea difusa acometendo extensas áreas da pele, e no Brasil se relaciona à infecção por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (BRASIL, 2017). Um único caso autóctone com esta forma foi descrito no estado do Rio de Janeiro (AZEREDO-COUTINHO et al., 2007).

A leishmaniose mucosa (LM) é considerada também uma forma mais grave e manifesta-se com lesões de evolução arrastada no revestimento mucoso do nariz, boca, faringe e laringe, que progridem com destruição tecidual (MOREIRA., 1994). Excepcionalmente pode atingir a mucosa genital (SCHUBACH et al., 1998). A LM pode ser primária, concomitante à(s) lesão(ões) da pele, ou ocorrer até vários anos após a cicatrização da(s) lesão(ões) cutânea(s) primária(s) (LAINSON., 1983; (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994) e acredita-se que seja consequente a disseminação do parasito por via hemática (LLANOS-CUENTAS et al., 1985).

A mucosa nasal, isolada ou associada a outras localizações, está envolvida na quase totalidade dos casos de LM. Progressivamente, poderá haver a destruição completa do nariz e áreas vizinhas, levando a perturbações da deglutição e da fala, com importante mutilação da face, podendo levar à morte pelas complicações (VELOZO et al., 2006). Passos et al. (2001) encontraram um tempo de evolução maior e presença de comorbidades com a LM. Bedoya-Pacheco et al. (2011) relacionaram a maior proporção de LM no Brasil em regiões de mais recentes introdução da doença e com menor nível endêmico (Sul e Sudeste do Brasil), o que sugere a menor adaptação parasito-hospedeiro.

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico clínico epidemiológico pode ser realizado quando o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve presente em lugares onde há casos de leishmaniose, levando-se em consideração o aspecto das lesões (BRASIL, 2017) e mesmo a ausência de resposta a antibióticos tópicos ou sistêmicos. Quando possível, recomenda-se a confirmação do diagnóstico por método parasitológico antes do início do tratamento, especialmente naqueles casos com evolução clínica diferente da esperada ou má resposta a tratamento específico anterior. Outras doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial com a LTA devem ser levadas em conta, de acordo

com sua maior ou menor ocorrência em cada área geográfica (ANTONIO et al., 2017b; BRASIL, 2017).

A intradermoreação de Montenegro (IDRM) era até recentemente o teste mais utilizado no Brasil como auxílio diagnóstico nos pacientes suspeitos de LTA, por apresentar alta sensibilidade, facilidade de aplicação e baixo custo. Porém, isoladamente, não distingue leishmaniose doença de infecção assintomática, e pode permanecer positiva após a cura clínica (SILVA., 2007), dificultando seu emprego nos casos de recidiva/reativação. Em áreas endêmicas, IDRM positiva pode indicar leishmaniose prévia, exposição ao parasito sem desenvolvimento da doença, alergia ao veículo ou conservante, reação cruzada com outras enfermidades, ou mesmo a realização do teste anteriormente pode resultar em reatividade atual. Estima-se uma positividade de 84% a 100% nas diversas formas clínicas, porém esperam-se resultados negativos na forma cutânea difusa (GONTIJO; CARVALHO, 2003). Pode ser negativa também nas primeiras quatro a seis semanas após o surgimento da lesão cutânea (BRASIL, 2017), quando ainda não foi possível ao organismo estabelecer uma resposta imune celular específica adequada.

O teste consiste na inoculação, por via intradérmica, de 0,1 mL de antígeno de *Leishmania* (leishmanina), normalmente na face anterior do antebraço do indivíduo a ser examinado. A reação é considerada positiva se, na leitura feita 48 horas após a aplicação, detectar-se induração no local com 5 milímetros ou mais de diâmetro (SILVA, 2007; BRASIL, 2017).

O diagnóstico etiológico da LTA é realizado através de exames parasitológicos, a partir de material obtido por biópsia, aspirado ou escarificação da lesão. Os exames mais utilizados, a partir de fragmentos de lesão cutânea obtidos por procedimento de biópsia, são: exame direto para a visualização da *Leishmania* (aposição em lâmina ou “imprint”), cultivo *in vitro* em meio NNN acrescido de meio líquido Schneider, avaliação histopatológica usando ou não a técnica de imunohistoquímica com antígenos de *Leishmania*, ou exames moleculares como a reação em cadeia de polimerase (PCR) (QUINTELLA et al., 2009; FAGUNDES et al., 2010; MELLO et al., 2011a; QUINTELLA et al., 2012; BRASIL, 2017; ANTONIO et al., 2017a). Esses exames requerem ambiente ambulatorial adequado, profissionais capacitados, insumos específicos e laboratório com complexidade e qualidade para realização dos mesmos.

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2017), a demonstração direta do parasito, em material obtido pela técnica de escarificação e corado pelo Giemsa ou

similar, é atualmente o procedimento de primeira escolha no auxílio ao diagnóstico a LTA, por ser rápido, com menor custo e de fácil execução; porém, a possibilidade de visualização do parasito nos exames diretos obtidos por escarificação ou "imprint" se reduz com maiores tempos de evolução da lesão. A presença de infecção secundária pode reduzir a sensibilidade do diagnóstico por esses métodos (MELLO et al., 2011b). A sensibilidade destes métodos nos casos produzidos por *Leishmania (Viannia) braziliensis* tende a diminuir com o decorrer do tempo, sendo de quase 100% nos dois primeiros meses, 75% aos seis e 20% acima dos 12 (GONTIJO; CARVALHO, 2003). Mello e Madeira (2015) sugerem que o exame direto é o método mais acessível para o diagnóstico parasitológico da LTA.

No cultivo *in vitro* de fragmento tecidual de lesão cutânea ou mucosa podem ser encontradas formas promastigotas do parasito após o quinto dia, porém a cultura deve ser mantida até cerca de um mês antes da liberação de um resultado negativo, sendo um método de diagnóstico mais demorado e propenso a contaminação por bactérias e fungos.

A PCR é um método diagnóstico de alta sensibilidade e especificidade, porém de custo elevado. Baseia-se na amplificação do DNA do parasito, permitindo a sua detecção mesmo quando a carga parasitária é baixa (SILVA, 2007, FAGUNDES et al., 2010).

Os exames histopatológicos baseiam-se nos achados microscópios do fragmento tecidual coletado da lesão. A visualização de formas amastigotas tem sensibilidade variável na literatura (FURTADO, 1980; QUINTELLA et al., 2012). A realização de imunohistoquímica com antígenos de *Leishmania* aumenta a sensibilidade da avaliação histopatológica (QUINTELLA et al., 2009).

1.5 Tratamento

O tratamento da LTA apresenta limitações, principalmente a toxicidade dos medicamentos disponíveis e a dificuldade do estabelecimento de critérios de cura objetivos (PASSOS et al., 2001; OLLIARO et al., 2013).

Em 2010, a Organização Mundial de Saúde recomendou que o tratamento da leishmaniose cutânea no Novo Mundo deveria levar em conta o risco-benefício para cada paciente, e pela primeira vez sugeriu que tratamentos locais pudessem ser utilizados na LTA, além do emprego tradicional de medicamentos por via sistêmica

(WHO, 2010). A Organização Pan-Americana de Saúde atualizou as recomendações de tratamento levando em conta as diferentes espécies de *Leishmania*. Manteve os antimoniais pentavalentes por via intramuscular ou intravenosa como primeira escolha para o tratamento da LC causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, porém endossou o seu uso intralesional em caso de contraindicações ao tratamento sistêmico, com ressalvas (PAHO, 2013). Finalmente, no Brasil, o Ministério da Saúde (2017) manteve a recomendação do tratamento sistêmico com antimoniato de meglumina, porém abriu a possibilidade do seu uso em doses reduzidas por via sistêmica ou pela via intralesional, em casos especiais e também com ressalvas.

A recomendação do Ministério da Saúde (2017) é tratar a LC com antimoniato de meglumina por via intramuscular ou intravenosa, na dose de 10-20 mg de antimônio pentavalente Sb^{5+} por quilograma de peso por dia, durante 20 dias. Os pacientes com LM devem utilizar doses de 20mg Sb^{5+} /kg/dia durante 30 dias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o mesmo esquema terapêutico deverá ser repetido, por 30 dias. Em caso de não resposta, utilizar um dos fármacos de segunda escolha, anfotericina B ou pentamidina (BRASIL, 2017).

Estudos clínicos no Rio de Janeiro mostraram que o uso de antimoniato de meglumina tanto em doses de 5mg Sb^{5+} /kg/dia por via sistêmica (OLIVEIRA-NETO et al., 1996; OLIVEIRA-NETO et al., 1997a; OLIVEIRA-NETO et al., 1997b; VASCONCELLOS et al., 2010; SAHEKI et al., 2017) quanto por via intralesional (OLIVEIRA-NETO et al., 1997c; VASCONCELLOS et al., 2012) podem constituir esquemas eficazes, apresentando menor toxicidade, diminuição dos eventos adversos, maior facilidade de administração e menor custo. Alternativamente, esquemas em séries de 10 dias, intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões acarretaram uma menor incidência de eventos adversos e menor índice de abandono de tratamento que os encontrados nos pacientes tratados em períodos contínuos (AZEREDO-COUTINHO; MENDONÇA, 1997; VASCONCELLOS et al., 2010).

O antimoniato de meglumina, apesar de eficaz no tratamento da LTA, é um fármaco potencialmente tóxico. Conseqüentemente, eventos adversos são frequentes com o seu uso (BRASIL, 2017). Por isso, os pacientes devem ser monitorados clínica, eletrocardiográfica e laboratorialmente com relação às funções hepática, renal e pancreática (VEIGA et al., 1983; LYRA et al., 2016; SAHEKI et al., 2017). Eventos

adversos clínicos são comuns, como artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaléia, edema, erupções cutâneas, e mesmo herpes zoster (SAHEKI et al., 2017). Estas queixas nem sempre são motivo para interrupção do tratamento, na dependência de sua intensidade; entretanto, as erupções cutâneas devem ser criteriosamente avaliadas, pelos riscos inerentes de toda farmacodermia (VASCONCELLOS et al., 2014). Alterações eletrocardiográficas são usuais, na forma de arritmias cardíacas e distúrbios da repolarização ventricular, que podem constituir risco de morte (ANTEZANA et al., 1992; SAHEKI et al., 2017).

Os medicamentos de segunda escolha são a anfotericina B e a pentamidina (BRASIL, 2017).

O tratamento com Anfotericina B desoxicolato é feito por via intravenosa lenta (4 a 6 horas) e deve ser prescrito quando o antimônio pentavalente for contraindicado, na ausência de insuficiência renal. Pode ser utilizada com cautela em gestantes, após judiciosa avaliação do custo-benefício do tratamento em cada caso. As principais reações adversas observadas são: febre durante a infusão do medicamento, cefaleia, tremores, *rash* cutâneo, hipotensão, alterações gastrointestinais, que podem ser minimizadas com o uso de sintomáticos e administração anterior ou simultânea de corticoide intravenoso. O monitoramento laboratorial deve ser feito com hemograma, hepatograma, dosagem de escórias nitrogenadas e de níveis séricos de potássio e magnésio (BRASIL, 2017). A anfotericina B lipossomal pode ser utilizada em pacientes selecionados, especialmente aqueles com alterações renais prévias, por ser menos nefrotóxica, e o monitoramento se faz de modo similar ao indicado para a anfotericina B desoxicolato. A anfotericina B, tanto na sua apresentação desoxicolato quanto lipossomal, constitui um fármaco de depósito e o tratamento da LTA visa uma dose cumulativa de 25 a 40 mg/kg. A anfotericina B lipossomal é o medicamento de primeira escolha para gestantes e pacientes com mais de 50 anos de idade, com insuficiência renal, cardíaca ou hepática, e transplantados renais (BRASIL, 2017).

A pentamidina constitui a primeira escolha no tratamento da LTA causada por *Leishmania (Viannia) guyanensis*; e segunda escolha para a LTA causada por outras espécies no Brasil, no caso de contraindicação ou intolerância ao uso de antimônios pentavalentes ou anfotericina B (PIMENTEL et al., 2011; BRASIL, 2017). As reações adversas são frequentes e o paciente necessita de monitoramento clínico e laboratorial similar aos indicados para os medicamentos anteriormente descritos. Especial atenção deve ser dada aos níveis de glicemia durante e após o tratamento,

por existir a possibilidade de indução de diabetes mellitus quando a dose cumulativa ultrapassa 2 g (BRASIL, 2017).

A Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (“Drugs for Neglected Diseases Initiative”, DNDi) vem apoiando a condução de estudos clínicos para verificar a eficácia e segurança de uso de novos medicamentos para LTA e terapias combinadas, como a miltefosina em doses de 2mg/kg/dia durante 21 dias com termoterapia (DNDI, 2017).

O critério de cura para LTA é clínico. Na forma cutânea é definido pela re-epitelização das lesões ulceradas em até 90 dias após o tratamento, e desaparecimento progressivo de crostas, descamação, infiltração e eritema, com estabelecimento de cicatriz, até 180 dias após a conclusão do esquema terapêutico. Na forma mucosa é definido pela regressão de todos os sinais, com comprovação pelo exame otorrinolaringológico, até 180 dias após a conclusão do esquema terapêutico (BRASIL, 2017). A falha terapêutica é definida como ausência de remissão clínica após dois esquemas terapêuticos regulares (BRASIL, 2017). No ensaio clínico conduzido por Saheki et al, (2017) a extensão do acompanhamento do paciente por 360 dias a partir do início do tratamento levou à redução dos insucessos terapêuticos em 25%, em relação à avaliação de 120 dias.

Entre os fatores relacionados ao insucesso terapêutico, os tratamentos irregulares podem estar relacionados (RODRIGUES et al., 2006), bem como a negatividade ao teste cutâneo com antígenos de *Leishmania* (IDRM). Este último foi pode estar associado a um risco três vezes maior de recidiva (PASSOS et al., 2000). Menores tempos de evolução antes do diagnóstico se associaram a má resposta terapêutica, enquanto medidas maiores da IDRM conferiram proteção com relação ao insucesso terapêutico (ANTONIO et al., 2005). Pacientes menores de 5 anos de idade foram significativamente mais propensos à falha terapêutica em um estudo realizado na Colômbia (PALACIOS et al., 2001). No estudo de Passos et al (2001) a ocorrência de mais de 90% das recidivas no período de até um ano de seguimento pós-tratamento reforça a sugestão de controle clínico por pelo menos doze meses, o que também é recomendado pelo Ministério da Saúde (2017).

Segundo OPAS/OMS, dos casos notificados em 2015 somente em metade dos casos foram fornecidas informações sobre a evolução clínica, gerando um desconhecimento em relação a cura e falhas terapêuticas precoces e tardias (PAHO/WHO, 2017).

1.6 Leishmaniose em Crianças e Adolescentes

Existem variações em relação à localização anatômica e o gênero em crianças e adolescentes acometidos por leishmaniose cutânea em diferentes regiões do mundo. No Irã, entre 117 crianças estudadas ao sul de Kashan, encontrou-se uma razão de duas meninas para cada menino, sendo a face a principal área acometida em ambos os gêneros (TALARI et al., 2006). No Marrocos, a relação meninas:meninos foi de 5,5:1, e 69,2% das lesões se localizavam na face (QASMI et al., 2008).

A proporção de casos de LTA nas diferentes faixas etárias varia conforme a área geográfica. Segundo o SisLeish, 12,7% dos 46.820 casos registrados em 2015 na América ocorreram em menores de 10 anos. Entretanto, esta proporção é superior em outros países da região, como Panamá (43,1%), El Salvador (35%), Nicarágua (32,2%) e Costa Rica (31,7%) (PAHO/WHO, 2017).

No Brasil, na década de 1940, acreditava-se que a progressão da derrubada de matas e a diminuição das possibilidades de multiplicação de insetos transmissores, aliada à imunidade adquirida pela infecção, resultariam na diminuição ou mesmo desaparecimento da doença. Entretanto, a partir dos anos 1970, observou-se o recrudescimento da LTA, que passou a ter características de transmissão domiciliar e periurbana (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994).

Alguns autores descreveram que as casas nas zonas rurais construídas próximas a fragmentos ou reservas de mata primária geralmente apresentam plantações frutíferas, bambuzais ou outros tipos de vegetações arbustivas que contribuem para a passagem do flebotômíneo das matas às residências e seu entorno, possibilitando condições para transmissão no intra e peridomicílio, situação em que animais domésticos como o cão e roedores sinantrópicos poderiam passar a atuar como reservatórios da doença (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994; CASTRO et al., 2002; GRAZANI et al., 2013). Essas alterações tiveram como consequência a mudança de padrão de transmissão da doença que passou a acometer também mulheres e crianças ao invés de homens adultos como presente no padrão de transmissão florestal.

No presente estudo, pretendemos avaliar as características clínicas e epidemiológicas da LTA em menores de 18 anos acompanhados no Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClinVigiLeish) do Instituto

Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), entre 2000 e 2015.

2. JUSTIFICATIVA

A LTA merece atenção por sua ampla distribuição territorial e impacto social. Na atualidade, casos autóctones de LC têm sido registrados em todas as unidades federadas, sendo encontrados com maior prevalência em populações mais pobres (SANTOS et al., 2000; GONTIJO et al., 2002; PAHO/WHO, 2017). A partir de 2006, a leishmaniose cutânea foi incluída na lista de doenças endêmicas negligenciadas consideradas pelo Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas no Brasil, no âmbito do Ministério de Saúde e do Ministério de Ciência e Tecnologia (REFERÊNCIA). Além disso, a leishmaniose figura entre as doenças que podem causar estigmatização social, afetando a autoestima e levando a sentimentos de inferioridade com sofrimento psíquico.

A presença de movimentos migratórios humanos parece também estar relacionada ao surgimento recente de LTA em áreas anteriormente indenes, o que sugere um provável papel do ser humano ou de seus animais domésticos na manutenção do ciclo epidemiológico desta doença (BEDOYA-PACHECO et al., 2011). O aumento da proporção de crianças em relação ao total de casos é geralmente interpretado como indicativo de transmissão ocorrendo no domicílio ou peridomicílio (AMPUERO et al., 2006), indicando também que os vetores estão sofrendo um processo de adaptação ao meio modificado pelo ser humano. A ocorrência de casos de LC nesta faixa etária merece ser investigada, uma vez que ações preventivas e de controle podem ser desencadeadas, quando caracterizada e comprovada a transmissão no peri ou intradomicílio (PAHO/WHO, 2017). Em contraste, o predomínio de casos em adultos do gênero masculino é mais intenso nas áreas onde a transmissão acontece principalmente em regiões de selva (BRASIL, 2017).

Estudos mostram que existem particularidades epidemiológicas de transmissão entre diferentes regiões endêmicas, assim como variabilidade da apresentação clínica e da resposta ao tratamento em crianças (PALACIOS et al., 2001) e adolescentes (DELGADO et al., 2008), em relação à LTA em adultos. Entretanto, estas informações ainda são pouco detalhadas na literatura, o que justifica o desenvolvimento de pesquisas relacionadas à LTA na criança e no adolescente e que forneçam informações a fim de auxiliar e/ou aprimorar o diagnóstico e os parâmetros terapêuticos, especialmente nos pacientes com maior risco de insucesso no tratamento, assim como melhorar as medidas de controle e prevenção da doença.

No Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClinVigiLeish) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), RJ, cerca de 15% dos pacientes atendidos são indivíduos abaixo de 18 anos de idade. Este estudo pretende analisar os prontuários dos pacientes com LTA nesta faixa etária, de modo a identificar suas características epidemiológicas e clínicas, comorbidades, bem como sua resposta à terapia, incluindo os efeitos adversos das medicações empregadas; além da ocorrência de cicatrização (quando de lesões ulceradas) ou involução total (quando de lesões não ulceradas ou lesões mucosas), o tempo decorrido para estes eventos, e posteriormente a ocorrência ou não de recidivas cutâneas ou evolução para lesões mucosas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever e analisar as características clínicas, epidemiológicas e de resposta ao tratamento da LTA em menores de 18 anos comparados com os pacientes de 18 anos ou mais, acompanhados no LaPClinVigiLeish/INI, Fiocruz, RJ, entre 2000 e 2015.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever e analisar as características epidemiológicas relacionadas à idade, gênero e local de exposição;
- Descrever e analisar as características clínicas relacionadas à localização, extensão, duração, número, tipo de lesão e forma clínica da LTA;
- Analisar os resultados laboratoriais e os exames utilizados para o diagnóstico (exame histopatológico convencional ou com imunohistoquímica, escarificação, cultura, imprint, PCR para *Leishmania*);
- Descrever e analisar a resposta à terapêutica empregada para os diferentes esquemas de tratamento da LTA, incluindo: os medicamentos utilizados, dose administrada, tempo de cicatrização, os eventos adversos observados, a gravidade dos eventos adversos apresentados e o desfecho do tratamento.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se um estudo de coorte não concorrente de fatores prognósticos e evolutivos da LTA, comparando pacientes <18 anos (grupo de estudo) com pacientes ≤18 e >60 anos (grupo de referência), atendidos no Centro de Referência LaPClinVigiLeish/INI, Fiocruz, RJ, no período de 2000 à 2015. Os protocolos de diagnóstico, intervenção e avaliação são padronizados.

4.2 Critérios de Seleção

4.2.1 Critério de inclusão grupo de estudo

Pacientes com LTA, confirmada por critérios parasitológicos e/ou epidemiológicos, clínicos e imunológicos, atendidos no LaPClinVigiLeish entre os anos de 2000 e 2015, <18 anos de idade cujos pais ou responsáveis legais consentiram a participação no estudo (anexo A).

4.2.2 Critérios de inclusão grupo de referência

Pacientes com LTA, confirmada por critérios parasitológicos e/ou epidemiológicos, clínicos e imunológicos, atendidos no LaPClinVigiLeish entre os anos de 2000 e 2015, <18 anos e > 60 anos de idade que aceitaram participar do estudo.

4.2.3 Critérios de exclusão grupo de estudo

- Gestantes;
- LTA difusa;
- Pacientes com doenças graves que possam interferir no tratamento, HIV e doenças psiquiátricas.

4.2.4 Critérios de exclusão grupo de referência

- Militares e presidiários;
- Pacientes com doenças graves que possam interferir no tratamento, doenças crônicas descompensadas (insuficiência cardíaca, diabetes descompensada etc), HIV e doenças psiquiátricas;
- Gestantes;
- LTA difusa

4.3 Materiais, Procedimentos e Técnicas

Para registro dos dados foram elaboradas fichas de coletas no programa eletrônico RedCap versão 7.0.7 da Vanderbilt University, disponível para uso no INI, Fiocruz, RJ que possibilitaram o levantamento de informações através dos prontuários onde figuram:

- Características epidemiológicas: idade, gênero e motivo da exposição (domiciliar ou extradomiciliar);
- Avaliação clínica, dermatológica, otorrinolaringológica: localização da lesão, área da lesão, número de lesões e de segmentos corporais afetados, tempo de diagnóstico e tipo da lesão cutânea;
- Exames diagnósticos: imunológicos, histopatológicos e moleculares;
- Informações relativas ao tratamento e evolução clínica: medicamentos utilizados, dosagem de tratamento; desfecho clínico; tempo de cicatrização, presença de eventos adversos (clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos) e gravidade dos eventos adversos apresentados.

4.4 Análise estatística

Os dados foram analisados com o auxílio do programa SPSS versão 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA)

Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas (gênero, localização das lesões, comorbidades, eventos adversos, ocorrência de recidivas, etc) e comparadas usando os testes X^2 , e Likelihood quando apresentaram frequências esperadas menores que 5.

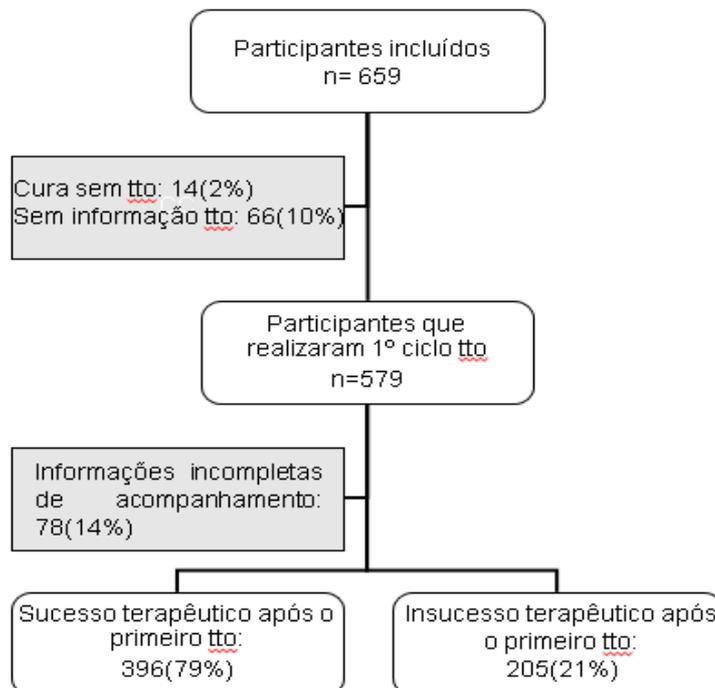
Para o cálculo das medidas foi utilizada a Regressão de Poisson com variância robusta. Foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas contínuas (idade, tempo até o diagnóstico, tempo de cicatrização).

O resultado foi considerado significativo quando o erro tipo I foi menor que 0,05 ($p < 0,05$) e com intervalo de confiança de 95%

5. RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo os prontuários de 659 dos 800 pacientes diagnosticados e tratados para LTA no Laboratório de Pesquisas Clínicas e Vigilância em Leishmanioses, INI/Fiocruz – RJ no período de 2000 a 2015. Os principais motivos de exclusão foram pacientes com doenças crônicas descompensadas, HIV positivos e militares. Dos participantes incluídos 131 (20%) correspondem ao grupo de estudo até 18 anos de idade e 528 (80%) ao grupo de referência, de 18 anos ou mais. O fluxograma geral dos pacientes incluídos pode ser visto na Figura 1. O local de residência pode ser observado na Tabela 1. Do total de pacientes, 62% viviam na área metropolitana do Rio de Janeiro (a maioria nos bairros de Campo Grande, Bangu e no município de Nova Iguaçu), 23% em outros municípios do estado, 12% em outros estados, e em 3% não conseguimos esta informação.

Figura1 . Fluxograma geral dos participantes incluídos no estudo até o desfecho clínico do primeiro tratamento



n- número de pacientes; tto- Tratamento; Nas informações incompletas de tratamento estão incluídos: informações incompletas sobre o tratamento administrado (tipo, dose, tempo, via de administração), abandono de tratamento e ausência de informações sobre desfecho,

Tabela 1. Local de residência, distribuído por grupos etários, dos pacientes atendidos no LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000-2015.

Local de Residência	Grupos etários n (%)		
	<18a	≥18anos	Total
Rio de Janeiro e Região Metropolitana	89(13,7)	319(48,3)	408(62,0)
Bangu	17(2,6)	46(7,0)	63(9,6)
Campo Grande	34(5,2)	106(16)	140(21,2)
Jacarepaguá	7(1,1)	23(3,5)	30(4,6)
Padre Miguel	2(0,3)	10(1,5)	12(1,8)
Outros bairros da cidade do RJ	5(0,8)	29(4,4)	34(5,2)
Itaguaí	0(0)	17(2,6)	17(2,6)
Nova Iguaçu	6(0,9)	25(3,8)	31(4,7)
Paracambi	4(0,6)	7(1,1)	11(1,7)
Seropédica	7(1,1)	14(2,1)	21(3,2)
Outras cidades da região metropolitana do RJ	7(1,1)	42(6,3)	49(7,4)
Outras Cidades do Estado do Rio de Janeiro	32(5,1)	127(19,2)	159(24,3)
<u>Região Centro-Sul Fluminense</u>			
Mendes	3(0,5)	7(1,1)	10(1,5)
Outras cidades	1(0,2)	10(1,5)	11(1,7)
<u>Região Médio Paraíba e Costa Verde Fluminense</u>			
Barra Mansa	3(0,5)	8(1,2)	11(1,7)
Outras cidades	4(0,6)	21(3,2)	25(3,8)
<u>Região Norte e Noroeste Fluminense</u>			
São Fidélis	11(1,7)	31(4,7)	42(6,4)
Outras cidades	1(0,2)	2(0,3)	3(0,5)

Região Serrana Fluminense

Teresópolis	3(0,5)	10(1,5)	13(2,0)
Outras cidades	3(0,5)	14(2,1)	17(2,6)

Região da Baixada Litorânea Fluminense

Saquarema	3(0,5)	17(2,6)	20(3,0)
Outras cidades	0(0)	7(1,1)	7(1,1)

Outros Estados Brasileiros

Acre	0(0)	3(0,5)	3(0,5)
Alagoas	0(0)	1(0,2)	1(0,2)
Amazonas	1(0,2)	14(2,1)	15(2,3)
Bahia	3(0,5)	15(2,2)	18(2,7)
Ceará	1(0,2)	9(1,3)	10(1,5)
Goiás	0(0)	2(0,3)	2(0,3)
Maranhão	0(0)	5(0,8)	5(0,8)
Mato Grosso	0(0)	3(0,5)	3(0,5)
Minas Gerais	0(0)	10(1,5)	10(1,5)
Pará	1(0,2)	3(0,5)	4(0,7)
Paraíba	0(0)	1(0,2)	1(0,2)
Rondônia	0(0)	1(0,2)	1(0,2)
Santa Catarina	0(0)	2(0,3)	2(0,3)
São Paulo	0(0)	2(0,3)	2(0,3)
Sergipe	1(0,2)	0(0)	1(0,2)
Tocantins	0(0)	1(0,2)	1(0,2)

Sem Informação de residência

Total	131(19,9)	528(80,1)	659(100)
--------------	------------------	------------------	-----------------

Foram citados os bairros da cidade do RJ, cidades da região metropolitana e do estado do RJ que tiveram pelo menos 10 casos de LTA.

A média das idades entre os menores de 18 anos foi de 10,38 ($\pm 4,35$) anos e dos de 18 anos ou mais foi de 37,36 (± 12) anos. O relato do local provável da infecção foi significativamente maior no domicílio nos pacientes menores de 18 anos ($p=0,03$; IC=0,67-1,11) (tabela 2).

Tabela 2. Características epidemiológicas dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, segundo os grupos etários estudados, no LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000-2015.

Variáveis	Grupos etários n (%)						
	<18a	≥18a	Total	DP ^(a)	RP ^(b)	IC ^(c)	P-valor ^(d)
Gênero							
Masculino	82 (62,6)	341(64,6)	423(64,2)	0,18	1,017	(0,85-1,21)	0,67
Feminino	49 (37,4)	187(35,4)	236(35,8)				
Exposição							
Domicílio	124(94,7)	452(86,8)	575(88,2)	6,63	0,864	(0,67-1,11)	0,03
Fora domicílio ^(e)	7(5,3)	69(13,2)	76(11,7)				
Idade^(f)	$\mu=10,38$ md=11,00 $\sigma=4,35$	$\mu=37,36$ md=37,00 $\sigma=11,81$	659(100)				

(a) A diferença de proporções foi calculada pelo teste de qui-quadrado; (b) A razão de prevalência foi calculada pelo método de regressão de Poisson com variância robusta; (c) Limite superior e inferior para o intervalo de confiança=95%; (d) Valores ao nível de 5%; (e) Foi considerado fora domicílio motivo de exposição trabalho e viagem; (f) Média(μ), Mediana(md), Desvio-Padrão(σ)

Como pode ser visto na tabela 3, o maior número de casos (60%) se concentra nas faixas de idade intermediárias (21-30, 31-40 e 41-50). A porcentagem de participantes do gênero masculino nos grupos menores e maiores de 18 anos,

respectivamente foi de 62,6% e 64,6%. (Figura 2). Esta distribuição quase equitativa pode ser observada ao longo das faixas etárias (Tabela 3).

Figura 2. Distribuição dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana por gênero e faixa etária, acompanhados no LapClinVigileish/INI, entre os anos de 2000 e 2015

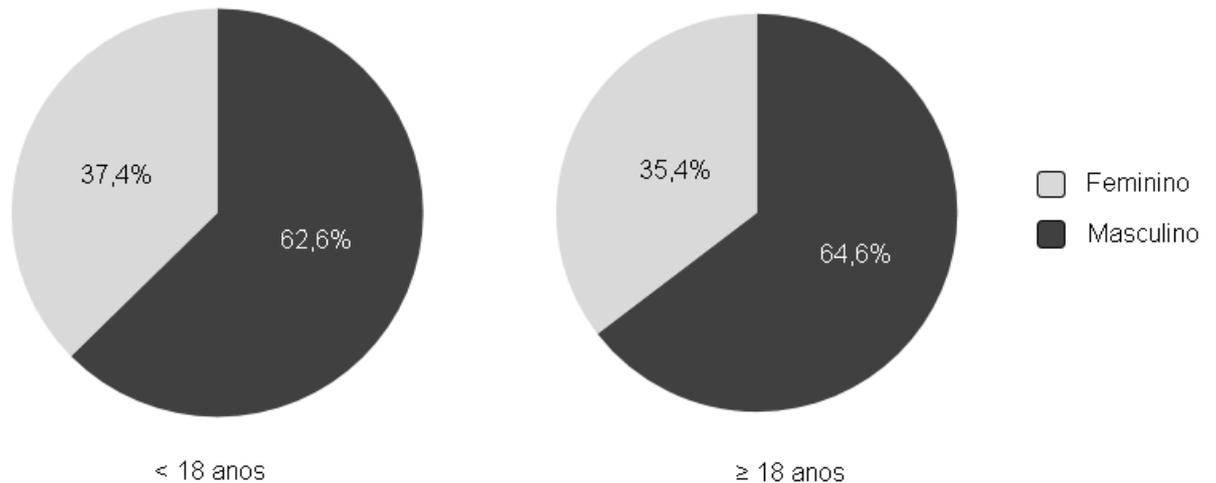


Tabela 3. Distribuição etária do universo de pacientes com leishmaniose tegumentar americana, atendidos no LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000-2015.

Faixa etária	Gênero n (%)		Total
	Masculino	Feminino	
0-5	12(2,8)	8(3,4)	20(3,0)
6-10	27(6,4)	16(6,8)	43(6,5)
11-15	27(6,4)	20(8,5)	47(7,1)
16-20	39(9,2)	21(8,9)	60(9,1)
21-30	94(22,2)	49(20,8)	143(21,7)
31-40	79(18,7)	43(18,2)	122(18,5)

41-50	86(20,3)	44(18,6)	130(19,7)
51-60	59(13,9)	35(14,8)	94(14,3)
Total	423(100)	236(100)	659(100)

Na Tabela 4 pode-se observar as características das lesões segundo os grupos estudados através da regressão logística. A forma mucosa (RP:0,88, IC:0,70-1,09, $p < 0,01$) e a apresentação com múltiplas lesões (RP:0,91, IC:0,75-1,11, $p < 0,05$) foram significativamente menores no grupo de < 18 anos em relação aos ≥ 18 anos (12% e 9% respectivamente). Em contrapartida a localização anatômica na cabeça, pescoço e tronco (RP:1,70, IC:1,09-2,64, $p < 0,02$) foi mais frequente nos < 18 anos (70%). As demais variáveis dessa tabela não apresentaram diferenças significativas entre grupos

Tabela 4. Características das lesões nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, segundo os grupos etários estudados, LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000-2015.

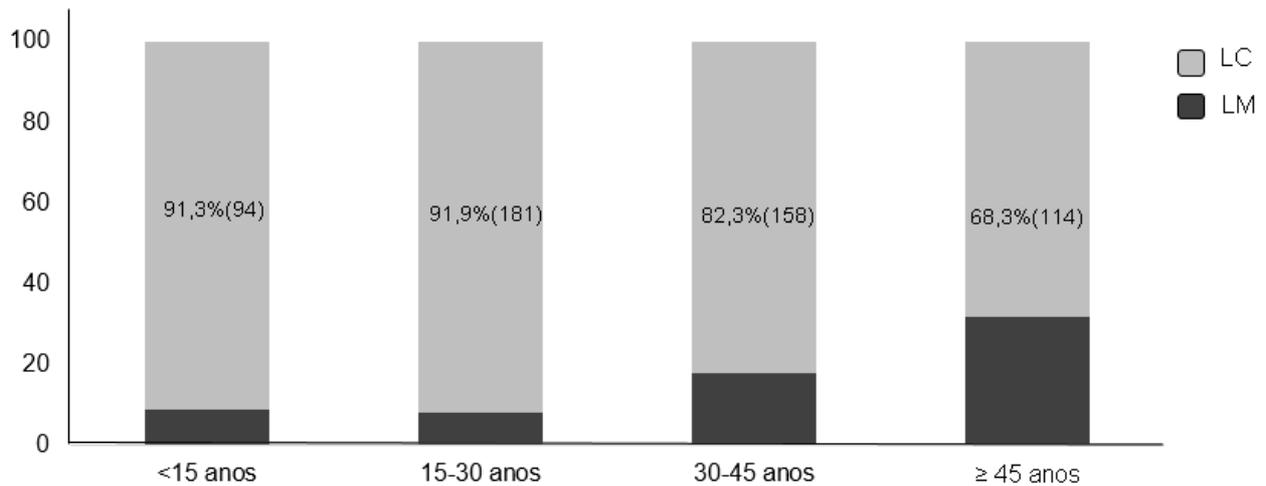
Variáveis	Grupos etários n (%)						P-valor ^(d)
	< 18a	$\geq 18a$	Total	DP ^(a)	RP ^(b)	IC ^(c)	
Forma clínica							
Cutânea ^(e)	119(90,8)	428(81,1)	547(83)	7,11	0,876	(0,70-1,09)	<0,01
Mucosa ^(f)	12(9,2)	100(18,9)	112(17,0)				
Tipo de lesão cutânea^(g)							
Ulcerada	107(89,9)	378(88,7)	485(89,0)	0,13	0,974	(0,72-1,32)	0,71
Outras	12(10,1)	48(11,3)	60(11,0)				
Número de lesões cutânea^(h)							
Única	86(72,3)	266(62,6)	352(64,7)	3,82	0,913	(0,75-1,11)	0,05

Múltipla	33(27,7)	159(37,4)	192(35,3)				
Localização anatômica^(f)							
Cabeça, pescoço e tronco	40(33,6)	98(23,0)	138(25,3)	5,53	1,695	(1,09-2,64)	0,02
Membros	79(66,4)	328(77,0)	407(74,7)				
Nº localizações cutâneas^(j)							
Único local	104(87,4)	353(82,9)	457(83,9)	1,41	0,931	(0,72-1,20)	0,24
Múltiplos locais	15(12,6)	73(17,1)	88(16,1)				
Área da maior lesão cutânea^(k)							
< 3 cm ²	16(15,1)	47(12,6)	63(13,1)	0,46	0,749	(0,70-1,29)	0,49
3 cm ² ou mais	90(84,9)	327(87,4)	417(86,9)				
Tempo até o diagnóstico							
< 2 meses	35(27,1)	114(22,6)	149(23,5)	1,19	0,949	(0,77-1,17)	0,27
≥ 2 meses	94(72,9)	391(77,4)	485(76,5)				

(a) A diferença de proporções foi calculada pelo teste de qui-quadrado; (b) A razão de prevalência foi calculada pelo método de regressão de Poisson com variância robusta; (c) Limite superior e inferior para o intervalo de confiança=95%; (d) Valores ao nível de 5%; (e) Esta variável considera unicamente os casos com a forma clínica cutânea. Foram excluídas da análise casos de leishmaniose difusa; (f) Esta variável considera as formas clínicas cutâneo-mucosa e mucosa; (g) Foi comparada o tipo de lesão ulcerada com as formas agrupadas de pápulo, placa infiltrada e verrucosa; (h) Foram consideradas lesões múltiplas a presença de 2 ou mais lesões; (i) Foram considerados os principais locais acometidos pela leishmaniose cutânea destacados na variável Localização Anatômica; (j) Foram considerados múltiplos locais quando há presença da lesões cutâneas em 2 ou mais locais do corpo divididos em: cabeça e pescoço, tronco, membros superiores e membros inferiores; (k) Foi calculada a área da maior lesão cutânea levando como medida uma área circular e o raio do diâmetro maior da lesão.

As diferenças na proporção da apresentação clínica e mucosa nas faixas etárias pode ser visto na Figura 3.

Figura 3. Distribuição dos pacientes que apresentam as formas clínica leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa* (LM) por faixa etária, acompanhados no LapClinVigileish/INI, entre os anos de 2000 e 2015



* Foram consideradas leishmaniose mucosa as formas clínicas mucosa e cutâneo-mucosa

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de estudo e de referência quanto às características laboratoriais por ocasião do diagnóstico (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição das características laboratoriais associadas ao diagnóstico nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, segundo os grupos etários.

Variáveis	Grupos etários n (%)			P-valor ^(a)
	< 18 anos	≥18 anos	Total	
Cultura parasitológica				
Positiva	74(75,5)	360(80,5)	434(79,6)	0,26
Negativa	24(24,5)	87(19,5)	111(20,4)	
Exame histopatológico				
Presença do amastigota	59(52,2)	271(55,2)	330(54,6)	0,56
Negativo	54(47,8)	220(44,8)	274(45,4)	

Imprint				
Positivo	28(33,3)	108(39,4)	136(38,0)	0,31
Negativo	56(66,7)	166(60,6)	222(62,0)	
PCR				
Positivo	11(84,6)	79(90,8)	90(90,0)	0,51 ^(b)
Negativo	2(15,4)	8(9,2)	10(10,0)	
Elisa				
Positivo	73(80,2)	320(83,1)	393(82,6)	0,51
Negativo	18(19,8)	65(16,9)	83(17,4)	
RIF/IGG				
Positivo	33(35,9)	113(31,4)	146(32,3)	0,41
Negativo	59(64,1)	247(68,6)	306(67,7)	
IDRM				
Positivo	110(96,5)	423(92,2)	533(93,0)	0,08 ^(b)
Negativo	4(3,5)	36(7,8)	40(7,0)	
Parasit/Histol/Imprint				
Positivo	24(19,0)	77(14,7)	101(15,6)	0,22
Negativo	102(81,0)	446(85,3)	548(84,4)	
Elisa/RIF				
Positivo	26(23,6)	96(20,3)	122(20,9)	0,43
Negativo	84(76,4)	378(79,7)	462(79,1)	

(a) Valores ao nível de 5%. (b) Foi utilizado o valor dado pelo cálculo de Likelihood devido à existência de frequências esperadas menores que 5.

O medicamento de primeira escolha, tanto para os pacientes maiores e menores de 18 anos, foi antimoniato de meglumina 5 mg Sb⁵⁺/kg de peso/dia por via sistêmica (Figura 4 e Tabela 6).

Figura 4. Tipo de tratamento inicial usado nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, segundo a faixa etária, atendidos no [LapClinVigileish/INI](#), no período entre 2000-2015

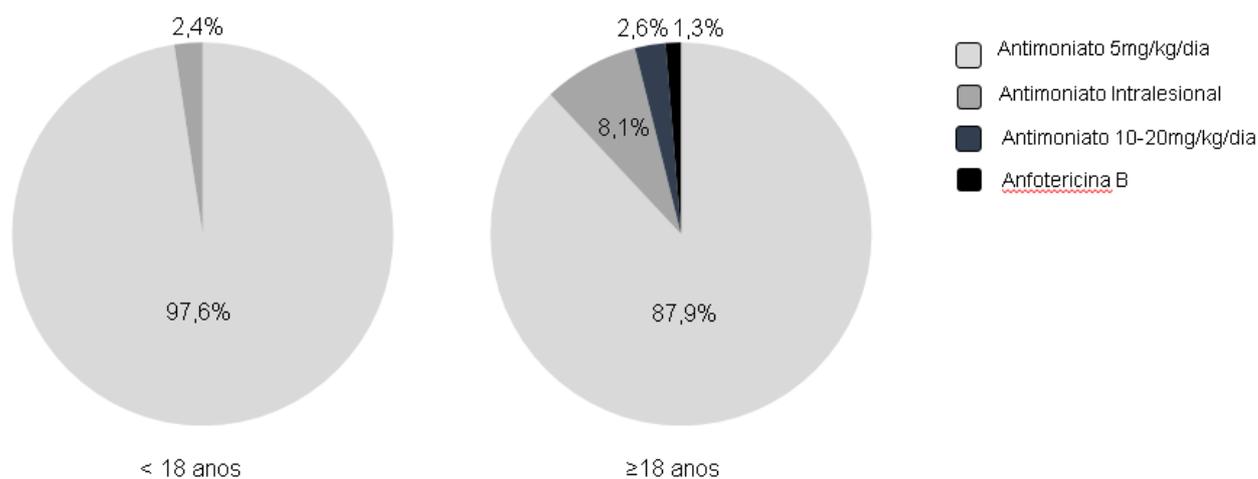


Tabela 6. Tipo de tratamento inicial usado nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, segundo a faixa etária, atendidos no LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000-2015.

Faixa etaria	Grupos etários n (%)		
	< 18 a	≥ 18 a	Total
Antimoniato			
5 mg/Kg/dia IM	121(97,6)	400(87,9)	521(90,0)
10-20 mg/kg/dia IM	0(0,0)	12(2,6)	12(2,1)
Intralesional	3(2,4)	37(8,1)	40(6,9)
Anfotericina B	0(0,0)	6(1,3)	6(1,0)

As análises da resposta terapêutica e dos eventos adversos estão detalhados na tabela 7.

Tabela 7. Resposta e eventos adversos no tratamento inicial segundo a faixa etária nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no LaPClinVigiLeish/INI no período entre 2000-2015.

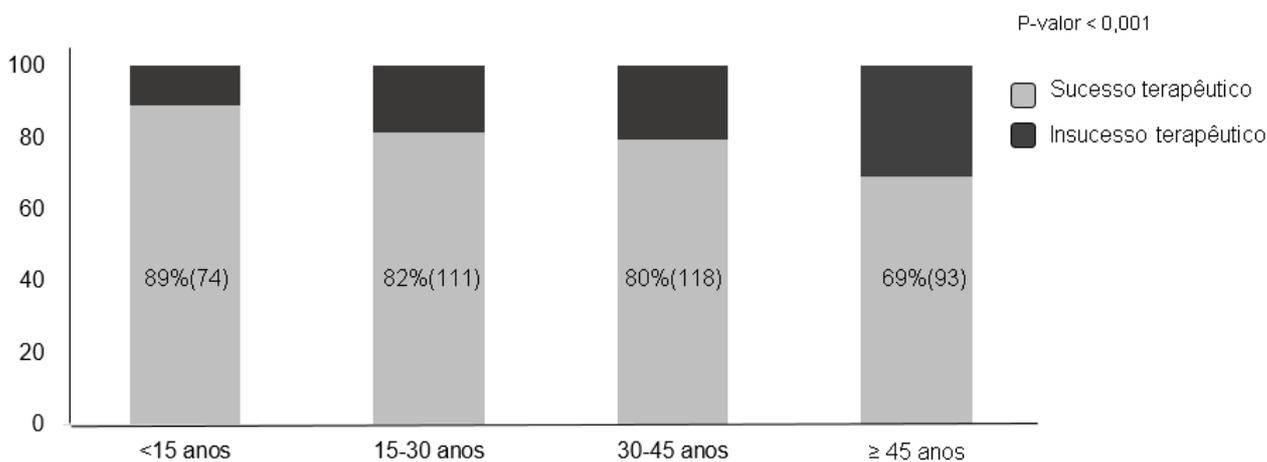
Variáveis	Grupos etários n (%)						
	< 18 a	≥18 a	Total	DP ^(a)	OR	IC ^(b)	P-valor ^(c)
Desfecho clínico^(d)							
Sucesso terapêutico	91(88,3)	305(76,6)	396(79,0)	6,78	2,31	(1,21-4,40)	<0,01
Insucesso terapêutico ^(e)	12(11,7)	93(23,4)	105(21,0)				
Tempo de cicatrização^(f)	$\mu=3,26$ md=2,0 $\sigma=2,84$	$\mu=3,85$ md=3,0 $\sigma=7,14$					
EA^(g)							
Eventos adversos	60(49,6)	289(59,0)	349(57,1)	3,49	1,46	(0,98-2,18)	0,06
Ausência de EA	61(50,4)	201(41,0)	262(42,9)				
Tipo de EA^(h)							
Clínicos	28(23,1)	240(49,2)	268(44,0)	26,69	3,21	(2,03-5,08)	0,00
Laboratoriais	38(31,4)	103(21,1)	141(23,1)	5,84	0,58	(0,38-0,91)	0,02
ECG	20(16,5)	58(11,9)	78(12,8)	1,85	0,68	(0,39-1,19)	0,17
Intensidade de EA⁽ⁱ⁾							
Leve	46(76,7)	177(61,7)	223(64,3)	4,86	2,04	(1,07-3,89)	0,03

Moderado ou Grave	14(23,3)	110(38,3)	124(35,7)
-------------------	----------	-----------	-----------

(a) A diferença de proporções foi calculada pelo teste de qui-quadrado; (b) Limite superior e inferior para IC=95%; (c) Valores ao nível de 5%; (d) Foi considerada a cura clínica epiteliação em até 120 dias e cicatrização completa em 360 dias; (e) Foi considerado insucesso terapêutico reativação da lesão ou aparecimento de lesão mucosa; (f) Média(μ), Mediana(md), Desvio-Padrão(σ). O tempo de cicatrização foi contado em meses; (g) A presença de eventos adversos foi considerada qualquer alteração ou agravamento da condição, sendo ela clínica, laboratorial ou eletrocardiográfica, durante o tratamento para leishmaniose tegumentar americana; (h) Presença de eventos adversos agrupados em clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos. Os valores de DP, OR, IC e P-valor foram calculados para cada tipo de EA. Dos 349 participantes que apresentaram EA, 124 apresentaram mais de um tipo de EA; (i) A intensidade dos eventos adversos foram classificados seguindo a tabela "Division of AIDS table for grading severity of adults and pediatric adverse events" publicado pela ACTG em Dezembro de 2004 e divididos em Leve (G1) e Moderado, Grave e Muito Grave (G2, G3 e G4).

Embora a maior parte dos pacientes tenha tido sucesso terapêutico no primeiro tratamento, os pacientes menores de 18 anos apresentaram uma melhor resposta (88,3%) em relação aos pacientes adultos (76,6%) (OR 2,3; IC 1,21-4,40; $p < 0,01$). Estes dados estão apresentados de maneira melhor na Figura 5.

Figura 5. Apresentação da porcentagem de sucesso e insucesso terapêutico dos pacientes tratados para leishmaniose tegumentar americana, acompanhados no [LapClinVigileish/INI](#), entre os anos de 2000 a 2015



Foi considerado sucesso terapêutico a epitelização em até 120 dias e cicatrização completa em 360 dias, sem reativação da lesão ou aparecimento de lesão mucosa

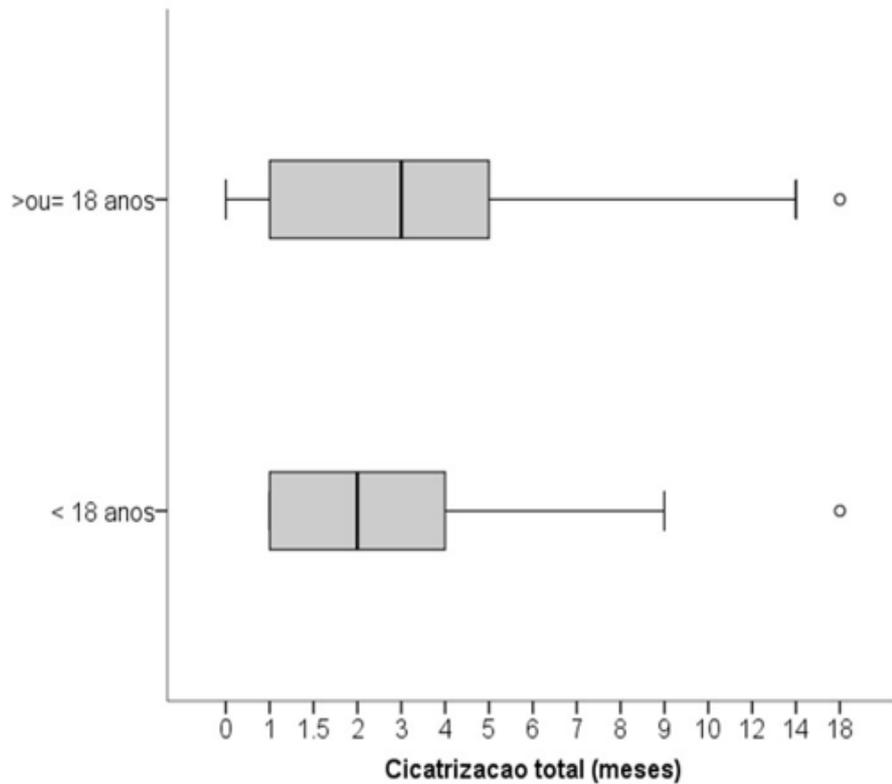
Quando analisados por faixas etárias o sucesso terapêutico foi superior a 70% em todas elas, sendo um pouco menor nas faixas extremas referentes 0- 5 anos e >40 anos (Tabela 8).

Tabela 8. Porcentagem de sucesso terapêutico distribuído por faixas etárias nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, atendidos no LaPClinVigiLeish/INI, no período entre 2000-2015.

Faixa etária	Gênero n (%)		
	Sucesso terapêutico	Insucesso terapêutico	Total
0-5	12(75,0)	4(25,0)	16(3,2)
6-10	35(94,6)	2(5,4)	37(7,4)
11-15	32(88,9)	4(11,1)	36(7,2)
16-20	32(80,0)	8(20,0)	40(8,0)
21-30	82(82,0)	18(18,0)	100(20,0)
31-40	74(81,3)	17 (18,7)	91(18,2)
41-50	75(70,8)	31(29,2)	106(21,2)
51-60	54(72,0)	21(28,0)	75(15,0)
Total	396(79,0)	205(21,0)	501(100)

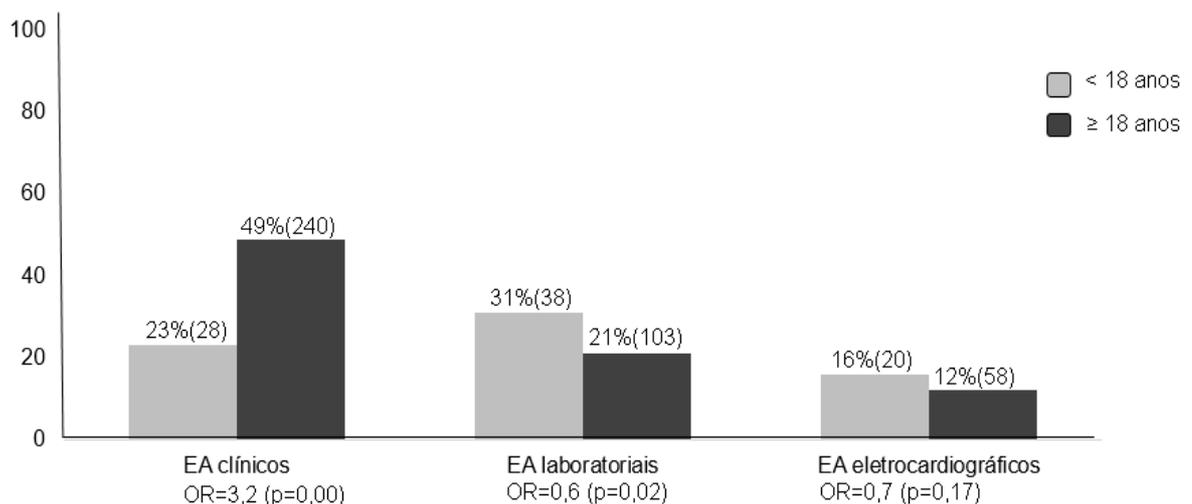
O tempo de cicatrização foi menor no grupo de menores de 18 anos (Figura 6).

Figura 6. Tempo de cicatrização da lesão de LTA por faixa etária nos pacientes acompanhados no LapClinVigileish/INI, 2000 e 2015.



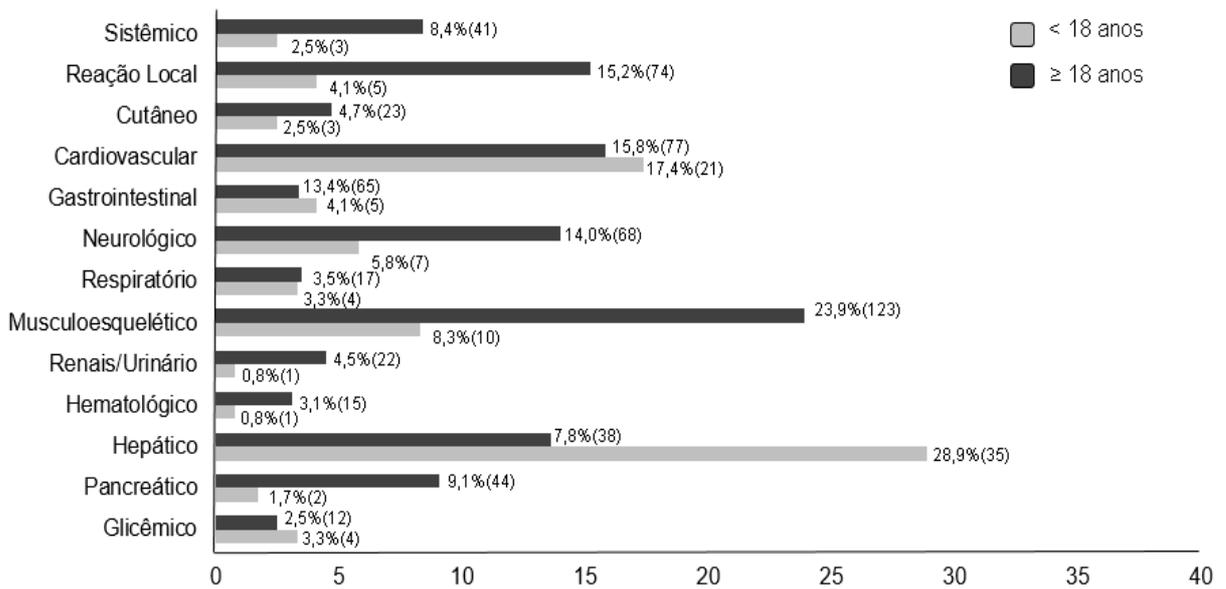
Em relação aos eventos adversos, embora de forma global os grupos estudados tivessem proporção similar, os pacientes adultos apresentaram uma maior proporção de eventos adversos clínicos (OR 3,2; IC 2,03-5,08; $p < 0,001$) e os menores de 18 anos, de eventos adversos laboratoriais (OR 0,58; IC 0,38-0,91; $p < 0,02$). Estes dados estão melhor visualizados na Figura 7.

Figura 7. Presença de eventos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos, nos pacientes tratados para leishmaniose tegumentar americana, acompanhados no LapClinVigileish/INI, entre os anos de 2000 e 2015, segundo a faixa etária



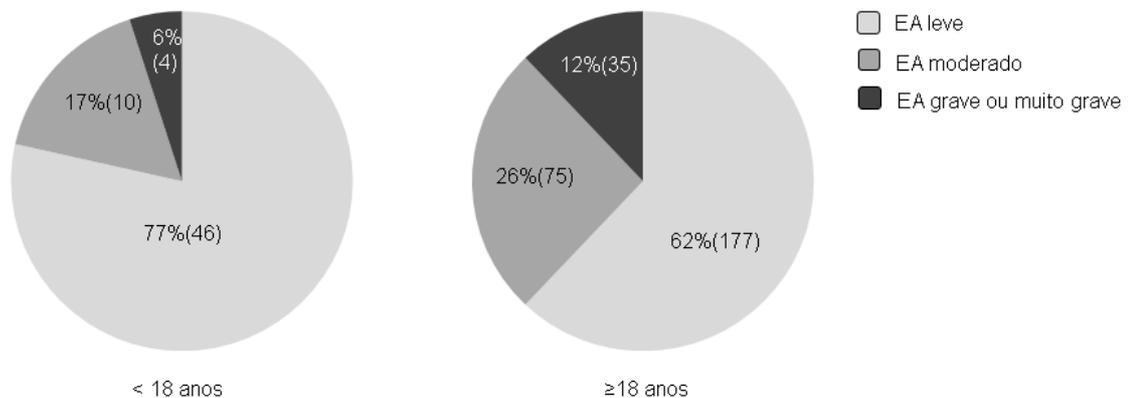
Na Figura 8 estão descritos os tipos de eventos adversos encontrados. Observamos que os eventos adversos clínicos musculoesqueléticos predominaram nos pacientes maiores de 18 anos, enquanto os eventos adversos laboratoriais hepáticos predominaram nos menores de 18 anos. Quanto à intensidade dos eventos adversos, os adultos apresentaram maior proporção de eventos moderados ou graves (OR 2,04; IC 1,07-3,89; $p < 0,03$).

Figura 8. Classificação dos eventos adversos apresentados, nos pacientes tratados para leishmaniose tegumentar americana, acompanhados no [LapClinVigileish/INI](#), entre os anos de 2000 e 2015, segundo a faixa etária



Na Figura 9 visualizamos a intensidade dos eventos adversos apresentados.

Figura 9. Intensidade dos eventos adversos apresentados, nos pacientes tratados para leishmaniose tegumentar americana, acompanhados no [LapClinVigileish/INI](#), entre os anos de 2000 e 2015, segundo a faixa etária.



6. DISCUSSÃO

As crianças e adolescentes são diferentes em relação às perspectivas psicossociais e comportamento biológico frente às doenças (CARVALHO et al., 2015). Pensa-se que o mesmo possa acontecer na leishmaniose; entretanto, a literatura, além de escassa, é contraditória (LAYEGH et al., 2013). Se a enfermidade neles é mais grave, evolui em menor tempo, apresenta lesões mais extensas e em localizações distantes, responde pior ao tratamento, cursa com maiores eventos adversos, cura com menos sequelas, são questões ainda sem resposta.

A proporção dos gêneros mostrou-se maior no masculino, em ambos os grupos estudados. Isto seria facilmente pressuposto no grupo adulto, como acontece na maioria das populações (BRASIL, 2017), em que os homens de áreas endêmicas, por motivos laborais, estão mais expostos à picada dos vetores infectados. Porém, na população infanto-juvenil, era de se esperar uma proporção equitativa entre os gêneros, a menos que existissem condições de trabalho infantil, particularidades na transmissão ou algum fenômeno biológico agindo. Estudos feitos no Brasil mostraram resultados análogos aos nossos na distribuição de gêneros em áreas endêmicas do Sul, Norte e Nordeste (NASSIF et al., 2016; VITA et al., 2016). Em países da América Latina, embora participem vetores e parasitos distintos, uma proporção similar é observada (WEIGLE et al., 1993). O mesmo acontece quando são analisadas faixas etárias intermediárias.

Contextos diferentes em populações no mundo, afetadas por leishmaniose, nos fornecem elementos para uma maior reflexão. Países endêmicos do Oriente Médio, tais como Irã, Arábia Saudita e Turquia, em contraste, apresentam uma proporção similar de gêneros, devido talvez à urbanização da doença e ao estabelecimento de padrões de transmissão mais homogêneos (TALARI et al., 2006; LAYEGH et al., 2013; AKSOY et al., 2016). Entretanto, na epidemiologia da infecção nas Américas, não podemos descartar a existência de fatores relacionados ao parasito e ao hospedeiro que estejam influenciando na transmissão infanto-juvenil, ou possivelmente na expressão clínica da doença. Por outro lado, desconhecemos a proporção de casos subclínicos, uma vez que não há nenhum consenso em relação aos critérios de diagnóstico desses casos, como já foi mencionado na literatura (FAGUNDES et al., 2007; ANDRADE-NARVAEZ; 2016)

Nossos resultados mostraram uma proporção de 20% de crianças e adolescentes (menores de 18 anos) com LTA, sendo que do total somente 3% foram até cinco anos. Estes resultados são compatíveis com parte da literatura. No Brasil, Ampuero et al. (2006) encontraram 11,5% dos casos em crianças até 5 anos, em área endêmica para LTA na Bahia. Martins et al. (2004), na mesma faixa etária, relataram 4,1% dos casos no Maranhão, na região de floresta amazônica, e 24,8% em pacientes até 15 anos. Também na Amazônia, Guerra et al. (2007) verificaram ser de 29,4% a ocorrência de LTA entre até 19 anos em uma comunidade de Manaus, com 75% destes casos no gênero feminino; em outro estudo, realizado em 2005, em um centro de referência em Manaus, Guerra et al. (2006), na mesma região, encontraram 20,7% de casos entre 0 e 14 anos, com 55,8% no gênero masculino. No Paraná, Silveira et al. (1996) relataram 21,3% em pacientes até 19 anos; Castro et al. (2002) descreveram percentual menor que 20% em pacientes de 0 a 14 anos; e Monteiro et al. (2008) relataram 6,7% de casos até 19 anos. Martins et al. (2004), no Município de Buriticupu, Maranhão, observaram baixa frequência nos menores de cinco anos, tendendo a aumentar progressivamente com a idade, resultados concordantes com o estudo de Guerra et al. (2007) que observaram uma maior frequência na faixa de idade de 11 a 14 anos, possivelmente relacionado ao auxílio dos pais nas atividades nas matas.

O conhecimento da faixa etária que com maior frequência acomete uma doença infecciosa pode servir de guia no momento da anamnese clínica, tratamento e prognóstico do paciente. Se usarmos este raciocínio dentro da lógica epidemiológica, o conhecimento das faixas etárias atingidas pode em alguns casos traçar o comportamento da doença infecciosa em termos de disseminação e circulação do patógeno na comunidade. Uma doença como a leishmaniose, com uma ecologia complexa e diversificada, poderia apresentar diferenças nas faixas etárias dependendo da participação do indivíduo nos ciclos de transmissão. A forma silvestre, em que o ser humano é acidentalmente exposto à picada do vetor infectado, e a forma ocupacional, em que a transmissão está associada às atividades de trabalho em áreas onde está presente o parasito (construção de estradas, extração de madeira, atividades agropecuárias), afetariam principalmente faixas etárias mais elevadas, especialmente no segundo caso. Na literatura referente à América Latina, a principal população exposta ao parasito é a de trabalhadores rurais maiores de 18 anos de idade (PALACIO et al.,2001, AMPUERO et al.,2005; NASSIF et al.,2016). Já na forma

endêmica urbana e periurbana em áreas de colonização antiga, com adaptação do vetor ao peridomicílio, com presença de animais domésticos e sinantrópicos, existirão maiores probabilidades de todas as faixas etárias estarem afetadas.

Considerando que, dentro dos componentes do ciclo de transmissão da leishmaniose, o ser humano participa de forma ativa ou passiva em relação aos diferentes contextos epidemiológicos com particularidades adaptativas, as faixas etárias poderiam ser afetadas de forma diversa na dependência do nível de endemicidade e antiguidade da doença na região (BEDOYA-PACHECO et al., 2011). Regiões com maior endemicidade, e com a doença estabelecida há mais tempo, apresentariam uma proporção maior nas faixas etárias infantis em relação às regiões mais novas e com menor endemicidade.

Em regiões endêmicas do Velho Mundo, como Turquia, Irã, Índia, a proporção de casos infanto-juvenis varia entre 10% e 60% (TALARI et al., 2006; LAYEGH et al., 2013; AKSOY et al., 2016).

Consideramos que a incidência da doença em menores de cinco anos (ou cortes próximos nas faixas etárias) possa ser utilizada como um indicador do nível de endemicidade. Como anteriormente referido, talvez o mesmo não se possa dizer em relação ao gênero. Um percentual maior de acometimento de crianças é geralmente considerado como um indicador de transmissão vetorial no domicílio ou peridomicílio (AMPUERO et al., 2006). Em nossa população, todas as crianças menores de cinco anos estiveram associadas à transmissão domiciliar.

A segunda questão relevante no volume de infecção nas faixas etárias menores é que ela poderia aumentar a probabilidade de futuras lesões metastáticas, além de poder tornar-se uma importante fonte de disseminação da doença e contribuir para o recrudescimento da transmissão peri e intradomiciliar nas regiões endêmicas (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994; BEDOYA-PACHECO et al., 2011)

Nas últimas décadas, vivenciamos o recrudescimento e a disseminação da leishmaniose nas regiões periféricas dos centros urbanos com adaptação do vetor (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994). A maioria dos casos da nossa casuística é da área metropolitana do Rio de Janeiro. Entretanto, considerando que uma parte reside fora desta região, e uma outra, menor, fora do estado, pode existir um viés em alguns dos nossos achados.

Fatores da nossa realidade socioeconômica podem estar relacionados à transmissão periurbana. Estudos mostram que as moradias com mais de 15 metros

de distância do vizinho, altura do piso de 0,3-1,0 m acima do nível do solo, uso de material de construção com aberturas nas portas e telhado, plantações de cacau e banana a menos de 10 metros da residência, tipo de vegetação e desmatamento parcial próximo, mais de um coabitante com LTA no último ano, histórico de pertencer a antigas regiões rurais e locais de atividades de lazer próximos a áreas de floresta residual podem favorecer a incorporação da região como área endêmica (PALACIO et al., 2001; AMPUERO et al., 2005., NASSIF et al., 2016).

Na literatura das doenças infecciosas existem relatos em relação às variações das apresentações clínicas entre adultos e crianças (LAYEGH et al., 2013; BUSTAMANTE et al., 2009). Por outro lado, também existem relatos em relação ao aumento da gravidade, quando uma doença infecciosa se apresenta fora da faixa etária que normalmente atinge, como o sarampo, varicela, etc. Fatores imunológicos, biológicos, e particularidades da idade podem ter influência (LAGES et al., 2009).

Na leishmaniose, existe contradição na literatura em relação à localização das lesões, gravidade clínica, tendência à disseminação, proporção de formas atípicas, entre outras características. Alguns estudos mostram diferenças na apresentação clínica, com maior gravidade nas crianças (PALACIO et al., 2001; AKSOY et al., 2016). Alguns autores defendem esta característica, baseados na imaturidade imunológica (WEIGLE et al., 1993; DELGADO et al., 2008; KREVIC et al., 2015; TALARI et al., 2006). Vale ressaltar que várias destas publicações são da LC do Velho Mundo, onde ela parece ter um comportamento clínico e epidemiológico diferente.

A forma clínica mucosa foi mais frequente nos adultos, o que é de se esperar, já que esta é considerada uma forma metastática secundária a uma infecção anterior. Diferentes estudos reafirmam estes resultados (WEIGLE et al., 1993; DELGADO et al., 2008; LAGES et al., 2009;). Alguns autores ressaltam fatores contributivos para a cronicidade e metástases da doença, tais como resistência do organismo, resposta imunológica exacerbada (MENDES et al., 2004; KREVIC et al., 2015, PEREZ-FRANCO et al., 2016), fatores do parasito (LUZ et al., 2001; PETERSON et al., 2017), persistência do parasito nas cicatrizes (SCHUBACH, 1997; PAULA, 2010).

Em relação às apresentações clínicas que poderíamos considerar mais graves, como lesões cutâneas múltiplas e área maior da lesão, os adultos mostraram maior proporção no primeiro caso; no segundo, não observamos diferenças. Isto nos leva a reafirmar que, em nosso estudo, não encontramos maior gravidade nos casos adultos, conforme relatado em outras áreas geográficas (AMPUERO et al., 2005). Entretanto,

a relação entre a localização de cabeça, pescoço e tronco com membros foi menor no grupo infanto-juvenil, o que condiz possivelmente com a maior exposição corpórea. Crianças pequenas, favorecidas pelo clima tropical, costumam andar despidas, em relação aos adultos, que tendem a cobrir uma área maior do corpo. Resultados semelhantes são apresentados na literatura (LAYEGH et al., 2013; TALARI et al., 2006; AMPUERO et al., 2005).

Um dos assuntos mais discutidos na leishmaniose é o uso de medicamentos tóxicos, com potencial de causar eventos adversos. A polêmica entre efetividade e segurança tem-se tornado um dos principais assuntos nas publicações. Alguns investigadores ressaltam que, por tratar-se de uma doença com baixa letalidade, a segurança é um elemento que prima acima da efetividade, desde que se alcancem níveis satisfatórios (WHO, 2010; SAHEKI et al., 2017). Neste grupo, incluem-se os defensores da diminuição da dose de antimoniato de meglumina, uso do tratamento intermitente (OLIVEIRA-NETO et al., 1996; OLIVEIRA-NETO et al., 1997a; VASCONCELLOS et al., 2010) e intralesional (OLIVEIRA-NETO et al., 1997c; VASCONCELLOS et al., 2012; SILVA et al., 2017). Outras variáveis têm sido incluídas para resolver esta questão, emergindo estudos econômicos de custo-efetividade, custo-benefício, diminuição de custos (VEGA et al., 2007; CUERVO et al., 2014; BERGER et al., 2017).

A efetividade do tratamento foi maior no grupo de < 18 anos, com um tempo de cicatrização menor. Estudos sugerem diferenças no sucesso terapêutico entre crianças e adultos no tratamento convencional (PALACIOS et al., 2001; LAYEGH et al., 2011). Muitos deles mostram uma pior resposta com antimoniato e maior quantidade de eliminação do fármaco pelo organismo nas crianças até 5 anos de idade (LAYEGH et al., 2009; RUBIANO et al., 2012; PALACIOS et al., 2001). Estes estudos discordam dos nossos resultados. A quase totalidade dos nossos pacientes foi tratada com antimoniato e menos de um por cento com outros medicamentos. Vale ressaltar que nossos resultados se referem ao primeiro tratamento, sendo que os pacientes que tiveram insucesso terapêutico receberam um segundo ou terceiro tratamento até a cura, de acordo com o caso.

Diversos fatores poderiam estar associados à diferença na efetividade do tratamento relacionada à idade, tais como biológicos, farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento, taxa de adesão, abandono, interrupção do tratamento, interação com outros medicamentos, lote e variabilidade na fabricação da

medicação e diferentes espécies de *Leishmania* spp. (PEREZ-FRANCO et al., 2016), variáveis que nem todos os estudos consideraram.

No estudo de Palacios, et al (2001), conduzido na Colômbia, foi verificado que crianças menores de 5 anos de idade apresentaram uma resposta pobre ao tratamento com antimoniato de meglumina. Quando tratadas com 20mg Sb⁵⁺/kg/dia por 10 dias e por 20 dias apresentaram porcentagem de cura de 11% e 25% respectivamente. No nosso estudo em que 98% dos menores de 10 anos trataram com antimoniato de meglumina 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia, as crianças até 5 anos de idade mostraram uma resposta satisfatória (75%). Entretanto, esta porcentagem de cura foi um pouco inferior ao de algumas faixas etárias. Podemos dizer que em nosso estudo todas as faixas etárias tiveram boa resposta ao tratamento com antimoniato de meglumina em dose baixa.

O critério de cura para LTA é clínico. Na forma cutânea, é definido pela re-epitelização das lesões ulceradas em até 90 dias após o tratamento, e desaparecimento progressivo de crostas, descamação, infiltração e eritema, com estabelecimento de cicatriz, até 180 dias após a conclusão do esquema terapêutico. Na forma mucosa é definido pela regressão de todos os sinais, com comprovação pelo exame otorrinolaringológico, até 180 dias após a conclusão do esquema terapêutico (BRASIL, 2017). A falha terapêutica é definida como ausência de remissão clínica após dois esquemas terapêuticos regulares (BRASIL, 2017). Temos que considerar que estes critérios podem variar segundo os diferentes estudos, influenciando os desfechos e efetividade dos tratamentos.

Em relação à segurança do tratamento em crianças e adolescentes, um estudo com 70 crianças até 13 anos tratadas com antimoniato verificou que a tolerância ao medicamento e os tipos de eventos adversos apresentados foram similares aos encontrados nos adultos, sendo todos eles de leve a moderada intensidade (LAYEGH et al., 2014). Na nossa casuística, a presença de eventos adversos foi superior nos adultos, embora a significância tenha ficado limítrofe. Entretanto, quando categorizados em eventos clínicos e laboratoriais, os adultos apresentaram uma proporção maior de eventos clínicos, e os pacientes infanto-juvenis de eventos laboratoriais. Neste último grupo, considerando os eventos adversos laboratoriais, predominaram os hepáticos. É possível que alguns sistemas metabólicos e celulares sejam menos resistentes nas crianças devido à imaturidade (CARVALHO et al., 2015).

Por outro lado, a sensibilidade de alguns sistemas e a resistência de outros, nos pacientes adultos, pode determinar que certas manifestações clínicas sejam mais expressas. Assim, vemos que nos adultos houve um maior número de relatos de eventos adversos do sistema musculoesquelético, ausente nas crianças de 0 a 5 anos, o que pode estar relacionado também à supervalorização desses sintomas. Por outro lado, quando verificamos a intensidade desses eventos, observamos que os eventos adversos de intensidade moderada e grave foram mais frequentes no grupo adulto, o que poderia estar relacionado à menor velocidade de excreção do fármaco em comparação às crianças. (LAYEGH et al., 2009).

Vale ressaltar que a comparação com estudos que utilizaram dose de 20mg $Sb^{5+}/Kg/dia$ pode não ser adequada, porque estes pacientes apresentam maior número e intensidade de eventos adversos, como foi confirmado (SAHEKI et al., 2017), considerando que mais de 99% dos participantes do nosso estudo foram tratados com 5mg $Sb^{5+}/Kg/dia$. Por outro lado, crianças acima de 8 anos de idade e adolescentes já apresentam o funcionamento dos órgãos e a composição corporal similares aos de um adulto jovem.

Doenças negligenciadas, como a LTA, contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade social. Embora existam grupos dedicados à temática, esta não recebe a atenção que merece, talvez porque a principal população atingida seja de baixa renda. Por outro lado, a infecção infanto-juvenil tem sido relegada a um papel coadjuvante, e a maioria dos estudos são dirigidos a população adulta.

A escassez de estudos em crianças e adolescentes faz com que tenhamos muitas lacunas em relação ao tipo de resposta imunológica, apresentação clínica, melhores métodos terapêuticos, toxicidade das drogas e o seu papel na endemia. Pensamos que as taxas de incidência nas crianças poderiam ser utilizadas na epidemiologia, no momento de avaliar a magnitude da doença dentro de uma determinada população. Uma maior proporção de crianças afetadas pode indicar uma maior probabilidade de transmissão domiciliar (WEIGLE et al., 1993; AMPUERO et al., 2006) e ao mesmo tempo um nível elevado de endemicidade (BEDOYA-PACHECO et al., 2011). Talvez, as crianças participem de forma mais ativa que os adultos no estabelecimento, manutenção e propagação da leishmaniose. Estudos mostram que quando há mais de dois casos de LTA na mesma família, no período de um ano, principalmente se uma delas for menor que 5 anos de idade (devido ao comportamento delas de passarem a maior parte do tempo intra e peridomicílio),

aumentariam a chance da infecção ser intradomiciliar relacionada à adaptação do flebotomíneo (MARZOCHI, 1992; AMPUERO et al., 2005). Sob este ponto de vista, a infecção no RJ estaria dentro daquelas de baixa endemicidade, entretanto, embora sejamos um centro de referência, não representamos a totalidade das infecções do estado.

Dessa forma, podemos pensar em uma possível correlação da presença elevada de casos de LTA em crianças menores de 5 anos com o nível de endemicidade. Mais estudos sobre a LTA, direcionados a esses grupos, poderiam contribuir para esclarecer o papel das crianças e adolescentes na propagação e manutenção dessa doença.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo cumpre normas éticas e está de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Foi aprovado pelo Comitê de Ética (CEP) do INI/FIOCRUZ com o CAAE: 54541316.9.0000.5262 (26/04/2016).

8. CONCLUSÃO

- O gênero masculino predominou em todas as faixas etárias. A porcentagem de participantes do gênero masculino nos grupos menores e maiores de 18 anos teve distribuição quase equitativa.
- O relato do local provável da infecção foi maior no domicílio nos pacientes menores de 18 anos.
- A forma mucosa e a apresentação com múltiplas lesões foram significativamente menores no grupo de <18 anos em relação aos adultos. Em contrapartida a localização anatômica na cabeça, pescoço e tronco foi mais frequente nos <18 anos. O resto das variáveis clínicas não mostrou diferenças significativas.
- Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de estudo e de referência quanto às características laboratoriais por ocasião do diagnóstico.
- Embora a maior parte dos pacientes tenha tido sucesso terapêutico no primeiro tratamento, os pacientes menores de 18 anos apresentaram uma melhor resposta em relação aos pacientes adultos. Quando analisados por faixas etárias o sucesso terapêutico foi superior a 70% em todas elas, sendo um pouco menor nas faixas extremas referentes a < 5 anos e > 40 anos.
- O tempo de cicatrização foi menor no grupo de menores de 18 anos.
- Em relação aos eventos adversos, embora de forma global os grupos estudados tivessem proporção similar, os pacientes adultos apresentaram uma maior proporção de eventos adversos clínicos e os menores de 18 anos, de eventos adversos laboratoriais. Quanto à intensidade dos eventos adversos, os adultos apresentaram maior proporção de eventos moderados ou graves.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKSOY, M.; DONI, N.; OZKUL, H.U., et al. Pediatric cutaneous leishmaniasis in an endemic region in Turkey: a retrospective analysis of 8786 cases during 1998-2014. **Rev. Neglected Tropical Diseases**, v.1, p.11, 2016

AMPUERO, J.; URDANETA, M.; MACÊDO, V.O., Factores de riesgo para la transmisión de leishmaniasis cutánea en niños de 0 a 5 años en un área endémica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.21, n.1, p.161-170, 2005

AMPUERO, J.; MACÊDO, V.; MARSDEN, P. Características clínicas da leishmaniose tegumentar em crianças de 0 a 5 anos em uma área endêmica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, Brasília, V.39, p. 22-26, 2006.

ANDRADE-NARVAEZ, F.J.; LORIA-CERVERA, E.N.; SOSA-BIBIANO, E.I., et al. Asymptomatic infection with American cutaneous leishmaniasis: epidemiological and immunological studies. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.111, n.10, p.599-604, 2016.

ANTEZANA, G.; ZEBALLOS, R.; MENDOZA, C., et al. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg**, v.86, p.31-33, 1992.

ANTONIO, L.F.; FAGUNDES, A.; Oliveira, R.V.C., et al. Montenegro skin test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v.56, n.5, p.375-380, 2005.

ANTONIO, L.F.; LYRA, M.R.; SAHEKI, M.N., et al. Effect of secondary infection on epithelialisation and total healing of cutaneous leishmaniasis lesions. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.112, n.9, p.640-646, 2017a.

ANTONIO, L.F.; PIMENTEL, M.I.F.; LYRA, M.R., et al. *Sporothrix schenckii* sensu lato identification in fragments of skin lesion cultured in NNN medium for differential diagnosis of cutaneous leishmaniasis. **Diagnost. Microbiol. Infect. Dis.**, Rio de Janeiro, v.87, p.118-120, 2017b.

AZEREDO-COUTINHO, R.B.; MENDONÇA, S.C.F., Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. XXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas Disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Caxambu, abstract 530, 1997.

AZEREDO-COUTINHO, R.B.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; SCHUBACH, A., et al. First report of diffuse cutaneous leishmaniasis and *Leishmania amazonensis* infection in Rio de Janeiro State, Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.101, p.735-737, 2007.

BAPTISTA, C.; SCHUBACH, A.O.; MADEIRA, M.F., et al. *Leishmania (Viannia) braziliensis* genotypes identified in lesions of patients with atypical or typical manifestations of tegumentary leishmaniasis: evaluation by two molecular markers. **Exp. Parasitol.**, v.121, n.4, p.317-322, 2009.

BARI, A.U.; RAHMAN, S.B. Many faces of cutaneous leishmaniasis. **Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.**, V.74, p.23-27, 2008.

BARRAL, A.; GUERREIRO, J.; BONFIM, G., et al. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.53, n.3, p.236-239, 1995.

BEDOYA-PACHECO, S.J.; ARAUJO-MELO, M.H.; VALETE-ROSALINO, C.M., et al. Endemic tegumentary leishmaniasis in Brazil: correlation between level of endemicity and number of cases of mucosal disease. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** v.84, n.6, p.901-905, 2011.

BERGER, B.A., COSSIO, A., SARAIVA, N.G., et al. Cost-effectiveness of meglumine antimoniate versus miltefosine caregiver DOT for the treatment of pediatric cutaneous leishmaniasis. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.11, n.4, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília, DF, 190p, 2017. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf>. Acesso em:09/05/2017

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Casos de Leishmaniose Tegumentar. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2016.** Brasília, DF, 2017.

BUSTAMANTE, M.C.F.S.; PEREIRA, M.J.S.; SCHUBACH, A.O., et al. Epidemiological profile of cutaneous leishmaniasis in an endemic region in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, Jaboticabal, v.18, n.3, p.34-40, 2009.

CARVALHO, A.M.; AMORIM, C.F.; BARBOSA, J.L.S., et al. Age modifies the immunologic response and clinical presentation of american tegumentary leishmaniasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.92, n.6, p.1173–1177, 2015.

CARVALHO, L.M.V.; PIMENTEL, M.I.F.; CONCEIÇÃO-SILVA, F., et al. Sporotrichoid leishmaniasis: a cross-sectional clinical, epidemiological and laboratory study in Rio de Janeiro State, Brazil. **Rev. Instit. Med. Trop.**, São Paulo, v.59, n.33, 2017.

CASTRO, E.A.; SOCCOL, V.T.; MEMBRIVE N., et al. Estudo das características epidemiológicas e clínicas de 332 casos de leishmaniose tegumentar notificados na região norte do Estado do Paraná de 1993 a 1998. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.35, n.5, p. 445-452, 2002.

COSTA, J.M.; SALDANHA, A.C.; SILVA, C.M., et al. Spontaneous regional healing of extensive skin lesions in diffuse cutaneous Leishmaniasis (DCL). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** V.28, p. 45-47, 1995.

COTA, G.F.; SOUSA, M.R.; FERRETTI, T.O., et al. The cure rate after placebo or no therapy in American cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One.**; v.11, n.2, p.1-15, 2016.

CUERVO, C.N. **Análisis de Costo-Efectividad de los tratamientos incluidos en la Guía de Atención Integral del Ministerio de Protección Social de 2010 en pacientes adultos con Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en Colombia 2014.** Dissertação (mestrado) - Universidad Nacional de Colombia, Facultad Ciencias, Departamento de Farmacia, Bogotá, Colombia, 2014.

DELGADO, O.; SILVA, S.; CORASPE, V., et al. American cutaneous leishmaniasis in children and adolescents from Northcentral Venezuela. **Tropical Biomedicine**, v.25, n.3, p.178-183, 2008.

Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDI). **Strategy: Cutaneous Leishmaniasis.**

Disponível em: <https://www.dndi.org/diseases-projects/leishmaniasis/dndi-strategy-cl/>

Acesso em: 16/02/18.

Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDI). **InfoLEISH**. 2a Edição. 2017

Disponível em: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2016/09/DNDi_InfoLeish_Newsletter_02_PORTUGUESE_1705.pdf Acesso em: 16/02/18.

EJAZ, A.; RAZA, N.; IFTIKHAR, N., et al. Recurrent cutaneous leishmaniasis presenting as sporotrichoid abscesses: A rare presentation near Afghanistan border. **Dermatology Online Journal**, v.13, n.15, 2007.

FAGUNDES, A.; MARZOCHI, M.C.A.; FERNANDES, O., et al. First encounter of subclinical human Leishmania (Viannia) infection in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.102, n.8, p.1003-1005, 2007.

FAGUNDES, A.; SCHUBACH, A.O.; DE PAULA, C.C., et al. Evaluation of polymerase chain reaction in the routine diagnosis for tegumentary leishmaniasis in a referral centre. **Mem. Instit. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.105, p.109-12, 2010.

FURTADO, T. Critérios para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. **An. Bras. Dermatol.**, v.55, p.81-86, 1980.

FURTADO, T. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Machado-Pinto J(ed), Doenças infecciosas com manifestações dermatológicas. **Editora Médica e Científica Ltda**, Rio de Janeiro, p.319-328, 1994.

GONTIJO, C.M.; SILVA, E.S.; FUCCIO, M.B., et al. Epidemiological studies of an outbreak of cutaneous leishmaniasis in the Rio Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil. **Acta Trop.**, v.81, n.2, p.143-150, 2002

GONTIJO, B.; CARVALHO, M.L.R. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.36, n.1, p.71-80, 2003.

GRAZANI, D.; OLIVEIRA, V.A.C.; SILVA, R.C. Estudo das características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana no estado de goiás, brasil, 2007-2009. **Rev. Patol. Trop.**, v.42, n.4, p.417-424, 2013

- GUERRA, J.A.O.; RIBEIRO, J.A.S.; COELHO, L.I.A.R.C., et al. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na Comunidade São João, Manaus, Amazonas, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.22, n.11, p.2319-2327, 2006.
- GUERRA, J.A.O.; BARBOSA, M.G.V.; LOUREIRO; A.C.S.P., et al. Leishmaniose tegumentar americana em crianças: aspectos epidemiológicos de casos atendidos em Manaus, Amazonas, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.23, n.9, p.2215-2223, 2007.
- GUREL, M.S.; ULUKANLIGIL, M.; OZBILGE, H., et al. Cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of the last four years (1997-2000). **Int. J. Dermatol.**, v.41, p. 32-37, 2002.
- IFTIKHAR, N.; BARI, I.; EJAZ. A., et al. Rare variants of cutaneous leishmaniasis: whitlow, paronychia and sporotrichoid. **International Journal of Dermatology**, v.42, p.807-809, 2003.
- KREVIC, I.; CAPPEL, M.A.; KEELING, J.H. New world and old world leishmania infections. **Dermatol. Clin.**, v.33, p.579-593, 2015.
- LAGES, C.S.; SUFFIA, I.; VELILLA, P.A., et al. Functional regulatory t cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation. **J. Immunol**, v.181, n.3, p.1835-1848, 2009.
- LAINSON, R. The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg**, v.77, p.569-596, 1983.
- LAYEGH, P.; PEZESHKPOOR, F.; SORURI, A.H., et al. Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v.80, p.172-175, 2009.
- LAYEGH, P.; RAHSEPAR, S.; RAHSEPAR, A.A., Systemic meglumine antimoniate in acute cutaneous leishmaniasis: children versus adults. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.84, p.539-542, 2011.
- LAYEGH, P.; MOGHIMAN, T.; HOSEINI, S.A.A., Children and cutaneous leishmaniasis: a clinical report and review. **J. Infect. Dev. Ctries**, v.7, n.8, p.614-617, 2013.

LLANOS-CUENTAS, E.A., ARANA, M.; CUBA, C.A.C., et al. Leishmaniasis cutanea diseminada asociada a metastasis en mucosas, causada por *Leishmania braziliensis braziliensis*: fracaso en el hallazgo de parasitos circulantes. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.18, p.271-272, 1985.

LUZ, Z.M.P.; PIMENTA, D.N.; CABRAL, A.L.L.V., et al. A urbanização das leishmanioses e a baixa resolutividade diagnóstica em municípios da Região Metropolitana de Belo Horizonte. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 34, p.249-254, 2001.

LYRA, M.R. **Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana forma cutânea equivalência entre esquemas de alta e baixa dose de antimoniato de meglumina**. Tese(doutorado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2013.

LYRA, M.R.; PASSOS, S.R.L.; PIMENTEL, M.I.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, v.58, p.68, 2016.

MACHADO, P.R.; ROSA, M.E.A.; COSTA, D., et al. Reappraisal of the immunopathogenesis of disseminated leishmaniasis: in situ and systemic immune response. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.105, n.8, p.438–44, 2011.

MARSDEN, P.D.; TADA, M.S.; BARRETO, A.C., et al. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.78, p.561-562, 1984a

MARSDEN, P.D.; LLANOS-CUENTAS, E.A.; LAGO, E.L., et al. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia - Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. III: Mucosal disease presentation and initial evolution. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.17, p.179-186, 1984b.

MARTINS, L.M.; REBÊLO, J.M.M.; SANTOS, M.C.F.V., et al. Ecoepidemiologia da leishmaniose tegumentar no município de Buriticupu, Amazônia do Maranhão, Brasil, 1996 a 1998. **Cad. Saúde Pública**; Rio de Janeiro, v.20, n.3, p.735-743, 2004.

MASMOUDI, A.; AYADI, N.; KHABIR, A.; et al. Sporotrichoid cutaneous leishmaniasis in Tunisia: a clinical and histological study. **Ann. Dermato.I Venereol.**, v.135, p.63-67, 2008.

MARZOCHI, M.C.A. Leishmanioses no Brasil. As leishmanioses tegumentares. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v.63, p.82-104, 1992.

MARZOCHI, M.C.A.; MARZOCHI, K.B.F. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.10, Supl. 2, pag.359-75, 1994.

MELLO, C.X.; SCHUBACH, A.O.; OLIVEIRA, R.V.C., et al. Comparison of the sensitivity of imprint and scraping techniques in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis in a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil. **Parasitol. Res.**, v.109, p.927-33, 2011a.

MELLO, C.X.; SCHUBACH, A.O.; MADEIRA, M.F., et al. Can yeast-like form of *Sporothrix schenckii* confuse the direct parasitological diagnosis of American cutaneous leishmaniasis? **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.44, p.127, 2011b.

MELLO, C.X.; MADEIRA, M.F., Skin scraping is the most accessible technique for the parasitological diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**; v.92, p.1082, 2015

MENDEZ, S.; RECKLING, S.K.; PICCIRILLO, C.A., Role for CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in reactivation of persistent leishmaniasis and control of concomitant immunity. **J. Exp. Med.**, v.200, n.2, p.201-210, 2004.

MONTEIRO, W.M.; NEITZKE, H.C.; LONARDONI, M.V.C., et al. Distribuição geográfica e características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em áreas de colonização antiga do Estado do Paraná, Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.24, n.6, p.1291-1303, 2008.

MOREIRA, J.S. **Estudo da Laringite Leishmaniótica**. Tese (Doutorado)- Departamento de Cirurgia. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1994.

NASSIF, P.W.; CASTILHO-PERES, M.; ROSA, A.P.Z., et al. Clinical, laboratory, and therapeutic characteristics of american tegumentary leishmaniasis in the 15th state health division, northwest Paraná state, southern Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.49, n.5, p.593-601, 2016.

OLIVEIRA-NETO, M.P.; SCHUBACH, A., ARAUJO, M.L., et al. High and low doses of antimony (Sb^v) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.91, p.207-209, 1996.

OLIVEIRA-NETO, M.P.; SCHUBACH, A.; MATTOS, M., et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/Kg/day) antimony regimens. **Pathol. Biol.**, v.45, p.496-499, 1997a.

OLIVEIRA-NETO, M.P.; SCHUBACH, A.; MATTOS, M., et al. A low dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis. Extensive follow-up studies (up to 10 years). **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.57, p. 651-5, 1997b.

OLIVEIRA-NETO, M.P.; SCHUBACH, A.; MATTOS, M., et al. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. **Int. J. Dermatol.**, v.36, p.463-468, 1997c.

OLIVEIRA-RIBEIRO C, PIMENTEL MIF, OLIVEIRA RVC., et al. Clinical and laboratory profiles of patients with early spontaneous healing in cutaneous localized leishmaniasis: a historical cohort study. **BMC Infect. Dis.**, v.17, p.559, 2017.

OLLIARO, P.; VAILLANT, M.; ARANA, B., et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. **PLoS Negl. Trop. Dis.** v.7, n.3, p.2130, 2013.

PALACIOS, R.; OSORIO, L.E.; GRAJALEW, L.F., et al. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania Vianna* species. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.64, n.3-4, p.187-193, 2001.

PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis en las Américas. Recomendaciones para el tratamiento.** Washington DC, p. 43, 2013.

Disponível em: www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=22226&lang=pt Acesso em 15/02/18.

PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION/ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Plan of action to strengthen the surveillance and control of leishmaniasis in the Americas 2017-2022.**

Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34147/PlanactionLeish20172022-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y> Acesso em 16/02/18.

PASSOS, V.M.; BARRETO, S.M.; ROMANHA, A.J.; et al. American cutaneous leishmaniasis: use of a skin test as a predictor of relapse after treatment. **Apud World Health Organization**. v.78, n.8, p.968-974, 2000.

PASSOS, V.M.; BARRETO, S.M.; ROMANHA, A.J.; et al. Leishmaniose cutânea na região metropolitana de Belo Horizonte: características clínicas, laboratoriais, terapêuticas e prognósticas (1989 – 1995). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.34, n.1, p.5-12, 2001.

PAULA, C.C. **Investigação da presença de Leishmania em lesões cutâneas cicatrizadas e pele sadia de pacientes com Leishmaniose tegumentar americana clinicamente curados**. Dissertação (Mestrado) 2010– Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7416>> Acesso em 05/03/18

PEDROSA, C.M.S.; ROCHA, EMM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.37, n.4, p.300-304, 2004.

PEREZ-FRANCO, J.E.; CRUZ-BARRERA, M.L.; ROBAYO, M.L. et al. Clinical and parasitological features of patients with american cutaneous leishmaniasis that did not respond to treatment with meglumine antimoniate. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.10, n.5, p.1-13, 2016.

PESSÔA, S.B.; BARRETO, M.P. Leishmaniose tegumentar Americana. **Ministério da Educação e Saúde**, Rio de Janeiro, p.527, 1948.

PETERSON, A.; TOWNSEND, C.; LINDSAY, P., et al. Influences of climate change on the potential distribution of *Lutzomyia longipalpis*. (Psychodidae: Phlebotominae). **International Journal For Parasitology**, v.17, p. 30200, 2017.

PIMENTEL, M.I.F.; BAPTISTA, C.; RUBIN, E.F.; et al. American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* resistant to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine: a case report. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.44, n.2, p.254-6, 2011.

QASMI, S.; ELGUELBAZOURI, N.; BELGNAOUI, F.Z., et al. Childhood cutaneous leishmaniasis: experience of a Moroccan unit of dermatology. **J. Dermatol. Online.**, v.14, n.12, p.18, 2008.

QUINTELLA, L.P.; CUZZI, T.; MADEIRA, M.F., et al. Immunoperoxidase technique using an anti-Leishmania (L.) cagasi hyperimmune serum in the diagnosis of culture-confirmed American tegumentar leishmaniasis. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.**, v.51, n.2, p.83-86, 2009.

QUINTELLA, L.P.; PASSOS, S.R.L.; CUZZI, T., et al. Proposal of a histopathological predictive rule for the differential diagnosis between American tegumentar leishmaniasis and sporotrichosis skin lesions. **Br. J. Dermatol.**, v.167, n.4, p.837-46, 2012.

RODRIGUES, A.M.; HUEB, M.; SANTOS, T.A.R.R., et al. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimonialto de meglumina. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.39, n.2, p.139-145, 2006.

RUBIANO, L.C.; MIRANDA, M.C.; MUVDI ARENAS, S., et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. **J. Infect. Dis.**, v.205, p.684–92, 2012.

SAHEKI, M.N., 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**, v.12, n.5, 2017.

SANTOS, J.B.; LAUAND, L.; SOUZA, G.S., Fatores socio-econômicos e atitudes em relação à prevenção domiciliar da leishmaniose tegumentar americana, em uma área endêmica do Sul da Bahia, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.16, n.3, p.701-708, 2000.

SCHUBACH, A. **Avaliação da persistência do parasito na pele de pacientes com leishmaniose tegumentar americana.** Tese (Pós-Graduação em Biologia Parasitária)–Curso de Pós-Graduação em Biologia Parasitária, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1997.

SCHUBACH, A.; CUZZI-MAYA, T.; GONÇALVES-COSTA, S.C. Leishmaniasis of glans penis. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v.10, n.3, p.226-228, 1998.

SCHUBACH, A.O.; Conceição-Silva, F. **Estado da Arte no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil**. In: Conceição-Silva F, Alves CA, editores. *Leishmanioses do Continente Americano*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p.391-412, 2014

SILVA, A.F. **A reação intradérmica de montenegro na clínica e na epidemiologia da leishmaniose tegumentar**. Tese (doutorado) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2007.

SILVA, R.E.; JUNIOR, A.T.; SENNA, M.R.C., et al. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.111, n.8, p.512-516, 2017.

SILVEIRA, T.G.V.; TEODORO, U.; LONARDONI, M.V.C., Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar em área endêmica do Estado do Paraná, Brasil. **Cad. Saúde Pública**; v.12, n.2, p.141-147, 1996.

TALARI, A.S.; TALAEI, R.; SHAJARI, G., Childhood cutaneous leishmaniasis: report of 117 cases from iran. **J. Parasitol.**, Korean, v.44, n.4, p.355-360, 2006.

TURETZ, M.L.; MACHADO, P.R., KO, A.I. Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. **J. Infect. Dis.**;v.186, n.12, p.1829-34, 2002.

VASCONCELLOS, E.C.F.; SCHUBACH, A.O.; VALETE-ROSALINO, C.M. American Tegumentary Leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of the American Geriatric Society**; v.58, n.3, p.614-620, 2010.

VASCONCELLOS, E.C.F.; PIMENTEL, M.I.F.; SCHUBACH, A.O. Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.87; n.2, p.257-60, 2012.

VASCONCELLOS, E.C.F.; PIMENTEL, M.I.F.; VALETE-ROSALINO, C.M. Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v.56, n.4, p.361-362, 2014.

VEIGA, J.P.R.; WOLFF, E.R.; SAMPAIO, R.N., et al. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. **Lancet**, v.2, p.569, 1983

VEGA, J.C.; SANCHEZ, B.F.; MONTERO, L.M., et al. Short communication: The cost-effectiveness of cutaneous leishmaniasis patient management during an epidemic in Chaparral, Colombia in 2004. **Trop Med Int Heal**, v.12, p.1540–1544, 2007.

VELOZO, D.; CABRAL, A.; RIBEIRO, M.C.M., et al. Leishmaniose mucosa fatal em criança. **An. Bras. Dermatol.**, v.81, n.3, p.255-259, 2006.

VIEIRA-GONÇALVES, R.; PIRMEZ, C.; JORGE, M.E. Clinical features of cutaneous and disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Paraty, Rio de Janeiro. **Int. J. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v.47, n.9, p.926-932, 2008.

VITA, G.F.; PEREIRA, M.A.V.C.; FERREIRA, I., et al. Status of the american tegumentary leishmaniasis in the state of Rio de Janeiro, Brazil, from 2004 to 2013. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v.58, n.71, 2016.

WEIGLE, K.A.; SANTRICH, C.; MARTINEZ, F., et al. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Colombia: environmental and behavioral risk factors for infection, clinical manifestations, and pathogenicity. **J. Infect. Dis.**, v.168, p.709-714, 1993.

WEIGEL, M.M.; ARMIJOS, R.X.; ZURITA, C., et al. Nutritional status and cutaneous leishmaniasis in rural Ecuadorian children. **J. Trop. Pediatr.**, v.41, n.1, p.22-28, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Technical report series 949. Control of the leishmaniases.** Genebra, p.186. 2010

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Adolescent development.

Disponível em: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/en/ Acesso em 02/10/17.

ANEXO A:**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido¹**

INSTITUIÇÃO: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ

COORDENADOR DA PESQUISA: ARMANDO DE OLIVEIRA SCHUBACH

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21045-900

TELEFONES (0xx21) 3865-9525 / 3865-9609 FAX (0xx21) 3865-9541

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: ESTUDO PARA A SISTEMATIZAÇÃO DO ATENDIMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO CENTRO DE REFERÊNCIA EM LTA - INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA 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 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 IPEC-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 todas 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 de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz, mesmo fora do seu agendamento. Em caso de necessidade ligue para a Dra Cláudia Maria Valete Rosalino, Dra. Maria Inês Pimentel 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); eletrocardiograma; e audiometria e otoscopia.

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 IPEC 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 DO PACIENTE	DATA
NOME DO MÉDICO	DATA
TESTEMUNHA 1	DATA
TESTEMUNHA 2	DATA