

**Ministério da Saúde**  
**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Centro de Pesquisas René Rachou**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**Acompanhamento Clínico e Terapêutico de Pacientes com Leishmaniose  
Tegumentar Americana na Terra Indígena Xakriabá, São João das Missões,  
Minas Gerais/Brasil, 2008 – 2010**

**por**

**Janaina de Moura Freire**

**Belo Horizonte**

**Junho/2011**

DISSERTAÇÃO MDIP – CPqRR

J.M. FREIRE

2011

**Ministério da Saúde**  
**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Centro de Pesquisas René Rachou**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**Acompanhamento Clínico e Terapêutico de Pacientes com Leishmaniose  
Tegumentar Americana na Terra Indígena Xakriabá, São João das Missões,  
Minas Gerais/Brasil, 2008 – 2010**

**por**

**Janaina de Moura Freire**

**Dissertação apresentada com vistas à  
obtenção do Título de Mestre em Ciências,  
área de concentração em Doenças  
Infecciosas e Parasitárias.**

**Orientação: Dra. Célia Maria Ferreira  
Gontijo**

**Belo Horizonte**

**Junho/2011**

Catálogo-na-fonte

Segemar Oliveira Magalhães CRB/6 1975

Biblioteca do CPqRR

Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ

F862e	Freire, Janaina de Moura.
2011	Acompanhamento Clínico e Terapêutico de Pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana na Terra Indígena Xakriabá, São João das Missões, Minas Gerais/Brasil, 2008 – 2010 / Janaina de Moura Freire. – Belo Horizonte, 2011.  xxiii, 156 f.: il.; 210 x 297mm.  Bibliografia: f.: 168 - 179  Dissertação (Mestrado) – Dissertação para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós - Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou. Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.  1. Leishmaniose Tegumentar Difusa/diagnóstico 2. <i>Leishmania braziliensis</i> /parasitologia 3. Reação em Cadeia da Polimerase/utilização. III. Gontijo, Célia Maria Ferreira (Orientação).  CDD – 22. ed. – 616.936 4

**Ministério da Saúde**  
**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Centro de Pesquisas René Rachou**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**Acompanhamento Clínico e Terapêutico de Pacientes com Leishmaniose  
Tegumentar Americana na Terra Indígena Xakriabá, São João das Missões,  
Minas Gerais/Brasil, 2008 – 2010**

**por**

**Janaina de Moura Freire**

**Foi avaliada pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:**

Prof. Dra. Célia Maria Ferreira Gontijo (Presidente)

Prof. Dr. João Carlos Pinto Dias

Prof. Dr. Antônio Carlos Martins Guedes

Suplente: Prof. Dra Vanessa Peruhype Pascoal

**Dissertação defendida e aprovada em: 21/06/2011**

*“O mais importante e bonito, do mundo, é isto: que as pessoas não estão sempre iguais, ainda não foram terminadas – mas elas vão sempre mudando”*

João Guimarães Rosa

## DEDICATÓRIA

*Este trabalho é dedicado à Cláudia Paolinelli, grande amiga e companheira, que me deu apoio e incentivo para concretizar este desejo. Aos meus pais, Raimundo (in memoriam) e Leny (in memoriam), que mantiveram em mim acesa a chama do amor ao próximo, vontade de seguir adiante, de ir além do alcance das mãos e dos próprios olhos, e procurar desvendar os mistérios da vida e das ciências. Aos meus irmãos, fiéis escudeiros, dos quais fui depositária de uma confiança inesgotável para chegar ao final nesta embrenhada. Aos indígenas Xakriabá por tudo o que me transmitiram e ensinaram. Aos Cláudio Braga e Antônio (Hoffmol) que foram meus pés em muitos momentos dessa caminhada.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora e Doutora Célia Maria Ferreira Gontijo, que foi muito mais que orientadora, uma grande amiga, pela confiança e pela inestimável contribuição durante a realização deste projeto de pesquisa, por sua orientação, sugestões e por permitir-me acreditar que seria possível entrar no mundo da pesquisa científica e fazer parte das grandes conquistas durante essa viagem em busca de conhecimentos;

Agradeço à Doutora Elizabeth Castro Moreno pelo constante amparo, estímulo e amizade. Agradeço-a pela dedicação durante o trabalho de coleta de informações e confecção dos bancos de dados e pelo cuidado durante a realização das análises e discussão dos resultados. Agradeço-a pela co-orientação, mostrando-me sempre suas idéias com brilhantismo, de forma altruísta e acolhedora.

À Professora Doutora Maria Norma Melo, grande pesquisadora e conhecedora da importância de se ter leveza da alma acima de tudo. Agradeço-a pelo sorriso e ter aberto as portas que tornaram o mestrado uma realidade em minha vida.

Ao pesquisador, Doutor Edelberto Santos Dias, pelo conhecimento que tenho hoje sobre as leishmanioses seus os parasitos, seus vetores e reservatório.

À minha família: irmãs e irmãos, exemplos de estudo e trabalho, exemplos de fé e força de vontade, verdadeiros guerreiros, batalhadores pelo que acreditam. Aos meus sobrinhos e sobrinhas, sobrinhos-netos pelo carinho, ora com a Tia Jana, ora com a Tia Jananica. Espero ter deixado para todos, o exemplo de uma experiência bem vivida, um possível caminho a ser percorrido após a graduação profissional. Digo-lhes que prazer da conquista supera as dores das pedras encontradas antes, durante e após cada longa caminhada.

À Cláudia Paolinelli, pela doçura, carinho, amor e amizade. Nem sempre a vida são flores. Precisamos reconhecer e cativar as flores que se apresentam em nossos caminhos.

Aos amigos Cláudio Rodrigues Braga, José Antônio (Hoffmol), Mônica Fernandes, Fernanda Ribeiro e tantos outros amigos e colegas da Secretaria Municipal de Saúde de Brumadinho. Especiais agradecimentos aos gestores da Secretaria de

Saúde de Brumadinho, Andréia Olinda e Junio Araújo Alves pelo investimento nos profissionais dos serviços de saúde de Brumadinho.

Às grandes amigas, Luciene, Sílvia Hess, Rose de Castro, Leuza, Andréa Osiliere. Aos amigos, Milton e a todos os amigos e colegas de trabalho da Secretaria de Saúde de Contagem pela força que me deram durante o período que trabalhamos junto em Contagem.

Aos amigos e colegas do CRIE, fiéis companheiros dos plantões de domingo, pelo bom humor, amizade e solidariedade.

Às amigas da Maternidade Odete Valadares: Heloísa Pignataro, Renata Diniz, Zezé, Adriana Pimenta, Simone, Eunília, Wany, Dra. Lilliam e a todos aqueles que acreditaram em minha força de vontade e alimentaram a minha coragem para chegar até aqui.

Aos colegas e amigos do Centro de Pesquisa René Rachou, em especial à Patrícia Quaresma, Cristina (Tininha), Felipe Dutra, Raquel, Helbert e Eloíza, companheiros de laboratório e de viagem. Junto enfrentamos chuvas e os ardentes sóis da Terra Indígena Xakriabá. Agradeço à Luciana Moura, secretária do Laboratório de Leishmanioses pela atenção e cuidado com as nossas viagens.

Aos motoristas e aos profissionais do SAG. Especiais agradecimentos àqueles que literalmente nos conduziram durante as idas e vindas de São João das Missões: Ilson, Klebér, Ilídio, Alex (Caveirinha), Gilvan pelo respeito e dedicação para cumprimento das nossas agendas de trabalho e realização do ambicioso projeto de pesquisa: “Epidemiologia das Leishmanioses na Terra Indígena Xakriaba” do Centro de Pesquisas René Rachou/Fundação Oswaldo Cruz.

À Biblioteca do CPqRR em prover acesso gratuito local e remoto à informação técnico-científica em saúde custeada com recursos públicos federais, integrantes do rol de referência desta dissertação, também pela catalogação e normalização da mesma.

À Pós-graduação do Centro de Pesquisa René Rachou por ter proporcionado momentos de aprendizado e de trabalho com pesquisa e pesquisadores de

reconhecida e renomada qualidade. Esses momentos ficarão como exemplo para toda a minha vida.

À Fundação Oswaldo Cruz, ao Centro de Pesquisas René Rachou e ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pela oportunidade e conhecimentos ofertados.

Aos profissionais da Fundação Nacional de Saúde, atual Secretaria Especial Indígena, Fundação Nacional do Índio, Casa do Índio de Montes Claros, Prefeitura e Secretaria de Saúde de Missões por permitirem e colaborarem com a realização dos projetos de pesquisa na “Terra Indígena Xakriabá” e, conseqüentemente para a formação de mestres e doutores pela Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisa René Rachou/Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde.

Aos profissionais de saúde de São João das Missões, em especial, aos amigos, Dr. Joaquim Edemilson e Andinho. Gostaria de agradecer às enfermeiras Iara, Darliane, Ana Paula e Greice. Às profissionais do Laboratório de Missões: Carla Emanuela e Letícia. À Kátia, Messinho e todos aqueles que contribuíram para o êxito dos nossos projetos e melhoria da saúde indígena.

Especiais agradecimentos aos indígenas Xakriabá, gente pobre e humilde. Gente sofrida, gente que enfrenta sóis e chuvas para procurar acesso aos serviços de saúde. Gente que caminha longas distâncias, dias e mais dias, à procura de tratamento e de cura para aquilo que lhes acomete a pele. Seja qual for o nome da doença: “nasceu feito um zoinho e prosperou”. Agradeço-lhes por terem me aberto os olhos para outros caminhos, os caminhos da alma humana.

A Deus, pela Sua Grandiosidade e por ter colocado pessoas, lugares e circunstâncias ímpares em minha vida.

Às instituições que financiaram este projeto: FAPEMIG (processo N°: CBB - APQ-0028910), CNPq (processo N°: 479408/2010-6), FIOCRUZ (processo N°: 403562/2008-2), Comunidade Européia (Control Strategies for visceral leishmaniasis and mucocutaneous leishmaniasis in South America: applications of molecular epidemiology).

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	XIV
LISTA DE TABELAS .....	XVI
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	XVIII
RESUMO.....	XXII
ABSTRACT .....	XXIII
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>24</b>
1.1 BREVE HISTÓRICO SOBRE AS LEISHMANIOSES.....	26
1.2 EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR.....	28
1.3 Os PARASITOS, SEUS VETORES E RESERVATÓRIOS .....	35
1.4 DESCRIÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA .....	40
1.5 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA.....	43
1.5.1 <i>Diagnóstico Clínico</i> .....	43
1.5.2 <i>Diagnóstico Parasitológico</i> .....	47
1.5.3 <i>Teste Cutâneo</i> .....	48
1.5.4 <i>Testes Sorológicos</i> .....	49
1.5.5 <i>Diagnóstico Molecular da Leishmaniose Tegumentar</i> .....	49
1.6 TRATAMENTO .....	50
1.7 CONTEXTUALIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE INDÍGENA NO BRASIL.....	52
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>56</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>58</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	58
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	58
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>59</b>
4.1 LOCAL DO ESTUDO .....	59
4.2 EXAME CLÍNICO E ENTREVISTA INDIVIDUAL.....	60
4.3 EXAMES LABORATORIAIS.....	62
4.3.1 <i>Diagnóstico Imunológico: Intradermorreação de Montenegro (IDRM)</i> .....	62
4.3.2 <i>Diagnóstico Parasitológico</i> .....	62
4.4 DIAGNÓSTICO MOLECULAR .....	64
4.5 EXAMES COMPLEMENTARES .....	64
4.6 DEFINIÇÃO DE CASOS .....	65
4.6.1 <i>Caso Suspeito</i> .....	65
4.6.2 <i>Caso Confirmado</i> .....	65

4.6.3	<i>Caso Clínico-epidemiológico</i> .....	65
4.6.4	<i>Caso Passado</i> .....	65
4.6.5	<i>Não Infectado</i> .....	66
4.7	TRATAMENTO.....	66
4.7.1	<i>Critérios de Inclusão</i> .....	66
4.7.2	<i>Critérios de Exclusão</i> .....	66
4.7.3	<i>Critérios de Cura</i> .....	67
4.7.4	<i>Critério de Acompanhamento Regular</i> .....	67
4.7.5	<i>Critério de Tratamento Regular</i> .....	67
4.7.6	<i>Critério de Tratamento Irregular</i> .....	68
4.7.7	<i>Critério de Falha Terapêutica</i> .....	68
4.7.8	<i>Critério de Recidiva</i> .....	68
4.7.9	<i>Critério de Abandono</i> .....	68
4.8	CONDUTAS FRENTE ÀS SITUAÇÕES QUE PODEM SER OBSERVADAS:.....	68
4.8.1	TRATAMENTO REGULAR.....	68
4.8.2	<i>Tratamento Irregular</i> .....	68
4.8.3	<i>Abandono</i> .....	69
4.9	DETALHAMENTO DA PRESCRIÇÃO.....	69
4.10	EFEITOS ADVERSOS.....	70
5	RESULTADOS.....	72
5.1	IDENTIFICAÇÃO DE CASOS DE LTA.....	72
5.2	CARACTERIZAÇÃO DE CASOS CONFIRMADOS DE LTA.....	73
5.2.1	<i>Casos Incidentes e Casos Prevalentes</i> .....	73
5.3	ASPECTOS DEMOGRÁFICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	77
5.4	ASPECTOS CLÍNICOS DAS MANIFESTAÇÕES DA DOENÇA.....	80
5.5	HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA E ATUAL.....	90
5.6	HISTÓRICO FAMILIAR DOS CASOS DE LTA.....	91
5.7	ACOMPANHAMENTO DE TRATAMENTO.....	92
5.7.1	<i>Comparação entre o grupo dos Não Tratados e dos Tratados</i> .....	92
5.8	CARACTERIZAÇÃO DE CASOS TRATADOS.....	96
5.9	AVALIAÇÃO DE EXAMES BIOQUÍMICOS EM PACIENTES ACOMPANHADOS.....	99
5.10	AVALIAÇÃO DOS EFEITOS COLATERAIS DO ANTIMONIAL PENTAVALENTE.....	101
5.11	CLASSIFICAÇÃO DE PACIENTES QUANTO À REGULARIDADE AO TRATAMENTO À SEGUNDA AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO.....	102
5.12	AVALIAÇÃO DE CICATRIZAÇÃO AO TÉRMINO DO TRATAMENTO.....	102
5.13	COMPARAÇÃO ENTRE GRUPO DE PACIENTES CURADOS E NÃO CURADOS AO TERCEIRO RETORNO PÓS-TRATAMENTO.....	104
5.14	DESFECHO DOS CASOS ACOMPANHADOS.....	105

<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>107</b>
6.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LTA NA TERRA INDÍGENA XAKRIABÁ.....	107
6.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ACOMETIDA POR LTA.....	108
6.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA LTA.....	111
6.4 ACOMPANHAMENTO DE TRATAMENTOS.....	114
6.5 CONTRIBUIÇÕES AO APRIMORAMENTO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES .....	121
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>124</b>
<b>8 ANEXOS .....</b>	<b>125</b>
8.1 ANEXO 1: MS/CNS/CONEP PARECER N.º 355/2008.....	125
8.2 ANEXO 2: MS/FIOCRUZ/CPQRR - ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA SUBMETIDO AO CEPESH/CPQRR.....	128
8.3 ANEXO 3: MJ/FUNAI – AUTORIZAÇÃO PARA INGRESSO EM TERRA INDÍGENA.....	129
8.4 ANEXO 4: MS/FIOCRUZ/CPQRR CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AO VOLUNTÁRIO.....	130
8.5 ANEXO 5: MS/FUNASA/LEISEPINETSA/UFMG EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NA RESERVA INDÍGENA XAKRIABÁ, MINAS GERAIS – FICHA CLÍNICA.....	132
FICHA CLÍNICA.....	132
8.6 ANEXO 6: MS/FUNASA/EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NA RESERVA INDÍGENA XAKRIABÁ, MINAS GERAIS – ACOMPANHAMENTO DE TRATAMENTO.....	151
ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO.....	151
8.7 ANEXO 7: MS/FUNASA/EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NA RESERVA INDÍGENA XAKRIABÁ, MINAS GERAIS – EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NA TERRA INDÍGENA XAKRIABA - ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES PARA TRATAMENTO (1ª. PARTE).....	166
8.8 ANEXO 8: MS/FUNASA/EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NA RESERVA INDÍGENA XAKRIABÁ, MINAS GERAIS – EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NA TERRA INDÍGENA XAKRIABA - ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES PARA TRATAMENTO (1ª. PARTE).ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES TRATADOS ( 2ª. PARTE) .....	167
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>168</b>

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA MUNDIAL DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA.....	30
FIGURA 2: CURVA DE CRESCIMENTO DO NÚMERO DE CASOS DE LTA NO BRASIL - 1980 A 2005.....	31
FIGURA 3: DENSIDADE DE CASOS E CIRCUITOS DE LTA POR MUNICÍPIO, BRASIL – 2004 A 2006.....	32
FIGURA 4: DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA, DE ACORDO COM AS GRANDES REGIÕES E ESTADOS DO BRASIL. ....	34
FIGURA 5: DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE <i>LEISHMANIA</i> RESPONSÁVEIS PELA LTA NO BRASIL.....	39
FIGURA 6: DISTRIBUIÇÃO DAS PRINCIPAIS ESPÉCIES DE FLEBOTOMÍNEOS VETORES DA LTA.....	40
FIGURA 7: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DO DISTRITO SANITÁRIO ESPECIAL INDÍGENA E MODELO ASSISTENCIAL À SAÚDE INDÍGENA.....	55
<b>FIGURA 8:</b> LOCALIZAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES NOS MAPAS DE MINAS GERAIS E DO BRASIL.....	59
FIGURA 9: DELINEAMENTO DO PROJETO: RECRUTAMENTO E ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE ANTES, DURANTE E APÓS O TRATAMENTO.....	61
FIGURA 10: RECRUTAMENTO E CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL DOS CASOS SUSPEITOS DE LTA, SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG, JUNHO DE 2008 A DEZEMBRO DE 2010.....	73
FIGURA 11: CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS EM INCIDENTES OU PREVALENTES DE ACORDO COM O INÍCIO DOS SINTOMAS RELATADOS E DATA DO PRIMEIRO EXAME CLÍNICO REALIZADO.....	74
FIGURA 12: NÚMERO DE CASOS PREVALENTES E INCIDENTES DE LTA NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG, JUNHO/2008 A SETEMBRO/2010. ....	76
FIGURA 13: FERIDA TÍPICA DE LTA: BORDAS ELEVADAS, FUNDO GRANULOSO, EM ANTEBRAÇO DIREITO.....	85
FIGURA 14: LESÃO EM PLACA E PÁPULA EM PACIENTES COM LTA CUTÂNEO-MUCOSA.....	85
FIGURA 15: LESÃO EM PLACA PRURIGINOSA SUGESTIVA DE ECZEMÁTIDE ATÓPICA. ....	86
FIGURA 16: LESÃO EM REGIÃO DORSAL DO PÉ DIREITO, EM CRIANÇA COM LTA. ASPECTO ECTMÓIDE: LESÃO VEGETANTE COM PRESENÇA DE INFECÇÃO BACTERIANA ASSOCIADA. ....	86
FIGURA 17: LESÕES EM PÁPULAS E PLACAS ULCERATIVAS E CROSTOSAS. FERIDAS INDOLORES, BORDAS ELEVADAS, FUNDO LIMPO. MARCADAS DIFERENÇAS COM A ÚLCERA TÍPICAS DE LTA. PRESENÇA DE LESÕES SATÉLITES.....	87
FIGURA 18: PACIENTE COM LESÕES MÚLTIPLAS, ASPECTO EM PLACA COM CROSTA CENTRAL E OUTRA LESÃO MENOR COM ASPECTO DE VULCÃO. ....	87
FIGURA 19: PACIENTE COM MÚLTIPLAS LESÕES NA FACE, ASPECTO VEGETANTES DE LTA.....	88
FIGURA 20: ASPECTO DAS LESÕES DA PACIENTE (FOTO 19) APÓS O TERCEIRO MÊS DE ACOMPANHAMENTO...88	
FIGURA 21: PACIENTE COM MÚLTIPLAS LESÕES DE PELE, ALGUMAS EM FASE DE CICATRIZAÇÃO. LESÃO EM FORMA DE PLATÔ. FORMA VEGETANTE DA LTA. PODE-SE VERIFICAR PRESENÇA DE INFECÇÃO BACTERIANA ASSOCIADA.....	89

FIGURA 22: PACIENTE COM LESÃO ÚNICA, ELEVADA, EM PLATÔ. FORMA VEGETANTE DE MANIFESTAÇÃO DA LTA.....	89
FIGURA 23: PACIENTE COM MÚLTIPLAS LESÕES DE PELE EM COTOVELO ESQUERDO, ALGUMAS JÁ EM FASE DE CICATRIZAÇÃO. ASPECTO SUGESTIVO DE PSORÍASE COM PRESENÇA DE INFECÇÃO BACTERIANA ASSOCIADA.....	90
<b>FIGURA 24:</b> ACOMPANHAMENTO DOS CASOS DE LTA QUANTO À FREQUÊNCIA DE COMPARECIMENTO ÀS CONSULTAS, PERÍODO DE JUNHO/2008 A DEZEMBRO DE 2010, SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG.....	98

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: FREQUÊNCIA DE CASOS DE LTA, NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES, NOS ANOS DE 2008, 2009 E 2010*.....	75
TABELA 2: TAXA DE PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA ESTIMADAS PARA LTA NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG, 2008 A 2010*.....	76
TABELA 3: ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES, MG, JUNHO/08 A DEZEMBRO/10. ....	78
TABELA 4: DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA, NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES, MG, JUNHO/08 A SETEMBRO/10. ....	79
TABELA 5: DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES SEGUNDO ASPECTOS DAS LESÕES, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES, MG, JUNHO/08 A DEZEMBRO/10. ....	81
TABELA 6: NÚMERO E DIÂMETRO MÉDIO DAS LESÕES POR LOCAL DE ACOMETIMENTO EM PACIENTES COM LTA, EM SÃO JOÃO DAS MISSÕES, NO PERÍODO DE JUNHO/08 A DEZEMBRO/10. ....	82
TABELA 7: NÚMERO E ASPECTO DAS LESÕES POR LOCAL DE ACOMETIMENTO EM PACIENTES COM LTA, EM SÃO JOÃO DAS MISSÕES, JUNHO/08 A DEZEMBRO/10. ....	84
TABELA 8: HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA E ATUAL DOS 89 PACIENTES COM LTA, SÃO JOÃO DAS MISSÕES, MINAS GERAIS.....	90
TABELA 9: HISTÓRIA FAMILIAR DE ACOMETIMENTO POR LTA ENTRE OS CASOS, NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG, JUNHO DE 2008 A DEZEMBRO DE 2010. ....	91
TABELA 10: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE PORTADORES DE LTA, NÃO TRATADOS E TRATADOS QUANTO AOS EXAMES BIOQUÍMICOS, NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG, JUNHO/09 A DEZEMBRO/10.....	94
TABELA 11: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE PORTADORES DE LTA, NÃO TRATADOS E TRATADOS QUANTO AOS EXAMES BIOQUÍMICOS, NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG, JUNHO/09 A DEZEMBRO/10. ....	95
TABELA 12: SITUAÇÃO DO NÚMERO DE LESÕES ATIVAS NO INÍCIO DO TRATAMENTO EM RELAÇÃO AO PRIMEIRO EXAME CLÍNICO DOS 60 CASOS TRATADOS, NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG, JUNHO/08 A DEZEMBRO/10. ....	97

TABELA 13: CARACTERIZAÇÃO DE EXAMES BIOQUÍMICOS REALIZADOS NO DÉCIMO E VIGÉSIMO DIAS APÓS INÍCIO DO TRATAMENTO EM PACIENTES COM LTA, NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG, JUNHO 2008 A SETEMBRO DE 2010. ....	100
TABELA 14: PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS APRESENTADOS PELOS 13 CASOS DE LTA DURANTE O TRATAMENTO COM ANTIMONIAL PENTAVALENTE, NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG, JUNHO/08 A DEZEMBRO/10. ....	101
TABELA 15: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE PACIENTES COM LESÃO PARCIALMENTE OU COMPLETAMENTE EPITELIZADA QUANTO À RESPOSTA TERAPÊUTICA NO D20 DE TRATAMENTO COM GLUCANTIME®, NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG. ....	103
TABELA 16: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE PACIENTES NÃO CURADOS E CURADOS NO 3º RETORNO APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO, NA POPULAÇÃO DE SÃO JOÃO DAS MISSÕES/MG*. ....	106

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AIS	Agentes Indígenas de Saúde
AM	Amazonas
APS	Atenção Primária à Saúde
CASAI	Casa do Índio
COSI	Coordenação de Saúde do Índio
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
CPESH	Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos
CPPI	Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos
CPqRR	Centro de Pesquisa René Rachou
CRIE	Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
CRL	Centro de Referência em Leishmaniose
D.C.	Depois de Cristo
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DSEI	Distrito Sanitário Especial Indígena
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay (Ensaio Enzimático)
EMSI	Equipe Multiprofissional de Saúde Indígena
ES	Estado do Espírito Santo
EV	Endovenosa
EVS	Equipes Volantes de Saúde

FA	Fosfatase Alcalina
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FUNAI	Fundação Nacional do Índio
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
GGT	Gamagluttransferase.
HC/UFMG	Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Minas Gerais
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDRM	Intradermorreação de Montenegro.
IRA	Insuficiência Renal Aguda
ITS1	Internal transcribed spacer 1
Kg	quilograma
Km	Quilômetro
<i>L.</i>	<i>Leishmania</i>
LCD	Leishmaniose cutânea disseminada
LCM	Leishmaniose Cutâneo-Mucosa
LD	Leishmaniose difusa
<i>L (L)</i>	<i>Leishmania (Leishmania)</i>
LT	Leishmaniose Tegumentar
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LTT	Liver Infusion Triptose
<i>Lu.</i>	<i>Lutzomyia</i>

LV	Leishmaniose visceral
MG	Minas Gerais
MLEE	Multilocus Enzyme Electrophoresis
mL	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
PVPI	Iodopovidona ou Povidona-iodo
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
SM	Salário Mínimo
SP	São Paulo
SPI	Serviço de Proteção aos Índios
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
SAG	Sistema Acadêmico de Gestão
SSUr	Subunidades do RNA ribossômico
T	Tratado
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecimento
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TI	Terra Indígena

UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USI	Unidade de Saúde Indígena
WHO	World Health Organization

## RESUMO

A comunidade indígena Xakriabá, localizada no município de São João das Missões, norte de Minas Gerais/Brasil, tem registrado casos de leishmaniose tegumentar americana (LTA) desde 2001. O presente estudo teve como objetivo descrever os casos identificados desde Junho de 2008 a setembro de 2010, bem como acompanhar a evolução a evolução clínica dos casos até 12 meses após o fim do tratamento. Os casos suspeitos foram identificados em um levantamento da população e pelos agentes de saúde indígenas. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes foram entrevistados e avaliados clinicamente, e as informações foram registradas em questionários estruturados e pré-codificados. O diagnóstico foi confirmado por testes intradérmicos de reação (IDR), exames parasitológicos (exame direto, fragmento de biópsia ou aspirado cultura e técnicas moleculares (PCR-RFLP). Os diagnósticos confirmados foram aqueles que testou positivo para pelo menos um dos testes. Hematológica, testes bioquímicos e eletrocardiograma (ECG) foram realizados antes, durante e no final do tratamento com antimônio pentavalente meglumina. doses de 15 mg / kg / dia durante 20 dias (leishmaniose cutânea) e 20 mg / kg / dia durante 30 dias (leishmaniose mucosa) foram utilizados. Entre os 94 pacientes com lesões cutâneas avaliadas, 89 foram confirmados como LTA e 60 tratados e monitorados. os casos vieram de cinco áreas existentes, com maior ocorrência nas áreas conhecidas como "Brejo Mata Fome" (47,5% casos) e "Itapicuru" (43,8% dos casos). a distribuição dos casos foi semelhante entre os homens (51,7%) e mulheres (48,3%). idade dos pacientes variou de 1 a 72 anos, com a mediana de 18 anos. os casos ocorreram predominantemente entre os trabalhadores rurais que ganham menos de um salário mínimo. maioria dos pacientes apresentava lesões atípicas (70,1%) e uma única lesão (60,7%). o tempo entre o início da lesão eo diagnóstico variou de menos de um mês até 72 meses. Não houve contra-indicações para o uso de antimônio pentavalente. Sessenta pacientes foram tratados e, após o 20º dia, 24 (40,0%) apresentavam lesões que foram completamente epitelizeadas enquanto outros apresentaram os parcialmente cicatrizadas. Esses dois grupos foram comparados por características demográficas, co - infecções, número, tamanho, aparência e localização das lesões, tempo de início dos sintomas, infecções bacterianas, uso de medicamentos caseiros ou comerciais, tamanho de endurecimento, a descontinuidade do tratamento, resultados de testes de diagnóstico e genótipos de *Leishmania braziliensis*. Após 20 dias de tratamento, epitelizeação completa esteve associada a lesões parcialmente epitelizeadas no primeiro exame clínico (OR = 6,5, IC 95% = 2,0-21,7) e infecção bacteriana (OR = 0,1, IC 95% = 0,0-0,7). Uma avaliação realizada 90 dias após o final do tratamento indicou que 44 pacientes (73,3%) apresentaram lesões completamente epitelizeadas. Quando estes pacientes foram comparados aos com lesões não- cicatrizadas houve uma associação entre a falha do tratamento e LTA anterior no passado (OR = 8,2, IC 95% = 1,5-46,3), uso de medicação caseira (OR = 7,10, IC 95% = 1,6-71,9) e tempo de início dos sintomas superior a 8 meses (OR = 6,3, IC95% = 1,1-36,7). Seis (10%) recidivas foram observados casos. Entre os 60 pacientes tratados, 35 não havia completado um ano de monitoramento, no momento da análise de dados. Esperamos que com este estudo possa ampliar o conhecimento a respeito de LTA e contribuir para a melhoria do diagnóstico e tratamento da a doença na comunidade indígena Xakriabá.

## ABSTRACT

The Xakriabá indigenous community located in the municipality of São João das Missões, north of Minas Gerais has recorded, since 2001, cases of American cutaneous leishmaniasis (ACL). This study aimed to describe the cases identified from June 2008 to September 2010, as well as treat and monitor their clinical course for 12 months after the end of treatment. Suspected cases were identified in a population survey and by indigenous health agents. After signing the Informed Consent Form, patients were interviewed and clinically evaluated, and the information was recorded in structured and pre-coded questionnaires. The diagnosis was confirmed by intradermal reaction assays (IDR), parasitological exams (direct examination, fragment from biopsy or aspirate culture and molecular techniques (PCR-RFLP). The confirmed diagnoses were those which tested positive for at least one of the tests. Hematological, biochemical and electrocardiographic (ECG) tests were performed before, during and at the end of treatment with pentavalent antimony Meglumine. Doses of 15 mg / kg / day for 20 days (cutaneous leishmaniasis) and 20 mg / kg / day for 30 days (mucosal leishmaniasis) were used. Among the 94 patients with skin lesions evaluated, 89 were confirmed as LTA and 60 treated and monitored. The cases came from five existing areas, with higher occurrence in the areas known as "Brejo Mata Fome" (47.5% cases) and "Itapicuru "(43.8% cases). The distribution of cases was similar among men (51.7%) and women (48.3%). Patients' ages ranged from 1 to 72 years old, with the median of 18. The cases occurred predominantly among rural workers earning less than the minimum wage. Most of the patients presented atypical lesions (70.1%) and a single lesion (60.7%). The time between the onset of injury and diagnosis ranged from less than one month to 72 months. There were no contraindications for using pentavalent antimony. Sixty patients were treated, and after the 20<sup>th</sup> day, 24 (40.0%) presented lesions which were completely epithelialized while others presented partially healed ones. These two groups were compared for demographic characteristics, co-infections, number, size, appearance and location of lesions, time of onset of symptoms, bacterial infections, use of homemade or commercial medications, size of induration, discontinuation of treatment, results of diagnostic tests and *Leishmania braziliensis* genotypes. After 20 days of treatment, complete epithelialization was associated with lesions partially epithelialized in the first clinical examination (OR = 6.5, CI 95% = 2.0-21.7) and bacterial infection (OR = 0.1, CI 95% = 0.0-0.7). An evaluation carried out 90 days after the end of the treatment indicated that 44 patients (73.3%) presented completely epithelialized lesions. When these patients were compared to the non-healed ones, there was an association between treatment failure and previous LTA in the past (OR = 8.2, IC 95% = 1.5-46.3), use of homemade medication (OR = 7.10, CI 95% = 1.6-71.9) and time of onset of symptoms greater than 8 months (OR = 6.3, CI95%= 1.1-36.7). Six (10%) relapses cases were observed. Among the 60 patients treated, 35 had not completed one year of monitoring at the time of data analysis. The objective of this study is to expand knowledge regarding LTA and to contribute to improving the diagnosis and treatment of the disease in the Xakriabá indigenous community.

### 1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças infecciosas causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidas entre mamíferos hospedeiros através da picada de fêmeas infectadas pertencentes às diferentes espécies de flebotomíneos, durante o repasto sanguíneo. As fêmeas infectadas injetam parasitos em sua forma infectante, as promastigotas metacíclicas, em hospedeiros vertebrados, dentre eles, os seres humanos. As promastigotas são então fagocitadas por macrófagos, transformam-se em amastigotas que se multiplicam dentro das células, afetando diferentes tecidos, dependendo do tropismo celular da espécie de *Leishmania* infectante. Assim sendo, as leishmanioses são caracterizadas pela sua diversidade e complexidade (HERWALDT, 1999; DESJEUX 2001) e suas manifestações clínicas são correspondentes ao tropismo celular das diferentes espécies em questão (MITROPOULOS, KONIDAS e DURKIN-KONIDAS, 2010).

Nas Américas, um amplo espectro de manifestações clínicas pode ser encontrado em infecções causadas por múltiplas e filogeneticamente distintas espécies de *Leishmania*. Embora algumas manifestações clínicas possam estar mais frequentemente associadas a uma ou outra espécie de *Leishmania* ou algum subgênero em particular, nenhuma forma de manifestação clínica é única para a espécie envolvida. Além disso, uma substancial proporção de infecções é assintomática (WHO, 2010).

As leishmanioses encontram-se no grupo das doenças tropicais negligenciadas (DTN), ou seja, entre as doenças que recebem muito pouco ou nenhum investimento da indústria farmacêutica. As DTN são promovidas pela pobreza e consideradas como causas mais comuns de adoecimento de pessoas pobres em países em desenvolvimento (HOTEZ et al., 2008). É sabido que a saúde de uma população tem um profundo impacto nas condições sociais e econômicas de uma nação. As doenças endêmicas, geralmente exacerbadas por má nutrição, condições higiênico-sanitárias precárias, e outros determinantes sociais e econômicos da saúde, dificultam às populações dos países em desenvolvimento a garantia de melhora em sua qualidade de vida. Muitas vezes estas doenças

reduzem a capacidade de trabalho dos indivíduos e, conseqüentemente, diminuem as condições sociais e econômicas das famílias. Existe uma forte relação entre doença e pobreza. Tentativas para se diminuir a pobreza sem implementar medidas de controle das doenças endêmicas freqüentemente não têm obtido sucesso já que a recorrência das doenças acarreta um alto custo individual, para as comunidades e para os sistemas de saúde. Porém, normalmente as autoridades políticas e econômicas consideram os custos humanos menos importantes que os gastos financeiros com os programas de controle (HOTEZ et al., 2008).

O controle e eliminação das DTN foram reconhecidos como prioridade para realização dos objetivos das Nações Unidas para Desenvolvimento do Milênio e alvos para a redução sustentável da pobreza (FRANCO-PAREDES et al., 2007; HOTEZ et al., 2008).

As DTN têm alta prevalência em regiões entre as latitudes 35°N e 35°S com altitudes abaixo de 2.200 metros e temperaturas entre 15°C e 40°C. As populações que vivem nessas regiões ganham em torno de um dólar por dia e são consideradas as pessoas mais pobres do mundo. Aproximadamente 1,2 milhões das pessoas que vivem em absoluta pobreza encontram-se concentradas principalmente em três regiões do mundo (África subsaariana, Ásia e América Latina) e estão vulneráveis às DTN. Um grupo de 13 doenças é responsável por aproximadamente 57 milhões de anos de vida perdidos ajustados (DALY) sendo que mais de 90% desta carga resulta de sete doenças que são altamente prevalentes e de difícil controle. A classificação dessas doenças dentro de três categorias foi baseada na emergência, controle e disponibilidades de drogas (World Health Organization, WHO). A *Categoria Um* inclui as três principais DTN (dengue, tripanossomíase africana e leishmaniose) que não estão controladas e são consideradas emergentes. Na *Categoria Dois* estão incluídas as doenças cujas estratégias para controle estão disponíveis, porém, a ocorrência dessas doenças ainda permanece (malária, esquistossomose e tuberculose). A *Categoria Três* inclui a hanseníase, a doença de Chagas, a filariose linfática e a oncocercose, doenças cujas estratégias de controle demonstraram serem efetivas, suas taxas têm diminuído e existem planos para a eliminação das mesmas (YAMEY G; HOTEZ P, 2007; HOTEZ et al., 2008, 2009). Essas doenças continuam consideradas negligenciadas devido à falta de

investimento no desenvolvimento de novas drogas e vacinas e também pela pouca eficácia dos programas de controle. Um problema preocupante em relação às DTNs é a co-infecção com HIV, que favorece manifestações clínicas graves e falência terapêutica (LINDOSO, 2009).

### 1.1 Breve Histórico sobre as Leishmanioses

Há aproximadamente mil anos atrás um grande físico persa - Abu 'Ali al-Husayn ibn 'Abd Allah ibn Sina (980 – 1037 d.C.) – mais conhecido por seu nome latinizado Avicenna fez a primeira descrição clínica de leishmaniose cutânea (LC) que se tem conhecimento. Em 1756 foi publicada por Alexander Russel uma descrição detalhada das lesões secas (provavelmente causadas pela *Leishmania tropica*) e das formas úmidas (causadas pela *L. major*) de leishmaniose cutânea no Velho Mundo.

Apesar do conhecimento sobre a doença não se conhecia sua causa e como era transmitida (AÑEZ et al., 2003). Foi por volta do século dezanove, Cunningham, Borovsky, Leishman, Donovan, Wright, Lindenberg e Vianna, cada um independentemente identificaram parasitos que causam as leishmanioses, para os quais Ronald Ross deu o nome genérico de *Leishmania* em 1903. Em 1904, Cathoire e Laveran encontraram *Leishmania* em uma criança com anemia esplênica infantil. Nicolle nomeou o parasito de *L. infantum*, identificou seu reservatório em cães de Tunis em 1908 e conseguiu cultivá-lo em laboratório. Carini identificou *Leishmania* em lesões de mucosa de pacientes com leishmaniose no Brasil em 1912. Em 1914, os russos Yakimoff e Shakor distinguiram os parasitos que causam as formas, urbana e rural, das leishmanioses cutâneas na Ásia Central (WHO, 2010).

No início dos anos de 1940, Swaminath, Shortt e Anderson, na Índia, e Adler e Ber, na Palestina, demonstraram a transmissão de *L. donovani* e *L. tropica* (provavelmente *L. major*) por flebotomíneos.

A origem da leishmaniose tegumentar nas Américas, e particularmente no Brasil, é incerta (ALTAMIRANO-ENCISO et al., 2003). Foram encontradas

cerâmicas pré-colombianas, datadas de 400 a 900 anos d.C., feitas pelos índios do Peru, apresentando mutilações de lábios e nariz, características da espúndia, hoje conhecida como leishmaniose cutâneo-mucosa (LAINSON e SHAW, 1988). Em 1571, cronistas espanhóis percorreram vales interandinos do Peru até a vertente amazônica descrevendo lesões destrutivas do nariz e do lábio superior denominadas de “mal do nariz” (ALTAMIRANO-ENCISO et al., 2003).

No Brasil, a citação mais antiga da existência da doença está no documento da Pastoral Religiosa Político Geográfica de 1827 referenciada na tese de TELLO (1908) intitulada “Antigüedad de la syphilis em El Peru”. O autor descreve a viagem do frade Dom Hipólito Sanches Rangel de Fayas e Quiros, de Tabatinga (AM), entre o Peru e o Brasil, até o Pará. Este observara a existência de indivíduos com úlceras nos braços e pernas, relacionadas às picadas de insetos, tendo como consequência lesões deformantes de boca e nariz (BASANO e CAMARGO, 2004; FANTAUZZI, 2009).

A natureza leishmaniótica das lesões cutâneas e nasofaríngeas só foi confirmada, pela primeira vez, em 1909, por Lindenberg, que encontrou formas de *Leishmania*, idênticas à *Leishmania tropica* (WRIGTH, 1903) da leishmaniose do Velho Mundo, em lesões cutâneas de indivíduos que trabalhavam nas matas do interior do Estado de São Paulo (PESSOA e MARTINS, 1982). Foi Gaspar Vianna, por considerar o parasito diferente da *L. tropica*, quem o batizou de *L. braziliensis*, ficando assim denominado o agente etiológico da “úlceras de Bauru”, “ferida brava” ou “nariz de tapir” (LAINSON et al., 1997)

Até os anos 60, todas as formas de leishmaniose tegumentar no Brasil eram atribuídas a uma única espécie, *Leishmania braziliensis*. Naquela época, entretanto, estudos epidemiológicos foram iniciados no Instituto Evandro Chagas, em Belém, Estado do Pará, implicando em exames de vários pacientes, uma ampla variedade de mamíferos silvestres e de flebotomíneos (Psychodidae: Phlebotominae). Esses estudos indicaram a presença de outra espécie de *Leishmania* infectando homens na região Amazônica do Brasil. Em virtude de sua semelhança biológica e bioquímica com a *Leishmania mexicana*, o agente etiológico da úlcera dos chicleros na América Central, foi dado o nome de *Leishmania mexicana amazonensis*

(LAINSON e SHAW, 1972), considerando-a como uma subespécie (LAINSON et al., 1994).

As características clínicas da doença em seres humanos vêm, gradativamente, sendo suplementadas por estudos de reservatórios animais e vetores, de comportamento das espécies de *Leishmania* em animais de laboratório e ecologia dos ciclos naturais da leishmaniose que reforçam a base para classificação e entendimento da transmissão para os seres humanos (WHO, 2010).

### 1.2 Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar

A leishmaniose tegumentar é endêmica em mais de 70 países no mundo (Figura 1) e cerca de 90% dos casos notificados ocorrem em sete países dentre eles o Brasil e 90% de todos os casos de leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM) concentram-se na Bolívia, Peru e Brasil (WHO, 2010; HOTEZ et al., 2009). A leishmaniose tegumentar é uma dentre as seis doenças tropicais que estão inseridas na lista da Organização Mundial de Saúde (OMS) das 13 doenças a serem estudadas prioritariamente.

Com relação à incidência no mundo, estima-se 1,5 milhões de casos novos da doença a cada ano. Os dados indicam que o número total de casos aumentou significativamente nos últimos anos, entretanto, a incidência global é subestimada devido ao fato de que em vários países a notificação não é obrigatória, além disso, há ocorrência de infecções assintomáticas e de casos não diagnosticados.

Nas Américas, a leishmaniose tegumentar americana (LTA) ocorre desde o sul dos Estados Unidos (Texas) até o sul da América do Sul sendo endêmica no México, na maior parte da América Central e em todos os países da América do Sul, exceto o Chile (MITROPOULOS, KONIDAS e DURKIN-KONIDAS, 2010).

No Brasil, a disseminação da doença por todo o território nacional até a década de 1950 coincide com o desflorestamento provocado pela construção de estradas e instalação de aglomerados populacionais, com maior incidência nos estados de São Paulo, Paraná, Minas Gerais, Ceará e Pernambuco. A partir daí, até a década de 60, a doença parece ter entrado em declínio com o desmatamento já

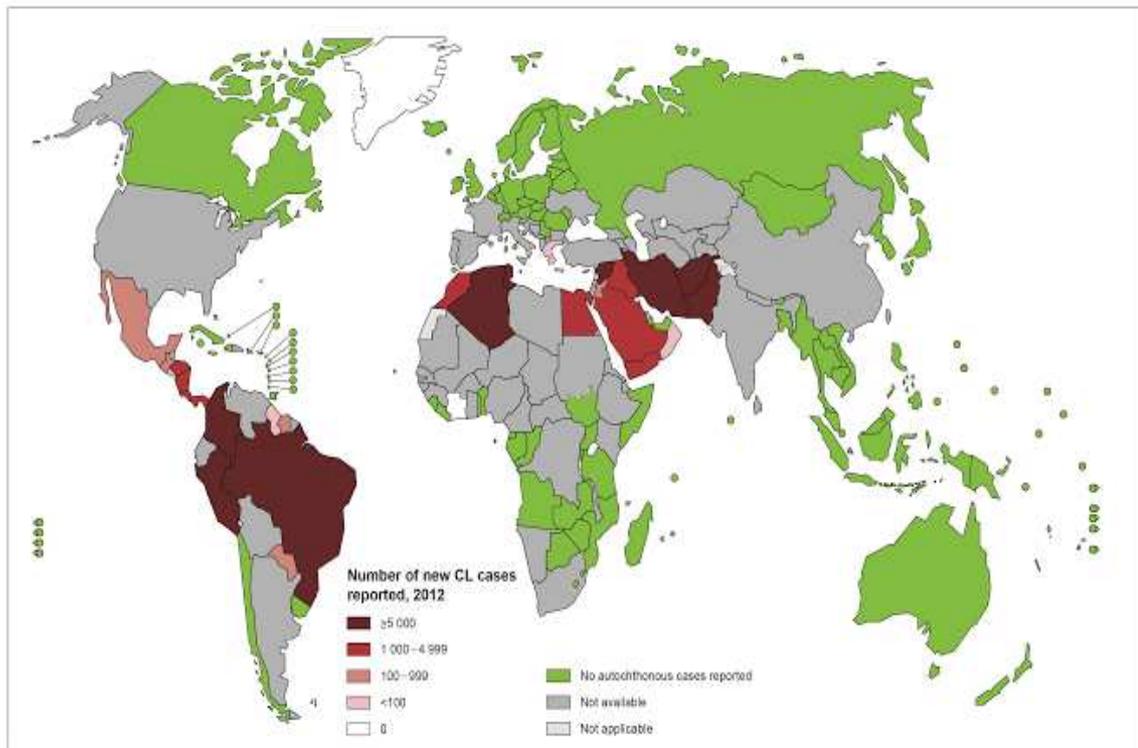
completado nas regiões mais urbanizadas do país, além da relativa estabilidade das populações rurais (FURTADO, 1994).

A partir da última década, porém, a epidemiologia da doença tem sofrido alterações, sendo descritos casos em áreas periurbanas de cidades de médio e grande porte (PASSOS et al. 1993; CARVALHO et al. 2006; Da Silva et al. 2007) além das áreas de colonização antiga (GONTIJO et al. 1995).

Da década de 80 até o momento, as taxas de incidência da LTA no Brasil vêm apresentando tendência de crescimento, com coeficientes de detecção que oscilam entre 3,83 a 22,94 por 100.000 habitantes (SVS/MS, 2010).

Casos de LTA já foram notificados em todas as regiões brasileiras (Nordeste, Norte, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) (Figura 3) e nos últimos 25 anos tem sido observado franco crescimento da endemia, tanto em magnitude quanto em expansão geográfica, com surtos epidêmicos na região Sul, Sudeste, Centro-Oeste, Nordeste e, mais recentemente, na Região Norte.

## Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis, worldwide, 2012



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2013. All rights reserved.

Data Source: World Health Organization  
Map Production: Control of Neglected  
Tropical Diseases (CNTD)  
World Health Organization



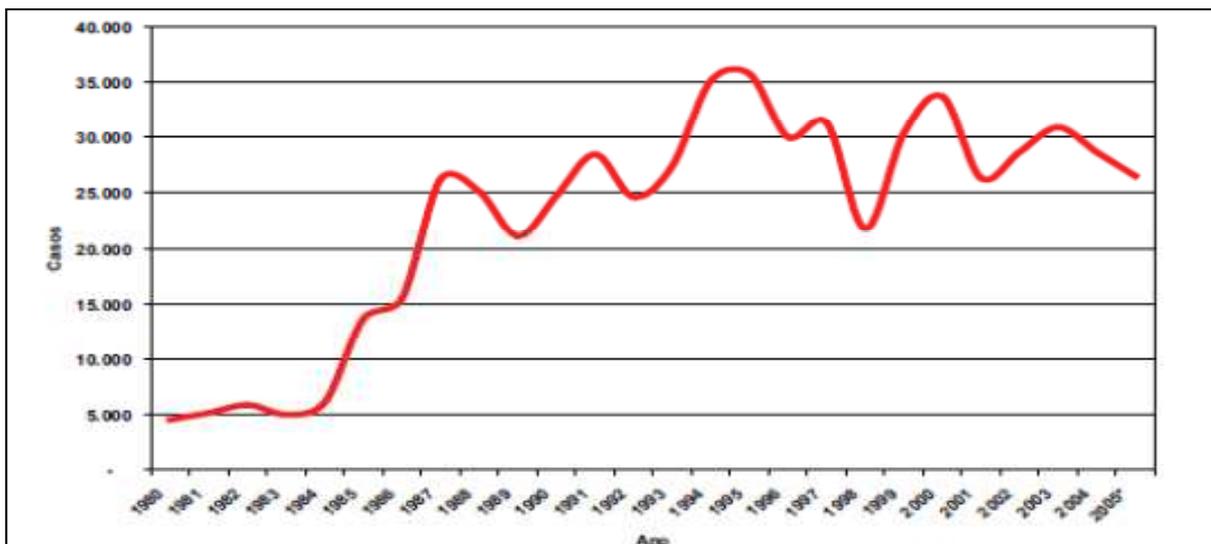
**Figura 1:** Distribuição Geográfica Mundial da Leishmaniose Cutânea.

Fonte: World Health Organization (WHO), 2012.

A leishmaniose tegumentar é uma zoonose que pode acometer os seres humanos no momento em que estes participam acidentalmente do ciclo silvestre de manutenção da doença, por meio de atividades que necessitam de sua entrada no ambiente de mata ou mesmo devido à existência de moradias localizadas próximas às bordas de floresta ou até mesmo no interior da mesma. Em muitas localidades a mata serve como local de eliminação de dejetos humanos pela falta de condições higiênico-sanitárias adequadas, o que propicia o contato do homem com os vetores. Entretanto, muitos trabalhos demonstram a possibilidade de transmissão da doença nos espaços domiciliar e peridomiciliar por processos adaptativos do vetor ao redor das residências ou ao intradomicílio, como consequência das constantes modificações feitas pelo homem ao meio ambiente. Essas têm levado à migração de algumas espécies de *Leishmania* e de seus vetores para as imediações dos

domicílios (COSTA et al., 2007), o que vem ocorrendo também em áreas já urbanizadas (XIMENES, 2007; DA SILVA, 2007).

No Brasil, observam-se picos de transmissão da LTA a cada cinco anos e uma tendência de aumento do número de casos a partir de 1980 quando se solidificaram as ações de vigilância e controle no país (Figura 2).



**Figura 2:** Curva de Crescimento do Número de Casos de LTA no Brasil - 1980 a 2005.

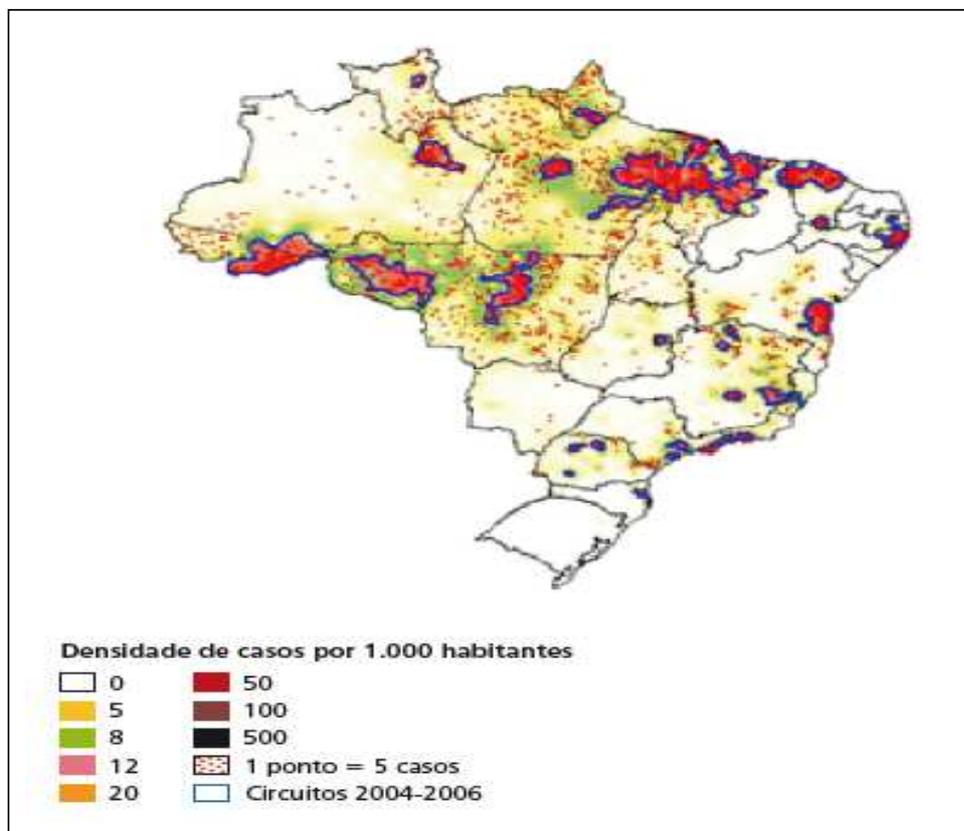
Fonte: MS, 2010.

A epidemiologia da LT depende das características da espécie do parasito envolvido, das características ecológicas locais dos sítios de transmissão, da exposição atual ou passada da população ao parasito e da amplitude de variações comportamentais dos seres humanos (WHO, 2010).

Nas Américas, a epidemiologia da LTA é complexa devido à variações nos ciclos de transmissão que são conseqüências das diferentes espécies do parasito, dos reservatórios e flebotomíneos vetores que circulam em uma mesma área.

Nos últimos anos, todas as unidades federadas registraram casos autóctones da doença e o aumento deste número tem sido atribuído a diversos fatores como

melhoria na detecção de casos, urbanização da doença, migrações humanas, atividades extrativistas, etc (MS, 2010).



**Figura 3:** Densidade de casos e circuitos de LTA por município, Brasil – 2004-2006.

Fonte: Boletim Eletrônico Epidemiológico/SVS/MS, 2009. Acesso internet 18/01/2011.

Considerando o indicador da densidade de casos de LTA (número de casos de LTA por Km<sup>2</sup>), foram identificados, no período de 2001 a 2003, 24 circuitos de produção da doença de importância epidemiológica no Brasil, o que representa 75% (21.537) do total de casos registrados em 2004 (28.569), distribuídos em 1.926 (35%) municípios brasileiros. Minas Gerais (MG) concentra três (5, 6 e 7) dos 24 circuitos de produção da doença com destaque para o 7(MG/ES) com o menor coeficiente de detecção, 0,03 por 100 mil habitantes (MS, 2010). A acima (Figura 3) mostra a distribuição dos casos de LTA, de acordo com a densidade e os circuitos da doença entre 2004 e 2006.

## **INTRODUÇÃO**

Dados referentes ao período de 1990 a 2008 (Figura 4) revelam que Minas Gerais assume a liderança em números de casos de LTA na região Sudeste do Brasil sendo seguido por São Paulo (SP), Espírito Santo (ES) e Rio de Janeiro (RJ).

Região e UF	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
<b>Região Norte</b>	<b>7.318</b>	<b>9.359</b>	<b>9.720</b>	<b>9.739</b>	<b>11.306</b>	<b>13.117</b>	<b>9.987</b>	<b>11.058</b>	<b>6.078</b>	<b>9.129</b>	<b>11.140</b>	<b>8.107</b>	<b>10.207</b>	<b>13.508</b>	<b>13.125</b>	<b>10.679</b>	<b>8.833</b>	<b>9.890</b>	<b>8.680</b>	<b>8.272</b>
Rondônia	1346	2118	2220	2822	2249	2499	1738	1.465	1.317	1.737	1.421	1.563	1.812	1.980	2.181	1.668	1.204	971	941	1.035
Acre	59	252	403	563	372	365	490	413	280	490	903	717	1.076	1.385	1.532	1.356	1.124	913	972	906
Amazonas	1733	2590	3424	1982	741	1557	988	2.290	715		1.744	2.153	2.130	3.816	2.212	1.957	1.554	2.219	1.778	1.439
Roraima	170	507	492	605	470	251	303	308	244	146	352	454	451	303	160	280	285	340	350	441
Pará	3269	3196	2236	2543	5748	7064	5042	5.038	2.177	5.051	5.565	2.521	3.741	4.862	5.324	4.345	3.554	4.305	3.623	3.347
Amapá	185	394	475	643	895	645	563	902	892	884	592	52	377	555	1162	580	595	667	629	513
Tocantins	556	302	470	581	831	736	863	642	453	821	563	647	620	607	554	493	517	475	387	591
<b>Região Nordeste</b>	<b>12.428</b>	<b>12.020</b>	<b>7.140</b>	<b>8.218</b>	<b>14.426</b>	<b>13.887</b>	<b>11.303</b>	<b>11.868</b>	<b>8.455</b>	<b>9.112</b>	<b>13.078</b>	<b>11.149</b>	<b>9.373</b>	<b>7.985</b>	<b>7.863</b>	<b>8.112</b>	<b>6.169</b>	<b>5.925</b>	<b>6.003</b>	<b>6.910</b>
Maranhão	3109	3926	2027	2868	6262	4725	3794	4.634	2.355	3.005	4.488	5.658	4.364	3.777	3.072	3.395	2.174	2.335	1.661	1.624
Piauí	249	324	161	72	56	40	96	102	96	106	95	164	151	126	117	257	152	108	73	104
Ceará	3848	2862	1358	1463	1928	4262	2793	2787	1490	1372	3043	2543	2123	1329	2064	1977	1006	935	700	993
Rio Grande do Norte	20	6	...	13	4	15	42	49	26	13	11	8	5	8	13	10	7	6	6	56
Paraíba	85	165	342	273	264	196	173	233	113	128	177	50	68	56	74	68	46	60	53	109
Pernambuco	680	474	378	436	806	891	714	667	643	979	1.149	518	556	558	719	337	413	446	388	501
Alagoas	28	54	53	71	224	114	81	144	72	156	258	88	80	97	65	57	33	111	89	77
Sergipe	54	50	24	46	46	52	19	47	34	30	58	93	61	16	7	11	6	4	10	11
Bahia	4355	4159	2797	2976	4836	3592	3591	3.205	3.626	3.323	3.799	2.027	1.965	2.018	1.732	2.000	2.332	1.920	3.023	3.435
<b>Região Sudeste</b>	<b>2.347</b>	<b>3.386</b>	<b>3.854</b>	<b>4.771</b>	<b>3.763</b>	<b>2.605</b>	<b>2.369</b>	<b>2.294</b>	<b>2.945</b>	<b>3.983</b>	<b>2.938</b>	<b>2.112</b>	<b>2.894</b>	<b>3.252</b>	<b>2.540</b>	<b>2.809</b>	<b>2.868</b>	<b>1.898</b>	<b>1.592</b>	<b>1.605</b>
Minas Gerais	1338	2134	2504	2547	2040	1574	1504	1.445	1.973	2.701	1.874	1.116	1.610	1.767	1.507	1.802	1.855	1.322	1.123	1.021
Espírito Santo	670	728	722	893	490	307	244	404	646	884	548	351	209	234	146	193	241	109	76	100
Rio de Janeiro	227	319	269	496	396	241	282	302	186	269	250	169	289	226	209	317	283	119	55	92
São Paulo	112	205	359	835	837	483	339	143	140	129	266	476	786	1.025	678	497	489	348	338	392
<b>Região Sul</b>	<b>192</b>	<b>139</b>	<b>690</b>	<b>819</b>	<b>1.361</b>	<b>796</b>	<b>617</b>	<b>430</b>	<b>455</b>	<b>460</b>	<b>853</b>	<b>568</b>	<b>943</b>	<b>932</b>	<b>607</b>	<b>541</b>	<b>573</b>	<b>514</b>	<b>630</b>	<b>464</b>
Paraná	192	139	690	819	1361	794	616	428	453	457	850	553	909	886	579	444	409	438	533	409
Santa Catarina	0	0	0	0	0	0	1	2	2	3	1	10	14	28	17	84	158	67	87	45
Rio Grande do Sul	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	5	20	18	11	13	6	9	10	10
<b>Região Centro-Oeste</b>	<b>2.468</b>	<b>3.546</b>	<b>3.264</b>	<b>3.907</b>	<b>4.247</b>	<b>5.343</b>	<b>4.721</b>	<b>4.640</b>	<b>2.981</b>	<b>6.384</b>	<b>4.605</b>	<b>4.629</b>	<b>4.839</b>	<b>4.980</b>	<b>4.460</b>	<b>4.388</b>	<b>3.852</b>	<b>3.095</b>	<b>3.005</b>	<b>4.492</b>
Mato Grosso do Sul	221	165	304	215	243	568	178	433	256	338	158	372	301	235	192	139	116	99	118	105
Mato Grosso	2021	3200	2682	3346	3734	4492	4195	3.779	2.283	5.504	3.921	3.816	4.067	4.189	3.752	3.639	3.181	2.715	2.521	3.900
Goiás	226	181	277	345	270	281	348	414	440	532	525	411	441	500	458	578	505	246	351	460
Distrito Federal	0	0	1	1	0	2	0	14	2	10	1	30	30	56	58	32	50	35	15	27
<b>UF ignorada</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>1.033</b>	<b>1.013</b>	<b>887</b>	<b>1.299</b>	<b>1.106</b>	<b>71</b>	<b>105</b>	<b>157</b>	<b>142</b>	<b>156</b>	<b>102</b>	<b>85</b>	<b>82</b>	<b>81</b>
<b>Brasil</b>	<b>24.753</b>	<b>28.450</b>	<b>24.668</b>	<b>27.454</b>	<b>35.103</b>	<b>35.748</b>	<b>30.030</b>	<b>31.303</b>	<b>21.801</b>	<b>30.367</b>	<b>33.720</b>	<b>26.636</b>	<b>28.361</b>	<b>30.814</b>	<b>28.737</b>	<b>26.685</b>	<b>22.397</b>	<b>21.407</b>	<b>19.992</b>	<b>21.824</b>

**Figura 4:** Distribuição dos casos de leishmaniose tegumentar americana, de acordo com as Grandes Regiões e Estados do Brasil.

Fonte: SVS/MS, 2010.

### 1.3 Os Parasitos, seus Vetores e Reservatórios

A *Leishmania* é um protozoário pertencente à família Trypanosomatidae, 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. A transmissão desses parasitos aos seres humanos exige a presença de pelo menos uma espécie de flebotomíneo antropofílico, reservatórios infectados por *Leishmania* e o contato eficaz entre o homem e o vetor (WEIGLE et al., 1993; GONTIJO, 2002).

A partir da década de 60, vários estudos relacionados com a epidemiologia da LTA foram realizados (FORATTINI, 1960; LAINSON e STRANGWAYS-DIXON, 1962; SIMÕES BARBOSA et al., 1970; LAINSON e SHAW, 1968, 1969, 1970; HERRER et al., 1971, LAINSON, 2010). Como consequência dessa série de pesquisas, surgiu a necessidade de se revisar a classificação das leishmanias neotropicais. Assim, LAINSON E SHAW (1972) publicaram um importante trabalho, onde discutiram os problemas da taxonomia das leishmanias do Novo Mundo e propuseram dividi-las em dois grupos ou complexos, o complexo *L. braziliensis* e o complexo *L. mexicana*, utilizando critérios essencialmente biológicos, incluindo a densidade de flutuação do DNA do núcleo e cinetoplasto. Em 1987, estes mesmos autores fizeram uma revisão taxonômica do gênero *Leishmania* onde definiram dois subgêneros para as leishmanias, o subgênero *Leishmania*, Safjanova 1982 e o subgênero *Viannia* Lainson & Shaw, 1987, acrescentando aos caracteres anteriormente utilizados alguns mais atuais como a mobilidade eletroforética de enzimas e estudos de DNA nuclear e do cinetoplasto (LAINSON e SHAW, 1987). Em publicação recente, LAINSON e SHAW (2000), fazem a correção da citação do subgênero *Leishmania* (*Leishmania*) Safjanova, 1982 para *Leishmania* (*Leishmania*) Ross, 1903 alegando que a utilização do nome subgenérico *L. (Leishmania)* foi usado por Safjanova para separar as espécies de *Leishmania* de mamíferos daqueles parasitas de répteis similares, os quais ela incluiu no subgênero *L. (Sauroleishmania)*.

Os parasitos do subgênero *Viannia*, só encontrado no Novo Mundo, causam leishmaniose tegumentar, infectam uma variedade de animais silvestres incluindo roedores, carnívoros, edentados e primatas. Os vetores envolvidos na transmissão são várias espécies de flebótomos do gênero *Lutzomyia* e dos subgêneros *Nyssomyia* e *Psychodopygus*. A espécie *Leishmania (Viannia) braziliensis* é a mais freqüentemente encontrada parasitando o homem, causando, neste hospedeiro, lesões que podem ser únicas ou múltiplas, com caráter extensivo e tendência a produzir metástases nasobucofaríngeas (LAINSON e SHAW, 1987).

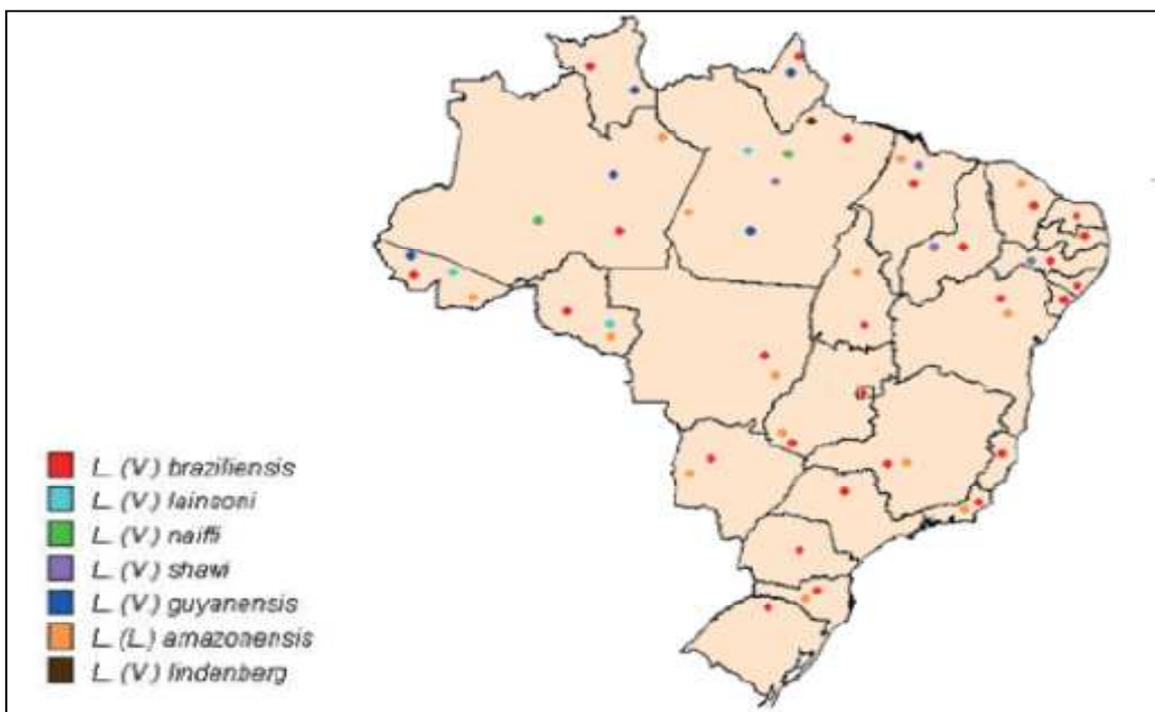
As espécies do subgênero *Leishmania* são encontradas no Novo e Velho Mundo e podem causar LT ou leishmaniose visceral (LV). Os vetores conhecidos são flebotomíneos do complexo *Lutzomyia flaviscutellata*, grupo distinto de flebotomíneos pertencentes ao subgênero *Nyssomyia*, tendo como principais espécies envolvidas na transmissão, no Brasil, a *Lutzomyia reducta*, *L. olmeca nociva* e a própria *L. flaviscutellata* (FREITAS et al., 1989). A espécie mais encontrada no Brasil é a *Leishmania (Leishmania) amazonensis* que se distribui não só pelas florestas primárias e secundárias da Amazônia, como também está presente no Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste. A doença humana é relativamente rara, representada por pápulas ou úlceras simples, geralmente únicas em membros inferiores, que raramente se curam espontaneamente. Não ocorrem metástases mucosas, estando esta espécie diretamente relacionada com a leishmaniose difusa (SHAW e LAINSON, 1987).

Nas Américas, são atualmente reconhecidas 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e oito espécies descritas, somente em animais. No entanto, no Brasil já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As três principais espécies são: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis* e, mais recentemente, as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenbergi* e *L. (V.) shawi* foram identificadas em estados das regiões Norte e Nordeste (MS, 2007). A distribuição das espécies causadores de LTA no Brasil e dos vetores estão mostradas nas figuras 5 e 6, respectivamente.

As espécies de *Leishmania* envolvidas na etiologia da LTA no Brasil, seus vetores e reservatórios encontram-se abaixo relacionados:

- ***L. (Leishmania) amazonensis***: apresenta-se distribuída no Brasil, principalmente na bacia amazônica, em áreas de florestas primárias e secundária tipo várzea e igapó (Amazonas, Pará, Rondônia e sudoeste do Maranhão), e também na Bahia, em Minas Gerais e em Goiás. Está presente em outros países como Colômbia, Paraguai, Bolívia e Guiana Francesa. O principal hospedeiro silvestre é o roedor *Proechimys sp.* (rato-soiá), além de outros roedores: *Oryzomys sp.*, *Neacomys sp.*, *Nectomys sp.* e *Dasyprocta sp.*; os marsupiais *Metachirus sp.*, *Philander sp.*, *Didelphis sp.* e *Marmosa sp.*; e a raposa *Cerdocyon thous*. Tem como principal vetor o *Lutzomyia flavicutellata*, um flebotomíneo de hábito noturno e pouco antropofílico, e *Lu. olmeca nociva* como vetor secundário no Amazonas e em Rondônia. É responsável no homem pela leishmaniose cutânea, cutâneo-mucosa, e por uma forma sem tratamento conhecida por leishmaniose cutânea difusa anérgica (LAINSON, 1970; MS, 2010).
- ***L. (Viannia) braziliensis***: apresenta distribuição em todo o território nacional, além de vários países da América Central e do sul (de Belize até a Argentina), sendo provável que nem todas correspondam exatamente ao mesmo parasito, mas que existia um complexo de subespécies. Existem poucas informações sobre seus hospedeiros silvestres, tendo sido relatado parasitos semelhantes em roedores (*Akodon sp.*, *Proechimys sp.*, *Rattus sp.*, *Oryzomys sp.* e *Rhipidomys sp.*) e no marsupial *Didelphis sp.* Apresenta como vetor, na Serra dos Carajás, o *Psychodopygus wellcomei* (antropofílico, com picadas diurnas e de maior atividade nas estações de chuva), além de outras espécies que vêm se adaptando em áreas peridomésticas, e ainda as de florestas primárias (*Lu. whitmani*, *Lu. carrerae*). Na transmissão peridoméstica, apresenta-se como hospedeiros: cavalos, cães, jumentos e até gatos. Causa no homem leishmaniose cutânea e a cutâneo-mucosa (LAINSON, 1970; MS, 2010).

- ***L. (Viannia) guyanensis***: distribuída ao norte do rio Amazonas no Brasil (Amazonas, Pará, Amapá e Roraima), e também em outros países como as Guianas, Peru, Equador e Venezuela. Tem como hospedeiros conhecidos a preguiça (*Choloepus didactylus*), tamanduá (*Tamandua tetradactyla*), o marsupial *Didelphis* sp. e o roedor *Proechimys* sp., sendo transmitida pelos vetores *Lu. umbratilis* (primariamente), *Lu. anduzei* e *Lu. whitmani* (secundariamente) (LAINSON, 1970; MS, 2010). Estes vetores têm a característica de repousar em troncos de árvores em terra firme após o repasto, e quando perturbados de dia (principalmente) ou à noite, atacam em grande número, causando inúmeras lesões chamadas pian-bois (causadas também pela disseminação linfática). Causam no homem a Leishmaniose cutânea, com múltiplas lesões, e raramente lesões nas mucosas (LAINSON, 1970; MS, 2010).
- ***L. (Viannia) lainsoni***: distribuiu-se pela região Amazônica, sendo descrita até então no Pará, e em recente estudo em Rondônia (Basano, informação pessoal). Tem como hospedeiro a paca (*Agouti paca*), e como único vetor conhecido e de baixa antropofilia a *Lu. ubiquitalis*, causando com pouca frequência a Leishmaniose cutânea (LAINSON, 1970; MS, 2010).
- ***L. (Viannia) naiffi***: distribuiu-se pelo Brasil nos Estados do Amazonas e Pará, e na Guiana Francesa. Tem como hospedeiro o tatu (*Dasypus novemcinctus*), sendo transmitido provavelmente por três espécies de flebotomíneos – *Psychodopigus paraensis*, *Ps. Ayrozai*, *Ps. Squamiventris* – que apresentam alta antropofilia e cujos hábitos zoofílicos são pouco conhecidos. Causa no homem principalmente a Leishmaniose cutânea (LAINSON, 1970; MS, 2010).

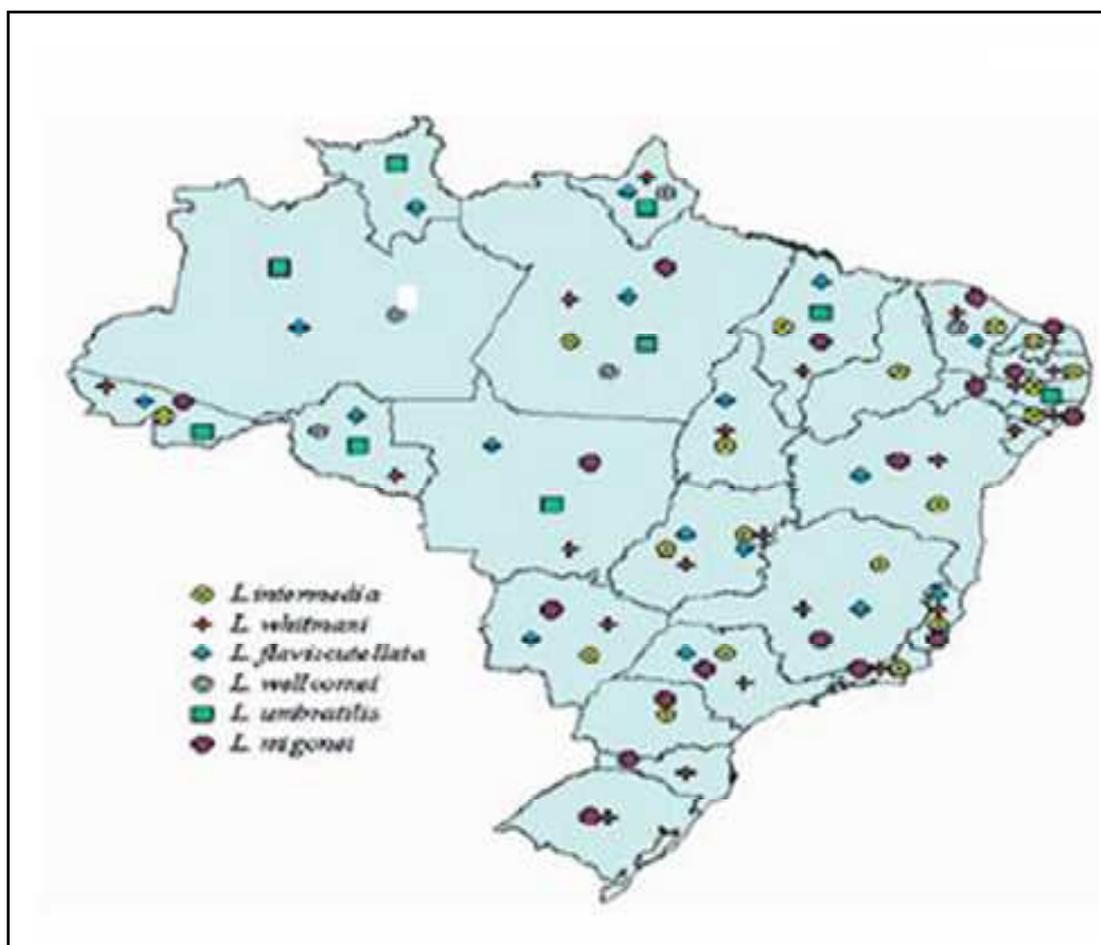


**Figura 5:** Distribuição das espécies de *Leishmania* responsáveis pela LTA no Brasil.

Fonte: SVS/Ministério da Saúde, acessado, via internet, em 30/05/2010.

A mera presença de infecção por *Leishmania* em uma determinada espécie de mamífero, mesmo em grande número, não necessariamente indica que a mesma é um reservatório. Para se incriminar formalmente um reservatório é necessário demonstrar que a população de parasito depende daquela espécie de mamífero em particular para manter-se por longo prazo.

Os cães são considerados os principais reservatórios domésticos de *L. infantum* e podem encontrar-se infectados por outras espécies de *Leishmania*. Entretanto, o papel dos mesmos nessas infecções é provavelmente mais incidental. Cães, cavalos, burros e mulas têm sido encontrados infectados em focos de *L. braziliensis*. O papel desses animais como fonte de infecção para os flebotomíneos não deve ser negligenciado e merece ser melhor investigado (WHO, 2010).



**Figura 6:** Distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetores da LTA.

Fonte : SVS/Ministério da Saúde, acesso a internet em 30/05/2010.

#### 1.4 Descrição Clínica da Doença

A LTA é uma doença complexa com um amplo espectro de manifestações clínicas que podem variar desde lesões que se curam espontaneamente até formas crônicas e desfigurantes. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, são três os tipos principais da doença (WHO, 2010):

- Forma cutânea: úlceras de pele usualmente em áreas expostas, como face, braços e pernas e que, geralmente, se curam dentro de alguns meses, deixando cicatrizes.

- Forma cutânea difusa e crônica disseminada: produzem lesões na pele semelhantes às causadas na lepra lepromatosa, são formas de difícil tratamento.
- Formas mucocutânea: as lesões podem destruir parcial ou totalmente as mucosas do nariz, boca e garganta, cavidades e tecidos circundantes.

As lesões da LTA são freqüentemente encontradas em áreas expostas do corpo tais como face, braços e pernas (MAURI et al., 2009). A forma cutânea localizada, caracterizada por lesões únicas ou múltiplas no local da picada do inseto, é a mais freqüente. Na LT estrita, cada lesão representa uma picada independente do flebotomíneo. Em raros casos, a leishmaniose pode manifestar-se de forma disseminada ou difusa. São lesões, geralmente, crônicas e não responsivas ao tratamento antibiótico ou corticóides tópicos.

A forma disseminada da LTA é uma manifestação rara de doença. Foi primeiramente descrita como uma seqüela da leishmaniose visceral, na infecção por *L.(L.) donovani* (MAJUNDAR, 1969). Esta forma é caracterizada pelo aparecimento de múltiplas lesões cutâneas, geralmente pequenas e ulceradas, distantes do local da picada do inseto, em alguns casos com acometimento mucoso (GOTO et al., 1990). As lesões desenvolvem-se rapidamente, com parasitos raros ou ausentes. A IDR e a sorologia são geralmente positivas. O tratamento com antimonial é geralmente eficaz.

A forma difusa da LTA, muitas vezes confundida com a forma disseminada, é também rara e causada por *L. (L.) amazonensis*. Caracteriza-se pelo aparecimento insidioso e lentamente progressivo de nódulos e placas cutâneas, geralmente sem ulcerações e sem relação com o local da picada do inseto. A infecção não induz a uma resposta imune celular, e o teste intradérmico é geralmente negativo, encontrando-se os macrófagos das lesões abarrotados de parasitos. Até o momento, os casos são incuráveis pela terapia convencional (BARRAL et al., 1995).

A leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM) é caracterizada pela capacidade do parasito em causar metástases nas mucosas, principalmente a nasal. A LCM nunca cura espontaneamente, o tratamento é bastante difícil e geralmente ocorrem

infecções bacterianas secundárias (REINTHINGER et al., 2007). A forma mucosa tardia é a mais comum e surge após lesão cutânea anterior, em geral múltipla e extensa. Surge após cura espontânea ou como resultado de tratamento inadequado. A forma mucosa contígua é o resultado de lesão cutânea próxima à mucosa. Na mucosa concomitante ocorre lesão cutânea longe da mucosa e na forma mucosa indeterminada não são encontradas lesões cutâneas, admitindo-se a existência prévia de lesão que passou despercebida e sem deixar cicatriz (LHANOS-CUENTAS, 1984).

A forma recidivante ou lupóide da LTA pode ser causada por *L. (V.) braziliensis*. Classicamente associada à infecção por *Leishmania tropica*, esta forma é uma manifestação típica de hipersensibilidade alérgica ou reação hiperérgica, caracterizada por pápulas que se desenvolvem na borda de uma lesão, geralmente já cicatrizada, com extensão para áreas circunvizinhas (GRIMALD Jr., 1982).

A lesão cutânea leishmaniótica pode ocorrer como uma complicação de leishmaniose visceral, na forma de “leishmaniose dérmica pós-calazar”. Apresentam-se mais freqüentemente como lesões cutâneas nodulares, mas que também podem ser eritematosas ou hipopigmentares (COSTA et al., 1986).

As formas com lesão cutânea única ou múltipla e a forma disseminada são secundárias à infecção por *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) braziliensis* ou *L. (L.) amazonensis*. A leishmaniose mucosa pode se apresentar como a forma mucosa primária, mucosa tardia, mucosa concomitante, mucosa contígua ou mucosa indeterminada, causadas por *L. (V.) braziliensis* e mais raramente por *L. (V.) guyanensis* (SANTRICH et al., 1990) e *L. (L.) amazonensis* (BARRAL et al., 1995).

Estudos taxonômicos recentes de isolados de *Leishmania* originárias de diversas regiões geográficas têm demonstrado que algumas espécies são capazes de produzir um amplo espectro de manifestações clínicas. No Brasil, até o momento, a única espécie encontrada em casos de forma difusa foi a *L. (L.) amazonensis*. Assim, a *L. (L.) amazonensis* é mais freqüentemente isolada de casos de leishmaniose cutânea, mas já foi demonstrada em casos de leishmaniose cutânea difusa (BARRAL et al., 1995), leishmaniose mucosa (SAMPAIO et al., 1985,

BARRAL et al., 1991) leishmaniose visceral e leishmaniose dérmica pós-calazar (BARRAL et al., 1991). A *L. (V.) braziliensis* é também responsável pela forma disseminada da leishmaniose cutânea, além da leishmaniose cutânea e mucosa. A *L. (V.) guyanensis*, que se acreditava causar apenas lesão cutânea (SARAVIA et al, 1985), já foi isolada de lesão em mucosa nasal (SANTRICH et al.,1990) e em recidivas da leishmaniose cutânea (LARRIEVERE-CHOUC et al., 1996).

## 1.5 Diagnóstico da Doença

### 1.5.1 Diagnóstico Clínico

A evolução da doença caracteriza-se pela formação inicial de pápulas eritematosas, em torno de 5 a 10 mm de diâmetro, que em torno de um a três meses, dependendo da espécie de *Leishmania*, podem evoluir para nódulos eritematosos, placas endurecidas, placas ulceradas ou úlceras com bordas elevadas e bem definidas. As lesões podem ser secas, crostosas ou exsudativas. Lesões satélites e linfadenopatia local podem estar presentes. Infecções secundárias por fungos e bactérias podem ser freqüentemente, encontradas.

O diagnóstico clínico da LTA baseia-se na presença de lesão cutânea ulcerada, de bordas elevadas em moldura, com fundo granuloso com ou sem exsudação, geralmente indolor. Entretanto, observam-se também outros aspectos morfológicos.

De acordo com a classificação de FURTADO (1994) as lesões leishmanióticas pode ser, como abaixo descritas, que possibilitam a distinção morfológica dos diversos tipos de lesões cutâneas:

- **lesão ulcerada franca** é o tipo mais comum, mas também ocorrem os tipos nódulo-ulceroso, úlcero-vegetante ou úlcero-crostoso.
- **lesão impetigóide** corresponde às lesões pápulo-vesiculosas ou pápulo-pustulosas, geralmente iniciais e com riqueza de parasitos.
- **lesão tuberosa ou lupóide** apresenta-se como um tubérculo isolado ou coalescente.

- **lesões nodulares**, hipodérmicas ou dermo-hipodérmicas são muito raras e dispõe-se sem relação com nódulos linfáticos regionais.
- **lesão vegetante** pode assumir aspecto verrucoso, framboesóide ou corniforme, com preferência para ocorrência em membros inferiores.
- **lesão ectimóide** a ulceração apresenta-se com bordas infiltradas e halo eritemato-violáceo, com superfície granulosa recoberta de crostas.
- **lesões mucosas** são geralmente ulcero-infiltrante ou úlcero-vegetantes, com acometimento preferencial da mucosa nasal e do palato. Podem ocorrer pólipos intranasais, lobulados e sésseis. Quando a úlcera mucosa aprofunda-se e estende-se às regiões vizinhas, temos a lesão mucosa terebrante, com destruições graves e seqüelas mutilantes.

As lesões linfático-ganglionares podem ocorrer como manifestação primária de LT (BARRAL et al., 1995) ou em associação à lesão cutânea.

O acometimento ósseo é raro, ocorrendo geralmente por contigüidade com lesões cutâneas (RODRIGUEZ et al., 1988).

Esta variedade de apresentações pode ser comum a outras doenças de pele. Várias afecções de pele, como a cromomicose, piodermites, úlcera de estase, úlceras traumáticas infectadas, úlcera tropical, úlceras de membros inferiores por anemia falciforme e outras devem ser excluídas. Alguns tipos de carcinoma, sífilis, tuberculose cutânea e a hanseníase Virchowiana podem também ser confundidos com LT (MARZOCHI, 1992).

O curso da infecção na LT é influenciado tanto por fatores ligados ao parasito como ao hospedeiro. Ou seja, a habilidade da *Leishmania* em causar diferentes formas clínicas depende da natureza do agente infectante (sua espécie e virulência) e da resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro (GRIMALDI-Jr, 1982). A contribuição do parasito para a variação das leishmanioses cutâneas tem sido suportada há anos por estudos que demonstram uma correlação entre as variações genéticas e as formas clínicas, como por exemplo, determinados zimodemas de *L. infantum* associados à doença cutânea ou visceral (GUERBOUJ et al., 2001;

SCHRIEFER et al., 2004). No entanto, outros trabalhos (SCHONIAN et al., 2000) ressaltam o papel complementar do hospedeiro e de outros fatores na evolução clínica.

MARZOCHI e MARZOCHI (1994) propõem algumas mudanças na classificação anterior, com a constituição de grupos de LTA e suas respectivas formas, considerando as manifestações clínicas e as possibilidades de evolução das LTA:

Grupo subclínico ou leishmaniose cutânea inaparente: constituído por pessoas expostas à picada do inseto contaminado, mas que não desenvolvem lesão cutânea. Estes indivíduos são identificados através de Intradermorreação de Montenegro (IDRM) positiva, ocasionalmente com sorologia positiva e ausência de cicatriz ou lesão cutânea em atividade. São indivíduos capazes de desenvolver a doença, na presença de um declínio da imunidade local (traumas cutâneos) ou sistêmica (infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) ou drogas imunossupressoras, por exemplo)

1. Grupo cutâneo ou leishmaniose cutânea, com três formas de evolução:

- Forma cutânea localizada, caracterizada pela presença de lesões únicas ou múltiplas, geralmente ulcerada(s) e próxima(s) do provável local de inoculação do parasito pelo inseto vetor. O tratamento é geralmente eficaz e a cura espontânea pode ocorrer.
- Forma cutânea disseminada, caracterizada pela presença de numerosas e pequenas lesões ulceradas, em vários segmentos do corpo, sem relação com o provável local da picada do inseto vetor. A resposta imune está presente e o tratamento é eficaz.
- Forma cutânea difusa, onde numerosos nódulos e placas estão presentes em todo o corpo. A reação de Montenegro é geralmente negativa e o tratamento ineficaz até o momento.

2. Grupo mucoso ou leishmaniose mucosa, com três formas de apresentação:

- Forma mucosa tardia, com lesões mucosas internas associadas à cicatriz antiga de lesão cutânea. A cicatrização da lesão cutânea pode ser espontânea ou secundária ao tratamento. A IDRМ é fortemente positiva e o tratamento, apesar de mais prolongado, é geralmente eficaz. Forma mucosa isolada ou de origem indeterminada, com a caracterização de lesões mucosas na ausência de cicatriz ou lesão cutânea em atividade. O tratamento é mais prolongado e geralmente eficaz.
- Forma mucosa primária, com lesão da mucosa externa secundária à picada do inseto vetor naquele local (lábio, glândula), sem cicatriz ou lesão cutânea em atividade. A IDRМ é positiva, assim como a sorologia, e o tratamento é eficaz.

### 3. Grupo associado ou leishmaniose mucocutânea:

- Forma mucocutânea concorrente, com lesões cutâneas ativas e lesões em mucosa, ambas simultâneas e distantes. A IDRМ e a sorologia são geralmente positivas e o tratamento é eficaz.
- Forma mucocutânea contígua, onde as lesões mucosas ocorrem em continuidade com as lesões cutâneas, a resposta imune é preservada e o tratamento prolongado é eficaz.

### 4. Grupo linfático-ganglionar ou leishmaniose ganglionar: ocorrência de linfangite e linfadenopatia, com ou sem a presença de lesões cutâneas. A IDRМ é geralmente negativa e a sorologia positiva.

O amplo espectro clínico da LTA torna o diagnóstico clínico difícil, sendo importante o diagnóstico diferencial com outras infecções de pele.

Na ocorrência de lesões típicas de leishmaniose, o diagnóstico clínico e epidemiológico pode ser realizado, especialmente se o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve presente em lugares onde há casos de leishmaniose. O diagnóstico clínico-epidemiológico pode ser complementado pela IDRМ positiva e eventualmente pela resposta terapêutica. Entretanto, a confirmação diagnóstica por métodos parasitológicos é fundamental tendo em vista o número de doenças que

fazem diagnóstico diferencial com a LTA. A utilização de métodos de diagnósticos laboratoriais visa não somente a confirmação dos achados clínicos, mas pode fornecer importantes informações epidemiológicas, pela identificação da espécie de *Leishmania* circulante, orientando quanto às medidas a serem adotadas para o controle do agravo (MS, 2007).

O diagnóstico de certeza de um processo infeccioso é feito pelo encontro do parasito, ou de seus produtos, nos tecidos ou fluidos biológicos dos hospedeiros. Portanto, recomenda-se a confirmação do diagnóstico por método parasitológico antes do início do tratamento, especialmente naqueles casos com evolução clínica fora do habitual e/ou má resposta a tratamento anterior. Nesses casos, também está indicado investigar co-infecção pelo HIV (MS, 2007; WHO, 2010).

Quando possível, o isolamento em cultura e identificação da espécie de *Leishmania* podem fornecer informações úteis para a avaliação da resposta ao tratamento e para o prognóstico (MS, 2010).

#### 1.5.2 Diagnóstico Parasitológico

A demonstração do parasito é feita por meio de exames direto e indireto.

a) Demonstração direta do parasito é o procedimento de primeira escolha por ser mais rápido, de menor custo e de fácil execução. A probabilidade de encontro do parasito é inversamente proporcional ao tempo de evolução da lesão cutânea, sendo raros após um ano. A infecção secundária contribui para diminuir a sensibilidade do método, dessa forma, deve ser tratada previamente. Para a pesquisa direta são utilizados os seguintes procedimentos: escarificação, biópsia com impressão por aposição e punção aspirativa cujas metodologias estão descritas em materiais e métodos. A sensibilidade desta técnica poderá ser aumentada pela repetição do exame (MS, 2007).

b) Isolamento em Cultivo *in vitro* (meios de cultivo)

É um método de confirmação do agente etiológico que permite a posterior identificação da espécie de *Leishmania* envolvida. Os fragmentos cutâneos obtidos por biópsia da borda da ulcera são inoculados em meios de cultivo NNN – Neal,

Novy e Nicolle (Agar sangue modificado) e LIT (Liver Infusion Triptose), entre 24°C e 26°C, nos quais o parasito cresce relativamente bem. Após o quinto dia já podem ser encontradas formas promastigotas do parasito, entretanto a cultura deve ser mantida até um mês sob observação antes da liberação do resultado negativo. Opcionalmente, pode-se utilizar material obtido diretamente das úlceras por punção com o vacutainer (tubo selado a vácuo) contendo meio de cultura (MS, 2007).

c) Isolamento *in vivo* (inoculações animais): material obtido por biopsia ou raspado de lesão e triturado em solução salina estéril e inoculado via intradérmica, no focinho e/ou patas de hamster (*Mesocricetus auratus*); as lesões no hamster em geral desenvolvem-se tardiamente, a partir de um mês. Esses animais devem ser acompanhados por três a seis meses. Pela complexidade e alto custo, esse método é pouco utilizado, apesar de apresentar elevada sensibilidade entre os demais métodos parasitológicos (MS, 2007).

### 1.5.3 Teste Cutâneo

O teste cutâneo conhecido como Intradermoreação de Montenegro (IDRM) nas Américas, é uma prova de resposta de hipersensibilidade retardada, em que uma suspensão de promastigotas de *Leishmania* formolizadas é utilizada como antígeno. Este teste é utilizado em países onde a doença é endêmica por sua facilidade na realização e alta sensibilidade e especificidade, entretanto é falho para distinguir entre infecção presente e passada.

Uma maneira simples de medição do endurecimento da reação do teste é aplicar uma pressão moderada e, lentamente, desenhar uma linha com uma caneta esferográfica de um ponto cerca de 1-2 cm da margem da reação em direção ao centro. Quando ocorrer resistência ao movimento a caneta é levantada e o procedimento é então repetido no lado oposto da reação. Esta técnica dá um registro visual das margens de endurecimento, cujo diâmetro pode ser determinado medindo a distância entre as linhas opostas. Um resultado positivo ( $\geq 5$ mm de diâmetro) é assumido como um indicativo de imunidade mediada por células. A resposta é negativa durante a leishmaniose visceral ativa e torna-se positiva após a cura, geralmente após meses a 1 ano. Uma resposta positiva também pode ser vista após a infecção assintomática. A resposta positiva é geralmente considerada

permanente, mas pode negatizar ao longo do tempo. Em áreas endêmicas, a taxa de positividade é maior nos adultos do que em crianças e aumenta com a idade. Este padrão se desenvolve ao longo do tempo e não é visto quando a leishmaniose é recentemente introduzida em uma população não-imune (OMS, 2010).

#### 1.5.4 Testes Sorológicos

Testes sorológicos são raramente utilizados no diagnóstico por apresentarem grande variação na sensibilidade e especificidade (KAR, 1995). Esses testes detectam anticorpos anti-*Leishmania* circulantes no soro dos pacientes com títulos geralmente baixos. A técnica de ELISA (Ensaio Imuno-enzimático) ainda não está disponível comercialmente, devendo ter seu uso restrito a pesquisa. Nas lesões ulceradas por *L. (V.) braziliensis* a sensibilidade da IFI esta em torno de 70% no primeiro ano da doença; enquanto que nas lesões por *L. (V.) guyanensis* a sensibilidade é menor. Alguns pacientes são persistentemente negativos. As lesões múltiplas (cutâneas ou mucosas) estão associadas a títulos mais altos. Por outro lado, as lesões mucosas apresentam títulos mais altos e persistentes que as lesões cutâneas (MS, 2007).

#### 1.5.5 Diagnóstico Molecular da Leishmaniose Tegumentar

O diagnóstico molecular para a LTA tem sido intensivamente pesquisado durante a última década (REITHINGER e DUJARDIN, 2007). É essencialmente feito por métodos baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) e é particularmente útil em casos com baixa carga parasitária (por exemplo, na leishmaniose mucosa) e tem grande potencial de utilização no acompanhamento do tratamento

A abordagem molecular para o diagnóstico de leishmaniose, com base na detecção de DNA de *Leishmania*, tem dois objectivos: detecção de *Leishmania*, semelhante a outros métodos parasitológicos, e identificação de espécies de *Leishmania*, quando não é alcançado por outros métodos, exceto quando promastigotas de *Leishmania* são cultivadas e analisados utilizando anticorpos monoclonais espécie-específicos para *Leishmania* (GRIMALDI-Jr, 1996) ou por análise dos perfis isoenzima, com base em trabalhos publicados por (CUPOLLILLO et al, 1995).

## 1.6 Tratamento

Apesar de não ser fatal, a LT é tratada para acelerar a cura e principalmente para prevenir a ocorrência de disseminação e recidivas. O antimonial pentavalente tem sido usado há mais de 50 anos para tratamento das leishmanioses, sendo altamente efetivo e considerado medicamento de primeira escolha na maioria dos pacientes, especialmente naqueles sem comorbidades. É particularmente recomendado para tratamento da LT pelo potencial risco de progressão para a forma mucosa da doença (DAVID e CRAFT, 2009).

Vários estudos realizados na América Latina utilizando antimoniais pentavalentes têm demonstrado marcadas diferenças nos índices de cura dentro de um mesmo país. No Peru foram encontrados 24% de falha terapêutica após o primeiro curso de tratamento com o antimonial pentavalente, em pacientes com LTA (LHANOS-CUENTAS, 2008). O tratamento com antimonial pentavalente por 20 dias seguidos tem sido recomendado na tentativa de reduzir as recidivas (MARSDEN, 1983). Entretanto, quando comparado ao tratamento em ciclos de dez dias, o tratamento por 20 dias seguidos apresentou maior frequência de abandono e, conseqüentemente, maior necessidade de tratamento adicional, além de maior incidência de efeitos colaterais (AZEREDO-COUTINHO, 1997)

No Nordeste do Brasil, onde a leishmaniose é endêmica, estudos demonstraram mais de 80% de resposta ao tratamento e cura em pacientes com LTA. Em contraste, menos de 40% dos pacientes com leishmaniose disseminada (LCD) acompanhados, prospectivamente, tiveram suas lesões curadas com um curso simples de tratamento com antimonial (TURETZ et al., 2002). A decisão terapêutica deve basear-se no risco benefício da intervenção para cada paciente, sendo que a abordagem de tratamento único cabe a todas as apresentações clínicas possíveis.

Outros medicamentos como pentamidina, Miltefosine®, Anfotericina B, Anfotericina B Lipossomal, Paramomicina, antimonial pentavalente intralesional apresentam resultados de eficácia variáveis quando comparados ao antimonial pentavalente. Medicamentos como a anfotericina B e a pentamidina são

considerados medicamentos de segunda escolha para o tratamento das LTA (MS, 2007).

As opções de tratamento sistêmico são os antimoniais pentavalentes, anfotericina B, pentamidina, sulfato de paromomicina, miltefosina e cetoconazol. A taxa de cura global em três meses após o tratamento é de cerca de 77-90%, quando o antimonial pentavalente é administrado na dose de 20 mg/kg Sb<sup>5</sup> por dia, durante 20 dias. Em alguns estudos, a eficácia foi maior contra a leishmaniose cutânea causada por *L. braziliensis* e *L. panamensis* do que a causada pela *L. mexicana*. A leishmaniose tegumentar causada por *L. guyanensis*, pode responder de forma diferente em diferentes áreas. O tratamento é menos eficaz em crianças menores de 05 anos de idade (WHO, 2010).

Esquemas terapêuticos usando pentamidina na dose de 3 a 4 mg/kg, em dias alternados, para um total de três ou quatro doses, mostrou-se tão eficaz quanto os antimoniais pentavalentes para a cura da leishmaniose cutânea por *L. panamensis* ou *L. guyanensis* no Brasil, Colômbia, Guiana Francesa e Suriname (WHO, 2010).

A eficácia do Sulfato de paromomicina é 60% menor contra as leishmanioses cutâneas do Novo Mundo em Belize e na Colômbia (WHO, 2010).

O desoxicolato de Anfotericina B é um antibiótico poliênico com excelente atividade *in vitro* na destruição de *Leishmania* intra e extracelular. Em hamsters e macacos infectados com *L. donovani*, a anfotericina B foi 400 vezes mais potente que o antimonial pentavalente. É considerada como droga de primeira escolha no tratamento de gestantes e de segunda escolha quando não se obtém resposta ao tratamento com o antimonial pentavalente ou na impossibilidade de seu uso (MS, 2007). A anfotericina B desoxicolato, em regime 0,7 a 1,0 mg/kg, entre 20 a 45 doses, é eficaz em 80-90%, mas requer a infusão endovenosa e monitorização rigorosa da função renal (WHO, 2010).

A anfotericina B lipossomal é de uma nova formulação em que a anfotericina B é incorporada dentro de lipossomas feitos com fosfatidilcolina, colesterol e disterolfosfatidilglicerol. Nessa formulação, a droga atinge níveis plasmáticos mais elevados que o desoxicolato de anfotericina B. Entretanto, a meia-vida é mais curta,

pois a droga é rapidamente seqüestrada pelos macrófagos no fígado e baço, onde atinge elevadas concentrações (MS, 2007). A anfotericina B lipossomal na dose de 2-3 mg/kg, durante 20 dias, apresenta similar taxa de cura e menos efeitos adversos do que a anfotericina B desoxicolato (WHO, 2010).

Experiência com terapia local para leishmanioses cutâneas do Novo Mundo é limitada. A terapêutica local foi considerada inadequada para o tratamento das leishmanioses cutâneas do Novo Mundo causadas por *L. braziliensis* e *L. panamensis*, devido ao risco potencial de metástase. No entanto, como tratamento sistêmico não garante a prevenção da leishmaniose mucocutânea tardia, que é encontrada em <5% dos casos, tratamentos locais devem ser pesquisados. Hoje é considerado aceitável o uso tópico terapêutico em casos selecionados de leishmaniose tegumentar do Novo Mundo. Pelo fato da auto-cura das leishmanioses cutâneas do Novo Mundo ser rara e da evolução da doença ser potencialmente grave, o tratamento leishmanicida é geralmente proposto (OMS, 2010).

Os critérios para a utilização de tratamento local das LT são semelhantes aos das formas da doença no Velho Mundo. As opções propostas estão termoterapia e paromomicina. Um a três aplicações de calor localizado (50° C por 30s) demonstrou cerca de 70% de eficácia ao terceiro mês após término do tratamento na Colômbia e Guatemala. Paromomicina em concentração de 15% associada ao cloreto de metila benzethonium 12% pomada duas vezes ao dia durante 20 dias foi de 70-90% eficaz contra leishmanioses cutâneas causadas por *L. mexicana*, *L. panamensis* e *L. braziliensis* em Equador e Guatemala.

### 1.7 Contextualização da Assistência à Saúde Indígena no Brasil

É importante lembrar a saúde indígena constitui uma temática complexa e que as lutas pelos direitos indígenas atingiram seu ápice nos anos 70. No início da colonização portuguesa, a assistência à saúde dos povos indígenas era realizada por missões religiosas e, posteriormente, em 1910, o Serviço de Proteção aos Índios (SPI) assumiu a responsabilidade de assistência à saúde. As ações do novo órgão resumiam-se à prestação de serviços emergenciais ou inseridos em processos de pacificação (FUNASA, 2002).

Em 1967 foi estabelecida a Fundação Nacional do Índio (FUNAI), em substituição à SPI, que com base no modelo do SUS, realizou a primeira tentativa de sistematização da assistência à saúde, implantando equipes Volantes de Saúde (EVS) que realizavam assistência de forma esporádica através de atendimentos médicos, vacinação e supervisão do trabalho do pessoal de saúde local, que na época eram exercidos por auxiliares de enfermagem (FUNASA, 2004).

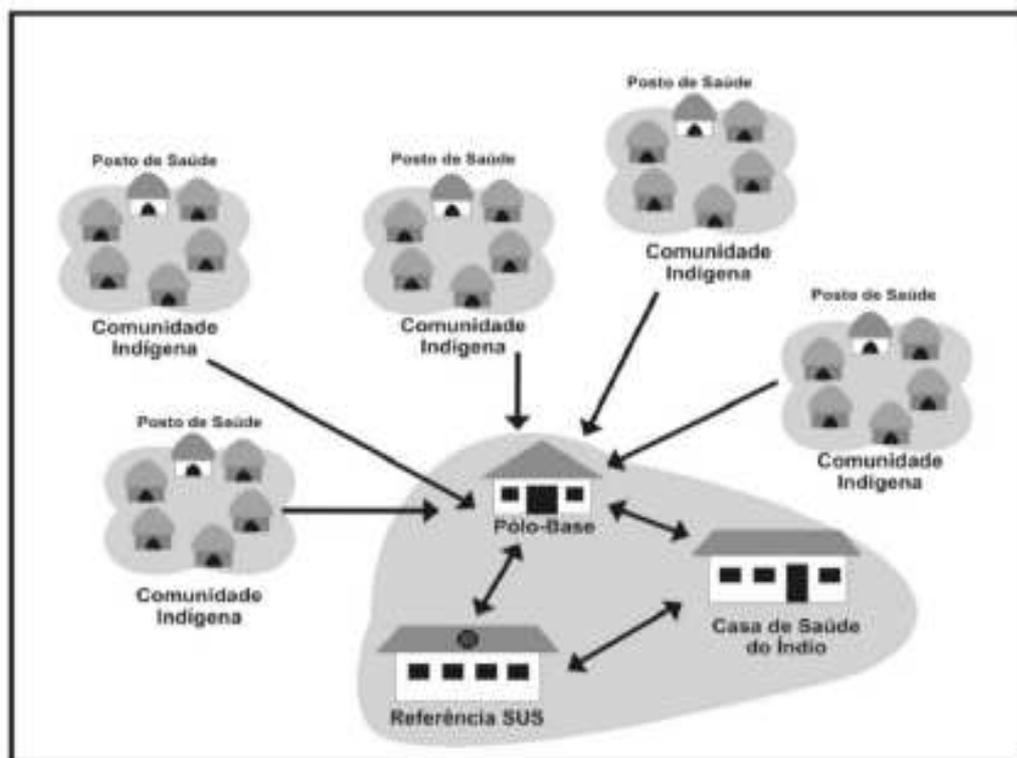
Em 1991, as responsabilidades pela coordenação das ações de saúde voltadas a comunidades indígenas é transferida para o Ministério da Saúde por meio da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Estabelecendo os Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEI) como base de organização dos serviços de saúde e criação da Coordenação de Saúde do Índio (COSAI), subordinada ao Departamento de Operações da FUNASA (VARGA, 2001). O DSEI diz respeito a uma unidade organizacional da FUNASA que corresponde a terras indígenas e possui autonomia administrativa. Os DSEI foram implantados de modo a dispor de uma rede de serviços de assistência básica hierarquizada e integrada com a rede de complexidade crescente do Sistema Único da Saúde (SUS). São 34 DSEI em todo o território nacional com subordinação técnica ao Departamento de Saúde Indígena da FUNASA, em Brasília e às Coordenações Regionais da FUNASA nos Estados (FUNASA, 2004; MS, 2004). Os DSEI são compostos por unidades de saúde dentro das Terras Indígenas que contam com trabalho dos Agentes Indígenas de Saúde (AIS) e dos Agentes Indígenas de Saneamento (AISAN); pelos pólos-base, que incluem as Equipes Multiprofissionais de Saúde Indígena (EMSI); pelas Casas do Índio (CASAI), que apóiam os serviços de média e alta complexidade referenciados na rede do SUS (Figura 7), segundo dados publicados FERNANDES et al. (2010) o novo regramento criado em 1999 institui o Subsistema de Atenção à Saúde Indígena, dispondo que este será um componente do Sistema Único de Saúde – SUS, criado e definido pelas Leis nº 8.080/90 e 8.142/90.

A atenção básica nas aldeias deve ser realizada por intermédio dos AIS lotados nos postos de saúde tipo I e II, e, posteriormente pelas EMSAI. O pólo-base tipo I (localizado em terras indígenas) ou II (localizado em um município de referência) é a unidade de referência dos AIS onde deverá ser resolvida a maior parte dos agravos. Os agravos não resolvidos são referenciados para a rede de

serviços do SUS. Nesses casos, os pacientes são encaminhados para a CASAI, localizada no município de referência, onde o indígena recebe assistência contínua de enfermagem, agendamento de consultas complementares, informações sobre o agravo e providências do seu retorno à comunidade.

Na organização dos serviços de saúde indígena, como dito, deve-se obrigatoriamente levar em consideração a realidade local e as especificidades da cultura dos povos indígenas.

A conformação territorial dos DSEI leva em consideração diversos critérios sociais, antropológicos, sanitários e administrativos, dentre os quais, destacam-se os seguintes: população, área geográfica, perfil epidemiológico, disponibilização de serviços, recursos humanos, infra-estrutura, vias de acesso aos serviços instalados em nível local e a rede regional do SUS, relações sociais entre os diferentes povos indígenas do território e a sociedade regional e distribuição demográfica tradicional dos povos indígenas, que não necessariamente coincide com os limites de estados e municípios onde estão localizadas as terras indígenas.



**Figura 7:** Estrutura Organizacional do Distrito Sanitário Especial Indígena e Modelo Assistencial à Saúde Indígena.

Fonte: FUNASA, 2009.

## 2 JUSTIFICATIVA

No Brasil hoje existem 411.132 indígenas, 662 terras reconhecidas, 220 etnias, 170 línguas, aproximadamente 3.500 aldeias distribuídos em 367 municípios (CASTELLANI, 2005).

A produção científica em saúde indígena no Brasil é pequena, com uma concentração de estudos em regiões específicas, como Xavantes, Xingu, Mato Grosso do Sul e alto Rio Negro (FERNANDES, 2010). A ocorrência de focos de leishmaniose cutânea em tribos indígenas no Brasil tem sido pouco estudada.

A comunidade indígena Xacriabá, localizada no norte de Minas Gerais, possui elevada prevalência de doenças endêmicas como verminoses, altas taxas de incidência de diarreia e doenças infecciosas de pele e acentuadas taxas de mortalidade infantil.

As condições sanitárias, de saúde e habitação da comunidade indígena Xacriabá, localizada no norte de Minas Gerais, são precárias. A falta de higiene e saneamento, convívio estreito com animais no ambiente doméstico e peridomiciliar favorecem a transmissão de parasitoses, entre elas, a LTA.

Por ser uma parasitose que apresenta grande diversidade clínico-epidemiológica e diferentes padrões de transmissão, a LTA é considerada uma doença de difícil controle. As estratégias para o seu controle devem ser específicas, conforme a situação epidemiológica de cada local e região. Dessa forma, a detecção de casos suspeitos, a confirmação do diagnóstico e tratamento precoce, a identificação do agente etiológico circulante na área, o conhecimento das áreas de transmissão e dos hábitos e atitudes que favorecem a transmissão são fatores importantes para definição de medidas profiláticas específicas para cada local ou região e redução da incidência da doença.

Desde junho de 2008 um amplo estudo sobre a LTA vem sendo realizado na Terra Indígena (TI) Xacriabá abordando aspectos relacionados aos reservatórios, vetores e a doença humana na perspectiva de avaliar os fatores de risco associados à aquisição da infecção e ao desenvolvimento da doença. A TI Xacriabá foi

escolhida para o estudo, principalmente, em função do interesse dos próprios indígenas e devido ao elevado número de casos de LTA nos últimos anos. A importância da LTA como problema de saúde pública entre os índios da TI Xakriabá reside não apenas na sua elevada incidência, como também nos transtornos que ela vem ocasionando à vida dos indivíduos afetados. O estudo seccional que realizamos em 2008 em duas aldeias comprovou a alta prevalência dos casos clínicos (8%) como também da infecção assintomática (19%). Devido ao risco da ocorrência da forma mucosa que pode produzir deformidades, acarretando implicações no campo psicológico e social, a LTA merece atenção especial dentre as doenças endêmicas que acometem esta população indígena. Desde a sua implantação o projeto vem desenvolvendo ações visando à melhoria do diagnóstico dos casos suspeitos e o tratamento da LTA. A confirmação parasitológica da infecção e o acompanhamento sistemático dos casos tratados poderão contribuir para o controle adequado da doença na região.

O entendimento da leishmaniose seja de forma global ou no nível de saúde local é de fundamental importância para a adoção de medidas que possam minimizar sua incidência e prevalência e, conseqüentemente, o sofrimento daqueles que convivem com essa doença e de seus familiares.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Realizar o acompanhamento clínico e terapêutico de portadores de Leishmaniose Tegumentar Americana em população Indígena Xakriabá, São João das Missões, Minas Gerais, Brasil.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Descrever e analisar as características da população acometida pela LTA.

Descrever as características das formas clínicas de manifestação da doença.

Analisar a evolução do tratamento dos casos clínicos.

Avaliar a adesão ao tratamento.

Verificar a ocorrência de recidivas e reinfecções nos casos tratados e curados.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Local do Estudo

São João das Missões localiza-se na região Norte de Minas Gerais e faz divisa com os municípios de Manga, Itacarambi e Miravânia (Figura 8). Ocupa uma área de 675 Km<sup>2</sup> e possui uma população de 11.715 habitantes (IBGE, 2011). A população indígena foi estimada em 9.196 habitantes. A municipalidade encontra-se a 677 km da capital, Belo Horizonte, e a via de acesso terrestre é a BR 135. Situa-se na micro-região do Vale do Peruaçu (Alto Médio São Francisco), norte do Estado de Minas Gerais.



**Figura 8:** Localização de São João das Missões nos mapas de Minas Gerais e do Brasil

Fonte: Instituto brasileiro de geografia e estatística (IBGE), 2011

O projeto de pesquisa na Terra Indígena Xakriabá foi submetido à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP – Registro 14689) (ANEXO 1), ao Comitê de Ética em Pesquisa em Sres Humanos do Centro de Pesquisa René Rachou (CEPSH/CPqRR – Nº 021/2007) (ANEXO 2) e à Autorização para Ingresso em Terra Indígena junto à Fundação Nacional do Índio (FUNAI – Nº 1491 CGEP/08) (ANEXO 3). As atividades realizadas com a população Xakriabá seguiram o protocolo: assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 4), entrevista individual e exame clínico. Naqueles indivíduos que apresentavam

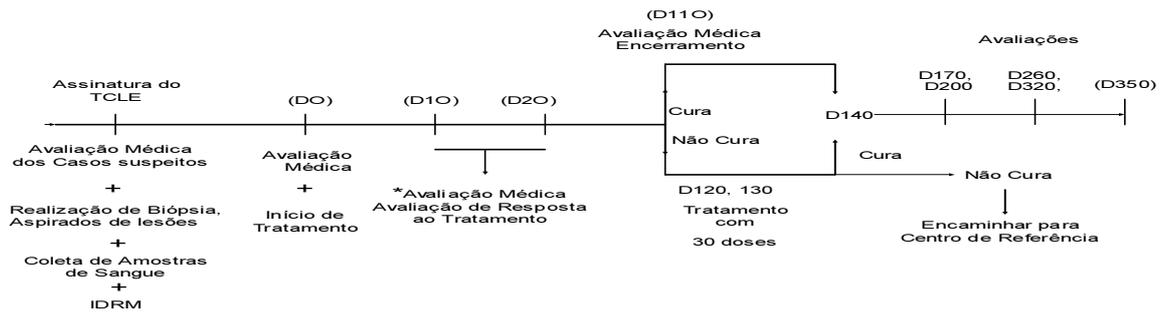
manifestação clínica suspeita de LTA (Figura 9) foram realizados métodos de diagnóstico imunológico (IDRM e RIFI) e coletadas amostras biológicas para a realização do diagnóstico parasitológico e molecular. Foram avaliados todos os indivíduos suspeitos de LTA provenientes do inquérito populacional, aqueles encaminhados pelos agentes de saúde e os de demanda espontânea.

O atendimento ambulatorial foi realizado na Unidade de Saúde Indígena (USI), localizada na Aldeia Brejo Mata-Fome, Pólo Indígena Brejo Mata-Fome, Terra Indígena Xakriabá

### 4.2 Exame Clínico e Entrevista Individual

Foram avaliados todos os indivíduos que apresentavam lesão de pele de difícil cicatrização e que se enquadrasse em suspeita diagnóstica de leishmaniose tegumentar.

A avaliação médica dos indivíduos candidatos a participação no estudo foi feita através de um questionário estruturado e codificado, “Entrevista Individual” (ANEXO 5) e entrevista médica em “Ficha Clínica” (ANEXO 6), objetivando a busca de informações quanto a possíveis exposições à picada pelo inseto-vetor, características da lesão (local do corpo, tempo de evolução, exames e tratamento anteriores, etc.), história de doenças concomitantes e presença de cicatrizes, dentre outros.



**Figura 9:** Delineamento do projeto: Recrutamento e acompanhamento do paciente antes, durante e após o tratamento.

Todos os pacientes passaram por uma entrevista individual realizada no momento da primeira consulta por um membro da equipe do projeto para o preenchimento de uma ficha clínico-epidemiológica (ANEXO 2). Através de questionário estruturado e codificado foram categorizadas as seguintes variáveis explanatórias:

- sócio-demográficas: data de nascimento, gênero, cor, naturalidade, procedência, escolaridade, renda, ocupação e local de moradia;
- epidemiológicas: local provável de infecção, localização da residência atual e anterior, estada ou viagens a outros municípios nos três meses anteriores ao aparecimento da lesão por LTA, frequência de ocorrências da saída da Terra Indígena, características da moradia como presença/ausência de instalação sanitária, água encanada, animais domésticos e silvestres no domicílio ou peridomicílio e outros locais freqüentados pelo paciente, frequência e motivo de contato com vetores e possíveis reservatórios de LTA (caçar, buscar lenha, atividades laborais, lazer, etc.);
- clínicas: modalidade, forma, duração da LTA, morfologia, estágio, número e localização das lesões, casos familiares de LTA, história de doenças pregressas e simultâneas e tratamentos específicos anteriores.

### 4.3 Exames Laboratoriais

#### 4.3.1 Diagnóstico Imunológico: Intradermorreação de Montenegro (IDRM)

Para a IDRM foi utilizado o antígeno fabricado e distribuído pela Secretaria de Estado da Saúde, Instituto de Saúde do Paraná, Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (CPPI) conforme descrição do fabricante. Este antígeno é composto de suspensão de promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (cepa de referência OMS MHOM/BR/1973/M2269) na concentração de 40 µg/ml de nitrogênio protéico. A injeção de 0,1ml do antígeno foi realizada via subcutânea (SC) na face anterior do antebraço esquerdo. A leitura foi realizada após 48 a 72 horas, por delimitação do tamanho da área de endurecimento em torno do local de aplicação do antígeno com caneta esferográfica. Foram consideradas positivas as reações (áreas de endurecimento) fossem igual ou maior que 5 mm, considerando-se as medidas encontradas nos maiores diâmetros.. Tanto a aplicação quanto a medida foram feitas por profissionais previamente treinados pelo pesquisador.

#### 4.3.2 Diagnóstico Parasitológico

##### 4.3.2.1 Aspirado de Lesão de Pele

Precedido por realização de antissepsia da lesão de pele com PVPI (degermante e tópico) e anestesia local com Xilocaina 0,2 %, sem vasoconstritor o procedimento constou da aspiração de material da borda da lesão, sob o sistema de aspiração a vácuo. A agulha do sistema foi introduzida na pele em ângulo de 45 graus na borda da úlcera, em região próxima ao local escolhido para a biópsia, com movimentos rotatórios. Após o posicionamento da agulha, introduziu-se o tubo de vácuo (contendo meio NNN e solução de PBS 0,9% com antibióticos associados - estreptomicina e penicilina) até o fundo do “porta agulha” do sistema de coleta, de forma que toda agulha interna penetrasse no tubo. Todo o conjunto foi retirado de uma única vez, de modo que o material no interior da agulha fosse aspirado para o interior do tubo pelo vácuo. Foram coletados, pelo menos, dois tubos de aspirado para cada paciente, os quais foram identificados com o nome, número e a data.

#### 4.3.2.2 Biópsia de Lesão de Pele

As biópsias de pele foram realizadas através da retirada de um fragmento da borda da lesão. O excesso de sangue existente no fragmento foi retirado por deposição do mesmo sobre um cartão de papel filtro. Após a retirada do excesso de sangue o fragmento foi dividido em dois: o primeiro foi armazenado em microtubo “ependorff” estéril contendo salina com antibióticos para posterior inoculação em meio de cultivo para *Leishmania*. O segundo fragmento foi utilizado para impregnar duas ou três lâminas para pesquisa de amastigotas através de microscopia óptica (diagnóstico parasitológico direto). Em seguida, este fragmento foi depositado em criotubos contendo salina com antibióticos para ser utilizado como fonte de DNA em procedimentos moleculares. Estes fragmentos são mantidos a  $-20^{\circ}\text{C}$  (freezer) até sua utilização no Laboratório de Leishmanioses, FIOCRUZ / Belo Horizonte.

#### 4.3.2.3 Exame Direto de Lâmina

Os fragmentos obtidos nas biópsias foram utilizados para a realização dos “imprints” em lâminas. O material foi fixado às mesmas com metanol e corado pelo método de Giemsa. As leituras foram realizadas em microscópio ótico, considerando-se positivos os resultados em que o leitor visualizou formas amastigotas do parasito.

#### 4.3.2.4 Isolamento do Parasito em Meio de Cultura

Os fragmentos de lesão são armazenados em geladeira ( $4^{\circ}\text{C}$ ), durante 24 horas, em solução salina com antibióticos (estreptomicina  $100\mu\text{g}/\text{mL}$  e penicilina  $500\text{U}/\text{mL}$ ), e, em seguida, adicionados a tubos contendo meio de cultura NNN (Novy e Mc Nel, 1903; Nicolle, 1908) enriquecidos com Schneider, mantidos à  $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . O exame da cultura foi realizado

semanalmente e considerado positivo quando se observou a presença de formas promastigotas de *Leishmania*. Quando não ocorreu o aparecimento de formas flageladas depois de seis semanas, a cultura foi considerada negativa. Quando ocorre o crescimento de *Leishmania*, as culturas são consideradas positivas e essas amostras isoladas são criopreservadas e depositadas no banco de cepas do Laboratório de Leishmanioses do CPqRR, para posterior caracterização através de

eletroforese de isoenzimas (MLEE – Multilocus Enzyme Electrophoresis) e métodos moleculares.

### 4.4 Diagnóstico Molecular

A presença do parasito foi também investigada através da amplificação do DNA isolado diretamente dos fragmentos de biopsia. Diferentes alvos do DNA de *Leishmania*, hsp70, ITS1, SSUr (GARCIA et al., 2004; SCHÖNIAN et al., 2003; CRUZ et al., 2002) foram utilizados para detectar o parasito nestas amostras.

A caracterização do parasito foi realizada em estudo anterior onde a espécie presente em todos os casos foi identificada como *Leishmania (Viannia) braziliensis* apresentando dois perfis de genotipagem: perfil 1 (semelhante à cepa de referencia de *L. braziliensis*) e perfil 2 (variante de *L. braziliensis*) (QUARESMA, 2012).

### 4.5 Exames Complementares

O protocolo seguido para a realização dos exames complementares foi baseado nas recomendações do MS descritas no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Segundo o manual os pacientes com idade acima dos 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas, deverão passar por rigorosa avaliação clínica antes e durante o tratamento, com acompanhamento eletrocardiográfico duas vezes por semana, hemograma e exame bioquímico do sangue para avaliação das funções renal (uréia e creatinina), pancreática (amilase e lipase) e hepática (transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina). Tais exames deverão ser monitorizados semanalmente, para orientar a redução da dose ou suspensão da droga bem como a indicação de terapêutica alternativa.

Por se tratar de população residente em área endêmica para a doença de Chagas para maior segurança no tratamento os exames complementares foram estendidos a todos os casos seguindo o esquema descrito a seguir:

Eletrocardiograma (ECG): foram programados exames eletrocardiográficos em repouso antes, durante e ao término do tratamento, a partir do segundo ano do projeto (2009). Em torno do décimo dia de tratamento com Glucantime, todo paciente deveria ser avaliado para diagnóstico precoce de alterações cardíacas que contra-indicassem a continuidade de uso da medicação. Os resultados seriam emitidos por médicos do Telecardio – HC/UFMG.

Exames de sangue: avaliação sérica de provas de função renal (uréia e creatinina), hepática (transaminases, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase [GGT]), pancreática (amilase) e hemograma foram programadas para serem feitas em todos os pacientes antes, durante (em torno do décimo dia), ao término do tratamento e ao terceiro retorno pós-tratamento, por ocasião da avaliação de cura.

### 4.6 Definição de Casos

#### 4.6.1 Caso Suspeito

Indivíduo que apresenta lesão sugestiva de leishmaniose cutânea (úlceras cutâneas, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura), leishmaniose mucosa (úlceras na mucosa nasal, com perfuração ou perda do septo nasal, podendo atingir o palato e nasofaringe). Foi incluído também o indivíduo com lesão cutânea atípica de difícil cicatrização, descartadas outras doenças dermatológicas tais como eczema atópico, líquen, estrófulo, etc.

#### 4.6.2 Caso Confirmado

Indivíduo que apresenta suspeita clínica associada à confirmação parasitológica (exame de lâmina por aposição, cultura ou PCR positiva) e/ou IDRMs positiva.

#### 4.6.3 Caso Clínico-epidemiológico

Indivíduo que apresenta lesão suspeita e reside em área de transmissão.

#### 4.6.4 Caso Passado

Indivíduo que apresenta cicatriz e/ou IDRMs positiva e/ou história de tratamento ou diagnóstico para LTA.

### 4.6.5 Não Infectado

Indivíduo que não apresenta lesão sugestiva de LTA e todos os exames para diagnóstico da LTA negativos. Caso autóctone: indivíduo ser residente na área e não ter relatado viagem para outra área de risco no período mínimo de três meses.

### 4.7 Tratamento

#### 4.7.1 Critérios de Inclusão

Foram tratados com o antimoníato pentavalente os indivíduos com dois ou mais anos de idade, com resultado positivo em pelo menos um dos métodos de diagnóstico e que não apresentavam contra-indicação para uso da droga de primeira escolha antes do início do tratamento. Os usuários de bebidas alcoólicas foram aconselhados a suspender o uso de etílicos durante todo o tratamento.

#### 4.7.2 Critérios de Exclusão

Foram considerados critérios de exclusão para tratamento: pacientes com cardiopatias prévias ou diagnosticadas durante exames físico e/ou eletrocardiográfico, nefropatias, gestantes, hepatopatias, crianças menores de dois anos de idade. O tratamento em gestantes consistiu em cuidados locais e observação clínica. Nos casos de gestantes com indicação de tratamento com Anfotericina, as mesmas seriam encaminhadas ao Centro de Referência em Januária/MG ou para o Hospital Universitário de Montes Claros/MG, para acompanhamento especializado.

Os pacientes que apresentaram reações adversas com contra-indicação para manutenção do uso da droga durante o tratamento instituído foram excluídos do estudo e encaminhados para o ambulatório de referência para atendimento às populações indígenas, localizado no Hospital Universitário de Montes Claros, através de guias de referência e contra-referência. A equipe de saúde de referência do paciente foi automaticamente comunicada sobre os motivos da exclusão e do encaminhamento à unidade de referência para que os mesmos pudessem ser acompanhados pela equipe até a cura e alta ambulatorial dos pacientes.

### 4.7.3 Critérios de Cura

O critério de cura é clínico sendo indicado o acompanhamento regular por 12 meses. Dessa forma, os pacientes foram acompanhados por pelo menos três meses após o término do tratamento, para que possa ser configurada cura clínica ou não.

- Forma cutânea: O critério de cura foi definido pela epitelização das lesões ulceradas, regressão total da infiltração e do eritema, até três meses após a conclusão do esquema terapêutico. Entretanto, nos casos com evidencia de cicatrização progressiva das lesões sem cumprir completamente com os critérios acima, haverá o prolongamento da observação até completar 6 meses pós-tratamento.
- Forma mucosa: para a forma mucosa da doença, o critério de cura foi definido pela regressão de todos os sinais, comprovado pelo exame otorrinolaringológico, até seis meses após a conclusão do esquema terapêutico. Na ausência do especialista, o clínico deve ser treinado para realizar pelo menos rinoscopia anterior e oroscopia. Nos locais onde não há clínico, o paciente deve ser encaminhado ao serviço de referência para avaliação de cura.

### 4.7.4 Critério de Acompanhamento Regular

Todo paciente que comparecesse mensalmente a consulta durante três meses consecutivos após o término do esquema terapêutico para ser avaliada a cura clínica. Uma vez curado, o mesmo passaria a ser acompanhado de dois em dois meses até completar 12 meses após o tratamento.

### 4.7.5 Critério de Tratamento Regular

Forma cutânea: definido como aquele caso que utilizou 10 a 20mg Sb+5/kg/dia entre 20 a 30 dias, não ocorrendo intervalo superior a 72 horas entre as doses. Forma mucosa: definido como aquele caso que utilizou 20mg Sb+5/dia entre 30 a 40 dias, não ocorrendo intervalo superior a 72 horas entre as doses.

### 4.7.6 Critério de Tratamento Irregular

Forma cutânea e mucosa: definido como aquele caso que ultrapassou o tempo previsto para um tratamento regular ou que tenha ocorrido um intervalo superior a 72 horas entre as doses.

### 4.7.7 Critério de Falha Terapêutica

Definida como aquele caso que recebeu dois esquemas terapêuticos regulares sem apresentar remissão clínica.

### 4.7.8 Critério de Recidiva

Definido como o reaparecimento de lesão leishmaniótica em qualquer parte do corpo no período de até um ano após a cura clínica, descartada a possibilidade de reinfecção considerando-se a história da doença atual e a realidade epidemiológica de transmissão do agravo bem como os possíveis deslocamentos do paciente.

### 4.7.9 Critério de Abandono

Definido como: caso de LTA em que não houve constatação da cura clínica e não compareceu até 30 dias após o terceiro agendamento para avaliação. O terceiro agendamento refere-se ao terceiro mês após o término do esquema terapêutico.

## 4.8 Condutas Frente às Situações que Podem ser Observadas:

### 4.8.1 Tratamento Regular

O paciente que comparece mensalmente a consulta, durante três meses após o término do esquema terapêutico, para ser avaliado, poderá receber alta por cura clínica no transcorrer deste período ou ser iniciado o retratamento, caso a lesão tenha reativado.

### 4.8.2 Tratamento Irregular

Caso o paciente tenha utilizado mais de 50% das doses preconizadas, observaram-se as seguintes condutas:

- Cura clínica, dentro dos critérios acima citados;

- Melhora clínica – apos três meses de observação reavaliar para alta, ou reiniciar o esquema terapêutico completo;
- Sem melhora clínica – reiniciar, de imediato, o esquema terapêutico. Caso o paciente tenha utilizado menos de 50% das doses prescritas, iniciar, de imediato, o esquema terapêutico completo, a não ser que se apresente clinicamente curado.

### 4.8.3 Abandono

Reiniciar o esquema terapêutico com antimonial pentavalente, a não ser que se apresente clinicamente curado.

### 4.9 Detalhamento da Prescrição

Escolha do medicamento: O tratamento foi realizado com o antimoniato pentavalente de N-metilglucamina, droga de primeira escolha, preconizada pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil, sendo obedecidos os critérios de primeira e segunda escolha, indicações e contra-indicações específicas (MS, 2007).

A posologia: a dosagem a ser administrada seguiu padronização do Ministério da Saúde, de acordo com a forma clínica apresentada pelo paciente. As posologias são as abaixo relacionadas (Tabela 1). Em crianças, foi empregado o mesmo esquema terapêutico utilizado para o tratamento de adultos.

A medicação foi liberada pelo Ministério da Saúde após preenchimento e envio da Ficha de Investigação de Leishmaniose Tegumentar Americana ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (ANEXO 7) à Superintendência Regional de Saúde (SRS) de Januária à qual o Serviço de Vigilância Epidemiológica de São João das Missões está diretamente ligado. O Acompanhamento do tratamento foi registrado em “Ficha de Acompanhamento de Tratamento” (ANEXO 8) e em Formulário de Programação e Avaliações dos pacientes para tratamento (ANEXO 9).

**Tabela1:** Esquema terapêutico preconizado para as diversas formas clínicas de LTA, segundo OMS e Ministério da Saúde (MS 2007).

Dose	Tempo de duração (mínimo)
10 - 20mg/Sb+5/kg/dia  (Recomenda-se 15mg/Sb+5/kg/dia)	20 dias
20mg/Sb+5/kg/dia	20 dias
20mg/Sb+5/kg/dia	30 dias

Fonte: MS, 2007.

Modo de aplicação: as injeções foram feitas por via parenteral, preferencialmente, endovenosa, com repouso após a aplicação. A via intramuscular pode apresentar o inconveniente da dor local. Em caso de dificuldades de administração por acesso venoso, a via intramuscular foi utilizada, com alternância dos locais, preferindo-se a região glútea. Em casos de pacientes desnutridos, com pouca massa muscular e naqueles com trombocitopenia, foi dada preferência a via endovenosa (EV).

Via de administração: de escolha foi a endovenosa, pois permite a aplicação de grandes volumes sem o inconveniente de dor local. A aplicação deve ser lenta (duração mínima de 5 minutos), com agulha fina (calibre 25x7 ou 25x8) e sem necessidade de diluição.

#### 4.10 Efeitos Adversos

Durante o acompanhamento do tratamento foram avaliados os efeitos adversos apresentados devido ao uso da medicação. Durante o tratamento podem ocorrer um ou mais efeitos adversos, na seguinte ordem de frequência: artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, palpitação,

insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda (IRA). Essas queixas são geralmente discretas ou moderadas e raramente exigem a suspensão do tratamento. Porém, na dose de 20mg Sb+5/kg/dia, o antimonial pode atingir seu limiar de toxicidade, levando a alterações cardíacas, pancreáticas ou renais que obriguem a suspensão do tratamento. Dessa forma, seriam suspensos os tratamentos em que fossem observadas as alterações consideradas graves, acima citadas.

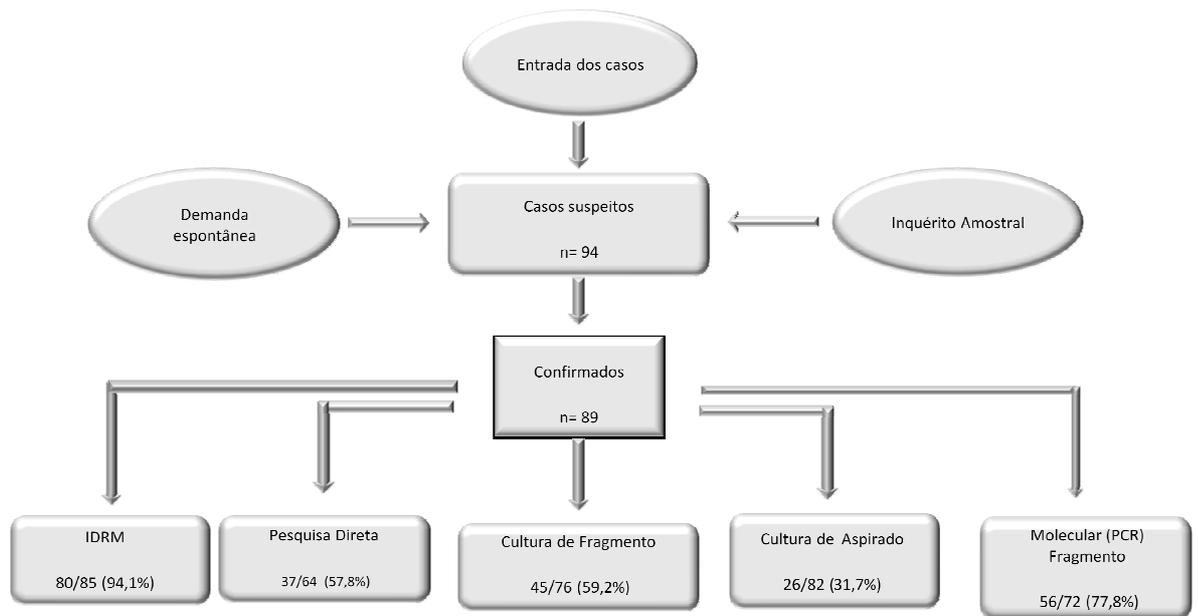
## 5 RESULTADOS

### 5.1 Identificação de Casos de LTA

Durante o período de junho de 2008 a dezembro de 2010 foram avaliados 94 pacientes com lesões de pele sugestivas de LTA. Oitenta e nove foram considerados casos confirmados da doença e cinco foram descartados por não preencherem os critérios de inclusão, ou seja, não apresentaram positividade em nenhum dos métodos diagnósticos realizados.

Na entrevista individual realizada com os 89 pacientes, três relataram ter feito teste de Montenegro em passado recente e por esse motivo os testes não foram repetidos, e um não retornou para a leitura do teste. Nos 85 pacientes que fizeram o teste e compareceram para leitura no intervalo de 48 a 72 horas após a administração do inóculo, foi verificada positividade de 94,1%.

A partir das amostras coletadas nas 76 biópsias e 82 aspirados de lesão foram realizados os demais métodos diagnósticos que apresentaram os seguintes índices de positividade: 57,8% para a leitura de lâmina, 59,2% para cultura de fragmento de biópsia, e 31,7% em aspirados de borda de lesão de pele e 77,8% para PCR de fragmento de biópsia (Figura 10). A associação de métodos diagnósticos permitiu a confirmação da infecção em 89 pacientes, sendo 72 (80,9%) positivos em algum método parasitológico ou molecular e 17 (19,1%) apresentando somente IDRMs positiva e clínica compatível.

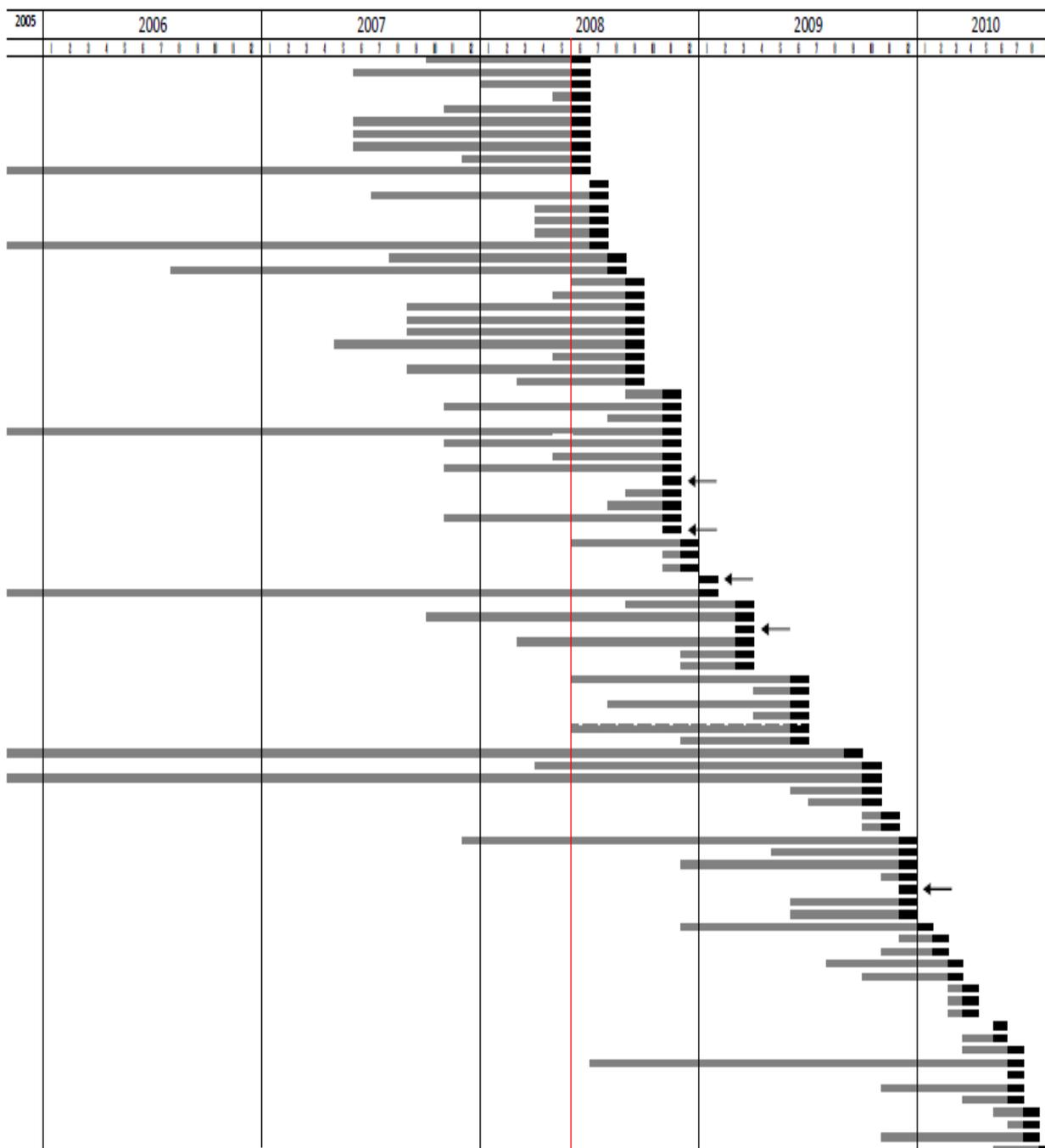


**Figura 10:** Recrutamento e confirmação laboratorial dos casos suspeitos de LTA, São João das Missões/MG, junho de 2008 a dezembro de 2010.

## 5.2 Caracterização de Casos Confirmados de LTA

### 5.2.1 Casos Incidentes e Casos Prevalentes

Todos os 89 casos foram classificados como incidentes ou prevalentes de acordo com a data relatada de início dos sintomas e a data do primeiro exame clínico realizado (Figura 11). No período de junho de 2008 até setembro de 2010, 38 dos casos diagnosticados eram preexistentes (início dos sintomas antes de junho de 2008) e 39 casos incidentes (casos novos surgidos após o início do projeto). Cinco casos não foram classificados, pois os pacientes não souberam informar quando surgiram as lesões. Esses cinco pacientes estão indicados por uma seta (←) na figura 11.



**Figura 11:** Classificação dos casos em incidentes ou prevalentes de acordo com o início dos sintomas relatados e data do primeiro exame clínico realizado.

**Nota:** \* Cada linha representa um caso confirmado de LTA. As barras pretas correspondem ao mês do primeiro exame clínico realizado. Barras cinza representam o período em que o paciente relata o aparecimento da lesão. Os casos assinalados com as setas não souberam responder quando a lesão apareceu.

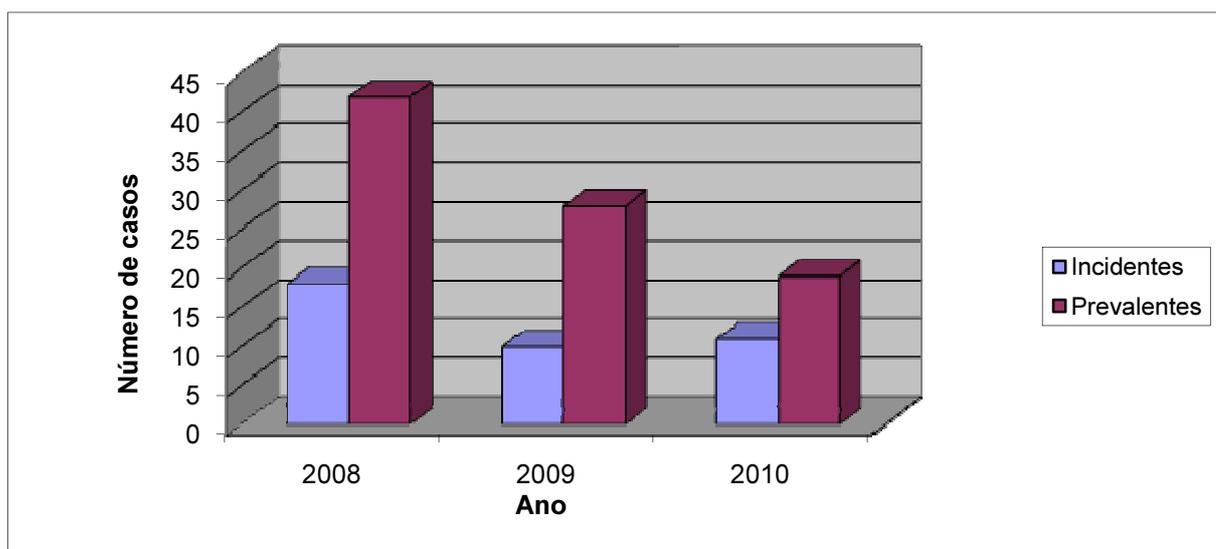
A figura 12 e a Tabela 3 apresentam a freqüência de casos prevalentes, incidentes e preexistentes, em cada ano, no período de junho de 2008 a setembro de 2010. O número de casos prevalentes em cada ano é o número de casos preexistentes naquele ano somado ao número de casos novos. É importante ressaltar que a última linha da tabela 3 não representa a soma dos casos prevalentes em 2008, 2009 e 2010 mas o número de casos prevalentes no período de junho de 2008 a setembro de 2010. Os casos incidentes e prevalentes podem ser melhor visualizados através da figura 11.

**Tabela 1:** Freqüência de casos de LTA, na população de São João das Missões, nos anos de 2008, 2009 e 2010\*.

Período	Casos pré-existentes	Casos novos (incidentes)	Casos sem classificação*	Total de casos prevalentes	Redução relativa no número de casos
2008	22	18	2	42	
2009	15	10	3	28	33,3%
2010	8	11	0	19	32,1%
jun 2008 a set 2010	38	39		89	

**Nota:** \* Dados computados até setembro/2010. \*\* Paciente que não sabe informar há quanto tempo tinham a ferida na pele.

De acordo com a Tabela 2 e Figura 12, verifica-se que, durante o período de estudo, houve uma queda significativa na prevalência dos casos de LTA. Observa-se que de um ano para outro houve uma redução relativa de aproximadamente 33% no número de casos prevalentes (33,3% no período de 2008 a 2009 e 32,1% no período de 2009 a 2010).



**Figura 12:** Número de Casos Prevalentes e Incidentes de LTA na População de São João das Missões/MG, junho/2008 a setembro/2010.

Comparando o número de casos incidentes (tabela2), observa-se que houve de 2008 a 2009, uma redução relativa de 44,4%. Os dados de 2010 sugerem um aumento da incidência de casos, pois até o mês de setembro o número de casos novos já havia ultrapassado o registrado em 2009.

**Tabela 2:** Taxa de prevalência e incidência estimadas para LTA na população de São João das Missões/MG, 2008 a 2010\*

Ano	Prevalência de LTA	Incidência de LTA
	por 10.000 habitantes	por 10.000 habitantes
2008	35,9	15,4
2009	23,9	8,5
2010	16,2	9,3

↓ 44,8%  
↑ 9,4%

Nota: \* Dados parciais: até setembro/2010

A tabela 3 apresenta as estimativas das taxas de prevalência e incidência de casos de LTA no município de São João das Missões, considerando a população de 11715 habitantes, em 2009 (IBGE, 2010). Observa-se uma redução de 44,8% na taxa de incidência no ano de 2009 comparado a 2008 seguido por um aumento de 9,4% de 2009 para 2010. Entre os diagnosticados com LTA foram encontrados 46(51,7%) homens e 43(48,3%) mulheres. As idades dos casos variaram de um a 72 anos, com média de  $22,0 \pm 14,9$  anos, e mediana de 18 anos ( $1^{\circ}Q/3^{\circ}Q=11/32$ ). As variáveis sócio-demográficas dos casos são apresentadas na tabela 5.

A distribuição dos casos, de acordo com a ocupação principal diária, mostrou que a maioria exercia atividade rural, trabalhando em roças de subsistência ou criação de gado ou galinhas. Estudantes e crianças em idade não escolar ocuparam segundo e terceiro lugares, respectivamente, entre os acometidos pela doença.

### 5.3 Aspectos Demográficos da População Estudada

Cinqüenta e seis (63,4%) pacientes apresentavam menos de oito anos de estudos sendo que 11 tinham estudado apenas o primeiro ano e 32 estudaram até o segundo e no máximo o quarto ano do ensino fundamental. Três pacientes tinham curso superior incompleto e cursavam o magistério.

**Tabela 3:** Aspectos sócio-demográficos dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana na população de São João das Missões, MG, junho/08 a dezembro/10.

Aspectos sócio-demográficos	Freqüências
<b>Gênero</b>	
Masculino	46(51,7)
Feminino	43(48,3)
<b>Idade (anos)</b>	
X ± DP	22 ± 14,9
M (1Q/3Q)	18(11/32)
Mín. - Max	1 – 72
<b>Ocupação*</b>	
Trabalhador rural	33(38,4)
Estudante	30(34,9)
Dona de Casa	6(6,9)
Serv. Nível médio	6(6,9)
Sem profissão (criança, não escolar)	9(10,5)
Aposentado	1(1,2)
Desempregado	1(1,2)
X ± DP	22 ± 14,9
M (1Q/3Q)	18(11/32)
Mín. - Max	1 – 72
<b>Escolaridade*</b>	
Nunca estudaram	18(21,9)
1º grau incompleto	56(63,4)
1º completo	1(1,2)
2º grau incompleto	4(4,9)
2º grau completo	4(4,9)
<b>Renda Familiar (SM) *</b>	
Menos de um SM	53(65,4)
Um a dois SM	26(32,1)
Até seis SM	1(1,2)

Mais de seis SM

1(1,2)

**Número médio de pessoas/casa**

5

Nota: \* Excluídas as não respostas. Salário mínimo (SM) = R\$314,00.

A procedência dos casos de LTA é apresentada na tabela 4 e pode ser observado que todos os cinco pólos da Terra Xakriabá apresentaram casos confirmados.

**Tabela 4:** Distribuição dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana, na população de São João das Missões, MG, junho/08 a setembro/10.

Pólo n(%)	Aldeia	Número de Casos (%)
Itapicuru 39(43,8)	Morro Falhado	12(13,4)
	Itapicuru	8(9,0)
	Sapé	7(7,9)
	Barra do Sumaré	6(6,7)
	São Domingos	4(4,5)
	Santa Cruz	2(2,3)
	Brejo Mata Fome 37(41,6)	Imbaúba II
Imbaúba I		8(9,0)
Brejo Mata Fome		6(6,7)
Riachão		3(3,4)
Riacho do Brejo		2(2,3)
Prata		1(1,1)
Pedra redonda		1(1,1)
Riachinho		1(1,1)
Terra Preta		1(1,1)
Pindaíba 4(4,5)		Pindaíba
	Forges	1(1,1)
	Itacarambzinho	1(1,1)
Rancharia 4(4,5)	Rancharia	3(3,4)
	Boqueirão	1(1,1)
Sumaré 2(2,2)	Peruaçu	1(1,1)
	Barreiro Preto	1(1,1)
<b>Total:</b>		<b>89(100)</b>

Foram diagnosticados casos em 22 das 32 aldeias existentes o que corresponde à presença de LTA em 68,8% das aldeias da Terra Indígena Xakriabá. É importante ressaltar que dos 05 pólos indígenas existentes na Terra Xakriabá, os pólos Itapicuru e Brejo Mata Fome concentraram 85,4% dos casos. Foram identificados três casos da doença na área urbana do município de São João das Missões que, de acordo com relato dos pacientes, tiveram como provável local de infecção foi a Terra Xakriabá.

Sessenta e cinco por cento da população estudada possuía renda menor que um salário mínimo. O número médio de ocupação por domicílio foi de cinco pessoas.

#### 5.4. Aspectos Clínicos das Manifestações da Doença

Verificou-se predomínio de portadores de lesão única (60,7%) sobre aqueles com múltiplas lesões. Os pacientes com lesões múltiplas apresentaram em média de  $3,9 \pm 2,5$  lesões, mediana igual 3(2/5) e variação entre o mínimo de 2 e máximo de 13 lesões por paciente. Entre os pacientes com número igual ou superior a 10 lesões não foram identificados casos de leishmaniose disseminada. A evolução da doença nesses pacientes sugere exposições e reexposições a picadas por fêmeas de flebotomínios e não uma disseminação linfática ou hematogênica, de acordo com os relatos dos pacientes. Entre os portadores de LTA, o tempo de presença da lesão variaram de menos de um mês a 72 meses, com média de  $9,5 \pm 12,3$  meses, e mediana de cinco meses ( $1^{\circ}Q/3^{\circ}Q=3/12$ ). A tabela 6 apresenta a distribuição dos casos segundo os aspectos clínicos investigados.

Independentemente do número de lesões, a maioria dos pacientes (70,1%) apresentou lesões atípicas, isto é, diferente das úlceras classicamente descritas (formato de moldura, bordas nítidas e elevadas com centro framboesóide), tipo cratera de vulcão. As lesões atípicas apresentaram-se em forma de nódulo ou pápulas, placas, verrucosas ou vegetantes. É importante ressaltar que não existem lesões patognômicas de LTA e que a forma ulcerada, acima citada, desperta maior suspeição clínica quando os casos são avaliados por médicos menos experientes. O fato de termos encontrado elevado número de casos prevalentes e o uso de medicamentos tópicos (Neomicina + Bacitracina®, e/ou Dexametasona

0,1%®) ou sistêmico (Amoxicilina®, e/ou Cefalexina® ou Penicilina G Benzatina®) (Tabela 7) corroboram com a afirmativa de que houve predomínio das formas de manifestação da doença diferentes do padrão típico da úlcera em cratera de vulcão, ou seja, um predomínio das formas atípicas da doença.

**Tabela 5:** Distribuição de Pacientes segundo Aspectos das Lesões, Manifestações Clínicas, na População de São João das Missões, MG, junho/08 a dezembro/10.

Característica	Frequência n (%)
Número de lesões	
1 (única)	54(60,7)
> 1 (múltipla)	36 (39,3)
Morfologia das lesões <sup>(1)</sup>	
Ulcerada (úlceras francas)	24 (27,6)
Outras	61 (70,1)
Úlcera típica e atípica	2 (2,3)
Local das lesões <sup>(2)</sup>	
Membros inferiores	51 (57,3)
Membros superiores	33 (37,1)
Tórax	12 (13,5)
Cabeça e pescoço	10 (11,2)
Abdome	3 (3,4)
Lesão em partes expostas <sup>(3)</sup>	
Sim	77 (84,6)
Não	14 (15,4)
Tempo das lesões (meses)	
X ± DP	9,5 ± 12,3
M(1Q/3Q)	5 (3/12)
Min. – Max	< 1mes a 72 meses
Acometimento ganglionar	
Sim	7 (8,64)
Não	74 (91,4)
Uso de terapia inespecífica <sup>(1)</sup>	
Medicamento comercial e caseiro	15 (20,3)
Somente medicamento comercial	30 (40,5)
Somente medicamento caseiro	8 (10,8)
Não está usando nenhum produto	21 (28,4)
Tipo de medicamento comercial <sup>(4)</sup>	
Tópico	30 (68,2)
Sistêmico	20 (45,5)

**Nota:** <sup>(1)</sup> inclui somente as respostas válidas; <sup>(2)</sup> alguns pacientes apresentaram lesões em mais de uma parte do corpo; <sup>(3)</sup> inclui 3 pessoas com lesões em partes expostas e não expostas; <sup>(4)</sup> alguns pacientes (6) utilizam medicamento tópico e sistêmico

De acordo com as tabelas 6 e 7, observa-se que predominaram as lesões em membros inferiores (57,3%) e superiores (37,1%). As partes do corpo foram classificadas em áreas expostas (cabeça/pescoço, membros superiores e inferiores) e não expostas (tórax e abdome). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre localização das lesões e idade.

O acometimento ganglionar associado à LTA foi encontrado em sete pacientes, correspondendo a 8,64% dos 89 examinados. A presença de linfangite foi verificada em apenas um paciente. O baixo percentual de comprometimento ganglionar pode ser justificado pelo fato da grande maioria dos casos ter sido diagnosticado tardiamente.

Nove pacientes relataram o uso de medicamentos de uso contínuo (anti-hipertensivos, anticoncepcionais, anticonvulsivantes, anti-psicóticos e broncodilatadores).

**Tabela 6:** Número e diâmetro médio das lesões por local de acometimento em pacientes com LTA, em São João das Missões, no período de junho/08 a dezembro/10.

Local	Total n (%)	Diâmetro Médio (cm)
Perna	63(32,9)	2,4
Coxa	38(19,9)	2,4
Braço	20(10,5)	1,7
Antebraço	20(10,5)	2,3
Tórax	17(8,9)	2,6
Cabeça/pescoço	17(8,9)	1,5
Mão	8(4,2)	2,0
Abdome	5(2,6)	3,5
Pés	3(1,6)	4,3
Total <sup>(1)</sup>	191(100%)	

**Nota:** <sup>(1)</sup> O resultado apresentado corresponde a media dos diâmetros médios.

Quando questionados sobre o uso de medicamentos inespecíficos (obtido no posto ou farmácia, indicação de parentes, medicamento caseiro, etc.) para o tratamento das feridas atuais, apenas 21 (28%) pacientes declararam não estarem utilizando medicamentos alternativos, entre os 74 que responderam a essa pergunta. Entre as 57 pessoas que souberam dar alguma informação sobre o medicamento, a maioria (68,2%) afirmou estar utilizando remédio tópico, enquanto os demais citaram o uso de medicamento injetável ou oral.

Os medicamentos farmacêuticos citados foram:

- Antibióticos: amoxicilina, amoxicilina + clavulonato potássico, cefalexina, penicilina G benzatina (Benzetacil®).
- Antimicrobianos: neomicina, neomicina + bacitracina, sulfadiazina de prata a 0,1%;
- Antiinflamatório de uso tópico: dexametasona;
- Analgésico: dipirona sódica;
- Antifúngicos: cetoconazol pomada ou creme a 2% e cloridrato de terbinafina creme.

Foram relatados usos de diversos remédios caseiros, em diferentes formulações, como chás, raspa de pau, pós, leite, banhos, folha curtida, etc. As principais ervas medicinais citadas foram: imburana, aroeira, pau ferrinho, cabelo de nego, barbatimão, ameixa e saputá. Outras plantas citadas foram: algodão de seda, confrei, jatobá, mamoinha, chá de romã, pinhão e cipó cola prato.

A distribuição das lesões quanto ao número, freqüência e o diâmetro médio por locais de apresentação são mostrados na tabela 9. Foi observado um total de 191 lesões ocorrendo principalmente em membros superiores e inferiores, conforme apresentado anteriormente. Os diâmetros médios variaram entre 1,5 e 4,3 cm sendo que as lesões encontradas nos pés, embora em menor número, apresentaram maior diâmetro médio ao passo que lesões localizadas em cabeça e pescoço tiveram os menores diâmetros.

A tabela 7 apresenta as variações entre número de lesões de acordo com os locais e seus aspectos clínicos. Por limitações decorrentes da estruturação da ficha clínica não foi possível encontrar o mesmo número de lesões mostrado na tabela 9.

Quanto à forma clínica de manifestação da doença, 88(98,9%) pacientes apresentavam somente lesões cutâneas e em um (1,1%) paciente foram observadas lesões cutâneas e em mucosa nasal.

**Tabela 7:** Número e aspecto das lesões por local de acometimento em pacientes com LTA, em São João das Missões, junho/08 a dezembro/10.

Local \ Aspecto	Aspecto					
	Úlcera	Pápula	Placa	Nódulo	vegetantes	Verrucosas
Cabeça/pescoço	7	3	2	0	0	1
Tórax	3	4	6	0	2	1
Abdome	1	0	2	0	0	0
Braço	6	4	4	3	0	1
Antebraço	8	1	5	0	0	0
Mão	3	0	2	0	1	0
Coxa	12	4	5	0	2	0
Perna	18	5	10	0	2	0
Pés	2	0	1	0	0	0
Total	60	21	37	3	7	1

As Figuras abaixo (13 a 23) ilustram os tipos de lesões observadas nos casos diagnosticados na população Xakriabá.



**Figura 13:** Ferida típica de LTA: bordas elevadas, fundo granuloso, em antebraço direito.



**Figura 14:** Lesão em placa e pápula em pacientes com LTA cutâneo-mucosa.



**Figura 15:** Lesão em placa pruriginosa sugestiva de eczematide atópica.



**Figura 16:** Lesão em região dorsal do pé direito, em criança com LTA. Aspecto ectmóide: lesão vegetante com presença de infecção bacteriana associada.



**Figura 17:** Lesões em pápulas e placas ulcerativas e crostosas. Feridas indolores, bordas elevadas, fundo limpo. Marcadas diferenças com a úlcera típicas de LTA. Presença de lesões satélites.



**Figura 18:** Paciente com lesões múltiplas, aspecto em placa com crosta central e outra lesão menor com aspecto de vulcão.



**Figura 19:** Paciente com múltiplas lesões na face, aspecto vegetantes de LTA.



**Figura 20:** Aspecto das lesões da paciente (foto 19) após o terceiro mês de acompanhamento.



**Figura 21:** Paciente com múltiplas lesões de pele, algumas em fase de cicatrização. Lesão em forma de platô. Forma vegetante da LTA. Pode-se verificar presença de infecção bacteriana associada.



**Figura 22:** Paciente com lesão única, elevada, em platô. Forma vegetante de manifestação da LTA.



**Figura 23:** Paciente com múltiplas lesões de pele em cotovelo esquerdo, algumas já em fase de cicatrização. Aspecto sugestivo de psoríase com presença de infecção bacteriana associada.

### 5.5 História Patológica Progressa e Atual

Durante a avaliação da história patológica progressa e atual foram relatados casos de alcoolismo, hipertensão arterial sistêmica, doença de Chagas, varizes de membros inferiores, epilepsia, transtorno mental (psicose), lombalgias crônicas, dispepsias, asma brônquica e cefaléia crônica. Não houve relato sobre doenças sexualmente transmissíveis entre os entrevistados (Tabela 8).

**Tabela 8:** História patológica progressa e atual dos 89 pacientes com LTA, São João das Missões, Minas Gerais.

Características	n (%)
Comorbidades	
Alcoolismo	8(9,0)
Hipertensão arterial sistêmica	5(5,6)
Doença de Chagas	5(5,6)
Diabetes Mellitus	1(1,1)
DST	0(0)
Varizes de MMII	3(3,4)

Outros	11(12,4)
Já teve LTA <sup>(1)</sup>	
Sim	20 (22,7)
Não	68 (77,3)
Apresenta cicatriz <sup>(2)</sup>	
Sim	24 (29,0)
Não	65 (73,0)

<sup>(1)</sup> avaliado pelo relato do paciente (nome da doença, descrição da ferida, presença de cicatriz, evidências de tratamento anterior - descrição do tratamento numero de injeções, duração do tratamento); <sup>(2)</sup> semelhante à cicatriz de LTA.

Dentre os 24 pacientes que apresentavam cicatrizes na pele, 20 (22,7%) responderam já ter tido LT. Um paciente não soube dar nenhuma informação sobre doença prévia, realização ou resultado do teste cutâneo ou tratamento. Dezenove lembravam-se de ter tomado as injeções de Glucantime, sendo que um declarou não ter concluído o tratamento por dificuldade de acesso ao posto (Tabela 9).

#### 5.6 Histórico Familiar dos Casos de LTA

Quando perguntados sobre a ocorrência de LTA na família 31 (38,3%) dentre 81 pacientes, relataram que outras pessoas na família já haviam tido a doença (Tabela 10). O número de pessoas do convívio diário, portadoras de diagnóstico de LTA, seja no momento atual ou prévio, variou de uma a cinco pessoas. Dezesete (54,8%) entrevistados relataram que uma pessoa da família já tinha tido LTA. É interessante observar que um número significativo de pacientes (14/31) informou que duas ou mais pessoas da família tiveram leishmaniose cutânea.

**Tabela 9:** História familiar de acometimento por LTA entre os casos, na população de São João das Missões/MG, junho de 2008 a dezembro de 2010.

Variáveis	n (%)
Alguém em casa já teve <sup>(1)</sup>	
Sim	31(38,3)
Não	50(61,7)
Quantos na família tiveram <sup>(1)</sup>	
Apenas uma pessoa	17(54,8)

Duas ou mais pessoas 14(45,2)

---

(<sup>1</sup>) cálculos baseados em resultados validados

## 5.7 Acompanhamento de Tratamento

### 5.7.1 Comparação entre o grupo dos Não Tratados e dos Tratados

Dos 89 indivíduos diagnosticados com leishmaniose tegumentar na Terra Xakriabá e na área urbana de São João das Missões, 60 foram tratados e acompanhados durante o período de execução do projeto. Os demais indivíduos (29/89), aqui denominados como não tratados, foram acompanhados e tratados pelos profissionais das equipes indígenas de saúde. Comparações entre os grupos dos NÃO TRATADOS (NT) e TRATADOS (T) foram feitas com o objetivo de identificar alguma possível tendência no perfil dos indivíduos que foram submetidos ao tratamento. Não foram encontradas diferenças significativas em nenhuma das variáveis estudadas ( $p > 0,05$ ).

No primeiro ano do estudo a realização dos exames bioquímicos de rotina laboratorial e eletrocardiográficos antes e durante o tratamento da LTA não havia sido incorporada ao protocolo do projeto. Os exames passaram a ser feitos a partir de junho de 2009 para a construção de um protocolo de assistência conjuntamente com profissionais das Atenção Primária à Saúde (APS), de forma factível com a realidade do município e que pudesse dar suporte à prestação de assistência com qualidade e segurança.

Dos 89 pacientes, 58 (65,2%) fizeram os exames bioquímicos necessários para o início do tratamento. Destes, 25(43,1%) apresentaram pelo menos uma alteração nos resultados. Uma maior proporção de alterações nos resultados de GGT foi observada em pessoas que foram classificadas como alcoólatras ( $p = 0,03$ ), embora três pacientes não alcoólatras apresentassem exames alterados. Tais alterações podem ser atribuídas à possível toxicidade da droga utilizada para o tratamento sobre as células hepáticas.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto aos exames laboratoriais entre o grupo de não tratados e o grupo de tratados (Tabela 10).

Dos 89 casos confirmados de LTA, 56 (62,9%) realizaram avaliação eletrocardiográfica antes de iniciar o tratamento com antimonial pentavalente. Trinta e três pacientes (37,1%) não foram submetidos à eletrocardiografia em repouso antes, durante ou após o tratamento pois a avaliação eletrocardiográfica dos pacientes foram inserida posteriormente, após ampla discussão entre os pesquisadores, levando-se em consideração o risco de cardiotoxicidade do antimonial pentavalente de meglumina e por tratar-se de uma área endêmica para a doença de Chagas.

Alterações eletrocardiográficas foram observadas em 10/29 (34,5%) pacientes no grupo dos NT e em 7/60 (11,7%) no grupo dos T, ao primeiro exame realizado. Dos sete pacientes tratados apenas 03 pacientes necessitaram de propedêutica mais acurada a partir da avaliação feita por médico especialista, com realização de exame ecocardiográfico e teste ergométrico em esteira. Quatro paciente apresentaram exame dentro do padrão da normalidade após a repetição do ECG, podendo-se caracterizar, nesses casos, a presença de interferência inerentes ao processo de realização dos exames.. A análise da comparação dos resultados do ECG entre os grupos mostrou que no grupo dos não tratados o número de pacientes com alteração foi significativamente maior (Tabela 11).

**Tabela 10:** Comparação entre os grupos de portadores de LTA, não tratados e tratados quanto aos exames bioquímicos, na população de São João das Missões/MG, junho/09 a dezembro/10.

Variáveis	Grupo		Total	Valor de p
	Não Tratados	Tratados		
Nº de casos de LTA	29	60	89	
<b>Exames bioquímicos</b>				
Normais	13(72,2)	20(50,0)	33(56,9)	p = 0,114
Alterados	5(27,8)	20(50,0)	25(43,1)	
<b>ALT</b>				
Normais	17(94,4)	37(94,8)	54(94,7)	p = 0,946
Alterados	1(5,6)	2(5,13)	3(5,3)	
<b>AST</b>				
Normais	16(88,9)	36(90,0)	52(89,7)	p = 0,898
Alterados	2(11,1)	4(10,0)	6(10,3)	
<b>Fosfatase Alcalina</b>				
Normais	18(100)	39(97,5)	57(98,3)	p = 0,499
Alterados	0(0,0)	1(2,5)	1(1,7)	
<b>GGT</b>				
Normais	13(86,7)	29(80,6)	41(82,4)	p = 0,602
Alterados	2(13,3)	7(19,4)	9(17,6)	
<b>Amilase</b>				
Normais	18(100)	32(82,1)	50(87,7)	p = 0,055
Alterados	0(0,0)	7(17,9)	7(12,3)	
<b>Uréia</b>				
Normais	17(94,4)	39(97,5)	56(96,6)	p = 0,555
Alterados	1(5,6)	1(2,5)	2(3,4)	
<b>Creatinina</b>				
Normais	18(100)	39(97,5)	57(98,3)	p = 0,499
Alterados	0(0,0)	1(2,5)	1(1,7)	
<b>Proteínas totais</b>				
Normais	17(94,4)	28(75,7)	45(81,8)	p = 0,090
Alterados	1(5,6)	9(24,3)	10(18,2)	
<b>Albumina</b>				
Normais	18(100)	35(94,6)	53(96,4)	
Alterados	0(0,0)	2(5,4)	2(3,6)	

Teste de Qui-quadrado

As alterações eletrocardiográficas encontradas nos 17 pacientes foram as abaixo descritas:

- Dois (11,8%) pacientes com bradicardia sinusal, inferior ao limite da normalidade, conforme padrões da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- Dois (11,8%) pacientes com alterações de eixo;
- Um (5,9%) pacientes com alterações de onda T;
- Onze (64,7%) pacientes apresentaram alterações em segmento QRS, sendo dois por bloqueio secundário de ramo direito e nove por bloqueio divisional ântero-superior;
- Sete (41,2%) pacientes apresentaram alterações em onda T, sendo 1 paciente com alterações inespecíficas de repolarização, um com alterações difusas da repolarização e cinco pacientes com alterações secundárias de repolarização.

**Tabela 11:** Comparação entre os grupos de portadores de LTA, não tratados e tratados quanto aos exames bioquímicos, na população de São João das Missões/MG, junho/09 a dezembro/10.

	Não Tratados n(%)	Tratados n(%)	Total n(%)
ECG (pré)			
Não	16(55,2)	17(28,3)	33(37,1)
Sim	13(44,8)	43(71,7)	56(62,9)
ECG (pré) *			
Normal	3(23,1)	36(83,7)	39(69,6)
Alterado	10(76,9)	7(16,3)	17(30,4)

Teste Qui-quadrado, \* p =0, 000

## 5.8 Caracterização de Casos Tratados

Dos 89 casos confirmados, 60 (67%) foram tratados e destes 25 foram acompanhados concluíram as sete avaliações de acompanhamento, durante o período de 12 meses, após o término do tratamento. Os dados apresentados a seguir referem-se ao grupo de 60 pacientes que foram tratados e acompanhados por diferentes períodos após o tratamento. Devemos aqui ressaltar que para essa análise foram levados em consideração todos os casos que tiveram entrada e início de tratamento até setembro de 2010, de forma que todos os tratados pudessem ser avaliados até o terceiro mês após o término do tratamento, de acordo com o protocolo de pesquisa.

A Figura 23 mostra o fluxo de comparecimento dos pacientes às avaliações clínicas do tratamento até o 3º retorno (90 dias após o término do tratamento) que é o momento onde é feita a classificação de curados e não curados.

Dos 60 pacientes que iniciaram tratamento, 51 (85%) realizaram a avaliação clínica do terceiro retorno. De acordo com a Figura 15, 39 (65%) pacientes compareceram a todos os retornos agendados pelo protocolo de pesquisa. Somente de dois (3,3%) pacientes não foi possível avaliar a evolução clínica das lesões por não terem comparecido às consultas programadas após o término do tratamento até o momento de definição de cura.

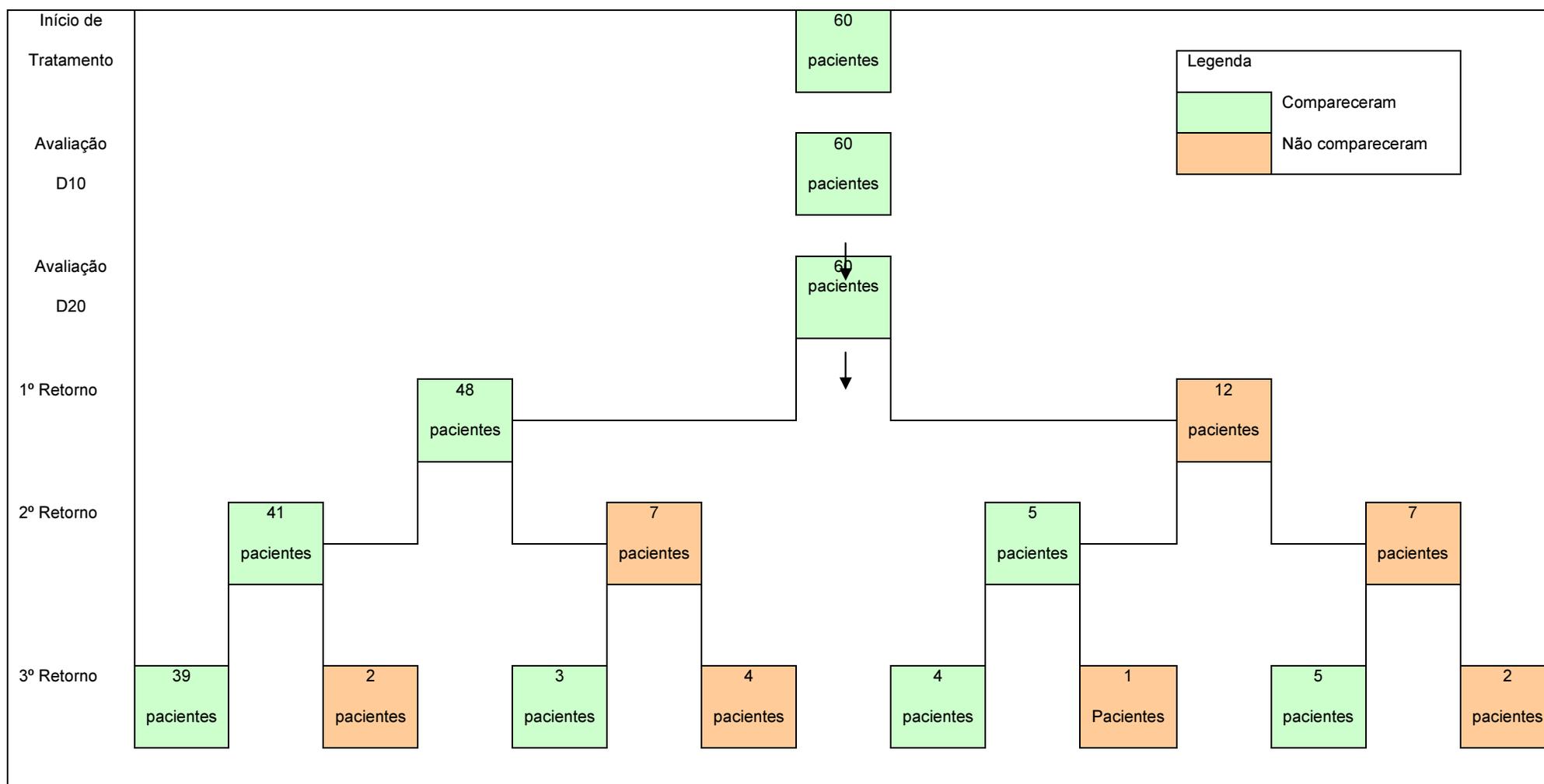
A média de tempo decorrido entre o primeiro exame clínico e o início do tratamento foi de  $225,9 \pm 211$  dias, com mediana de 128 dias ( $1^{\circ}Q/3^{\circ}Q = 77/349$ ) e tempo mínimo de seis dias e máximo de 814 dias. A alta rotatividade dos médicos nas unidades de saúde indígenas, a necessidade desse profissional para avaliação dos pacientes em caso de intercorrências clínicas durante o tratamento, a dificuldade de inclusão dos pacientes com LTA em cotas extras para realização de exames, a pouca experiência dos profissionais de enfermagem, as dificuldades quanto ao encaminhamento para clínicas de especialidades com infectologista, cardiologista e otorrinolaringologista e para internação dos casos com indicação para uso de Anfotericina B, desoxicolato ou lipossomal, fizeram parte das inúmeras dificuldades enfrentadas durante a realização do acompanhamento dos pacientes.

No Brasil, a internação por LTA é eletiva, ou seja, não é critério de urgência ou emergência para internação hospitalar. Sendo assim, os pacientes com indicação para tratamento de segunda escolha podem ficar aguardando por longos períodos de tempo, em fila de espera, até que seja possível a realização do tratamento efetivo da doença.

A comparação do número de lesões no início do tratamento em relação ao primeiro exame clínico está mostrada na Tabela 1. Pode-se verificar que ao iniciar o tratamento a maioria dos pacientes 42 (70%) manteve o número de lesões ativas observado no primeiro exame clínico. Não foi possível caracterizar como disseminação linfática ou hematogênica o aumento do número de lesões em alguns pacientes (16,7%), de acordo com os relatos dos pacientes. Tudo indica que tem ocorrido reinfecções em pacientes com LTA.

**Tabela 12:** Situação do número de lesões ativas no início do tratamento em relação ao primeiro exame clínico dos 60 casos tratados, na população de São João das Missões/MG, junho/08 a dezembro/10.

Número de lesões ativas	Número de pacientes (%)
Inalterado	42(70,0)
Aumentado	10(16,7)
Diminuído	8(13,3)
Total	60(100)



**Figura 24:** Acompanhamento dos casos de LTA quanto à freqüência de comparecimento às consultas, período de junho/2008 a dezembro de 2010, São João das Missões/MG. D10: Avaliação no 10º dia de tratamento, D20: Avaliação no 20º dia de tratamento, 1º Retorno: realizado 30 dias após o término do tratamento, 2º Retorno: realizado 60 dias após o término do tratamento, 3º Retorno: realizado 90 dias após o término do tratamento.

As justificativas para a não realização de eletrocardiogramas, foram: falta de transporte, recusa do paciente e/ou falta de comunicação de agendamento do exame ao paciente. Antecipações de exames eletrocardiográficos foram necessária para duas pacientes, entre o décimo e o vigésimo dia de tratamento, devido a queixas clínicas de forte sensação de “abafamento/pressão” torácicos. Mesmo não tendo sido verificadas alterações ao exame de uma delas, houve a descontinuidade do tratamento.

### 5.9 Avaliação de Exames Bioquímicos em Pacientes Acompanhados

Quarenta (36,0%) pacientes fizeram exames laboratoriais antes de iniciar o tratamento sendo que destes, 20 (50,0%) apresentaram variação em pelo menos um dos exames (Tabela 16). Porém, em nenhum deles o nível das alterações foi considerado como contra-indicação para o uso de antimonial pentavalente de meglumina.

**Tabela 13:** Caracterização de exames bioquímicos realizados no décimo e vigésimo dias após início do tratamento em pacientes com LTA, na população de São João das Missões/MG, junho 2008 a setembro de 2010.

Exames Bioquímicos	Realizado n(%)	Alterado n (%)
<b>ALT/TGP</b>		
D10	16	3(18,8)
D20	22	3(13,6)
<b>AST/TGO</b>		
D10	16	3(18,8)
D20	22	9(40,9)
<b>Fosfatase Alcalina</b>		
D10	16	0
D20	22	0
<b>Gamaglutamiltransferase</b>		
D10	16	2(12,5)
D20	22	5(22,7)
<b>Amilase</b>		
D10	16	2(12,5)
D20	22	2(9,1)
<b>Uréia</b>		
D10	16	0
D20	21	0
<b>Creatinina</b>		
D10	16	0
D20	21	0

\*Análise realizada com base em dados válidos. D10 corresponde ao décimo dia de tratamento, D20 corresponde ao vigésimo dia de tratamento.

Dentre os exames realizados pode-se verificar que as alterações mais freqüentes ocorreram nas provas de função hepática, porém em nenhum momento tais alterações foram suficientes para interrupção do tratamento.

## 5.10 Avaliação dos Efeitos Colaterais do Antimonial Pentavalente

Entre os 60 pacientes tratados 14 (21,7%) relataram pelo menos um dos efeitos colaterais relacionadas na tabela 17. A freqüência de manifestação dos sintomas foi relativamente baixa em termos relativos e absolutos.

Tabela 14: Principais efeitos colaterais apresentados pelos 13 casos de LTA durante o tratamento com antimonial pentavalente, na população de São João das Missões/MG, junho/08 a dezembro/10.

Sintomas	Frequência
	N (%)
Cefaléia	4(6,7)
Inapetência	4(6,7)
Fraqueza	3(5,0)
Mialgia	3(5,0)
Tonturas	3(5,0)
Náuseas	2(3,3)
Alterações ECG	2(3,3)
Artralgia	1(1,7)
Edema Facial	1(1,7)
Nervosismo	1(1,7)
Palpitações	1(1,7)

Em nosso estudo foi verificada associação estatisticamente significativa entre ter efeitos colaterais e já ter tido LTA. Quem já teve LTA tem quatro vezes mais chance de apresentar efeitos colaterais do que quem nunca teve LTA (OR=4,1, IC95%=1-16,6).

Foi também observada associação significativa entre a presença de efeitos colaterais ao antimonial pentavalente e infecção por *Leishmania braziliensis* perfil tipo 1 (OR= 8,3, IC 95% = 1,4 – 48,5).

### 5.11 Classificação de Pacientes Quanto à Regularidade ao Tratamento à Segunda Avaliação do Tratamento

Como descrito em materiais e métodos, regularidade ao tratamento caracteriza-se por não interrupção do uso do antimonial pentavalente por tempo superior a 72 horas consecutivas. Sendo assim, 14 (23,3%) pacientes foram considerados como irregulares ao tratamento. Destes, apenas 3 (21,4%) apresentavam lesões completamente cicatrizadas ao término do tratamento (D20). Entretanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à proporção de casos com epitelização parcial ao D20 entre quem interrompeu o tratamento e quem realizou o tratamento regular. Também não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao gênero, idade ou presença de efeitos colaterais entre os que abandonaram o tratamento e os que realizaram o tratamento regular.

Em dois casos o reinício do tratamento foi realizado e concluído com aplicação de 20 doses da medicação. Um deles interrompeu na quarta dose de medicação, ou seja, menos de cinquenta por cento do número de doses prescritas. No outro caso, a criança já havia recebido 12 doses do antimonial sem melhora das lesões.

As justificativas apresentadas pelos pacientes para a interrupção do tratamento foram: quatro por motivos pessoais, dois por não terem encontrado profissional no posto; um por alterações no ECG, um por ter passado mal com a medicação e seis citaram motivos pessoais e não terem encontrado profissional no posto na hora que procuraram.

### 5.12 Avaliação de Cicatrização ao Término do Tratamento

Dentre os 60 casos que iniciaram o tratamento, 46(76,7%) receberam 20 doses de glucantime. No dia agendado para avaliação do D20, 24 pacientes (40,0%) apresentavam as lesões completamente epitelizadas enquanto 36(60%) apresentavam lesões parcialmente epitelizadas.

**Tabela 15:** Comparação entre os grupos de pacientes com lesão parcialmente ou completamente epitelizada quanto à resposta terapêutica no D20 de tratamento com Glucantime®, na população de São João das Missões/MG.

Variáveis	Lesão (D20)		Teste <sup>(1)</sup> p	OR (IC95%)
	Completamente epitelizada n(%)	Parcialmente epitelizada n(%)		
Característica da lesão ao primeiro exame clínico				
Parcialmente epitelizada				
Não	28(82,4)	10(41,7)		
Sim	6(17,7)	14(58,3)	0,001	6.5 (2.0-21.7)
Presença de infecção bacteriana				
Sim	1(4,2)	12(33,3)		
Não	23(95,8)	24(66,7)	0,006	0.1 (0.0-0.7)

Pacientes com lesões totalmente epitelizadas foram comparados aos demais, quanto às características demográficas, presença de co-morbidades, número, aspecto, diâmetro médio e localização das lesões, tempo de lesão, uso de medicação caseira ou comercial, presença de infecção bacteriana, interrupção do tratamento por mais de três dias consecutivos, efeitos colaterais ao antimonial pentavalente, tamanho da endureção ao teste de IDR, resultados dos testes parasitológico e molecular, e perfil de genotipagem de *Leishmania*. As características associadas à epitelização ( $p < 0,05$ ) foram: presença de lesões parcialmente epitelizadas ao primeiro exame clínico (OR=6.5, IC95%=2.0-21.7) e presença de infecção bacteriana (OR=0.1, IC95%=0.0-0.7). A chance de apresentar a lesão totalmente cicatrizada após o 20º dia de tratamento foi seis vezes maior

naqueles que já apresentavam alguma epitelização no primeiro exame clínico. Por outro lado, a chance de cicatrizar em quem não tem infecção bacteriana é 10 vezes maior (Tabela 17).

### 5.13 Comparação entre Grupo de Pacientes Curados e Não Curados ao Terceiro Retorno Pós-Tratamento

Dos 60 pacientes que iniciaram tratamento, 51(85%) compareceram ao terceiro retorno agendado para 90 dias após o término do tratamento. Destes, 44 (86,3%) pacientes foram considerados curados. Entre os sete pacientes não curados dois (3,9%) apresentavam lesões parcialmente epitelizadas, quatro (7,8%) apresentavam lesões em progressão e um (2,0%) paciente com lesão epitelizada, mas com infiltrações na borda.

Foram feitas análises comparativas entre os grupos de pacientes curados e não curados em relação a todas as variáveis apresentadas anteriormente como sexo, idade, já teve LTA, tem cicatriz de LTA, tempo de ferida ativa, número e tipo de lesão e as demais.

A tabela 19 apresenta as variáveis associadas à falha terapêutica. Foi observada associação entre falha do tratamento (não ocorreu epitelização completa em 3 meses após o tratamento) e já ter tido LTA no passado (OR=8.2, IC95%=1.5-46.3) e uso de medicação caseira antes de iniciar o tratamento com glucantime (OR=10.7, IC95%=1.6-71.9). Dessa forma, a chance de não se curar é 8x maior em quem já teve LTA no passado e 10 vezes maior em quem fazia uso de medicação caseira. Foi observada associação entre cura e tempo de lesão. A maior eficácia do tratamento foi observada em pacientes cuja lesão foi diagnosticada em até oito meses após o início dos sintomas (aparecimento da lesão). A chance de haver falha no tratamento foi seis vezes maior em pacientes que, durante o primeiro exame clínico, relataram o aparecimento da lesão há mais de 8 meses, quando comparado a pacientes com lesões mais recentes (OR=6.3, IC95%=1.1-36.7).

As variáveis que haviam sido associadas à cicatrização no 20º dia (presença de infecção bacteriana e lesão parcialmente epitelizada no primeiro exame clínico) não foram associadas à cura, quando avaliadas no 3º retorno (**Tabela 18**).

#### 5.14 Desfecho dos Casos Acompanhados

Dos 60 pacientes que iniciaram tratamento para LTA, 25 (41,7%) chegaram ao sétimo retorno, que corresponde à avaliação de 12 meses de acompanhamento pós-tratamento. Destes, 19 (76%) pacientes permaneceram como curados desde o terceiro retorno.

Entre os 25 casos acompanhados por um ano, foram observados quatro casos de recidivas: um no quarto retorno (cinco meses após o término do tratamento) e três identificados no 7º retorno (um ano após o término do tratamento).

Entre os 35 pacientes que, ao final do estudo (dezembro de 2010), ainda não haviam concluído o período de 12 meses de acompanhamento, 7 encontravam-se no 6º retorno, 5 no 4º retorno, 13 no 3º retorno, 5 estavam no 2º retorno e 4 fizeram apenas o 1º retorno. Um paciente ainda não havia feito nenhum retorno após o término do tratamento. Estes pacientes continuam sob acompanhamento sendo que já foram observadas duas recidivas entre eles; uma no 6º retorno (9º mês após o término do tratamento) e outra no 4º retorno (5º mês pós o término do tratamento).

Entre os 60 pacientes tratados foram observados ao todo seis casos de recidiva (10%). Estas recidivas surgiram em torno do quarto (1), sexto (1), oitavo (1) e décimo primeiro mês (3) após o término do tratamento. Cinco pacientes foram encaminhados para retratamento por igual período de tempo com o antimonial pentavalente. Uma paciente relatou amenorréia secundária e recusou tratamento fora do domicílio com anfotericina B. A equipe de saúde da família foi orientada a realizar tratamento com antimonial pentavalente após o parto da gestante. Uma outra voluntária mudou-se para outra aldeia e obteve a cura espontânea das lesões após o período proposto para o término de acompanhamento, porém antes da apresentação desta dissertação. Ao final do novo tratamento quatro pacientes evoluíram para cura.

Dos 29 pacientes não tratados, 06/89 (seis) pacientes tiveram cura espontânea das lesões. Três deles aguardavam liberação de internação eletiva para

tratamento com anfotericina B. Uma voluntária de 72 anos de idade e dois pacientes etilistas inveterados que mantiveram uso de etílicos após abordagem sobre a importância do tratamento.

**Tabela 16:** Comparação entre os grupos de pacientes não curados e curados no 3º retorno após o término do tratamento, na população de São João das Missões/MG\*.

Variáveis	Terceiro Retorno		p	OR (IC 95%)
	Não Curados n(%) *	Curados n(%)		
Já teve LTA				
Sim	4 (57,1)	6 (14,0)	0, 023 <sup>(2)</sup>	8.2 (1.5-46.3)
Não	3(42,7)	37(86,0)		
Há quanto tempo tem essa ferida				
≥ 8,0 meses	5(71,4)	12(28,6)	0, 041 <sup>(2)</sup>	6,3,(1.1-36.7)
≤ 8,0 meses	2(28,6)	30(71,43)		
Usou remédio caseiro				
Sim	4 (66,7)	6 (15,8)	0, 018 <sup>(2)</sup>	10.7 ( 1.6-71.9)
Não	2(33,3)	32(84,2)		

\*Falha terapêutica

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Aspectos Epidemiológicos da LTA na Terra Indígena Xakriabá

Os primeiros registros de casos de LTA na Terra Indígena Xakriabá datam de 2001. Entretanto, relatos de indígenas sugerem que a ocorrência desta parasitose é bem anterior a este período. As condições ambientais e de vida da população associadas à falta de medidas preventivas e de controle favorecem a transmissão da LTA na região. Os estudos epidemiológicos realizados anteriormente na Terra Xakriabá mostraram uma alta prevalência de casos clínicos (8,6%) e de assintomáticos (19,2%) nas aldeias Imbaúbas I e II, alta densidade de espécies vetoras e a presença de pequenos mamíferos domésticos e silvestres infectados por *Leishmania braziliensis* (QUARESMA, 2012). Estes achados indicam que a área estudada é de alta transmissão, sendo um ambiente propício ao contato homem/vetor.

Em nosso estudo foram avaliados os indivíduos que apresentavam lesões suspeitas de LTA provenientes de todas as aldeias da Terra Xakriabá. Quando foram feitos os cálculos da taxa de prevalência para 2008 considerando todos os casos diagnosticados no período e a população da reserva esta taxa elevou-se para 35,9 por 10 mil habitantes. Verificou-se uma queda significativa na taxa de prevalência dos casos de LTA, de 23,9 por 10 mil habitantes em 2009 para 16,2 por 10 mil habitantes até setembro de 2010.

A taxa de incidência, embora tenha apresentado queda em relação ao ano de 2008, revela discreto aumento em 2010. Observa-se que de um ano para outro houve uma redução relativa de aproximadamente 33% no número de casos prevalentes (33,3% no período de 2008 a 2009 e 32,1% no período de 2009 a 2010). Em estudos de GUERRA et al. (2006) realizados na Comunidade de São João, em Manaus, região amazônica, o coeficiente de prevalência foi de 3,06 para 10 mil habitantes. A incidência da LTA no Brasil não apresenta dados fidedignos e muito provavelmente está aquém do real, embora tenham sido feitas várias estimativas, dentre elas no período de 1980 a 1990, aonde se chegou a um total de 154.103

casos<sup>17</sup>. Outra estimativa, abrangendo os anos de 1985 a 1999, aponta se os valores absolutos e o coeficiente de detecção houve um aumento de 13.654 casos/ano para 30.550 casos/ano, e de 10,45 casos/100.000 habitantes para 18,63 casos/100.000 habitantes nestes dois períodos, respectivamente (MS, 2010).

Casos de LTA foram registrados nos cinco pólos existentes na Terra Xakriabá. Entretanto foi possível verificar uma concentração (85,4%) dos casos diagnosticados em dois pólos, Itapicuru e Brejo do Mata Fome. Os três casos procedentes da área urbana de São João das Missões relataram durante as entrevistas estreito contato com a área da reserva, local provável da infecção. A partir desses indicadores, medidas de prevenção e controle devem ser especificamente direcionadas à população indígena, uma vez que todos os casos diagnosticados foram identificados como autóctones da Terra Xakriabá.

Nesta mesma área está sendo desenvolvido por nosso grupo um amplo estudo para identificar os fatores de risco para aquisição da infecção e desenvolvimento da doença. As medidas de prevenção e controle poderão ser estruturadas com bases nesses achados.

## 6.2 Características da População Acometida por LTA

Na epidemiologia da leishmaniose tegumentar humana a avaliação de características como atividade profissional, hábitos diários, faixa etária e sexo podem fornecer informações que permitem inferir sobre o modo de aquisição da infecção, se no ambiente doméstico/peridoméstico ou extradomiciliar.

Neste estudo não foi observada associação entre casos e sexo ou faixa etária. Entre os 89 pacientes incluídos em nosso estudo, a doença foi igualmente distribuída entre homens (51,7%) e mulheres (48,3%). Em estudos de (PASSOS, 2001; LIMA, 2007; MIRANDA, 2010) realizados com população residente na Região Metropolitana de Belo Horizonte, atendida no Centro de Pesquisa René Rachou, verificou-se nítido predomínio da doença entre homens.

A distribuição dos casos, de acordo com a ocupação principal diária, mostrou que a maioria dos acometidos pela doença exercia atividade rural. Estudantes e

crianças em idade não escolar ocuparam segundo e terceiro lugares na distribuição dos casos, respectivamente. Não foi possível identificar se a transmissão da LTA na área é predominantemente extradomiciliar ou intra/peridomiciliar, uma vez que tanto homens como mulheres, crianças e idosos tem atividades ligadas à mata, às roças, ou aos pés de morros, além das casas serem geralmente, muito próximas as matas.

A variação entre a idade mínima e a máxima dos casos foi bastante ampla (1 – 72 anos), com uma média de idade de 22 anos. Em áreas de colonização antiga e periurbanas, a LTA tem ocorrido em homens e mulheres, em todas as faixas etárias, atingindo também crianças (SABROZA, 1981; OLIVEIRA-NETO et al., 1988; PASSOS et al., 1993; GONTIJO, 2002; VIEIRA-GONÇALVES et al., 2006). Estes autores têm apontado em seus estudos o surgimento de uma alteração no perfil epidemiológico da leishmaniose tegumentar.

A avaliação dos dados sócio-demográficos dos casos de LTA apontou um alto índice de analfabetismo, principalmente entre os adultos, como também baixa escolaridade e baixa renda. Dados publicados em relatório da OMS (2010) apontam que as populações pobres e carentes são as mais expostas às DTN nas Américas. Esta afirmativa é também corroborada por estudos de PASSOS (2001) na região metropolitana de Belo Horizonte, SILVA E MUNIZ (2009) no Estado do Acre. O extrato social mais acometido pela LTA na Terra Xakriabá, avaliado pela renda e o grau de escolaridade, está de acordo com os estudos anteriores e revelam a maior vulnerabilidade das pessoas pobres frente às doenças infecciosas (HOLTEZ, et al. 2009).

Estudo que avaliou o impacto das condições de saneamento e higiene sobre a saúde da população Xakriabá verificou elevada prevalência de doenças endêmicas, altas taxas de incidência de diarreia e doenças infecciosas de pele, acentuadas taxas de mortalidade infantil e más condições de saneamento e de habitação. O autor aponta como causa o fracasso dos gestores em atender as necessidades de saúde da população, que resulta de uma estrutura burocrático-administrativa confusa e fragmentada e pela ausência de definição de competências e responsabilidades no planejamento, execução, fiscalização e avaliação dos serviços de saúde (PENA, 2004).

Em relação à história progressa dos pacientes, apenas um pequeno grupo apresentava queixas ou evidências clínicas de outras patologias não associadas à LTA no momento da consulta. Foram relatados casos de alcoolismo, hipertensão arterial e doença de Chagas. A pressão arterial dos pacientes hipertensos foi previamente controlada e todos os pacientes com alterações eletrocardiográficas foram submetidos à repetição do exame e encaminhados para avaliação com cardiologista.

A presença de diagnóstico e tratamento prévios para LTA foram observados em 20 (22,7%) pacientes. Entretanto, não foi possível definir a situação de cada um dos casos se reinfecção ou recidiva, pois as informações dadas pelos pacientes foram extremamente precárias impossibilitando se chegar a uma conclusão. Muitos pacientes não sabem informar se foram e quando foram picados pelo flebotomíneo e muito menos se sofreram picadas entre a cura da primeira lesão e o aparecimento da outra. Quando se acompanha o paciente sem história progressa de LTA e surgem lesões após a cura estas definições são mais fáceis de serem feitas. Além disso, o conceito proposto pelo Ministério da Saúde para recidiva, e utilizado neste estudo, é pouco objetivo e precisa ser aprimorado. A recidiva é definida como o reaparecimento de lesão leishmaniótica em qualquer parte do corpo no período de até um ano após a cura clínica, descartada a possibilidade de reinfecção e considerando-se a história da doença atual e a realidade epidemiológica de transmissão do gravo bem como os possíveis deslocamentos do paciente.

A história de LTA na família de 35(40,7%) casos pode sugerir que a infecção esteja ocorrendo no local de moradia. Nosso estudo, os valores achados são superiores aos de PASSOS (1998) que relata encontro de 82(21,3%) pacientes com algum parente (pais, irmãos ou filhos) com história de LTA. O acometimento em várias pessoas da família, incluindo uma criança menor de um ano pode sugerir que a transmissão ocorreu próxima ou dentro do domicílio. Entretanto, os adultos têm como hábito levar as crianças para acompanhá-los no trabalho na roça durante o dia. Porém, é sabido que a atividade hematófaga dos flebotomíneos ocorre preferencialmente no período vespertino o que pode contar a favor da transmissão domiciliar. Entre crianças menores de cinco anos atendidas no CRL-CPqRR, 50% relatavam o diagnóstico de LC em outro membro da família no mesmo período

(ROTONDO, 2010, - dados não publicados). A presença de história de LC no período de até um ano em algum membro da família foi identificada como fator de risco para o aparecimento da doença em crianças numa área endêmica de *L. (V.) braziliensis* no estado da Bahia (AMPUERO et al., 2005).

### 6.3 Características Clínicas da LTA

As formas clínicas comuns ou usuais de apresentação da leishmaniose tegumentar são facilmente diagnosticadas por médicos em áreas endêmicas. O aspecto morfológico ulcerado, de bordas elevadas e circulares, é o mais descrito em estudos realizados nos focos de LTA do Brasil (MARZOCHI, 1992; FURTADO, 1994; GUERRA et al., 2006; ROTONDO, 2010 – dados não publicados). Porém, as formas pouco freqüentes ou não usuais podem aumentar as dificuldades no diagnóstico e tratamento apropriado (CALVOPINA et al., 2005).

O nosso estudo encontrou 61(70,1%) pacientes com formas atípicas de LTA na população de São João das Missões, o que o difere dos estudos realizados por (LLANOS-CUENTAS, 1984; MARZOCHI, 1992; PASSOS et al. 1998; CASTRO et al. 2002; GUERRA et al. 2006), nos quais observou-se o predomínio da forma ulcerada franca. Em São João das Missões, a forma ulcerada franca foi diagnosticada em apenas 27,6% dos casos.

O curso da infecção na LT é influenciado tanto por fatores ligados ao parasito, ao vetor, como ao hospedeiro. Ou seja, a habilidade da *Leishmania* em causar diferentes formas clínicas depende da natureza do agente infectante (sua espécie e virulência), das substâncias inoculadas pelo flebotômico durante o repasto sanguíneo e da resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro (REITHINGER et al., 2007). A contribuição do parasito para a variação das leishmanioses cutâneas tem sido suportada há anos por estudos que demonstram uma correlação entre as variações genéticas e as formas clínicas.

Em estudo realizado anteriormente com estes mesmos pacientes foi avaliada a associação entre a genotipagem do parasito identificado e ocorrência de forma típica ou atípica de apresentação das lesões. Verificou-se que a chance de ter lesão

típica é cerca de cinco vezes maior entre os pacientes portadores de parasitos com perfil idêntico ao da cepa de referência de *L. braziliensis*. Neste estudo foi constatada uma forte associação entre duas variantes de *L. braziliensis* e o tipo de manifestação clínica. Os parasitos que apresentaram um perfil idêntico às cepas referência de *L. braziliensis* estavam relacionados a lesões do tipo úlcera típica, enquanto os parasitos que apresentaram perfil variante parecem induzir lesões atípicas (QUARESMA, 2012).

Este achado serve como sinal de alerta para os gestores municipais sobre a necessidade da estruturação de programas de educação continuada para os profissionais de saúde indígena sobre diagnóstico e tratamento da LTA considerando os aspectos específicos da doença na região.

A distribuição das lesões mais observadas na maioria dos portadores de LTA foi em ordem decrescente os membros inferiores, membros superiores, cabeça, tronco, abdome e genitália demonstrada por (MARZOCHI, 1992). Embora ocorram diferenças discretas quanto à ordem de localização em outros estudos, verifica-se o predomínio em todos eles de lesões em membros inferiores (PASSOS et al., 2002; ARAÚJO et al., 2008; ROTONDO, 2010 – dados não publicados).

Embora haja relatos na literatura de encontro freqüente de lesões em áreas expostas do corpo, tais como face, braços e pernas (FURTADO, 1994; PASSOS et al., 2001; CASTRO et al., 2002), neste estudo foi registrada a ocorrência relativamente alta de lesões em abdome e tronco (áreas normalmente menos expostas). Este achado pode ser justificado, pelo menos em parte, pelo tipo de vestuário usado pelos habitantes da terra Xakriabá em decorrência das altas temperaturas registradas durante grande parte do ano.

A presença de lesões únicas (60,7%) predominou sobre as lesões múltiplas (39,3%) nos casos diagnosticados na comunidade Xakriabá. Resultados semelhantes foram vistos por vários autores em diversas regiões. (MAYRINK et al. 1979; LLANOS-CUENTAS et al. 1984; OLIVEIRA-NETO, 1998; PASSOS, 1998; ROMERO et al. 2001a; DE CASTRO et al., 2002).

O mecanismo de disseminação do parasito em pacientes com ocorrência de lesões múltiplas ainda não está esclarecido. Dois mecanismos podem ser aventados: o primeiro, devido a várias picadas do vetor infectado, explica bem os casos de lesões mais distantes entre si; o segundo que seria a disseminação linfática e/ou hematogênica em trajeto linear no mesmo segmento corpóreo pode ser a causa para o surgimento de lesões múltiplas com aspecto esporotricóide ou linfangítico. Nos quadros de lesões múltiplas acompanhados por nós, as mesmas encontravam-se predominantemente em localizações distintas o que não configura uma disseminação hematogênica ou linfática. O mais provável é que as mesmas tenham ocorrido em virtude de múltiplas picadas por flebotomíneos infectados considerando também as características epidemiológicas da região que facilitam o contato do homem com o vetor.

O acometimento ganglionar associado à LTA foi encontrado em sete pacientes, correspondendo a 8,64% dos casos em nosso estudo. A presença de linfangite foi verificada em apenas um paciente. O número reduzido de adenopatia no presente estudo e nas observações dos outros autores que avaliaram casos de Minas Gerais pode estar relacionado com o tempo de evolução e a possibilidade de ter ocorrido o desaparecimento do sinal clínico à época do exame. No estado da Bahia, numa área de transmissão da *L. (V.) braziliensis*, foi encontrada uma proporção de 66,7% casos com linfadenopatia (BARRAL et al., 1992). No Rio de Janeiro, que também é área de transmissão da *L. (V.) braziliensis*, entre 621 pacientes observados, a prevalência de linfadenopatia foi de 60,9% (OLIVEIRA-NETO, 1998). A prevalência de adenomegalia ao primeiro exame foi observada em 81,8% de 66 pessoas infectadas pela *L. (V.) braziliensis* e em 60,9% de 68 casos provocados pela *L. (V.) guyanensis* (ROMERO et al., 2001). Estudando 358 casos de LTA no CRL-CPqRR, Passos faz referência a cinco pacientes classificados como pertencentes à forma “linfangítica” (PASSOS, 1998).

Em nosso estudo foram diagnosticados 88(98,9%) casos de LC e 1(1,1%) caso de LCM. Nas Américas a LM está principalmente associada à infecção por espécies pertencentes ao subgênero *Viannia* sendo a *L. (V.) braziliensis* a espécie mais freqüentemente isolada de casos de LM (GRIMALDI-Jr et al., 1989; SARAVIA et al., 1989).

Apesar de menos freqüente, a LM é geralmente mais grave, podendo deixar seqüelas. Sua prevalência em áreas endêmicas depende da virulência do parasito circulante, da imunocompetência do hospedeiro e da assistência médica. Nos últimos anos sua freqüência vem diminuindo em diversas áreas endêmicas, não excedendo a 3%, provavelmente devido ao diagnóstico e tratamento precoces. O encontro de apenas um (1,1%) paciente com lesão cutâneo-mucosa neste estudo pode ser devido ao tamanho da casuística avaliada como também ao tempo de acompanhamento. Além disso, não foi feita uma pesquisa direcionada à detecção da LM principalmente entre os casos de LTA ocorridos há mais tempo na comunidade Xakriabá.

#### 6.4 Acompanhamento de Tratamentos

Em nosso estudo, tivemos uma perda de acompanhamento de 29(32,6%) pacientes, aproximadamente um terço do total dos pacientes diagnosticados. Os motivos foram variados: gestação, alterações eletrocardiográficas com encaminhamento para avaliação cardiológica para propedêutica, tratamento com anfotericina B, alterações nas provas de função hepática.

A média de tempo decorrido entre o primeiro exame clínico e o início do tratamento foi de  $225,9 \pm 211$  dias, com mediana de 128 dias, sendo o tempo mínimo de seis dias e máximo de 814 dias. Durante o período do estudo, foram realizadas viagens mensais à área, e, portanto, a demora em iniciar o tratamento não pode ser explicada por falta de assistência da equipe do projeto. A justificativa para esse período de tempo tão longo parece ser a baixa resolutividade dos serviços de saúde e/ou gestão de serviços de saúde no município. A falta de médicos durante muito meses, a elevada rotatividade de profissionais da área da saúde, os atrasos ocorridos na realização dos exames pré-tratamento (ECG), e os problemas relacionados à rede assistencial de referência e contra-referência dos pacientes são alguns dos fatores associados à demora para o início do tratamento. As dificuldades locais para a assistência plena aos pacientes de LTA podem ser comprovadas pelo elevado número de casos preexistentes ao início do estudo, enquanto que, após as

intervenções da equipe do projeto, observou-se uma queda significativa na prevalência de casos, apesar do atraso no início do tratamento.

Dos 43 pacientes liberados para início de tratamento com base em resultados de eletrocardiograma pré-tratamento, somente 14 (32,6%) fizeram ECG de controle no décimo dia de tratamento e 12 (27,9%) no vigésimo dia ou imediatamente após o término do tratamento. Estes percentuais foram considerados baixos considerando que o protocolo previa a realização do ECG em todos os pacientes no décimo e vigésimo dia de tratamento. Os motivos para a não realização dos exames foram por ordem de maior freqüência: problemas com o aparelho de eletrocardiograma, falta de transporte para o paciente, recusa do paciente e/ou falta de comunicação de agendamento do exame ao paciente.

Embora tenhamos encontrado alterações da repolarização ventricular em ECG de pacientes, fato documentado por outros autores (CHULAY et al., 1985; SAENZ et al., 1987; ANTEZANA et al., 1992) não foi possível avaliar a significância deste achado. As conclusões das análises comparativas entre as características do ECG antes, durante e ao término do tratamento com o antimonial pentavalente de meglumina foi prejudicada pelo fato de não termos conseguido que um número significativo de pacientes repetisse o ECG nestes momentos. Somente dois pacientes realizaram exames de ECG antes, durante e ao término de tratamento. Partindo deste dado, consideramos que novos estudos devam ser realizados nesta população após discussão e implantação de protocolos de assistência aos portadores de LTA que viabilizem a realização de controle do ECG durante, ao término e após o tratamento.

Este fato foi considerado uma limitação do estudo não permitindo inferir sobre alterações em intervalo QTc e ST-T. Porém, enfatizamos a importância do acompanhamento do ECG considerando que o principal efeito adverso do antimonial pentavalente é decorrente de sua ação sobre o aparelho cardiovascular. A toxidez do Glucantime® para o coração já é conhecida há bastante tempo (HERWALDT e BERMAM 1992; RIBEIRO et al. 1999). Este efeito é dose e tempo-dependente, traduzindo-se por distúrbio de regularização (inversão e achatamento da onda T e aumento do espaço QT. O aumento do intervalo QT corrigido e a assunção de forma

côncava do segmento ST no eletrocardiograma são alterações reconhecidas como associadas ao evento cardiovascular e morte (CHULAY et al. 1985; MS, 2007). Alterações graves e potencialmente fatais são observadas também em crianças sem doença cardíaca prévia (BARANWAL et al., 2005). Eventualmente são relatados casos de óbito relacionados a esta toxidez (OLIVEIRA et al., 2005; LIMA et al., 2006).

Segundo as orientações contidas no Manual de LTA deve-se realizar eletrocardiograma semanal e uma cuidadosa ausculta cardíaca diária, até o término da medicação, sempre antes de cada infusão, com o objetivo de detectar arritmias. Caso isso ocorra, o paciente deve ser avaliado criteriosamente e, se necessário, o medicamento deverá ser suspenso e indicada uma droga de segunda escolha.

Em estudo realizado por RIBEIRO et al. (1999) foi observado o prolongamento do intervalo QTc, excedendo 40 ms em 19,0% dos pacientes com uso de antimonial pentavalente de meglumina na dose de 15,0 mg/kg/dia. As características do ECG foram avaliadas em 62 pacientes, antes e ao décimo dia de tratamento ( $p = 0,00$ ). É importante frisar que em 7(11,0%) pacientes foi observado o prolongamento de QTc (500 ms) após 10 dias de uso da medicação. RIBEIRO et al. (1999) acrescentam que as limitações desse estudo foram a falta de conhecimento da prevalência de doenças cardiovasculares concomitantes e não incluir um grupo controle. Cada paciente foi controle de si mesmo e a reversibilidade das alterações do QTc prolongado também não foram determinadas.

Os efeitos colaterais mais observados em nosso estudo foram: cefaléia, inapetência, fraqueza, mialgia e tonturas. Alguns dos efeitos encontrados coincidem com os descritos por (WANKE et al., 1991; MARZOCHI, 1992; PASSOS et al., 1998). Entre os efeitos adversos relatados por BERMAM (1996) e De PAULA et al. (2003), as maiores freqüências foram de artralgia e mialgia. A associação entre observação de efeitos colaterais e as variáveis perfil genotípico tipo 1 do parasito e já teve LTA merece ser avaliada em estudo longitudinal com maior tempo de observação. Consideramos o número de pacientes pequeno para maiores conclusões sobre esses dados.

Embora os antimoniais, em doses elevadas, possam predispor o surgimento de arritmias cardíacas e morte súbita, não foram verificadas alterações do ritmo cardíaco neste estudo. A interrupção do uso do antimonial por alterações em onda T e de repolarização ventricular ocorreu em um caso após a 15ª dose da medicação. Dada a melhora das lesões de pele à avaliação do D20, optou-se por acompanhar a evolução clínica e a necessidade de encaminhamento para o Centro de Referência para administração de medicamentos de segunda escolha terapêutica.

A suspensão da medicação associada a queixa de aperto torácico em região precordial, sem alterações eletrocardiográficas sugestivas de arritmias ou alterações de intervalo QT ou de onda T, ocorreu em um caso, no 17º dia de uso do antimonial. Neste caso, a evolução para a cura foi mais lenta em relação à maioria dos casos completamente epitelizados ao terceiro retorno.

Não foram registrados casos de morte súbita ou insuficiência renal, no presente estudo.

O tratamento das leishmanioses com antimonial tem sido utilizado mundialmente, seja em sua formulação de estibogluconato de sódio ou como antimonial de N-Metil glucamina. No Brasil, têm se optado pela segunda formulação (MS, 2010). Em estudo comparativo entre tratamento com antimonial pentavalente em suas formulações como estibogluconato de sódio e antimonial de N-Metil glucamina encontraram menor número de efeitos adversos entre os tratados com a segunda formulação, com especial atenção para as alterações das transaminases que foram estatisticamente significativas no grupo que utilizou a formulação de estibogluconato de sódio (DEPS et al., 2000)

Embora, não seja recomendação formal do Ministério da Saúde a realização de exames laboratoriais em menores de 50 anos de idade, o encontro de 20 (50,0%) pacientes tratados com alterações em exames bioquímicos, chama atenção para a importância da manutenção deste protocolo de exames pré-tratamento e durante o tratamento. As alterações verificadas nos exames durante o tratamento não foram suficientes para interrupção de tratamento em nenhum dos casos.

É importante reafirmar a importância do planejamento anual da demanda de exames pelo próprio município e de pactuação com municípios vizinhos para cobertura em caso de eventuais necessidades. O fortalecimento de uma rede de serviços de assistência à saúde indígena poderá contribuir com a melhoria da qualidade de vida desta população.

Uma grande dificuldade para o tratamento da LTA é gerada pela sua ocorrência em áreas rurais longínquas, com difícil acesso ao serviço de saúde, e a necessidade exclusiva de terapêutica parenteral (CASTRO, 2002; BASANO, 2004). Em nosso estudo, a irregularidade ao tratamento foi observada em 14(23,3%) pacientes sendo que 11(78,6%) deles apresentavam lesões parcialmente epitelizadas à segunda avaliação (D20), entretanto não foi observada associação entre epitelação parcial da lesão e interrupção do tratamento. A irregularidade ao tratamento e o uso de baixas doses do antimonial pentavalente têm sido associadas ao insucesso terapêutico das LTA em alguns estudos (BASANO, 2004)

Em apenas dois casos foram encontrados motivos justificáveis para a interrupção do tratamento. Nos demais casos, a falta de profissionais de saúde no momento da procura, necessidade de resolução de problemas pessoais e a própria recusa por si só são questões que devem ser trabalhadas dentro da equipe e com os pacientes antes que sejam completadas às 72 horas de interrupção do tratamento. Daí a importância do trabalho em equipe e dos agentes indígenas de saúde no acompanhamento e busca ativa de pacientes de sua área de abrangência.

Dos 60 casos tratados, 51 foram avaliados três meses após o término do tratamento, enquanto nove não haviam completado o tempo necessário para o 3º retorno em dezembro de 2010. Dos 51 avaliados, 44 (86,3%) foram considerados curados, isso é, apresentaram as lesões completamente epitelizadas três meses após o término do tratamento. Entre os sete (3,9%) considerados não curados, dois (3,9%) apresentavam lesões parcialmente epitelizadas, quatro (7,8%) apresentavam lesões em progressão e um (2,0%) paciente com lesão epitelizada mas com infiltrações na borda. Portanto, estima-se um percentual de 13,7% de falha terapêutica. Em estudo publicado por YARDLEY et al. (2006), a eficácia terapêutica com o antimonial pentavalente tem apresentado contrastes na América Latina com

resultados de 7% de falha terapêutica na Bolívia, 16% no Brasil, 23,9% no Peru e 39% na Colômbia.

Por outro lado, nossos resultados mostraram que apenas 24 (40%) pacientes apresentaram as lesões completamente epitelizadas quando avaliadas após a 20ª dose da medicação, exigindo-se um tempo maior para a verificação de epitelação completa.

No período de acompanhamento foi observada a ocorrência de seis (10,0%) casos de recidiva cútis entre os 60 pacientes submetidos ao tratamento da LTA. Quatro casos foram detectados entre os 25 pacientes que foram acompanhados pelo período de 12 meses e as outras duas ocorreram entre os 35 pacientes que ainda estão em acompanhamento. . Existe a probabilidade de encontrarmos mais casos de recidiva entre estes que continuam em acompanhamento médico.

Vários estudos realizados na América Latina utilizando antimoniais pentavalentes têm demonstrado marcadas diferenças nos índices de cura. No Peru foram encontrados 24% de falha terapêutica após o primeiro curso de tratamento com o antimonial pentavalente, em pacientes com LTA (LHANOS-CUENTAS, 2008). O tratamento com antimonial pentavalente por 20 dias seguidos tem sido recomendado na tentativa de reduzir as recidivas (MARSDEN, 1983). RODRIGUES et al. (2006) observaram 47% de insucesso em pacientes tratados com o antimonial pentavalente, em ciclo de 20 doses, 10 – 20 mg/kg/dose.

Quando comparado ao tratamento em ciclos de dez dias, o tratamento por 20 dias seguidos apresentou maior frequência de abandono e, conseqüentemente, maior necessidade de tratamento adicional, além de maior incidência de efeitos colaterais (AZEREDO-COUTINHO, 1997).

No Nordeste do Brasil, onde a leishmaniose é endêmica, estudos demonstraram mais de 80% de resposta ao tratamento e cura em pacientes com LTA. Em contraste, menos de 40% dos pacientes com leishmaniose disseminada (LCD) acompanhados, prospectivamente, tiveram suas lesões curadas com um curso simples de tratamento com antimonial (TURETZ et al., 2002). ROMERO et al.

(2001) observaram 69,23% de cura dos casos com apenas uma série de tratamento.

Uma questão importante e que é objeto de investigação de vários grupos é a identificação dos fatores envolvidos no processo de cura. Estudos imunológicos estão sendo desenvolvidos por nosso grupo na Terra Xacriabá com o objetivo de identificar biomarcadores celulares e moleculares da resposta imune visando caracterizar possíveis indicadores de resistência e susceptibilidade à infecção por *Leishmania*.

Na tentativa de contribuir com esta discussão os pacientes curados e os não curados foram comparados em relação a todas as variáveis clínicas investigadas, sendo observada associação entre falha terapêutica e ter tido LTA no passado ( $p = 0,023$ ), e uso de remédios caseiros ( $p = 0,018$ ). Foi observada associação entre falha do tratamento (não ocorrência epitelização completa em 3 meses após o tratamento) e já ter tido LTA no passado (OR=8.2, IC95%=1.5-46.3) Estes achados corroboram com os achados de (RODRIGUES et al., 2006). Estes autores verificaram associação do insucesso do tratamento com a história de tratamento anterior para LTA e justificam esse achado ao uso de dose insuficiente da medicação, promovendo a seleção de parasita resistente aos antimoniais pentavalentes. De fato, o surgimento de resistência aos compostos antimoniais tem sido demonstrado *in vitro* e em animais naturalmente infectados, durante exposição curta a essa classe de drogas, ou a esquemas terapêuticos que utilizaram dose total de antimônio baixa.

A maior eficácia do tratamento foi observada em pacientes cuja lesão foi diagnosticada em até 8 meses após o início dos sintomas (aparecimento da lesão). A chance de haver falha no tratamento foi 6 x maior em pacientes que, durante o primeiro exame clínico, relataram o aparecimento da lesão há mais de 8 meses, quando comparado a pacientes com lesões mais recentes (OR=6.3, IC95%=1.1-36.7).

Entretanto, devido ao pequeno número de casos não curados essas associações deverão ser confirmadas em um número maior de casos e com um tempo maior de acompanhamento do tratamento.

Embora tenha havido uma associação estatisticamente significativa ( $p=0,006$ .) entre a presença de infecção bacteriana ( $OR=0.1$ ,  $IC95\%=0.0-0.7$ ) e ausência de epitelização na avaliação realizada no vigésimo dia de tratamento (D20), essa mesma associação não foi verificada no terceiro retorno (90 dias após o término do tratamento). Em estudo realizado em Corte de Pedra, Bahia verificou-se que a infecção bacteriana secundária não influenciou o processo de cura dos pacientes com LTA quando avaliados um mês após o término do tratamento (VERA et al., 2001).

#### 6.5 Contribuições ao Aprimoramento dos Serviços de Saúde de São João das Missões

A alta rotatividade de profissionais médicos e de enfermagem verificada nestes últimos dois anos, no município de São João das Missões, deve ser estudada pelos gestores municipais e pelo DSEI/FUNASA com o intuito de melhor entender suas causas e solucionar os problemas ligados a fixação destes profissionais aos serviços de saúde do município.

Estudos de LIMA et al. (2007) ao relatarem um caso de óbito em paciente de 58 anos, hipertensa e diabética, fazem menção aos trabalhos de (TEODORO et al., 1991; ROBERTO et al., 1997) que concluem que no Paraná, apesar das melhorias ocorridas na atenção ao portador de LTA, ainda há despreparo e desinteresse no acompanhamento dos pacientes durante o tratamento. Acrescento que esse “despreparo” e “desinteresse” pode se dever a pouca importância que é dada a esse e outros agravos à saúde durante a formação de profissionais de saúde. Disciplinas curriculares ou extracurriculares e/ou estágios acadêmicos em ambulatórios de doenças infecciosas e parasitárias são colocados como “optativos” em muitas faculdades ou universidades. Formam-se profissionais que vão trabalhar em Unidades de Atenção Primária à Saúde sem o mínimo preparo para conduzir o diagnóstico e o tratamento dos pacientes de sua área de abrangência. Desta forma, as unidades secundárias de saúde que oferecem consultas em especialidades médicas enfrentam graves problemas de demanda reprimida não priorizando o atendimento dos casos graves ou complicados.

A criação de um protocolo de assistência aos portadores de LTA poderá trazer grandes contribuições para a melhoria da assistência aos munícipes de São João das Missões. O mesmo deverá ser objeto de discussão coletiva entre os gestores e profissionais de saúde envolvidos com a prevenção e assistência à saúde do município bem como as referências técnicas da Gerência Regional de Saúde de Pirapora, Gerência Regional de Saúde de Montes Claros, FUNASA, Centros de Referência em Infectologia para populações indígenas e a Casa do Índio de Montes Claros.

A distribuição de atribuições e responsabilidades descentraliza ações em saúde e pode contribuir para a construção de fluxos de referência e contra-referência para portadores de LTA residentes em São João das Missões. Aqui cabe a observação de que populações não indígenas devem ser receber igual tratamento de assistência com fluxos específicos de encaminhamentos.

A busca ativa de casos diagnosticados e não tratados, de casos novos e de pacientes em abandono de tratamento deve constar do protocolo a ser instituído pelo município. As buscas ativas de casos na população devem ser estimuladas para o melhor controle da doença.

A capacitação dos agentes indígenas de saúde pode trazer contribuições importantes para o aumento do diagnóstico precoce da LTA, tratamento e cura dos casos.

A melhoria do suporte de acompanhamento terapêutico através da realização de exames laboratoriais e eletrocardiográficos, conforme protocolo instituído pelos profissionais de saúde do município em parceria com a FUNASA, poderão contribuir para a maior segurança dos profissionais de saúde durante o tratamento da LTA e melhoria da qualidade de saúde prestada à população Xakriabá.

A melhor utilização do suporte técnico do TeleCardio – UFMG e do espaço de discussão entre os profissionais de saúde e o cardiologista que analisa os traçados do ECG poderão reduzir o tempo de espera para o início do tratamento da LTA e consequentemente a prevalência da doença.

As capacitações de profissionais de saúde através do canal TELE-SAÚDE devem ser estimuladas e utilizadas pelos gestores em saúde de muitos municípios para a melhoria da qualidade da assistência à saúde. Isto não significa que outras fontes e formas de capacitação não sejam discutidas e utilizadas, falo daquilo que para muitos municípios possa ser factível.

## 7 CONCLUSÕES

1. As altas taxas de prevalência e incidência da LTA indicam que a Terra Indígena Xakriabá é uma área de transmissão ativa.
2. Os pólos Itapicuru e Brejo Mata Fome por concentraram 85,4% dos casos merecem maior atenção dos gestores implantação de medidas preventivas e de controle da LTA. Por se tratar de população especial indígena os três níveis de gestão de estar envolvidos para medidas efetivas e eficazes de controle da doença.
3. Uma rede de referência secundária e terciária de assistência deve ser colocada na pauta de discussão dos gestores para que os casos possam ser tratados oportunamente.
4. A aquisição da infecção provavelmente está relacionada ao modo de vida da população Xakriabá considerando que a maioria dos pacientes relatou contato constante com a mata e a presença de casos de LTA na família.
5. O predomínio de casos com lesões atípicas aponta para a necessidade de orientação dos profissionais de saúde para o diagnóstico da LTA.
6. A presença de alterações eletrocardiográficas em 30% de 56 pacientes que realizaram o exame antes do tratamento mostra a importância do eletrocardiograma independentemente da idade e sexo do paciente, considerando que é uma área endêmica para a doença de Chagas.
7. O longo tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento ( $225,9 \pm 211$  dias, com mediana de 128 dias) e o alto índice de interrupção do tratamento (23%) refletem a precariedade do serviço de saúde do município.
8. A ocorrência de 10% de recidivas em período posterior a avaliação de três meses pós-tratamento reforça a importância do acompanhamento do paciente por pelo menos 12 (doze) meses. Para os casos com comprometimento de mucosa o período de acompanhamento dever ser realizado por mais 24 meses após a definição de cura.

## 8 ANEXOS

## 8.1 Anexo 1: MS/CNS/CONEP PARECER N.º 355/2008

ENVIADO POR: CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

NO. TEL: 61 3315 2158

23 JUN 2008 15:26 P1



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

## PARECER N.º 355/2008

Registro CONEP: 14689 (Este n.º deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE - 0021.0.245.000-07

Processo n.º 25000.037372/2008-88

Projeto de Pesquisa: "Epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana na reserva indígena Xacriabá, Minas Gerais, Brasil"

Pesquisador Responsável: Célia Maria Ferreira Gontijo

Instituição: Centro de Pesquisa René Rachou - MG / Fundação Oswaldo Cruz

CEP de origem: Centro de pesquisa René Rachou / Fundação Oswaldo Cruz / CPqRR / FIOCRUZ

Área Temática Especial: Populações Indígenas

Patrocinador: não consta

## Sumário geral do protocolo

O estilo de vida dos povos indígenas e as condições sociais a que estão submetidos favorecem a transmissão de parasitoses, entre elas, a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Desde 2001 têm sido registrados casos autóctones de LTA e somente em 2006 foram diagnosticados 48 casos entre os habitantes da reserva. Não se conhece a extensão do problema, pois não existem estudos anteriores sobre a LTA na área e as únicas medidas de controle adotadas são o diagnóstico dos casos suspeitos e tratamento dos doentes.

O projeto propõe estudar diferentes aspectos da leishmaniose tegumentar relacionados à doença humana, aos vetores flebotomíneos e aos possíveis reservatórios na reserva indígena Xacriabá. Paralelamente ao estudo da infecção humana, será realizada captura de animais silvestres, coleta de amostras biológicas de animais domésticos e coleta de flebotomíneos, para a detecção e identificação das espécies de *Leishmania* sp.

O objetivo geral do projeto é estudar aspectos da leishmaniose tegumentar relacionados à doença humana, aos flebotomíneos e aos possíveis reservatórios, na reserva indígena Xacriabá, Minas Gerais.

Os objetivos específicos são: 1- Identificar os casos clínicos e subclínicos de LTA em uma amostra populacional da reserva Xacriabá, utilizando avaliação clínica, técnicas sorológicas e moleculares; 2- Estimar a prevalência e a incidência da doença, da forma subclínica, de recidivas e reinfeção na população; 3- Identificar fatores de risco para a doença clínica e subclínica; 4- Identificar biomarcadores celulares e moleculares da resposta imune de casos clínicos e da forma subclínica de LTA, visando caracterizar possíveis indicadores de resistência e susceptibilidade à infecção por *Leishmania*; 5- Determinar as espécies de flebotomíneos e a(s) possível(is) espécie(s) vetora(s) na área de estudo; 6- Estabelecer a flutuação sazonal das espécies de flebotomíneos e correlacioná-la com variáveis bioclimáticas; 7- Estudar o comportamento das espécies de flebotomíneos com relação à endofilia, exofilia e preferência alimentar; 8- Verificar a infecção natural por *Leishmania* spp. dos animais domésticos, silvestres e dos flebotomíneos capturados; 9- Identificar a(s) espécie(s) de *Leishmania* que ocorrem nos casos humanos, nos animais domésticos, silvestres e flebotomíneos infectados, utilizando métodos moleculares; 10- Correlacionar a distribuição espacial dos casos humanos com a presença de espécies de flebotomíneos vetoras e animais infectados; 11- Estudar a variabilidade genética de *L. braziliensis* de isolados provenientes dos diferentes hospedeiros; 12- Pesquisar a ocorrência de estruturação genética populacional nas diferentes espécies de Didelphidae capturadas na reserva a partir da análise de marcadores microssatélites e comparar os dados obtidos em subpopulações rústicas e urbanas.

A metodologia informa que será realizado um estudo seccional de base populacional, utilizando-se um inquérito em uma amostra representativa da população, consistindo de entrevistas familiares, exame clínico e diagnóstico laboratorial. Durante o período de coletas será realizado um estudo caso-controle e o seguimento de uma amostra de casos (clínicos e subclínicos) e de não infectados, para avaliação de fatores de risco para infecção e doença.

**Cont. Parecer CÔNEP 365/2008**

Os procedimentos a serem realizados são: 1. entrevistas familiares; 2. exame clínico; 3. diagnóstico laboratorial (resção intradérmica de Montenegro, ensaio imunoenzimático, métodos parasitológicos e moleculares); 4. estudo caso-controle e o seguimento de uma amostra de casos (clínicos e subclínicos) e de não infectados, para avaliação de fatores de risco para infecção e doença.

Os critérios de inclusão da 1ª Etapa são: (1) seleção dos domicílios: registro do número de domicílios de cada aldeia, cálculo do número de domicílios a serem trabalhados em cada aldeia, sendo que a representação de cada aldeia será proporcional ao número de domicílios existentes e seleção por amostragem sistemática dos domicílios participantes do estudo utilizando-se os croquis das aldeias; (2) seleção dos participantes do estudo: todas as pessoas com idade entre cinco e oitenta anos, nos domicílios selecionados serão elegíveis para o estudo. Serão excluídas do estudo mulheres gestantes e nutrizes; (3) todos os participantes da entrevista serão convocados para realização da IDR, sorologia e exame clínico. Os domicílios selecionados serão assinalados no mapa da reserva indígena disponível na FUNASA. Em caso de domicílio fechado, esse será substituído pelo vizinho mais próximo, à direita, esquerda ou em frente, nessa ordem. Caso o morador selecionado para o estudo esteja ausente do domicílio no momento da visita, será agendada nova visita a casa. Caso o morador selecionado não concorde ou não possa participar, a casa será substituída, utilizando os mesmos critérios descritos para o domicílio fechado.

Na 2ª Etapa os casos clínicos e subclínicos confirmados e uma amostra de participantes negativos identificados durante o inquérito serão selecionados para avaliação de fatores de risco relacionados à doença e infecção. Também serão incluídos no estudo caso-controle os casos procedentes de outras aldeias ou pólos, identificados pelo sistema de saúde local durante o período de coletas na área que será de 12 meses.

**Local de realização**

Trata-se de um estudo em populações indígenas e será conduzido em duas aldeias do Pólo Brejo Alta Fome (Embaúba I e Embaúba II) por concentrarem o maior número de casos humanos recentes e altas prevalências de cães soropositivos (MS/FUNASA, 2007).

O município de São João das Missões possui uma população de 12.489 habitantes. A reserva Xacriabá ocupa uma área de 530,74Km<sup>2</sup>, que corresponde a 76,67% da superfície total do município. É constituída por 52 aldeias formando 5 pólos base com população total estimada de 6.500 habitantes (IBGE, 2006, FUNASA, 2006).

A reserva indígena foi selecionada para o estudo devido ao grande número de casos de LTA registrados nos últimos anos. No período de 2001 a 2008 foram registrados 161 casos.

A amostra para o estudo será de 220 sujeitos.

**Apresentação do protocolo**

A Folha de Rosto está preenchida e o protocolo devidamente instruído. O currículo da pesquisadora está anexado ao projeto. A planilha de orçamento financeiro está explicitada. O cronograma de atividades está descrito indicado para o período de 2 anos. O plano de divulgação dos resultados está descrito no projeto.

**Comentários**

É um projeto de grande relevância, pois os resultados poderão trazer contribuições importantes, já que as manifestações clínicas e a sensibilidade do parasito às drogas podem variar dependendo da espécie de *Leishmania* como também das condições imunológicas do hospedeiro. Nesse contexto, diversos estudos têm chamado a atenção para a importância dos padrões de resposta imune celular e humoral no estabelecimento das diferentes manifestações clínicas da LTA. O estudo de tais padrões permitirá não apenas identificar possíveis mecanismos associados ao estabelecimento de casos ativos e de formas subclínicas da LTA, mas também eleger biomarcadores visando caracterizar possíveis indicadores de resistência e susceptibilidade à infecção por *Leishmania*. Por ser uma parasitose que apresenta grande diversidade clínico-epidemiológica e constantes mudanças nos padrões epidemiológicos de transmissão, a LTA é considerada uma doença de difícil controle. As estratégias para o seu controle devem ser específicas, conforme a situação epidemiológica de cada local e região. A detecção de casos suspeitos, a confirmação do diagnóstico e tratamento precoce, a identificação do agente etiológico circulante na área, o conhecimento das áreas de transmissão e dos hábitos e atitudes que

Cont. Parecer CONEP 363/2008

favorecem a transmissão, bem como a caracterização da resposta imune dos hospedeiros humanos são fatores importantes para definição de medidas profiláticas específicas para cada local e redução da incidência da doença.

O plano amostral, os procedimentos de coleta de amostras estão definidos e a análise estatística indicada e considerada compatível com o delineamento do estudo.

Os participantes incluídos no estudo receberão benefícios imediatos e a comunidade e médio e longo prazo.

O estudo inclui crianças ou menores de 18 anos, mas nesses casos os responsáveis responderão à entrevista e fornecerão o consentimento para sua inclusão.

Cientificamente, o projeto está muito bem instruído. A equipe técnica é composta por 12 pesquisadoras do Instituto René Rachou, 8 pesquisadores da UFMG (Faculdade de Medicina e de Biologia) e mais 2 integrantes da FUNASA.

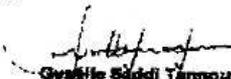
#### Recomendações

1. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE utiliza vários termos técnicos para uma população indígena. Por exemplo: "exames clínicos, sorológicos e moleculares", "teste de Montenegro para diagnosticar leishmaniose tegumentar", "biópsia de um pequeno fragmento de leishmanias", entre outros. Solicita-se que o TCLE seja revisado e que os membros da equipe que pertencem à FUNASA colaborem com os pesquisadores no sentido de adequar o TCLE.
2. Que seja obtida anuência das lideranças indígenas, que deverá ser obtida antes da abordagem dos participantes, conforme item III.2.4 da Resolução CNS 304/00.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisas - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, devendo o CEP verificar o cumprimento das questões acima e encaminhar à CONEP as recomendações cumpridas antes do início do estudo.

Situação: Protocolo aprovado com recomendação.

Brasília, 19 de junho de 2008.

  
Giselle Saldá Ternous  
Coordenadora de CONEP/CNS/MS

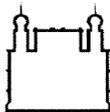
Em 23/06/2008 -

A' Dr. Celso Zentgraf

Pelo parecer e pareceres.

Favor encaminhar ao CEP/IMA, já logo disponíveis, o TCLE modificado e o documento de anuência (item 2 do EP acima), para arquivação e registro no seu sistema.

## 8.2 Anexo 2: MS/FIOCRUZ/CPqRR - Análise de Projeto de Pesquisa Submetido ao CEPESH/CPqRR



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Instituto René Rachou**  
 Comitê de Ética

### ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA SUBMETIDO AO CEPESH/CPqRR

Protocolo CEPESH/CPqRR nº: 021/2007

**Projeto de Pesquisa:** "Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana na reserva indígena Xacriabá, Minas Gerais, Brasil"

**Pesquisador Responsável:** Célia Maria Ferreira Gontijo

**Instituição:** Centro de Pesquisa René Rachou / FIOCRUZ

**Data de entrada no CEP:** 4/12/2007

**Parecer:**

O trabalho tem por objetivo estudar aspectos da leishmaniose tegumentar relacionados à doença humana, aos transmissores e possíveis reservatórios na reserva indígena Xacriabá em Minas Gerais.

**Avaliação:** O projeto apresenta alta relevância tendo em vista a prevalência e dificuldade de controle da leishmaniose nas comunidades indígenas em função das condições de vida das mesmas em íntimo contato com transmissores e reservatórios da doença. Conhecendo a prevalência e distribuição da doença e demais agentes envolvidos no ciclo de transmissão teremos novos dados para planejamento do combate à mesma. Além disto está garantida a propeidética adequada e tratamento a todos os casos detectados. Embora haja sempre questionamentos em relação a pesquisas envolvendo povos indígenas, neste caso a pesquisa tem objetivos claros de benefício de outros povos indígenas com o resultado, pois as conclusões serão facilmente aplicáveis a populações semelhantes, e além disto o material coletado será utilizado exclusivamente na pesquisa atual. Os termos de consentimento são claros e as devidas licenças junto à FUNAI e FUNASA serão providenciadas.

O projeto possui garantia de financiamento através da FIOCRUZ. Os pesquisadores envolvidos apresentam vasto currículo e ampla experiência na área.

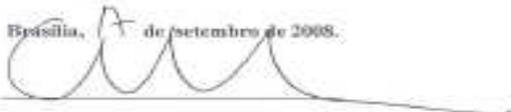
**Conclusão:** Tendo em vista o projeto cumprir todos os preceitos legais sugerimos a aprovação do mesmo por esse comitê.

Belo Horizonte, 11 de dezembro de 2007.

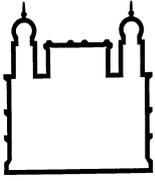
João Carlos Pinto Dias  
 Coordenador do CEPESH-CPqRR

Dr. João Carlos Pinto Dias  
 COORDENADOR  
 COMITÊ DE ÉTICA

## 8.3 Anexo 3: MJ/FUNAI – Autorização para Ingresso em Terra Indígena

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA FUNDAÇÃO NACIONAL DO ÍNDIO		
AUTORIZAÇÃO PARA INGRESSO EM TERRA INDÍGENA		Nº: <i>MS/CGEP/08</i>
IDENTIFICAÇÃO		
Nome: Célia Maria Ferreira Gontijo		Processo: n° 2098/08
Nacionalidade: brasileira	Identidade: RG n° M-663908 SSP MG	
Instituição/Entidade: Laboratório de Leishmanioses – Centro de Pesquisas René Rachou - FIOCRUZ		
Patrocinador:		
OBJETIVO DO INGRESSO		
Desenvolver o projeto de pesquisa científica intitulada "Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana na Terra Indígena Nakriabá, Minas Gerais, Brasil".		
EQUIPE DE TRABALHO		
Nome	Nacionalidade	Identidade
Elizabeth Castro Moreno*****	brasileira*****	RG 867963 SSP MG
Patrícia Flávia Quaresma*****	brasileira*****	RG 11616996 SSP MG
Filipe Augusto Maximiano Madeira*****	brasileiro*****	RG 11030749 SSP MG
Heitor Morais Cunha*****	brasileiro*****	CRBio 44441-04-D MG
Lutiana Amarel de Melo*****	brasileira*****	RG 9117142 SSP MG
Edelberto Santos Dias*****	brasileiro*****	CRBio 13446/4-D MG
Ricardo Andrade Barata*****	brasileiro*****	CRBio 160154 MG
Adriano Pereira Puglia*****	brasileiro*****	RG 2099566 SSP MG
Terra Indígena: Nakriabá		Etnia: Nakriabá
Administração Regional: Governador Valadares		Posto Indígena: Nakriabá
VIGÊNCIA DA AUTORIZAÇÃO		
Início: 12 de outubro de 2008		Término: 12 de outubro de 2009
OBSERVAÇÕES		
* Remeter à Funai/Coordenação Geral de Estudos e Pesquisas - CGEP, duas cópias da monografia, relatórios, artigos, livros, gravações, imagens e outras produções oriundas do trabalho realizado.		
* Esta autorização não inclui cessão de uso de imagem e som de voz dos índios, nem acesso a conhecimentos tradicionais associados a biodiversidade.		
Autorizo:		
<p>Brasília, <i>17</i> de setembro de 2008.</p>  <p><b>Presidente da FUNAI</b> Presidente da Funai</p>		

## 8.4 Anexo 4: MS/FIOCRUZ/CPqRR Consentimento Livre e Esclarecido ao Voluntário



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

**Fundação Oswaldo Cruz**

Centro de Pesquisas René Rachou

---

**ESTUDO: Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana na Reserva  
Indígena Xacriabá, Minas Gerais, Brasil.**

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_ ID \_\_\_\_\_

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO VOLUNTÁRIO**

Esta pesquisa tem como objetivo estudar aspectos da leishmaniose tegumentar relacionados à doença humana, aos possíveis reservatórios silvestres (roedores, gambás) e domésticos (cães) e aos insetos vetores na reserva indígena Xacriabá, utilizando exame físico e de sangue e será desenvolvido sob a responsabilidade da Pesquisadora Dra. Célia Maria Ferreira Gontijo.

A minha participação será restrita a uma entrevista individual e uma entrevista domiciliar, à realização de teste intradérmico para diagnosticar leishmaniose tegumentar, à doação de sangue para realização de testes de diagnóstico e, quando houver lesão característica, poderá ser realizada a retirada de um pequeno fragmento para isolamento do agente causador da doença. Na entrevista serão feitas perguntas com o objetivo de avaliar os fatores de risco para doença. Além disso, dou permissão para coleta de amostras biológicas de animais domésticos e de pequenos animais silvestres próximos da minha residência.

Tenho conhecimento de que caso meu animal doméstico (cão) apresente resultado positivo nos exames sorológicos ele será recolhido e eutanasiado conforme as instruções do Manual de Controle da Leishmaniose do Ministério da Saúde.

Tenho conhecimento de que caso seja submetido ao tratamento para a leishmaniose tegumentar serão feitas fotografias para documentação da evolução do tratamento. Tenho conhecimento de que as fotografias retiradas preservarão minha identidade.

Tenho conhecimento de que as informações fornecidas nas entrevistas e também os resultados dos testes realizados a partir das amostras de sangue e pele de lesão cedidas por mim serão CONFIDENCIAIS e utilizados somente para esta pesquisa. Meu nome, endereço ou qualquer informação que possa me identificar não aparecerão, de nenhum modo, em qualquer apresentação pública.

Tenho consciência que a minha participação como voluntário não me trará nenhum benefício ou privilégio e em hipótese alguma prejudicará a minha saúde e bem-estar. Os exames e procedimentos aplicados serão gratuitos e receberei atenção médica adequada em todos os momentos da pesquisa.

Poderei a qualquer momento me retirar do projeto de pesquisa por qualquer motivo, sem que isso acarrete prejuízo para mim ou minha família.

Poderei no momento em que desejar procurar a coordenadora da pesquisa para esclarecer qualquer questão ou o médico responsável pelo projeto.

Coordenadora da pesquisa: **Dra. Célia Maria Ferreira Gontijo**

Endereço: Centro de Pesquisas René Rachou, Avenida Augusto de Lima nº 1715, Bairro Barro Preto, Belo Horizonte, MG.

Telefone: (31) 3349 7755.

Médicos responsáveis:

Dr. Joaquim Edemilson Diniz. CRM: 37630

Endereço: Rua Januária 530, Bairro JK, Manga, MG.

Telefone: (38) 3615 1585.

Dra. Janaina de Moura Freire. CRM: 28158

Endereço: Rua Marechal Jofre 231, apto 406, Bairro Grajaú, Belo Horizonte, MG

Telefone: (31) 3327 2412

Eu li este consentimento e me foram dadas oportunidades para esclarecer minhas dúvidas. Minha participação é inteiramente voluntária, portanto, concordo em participar e assino abaixo em duas vias.

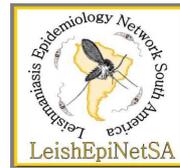
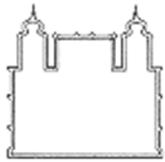
Local \_\_\_\_\_

Assinatura do voluntário \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador responsável \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

8.5 Anexo 5: MS/FUNASA/LeisEpiNetSA/UFMG Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar na Reserva Indígena Xakriabá, Minas Gerais – Ficha Clínica



Ministério da Saúde

Ministério da Saúde

Comunidade

Universidade Federal de

Fundação Oswaldo Cruz

Fundação Nacional de Saúde

Européia

Minas Gerais

Centro de Pesquisas René  
Rachou

DSEI MG-ES

Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar na Reserva Indígena Xakriabá, Minas Gerais

Ficha clínica

<p>Data do exame: ____/____/____ Médico Responsável: _____</p> <p style="text-align: center;">DATEXAME</p> <p>MEDICO</p> <p><b>Identificação:</b></p> <p>1. Identificação (ID) ____ _</p> <p>Nome: _____</p> <p>_____</p> <p>3. Idade: ____ _</p> <p>4. Sexo: 1( ) Masc      2 ( ) Fem</p>	<p>Codificação</p> <p>(<i>não preencher</i>)</p> <p>1. ID ____ _</p> <p>_____</p> <p>3.IDADEC ____ _</p> <p>_____</p> <p>4.SEXOC ____ _</p>
<p>5. Peso: ____ _ , ____ Kg</p>	<p>5. PESO ____ _</p> <p>____ , ____</p>

6. Altura: ____ ____, ____ cm	6.ALTURA ____ ____', ____
7. Profissão: ocupação principal: _____	7a.PROFPR _____
ocupação secundária: _____	7b. PROFSEC _____
<b>Anamnese:</b>	
8. Doenças identificadas no exame clínico ou citadas pelo paciente	
8.1 ( ) Tuberculose	8.1 TUBER _____
8.2 ( ) Doença de Chagas	8.2 CHAGAS _____
8.3 ( ) Doença venérea	8.3 VENER _____
8.4 ( ) Pneumonia	8.4 PNEUMO _____
8.5 ( ) Hipertensão arterial	8.5 HIPER _____
8.6 ( ) Diabetes	8.6 DIAB _____
8.7 ( ) Varizes dos membros inferiores	8.7 VARIZES _____
8.8 ( ) Alcoolismo (se bebe mais de 2 x na semana)	8.8 ALCOOL _____
8.9 Outra: _____	8.9 OUTRAD _____

8.10 ( ) Não apresenta ou relata doenças			8.10 NAODOEN____ —
9a. Sinais e sintomas relatados pelo paciente:			
	Há qto tempo	Melhora com:	vvvvv
1( ) artralgia			9.1 ASTRA ____
2( ) mialgia			9.2 MIA ____
3( ) inapetência			9.3 INAP ____
4( ) náuseas			9.4 NAU ____
5( ) vômitos			9.5 VOM ____
6( ) plenitude gástrica			9.6 PLEN ____
7( ) epigastralgia			9.7 EPIG ____
8( ) pirose			9.8 PIRO ____
9( ) dor abdominal: local _____			9.9 DORAB ____
10( ) prurido			9.10 PRURI ____

## ANEXOS

11( ) febre: _____°C			9.11 FEBRE _____
12( ) fraqueza, cansaço			9.12 FRAQ _____
13( ) cefaléia			9.13 CEFA _____
14( ) tontura			9.14 TON _____
15( ) palpitação			9.15 PALP _____
16( ) insônia			9.16 INSO _____
17( ) nervosismo			9.17 NERV _____
18( ) choque pitogênico			9.18 CHOQ _____
19( ) edema			9.19 EDEM _____
20( ) insuficiência renal aguda			9.20 INSUR _____
21 ( ) dor no peito			9.21 DORPE <input type="checkbox"/>
<b>Exame clínico:</b>			
Temperatura axial: _____°C			TEMP _____
Pressão arterial: _____ mmHg			PA _____ x _____

FC ____	FC ____
FP ____	FP ____
FR ____	FR ____
Cabeça:	
Orofaringe:           0( ) Normal   1( ) Alterado	ORO ____
Especificar: _____	
Nariz/Cavid.Nasal 0( ) Normal   1( ) Alterado	NASAL ____
Especificar: _____	
Pescoço               0( ) Normal   1( ) Alterado	PESCO ____
Especificar: _____	
Tórax:	
Axila: Linfonodos    0( ) Normal   1( ) Alterado	AXILA ____
Especificar: _____	
Ap. Respiratório    0( ) Normal   1( ) Alterado	APRESP ____
Especificar: _____	
Ap.Cardio-vascular  0( ) Normal   1( ) Alterado	APCARD ____
Especificar: _____	
Abdome               0( ) Normal   1( ) Alterado	ABDOM ____
Especificar: _____:	
Fígado                0( ) Normal   1( ) Alterado	FIG ____
Especificar: _____	
Baço                  0( ) Normal   1( ) Alterado	BACO ____
Especificar: _____	
Força Muscular      0( ) Normal   1( ) Alterado	FORCA ____
Especificar: _____	

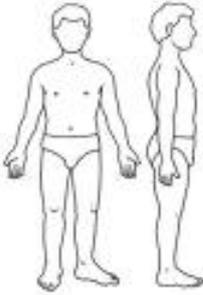
<p>Osso/Articulação 0( ) Normal 1( ) Alterado Especificar: _____</p> <p>Pele 0( ) Normal 1( ) Alterado Especificar: _____</p> <p>9b. O Sr(a) está usando algum medicamento de uso contínuo?</p> <p>0 ( ) não 1 ( ) sim 9c. Para que? _____</p>	<p>OSSO _____</p> <p>PELE _____</p> <p>9b. MEDICCON _____</p> <p>9c _____ _____ MEDICPAR</p>
<p>10. Verificar a presença de acometimento linfático (mesmo sem a presença de lesões)</p> <p>10.1 Gânglios: 0 ( ) não 1( ) sim</p> <p>10.2 local _____</p> <p>10.3 Tamanho _____ (cm)</p> <p>10.4 Linfangite 0 ( ) não 1( ) sim</p> <p>10.5 local _____</p>	<p>10.1 GAN _____</p> <p>10.2 LOCGAN _____</p> <p>10.3 TAMGAN _____</p> <p>10.4 LINFA _____</p> <p>10.5 LOCLIN _____</p>

11. O Sr(a) tem alguma ferida **ativa**?

0 ( ) não

1 ( ) sim

Assinale o local na figura -



11. FERIATI

Localização, número, aspecto e tamanho das **lesões ativas** (maior diâmetro em cm de cada lesão):

Local	Nº	Diâm.	Aspecto		
Cabeça/pescoço		___,___ ___,___	( ) Úlcera ( ) Placa	( ) Pápula	( ) Nódulo ( ) Lesão verrucosa
Tronco		___,___ ___,___	( ) Úlcera ( ) Placa	( ) Pápula	( ) Nódulo ( ) Lesão verrucosa
Abdome		___,___ ___,___	( ) Úlcera ( ) Placa	( ) Pápula	( ) Nódulo ( ) Lesão verrucosa

Antebraço		___,___ ___,___	( ) Úlcera ( ) Placa ( ) Lesão vegetante verrucosa	( ) Pápula	( ) Nódulo ( ) Lesão
Braço		___,___ ___,___	( ) Úlcera ( ) Placa ( ) Lesão vegetante verrucosa	( ) Pápula	( ) Nódulo ( ) Lesão
Mão		___,___ ___,___	( ) Úlcera ( ) Placa ( ) Lesão vegetante verrucosa	( ) Pápula	( ) Nódulo ( ) Lesão
Coxa		___,___ ___,___	( ) Úlcera ( ) Placa ( ) Lesão vegetante verrucosa	( ) Pápula	( ) Nódulo ( ) Lesão
Tíbia		___,___ ___,___	( ) Úlcera ( ) Placa ( ) Lesão vegetante verrucosa	( ) Pápula	( ) Nódulo ( ) Lesão

Pés		____,____ ____,____	( ) Úlcera ( ) Placa ( ) Lesão vegetante verrucosa	( ) Pápula	( ) Nódulo ( ) Lesão
13. Número total de <b>lesões (ativas)</b> : _____ 9 ( ) NR			8 ( ) NA	13. NUMATIV _____	
14. Há quanto tempo o Sr (a) está com essa ferida?  Aproximadamente _____ (meses) 9 ( ) NR			8 ( ) NA	14. _____ meses  TEMPFERI	
15. Onde o Sr acha que pegou essa ferida? 9 ( ) NR  1( ) Domicilio    2( ) mata    3( ) morro    4( ) outro: _____			8 ( ) NA	15. ONDPEG _____	
Se apresentar <b>mais de uma lesão ativa</b> :  16. Todas as lesões apareceram ao mesmo tempo?  1( ) sim				16a.MESMTEM P _____	

<p>2 ( ) não      16b. Quanto tempo depois apareceram as outras?  _____ meses</p> <p>0 ( ) Não sabe</p> <p>8 ( ) Não aplicável</p> <p>17. A lesão está: (se necessário, marcar mais de uma opção)</p> <p>17.1 ( ) Ativa, ulcerada</p> <p>17.2 ( ) Parcialmente epitelizada</p> <p>17.3 ( ) Epitelizada com bordas infiltradas e / ou descamativas</p>	<p>16b.  TEMPOUT  _____</p> <p>17.1 ATIVULC  _____</p> <p>17.2  PARCEPIT  _____</p> <p>17.3 EPITE  _____</p>
<p>17.4 ( ) Ativa em placa</p> <p>18. Como apareceu essa ferida ( ou cicatriz)</p> <p>Anotar o histórico do aparecimento da lesão atual (ou da cicatriz).</p> <p>Quando apareceu a primeira ferida. Se fez tratamento para leishmaniose. Se a ferida fechou. Se apareceram outras, quando, etc</p>	<p>17.4ATIVPLAC  _____</p> <p>18.</p>
<p><b>Sobre a lesão antiga ou cicatriz (se já tiver apresentado lesões anteriormente)</b></p> <p>19a. O Sr(a) tem alguma cicatriz de leishmaniose?</p> <p>0 ( ) não      1 ( ) sim</p>	<p>19a. CICATRIZ  _____</p>

## 19b. Local da cicatriz

1 ( ) cabeça/ pescoco

2 ( ) tronco

3 ( ) abdomem      Assinale o local na figura

4 ( ) antibraco

5 ( ) braco

6 ( ) mao

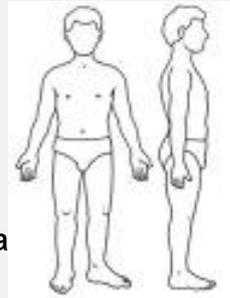
7 ( ) coxa

8 ( ) tibia

9 ( ) pes

10 ( ) joelho

88 ( ) NA (não tem cicatriz)



19b. LOCCIC

\_\_\_\_\_

19c. Há quanto tempo o sr tem essa cicatriz? \_\_\_\_\_ meses

19c.  
TEMPCICA

\_\_\_\_\_

19d. Na época em que apareceu a primeira ferida, o Sr fez o teste de pele (IDR)?

19d. AIDRM

\_\_\_\_\_

1( ) sim

0( ) não

<p>8( ) Não aplicável      9( ) Não sabe</p> <p>20. Nessa época o Sr(a) tomou as injeções para leishmaniose? (Glucantime)</p> <p>1( ) sim      0( ) não      8 ( ) Não aplicável      9( ) Não sabe</p> <p>21. Quantas injeções o Sr (a) tomou? _____      8 ( ) Não aplicável</p> <p>22. Na época, o rr. fez o tratamento completo para leishmaniose que o médico receitou?</p> <p>1( ) sim      0( ) não      8 ( ) Não aplicável      0( ) Não sabe</p>	<p>20. AINJ _____</p> <p>21.AQTINJ _____</p> <p>22. ATRAT _____</p>
<p>23. Por que o sr abandonou o tratamento?</p> <p>1( ) melhora clínica</p> <p>2 ( ) falta do medicamento</p> <p>3 ( ) dificuldades de acesso (locomoção, distância, disponibilidade, etc)</p> <p>4 ( ) outro: _____</p>	<p>23. APQABA _____</p>
<p>24a. Na época o Sr (a) chegou a usar algum remédio caseiro?</p> <p>1( ) sim      0( ) não      8 ( ) Não aplicável      9( ) Não sabe</p>	<p>24a.ACASEI _____</p>

<p>24b. Qual ?</p> <p>1( ) água de barbatimão</p> <p>2( ) raspa de pau</p> <p>3( ) folha curtida</p> <p>4( ) imbumaroto (ameixa)</p> <p>5( ) saputá,</p> <p>6( ) pau ferrinho</p> <p>7( ) chá de raiz de embaúba</p> <p>9( ) cabelo de nego</p> <p>10( ) imburana</p>	<p>24.1 BARBA1</p> <p>_____</p> <p>24.2 RASPA1</p> <p>_____</p> <p>24.3 FOLHA1</p> <p>_____</p> <p>24.4 AMEIXA1</p> <p>_____</p> <p>24.5 SAPUTA1</p> <p>_____</p> <p>24.6 PAUFER1</p> <p>_____</p> <p>24.7</p> <p>IMBAUBA1</p> <p>_____</p> <p>24.9 CABELO1</p> <p>_____</p> <p>24.10</p> <p>IMBURA1</p> <p>_____</p>
<p>11( ) aroeira</p>	<p>24.11</p> <p>AROEIRA1</p> <p>_____</p>

<p>12.Outro: _____</p> <p>24c. Na época em que teve essa ferida, o sr fez algum outro tipo de tratamento?</p> <p>1 ( ) sim      0 ( ) não      8 ( ) Não aplicável      9 ( ) Não sabe</p>	<p>24.12 OUTRCAS1__ —</p> <p>24c OUTRTRAT —</p>
<p>24d. Qual? _____</p>	<p>24d QUALTRAT —</p>
<p>24e. Quando o Sr. parou de tomar as injeções, o Sr voltou ao médico para ver se estava curado?</p> <p>1 ( ) sim</p> <p>0 ( ) não</p> <p>8 ( ) Não aplicável      9 ( ) Não sabe</p>	<p>24e. RETORMED —</p>
<p>24f. E o que o médico disse?</p> <p>1 ( ) Que estava curado (a ferida fechou)</p> <p>2 ( ) Que ainda não estava curado</p> <p>0 ( ) Não sabe</p> <p>8 ( ) Não aplicável</p>	<p>24f . RESPMED —</p>

<p>24e.Você acha que cicatrizou?</p> <p>0 ( ) não</p> <p>1 ( ) sim</p> <p>2 ( ) parcialmente</p> <p>8 ( ) Não se aplica</p> <p>9 ( ) Não respondeu</p>	<p>24e COMOCICA _____</p>
<p><b>Lesão ativa atual (Em relação a essa ferida que o Sr tem agora):</b></p> <p>25a. Atualmente o Sr (s) está tratando com algum remédio caseiro?</p> <p>1( ) sim      0( ) não      8 ( ) Não aplicável      9( ) Não sabe</p>	<p>25a. _____ TRATCASE</p>
<p>25b. Qual ?</p> <p>1( ) água de barbatimão</p> <p>2( ) raspa de pau</p> <p>3( ) folha curtida</p> <p>4( ) imbumaroto (ameixa)</p> <p>5( ) saputá,</p>	<p>25.1 BARBA2 _____</p> <p>25.2 RASPA2 _____</p> <p>25.3 FOLHA2 _____</p> <p>25.4 AMEIXA2 _____</p> <p>25.5 SAPUTA2 _____</p>

<p>6( ) pau ferrinho</p> <p>7( ) chá de raiz de embaúba</p> <p>9( ) cabelo de nego</p> <p>10( ) imburana</p> <p>11( ) aroeira</p>	<p>25.6 PAUFER2 _____</p> <p>25.7 IMBAUBA2 _____</p> <p>25.9 CABELO2 _____</p> <p>25.10 IMBURA2 _____</p> <p>25.11 AROEIRA2 _____</p>
<p>12.Outro: _____</p>	<p>25.12 OUTRCAS2 _____</p>
<p>26. E remédio comprado em farmácia, o Sr (a) tem usado?</p> <p>0 ( ) não                      1( ) sim                      8 ( ) Não aplicável</p>	<p>26.COMP FAR M _____</p>
<p>27a. Qual? Citar o nome: _____</p>	<p>27a. QUALREM _____</p>

<p>27b. Formulação: ( ) tópico ( ) injetável ( ) comprimido ( ) oral</p>	<p>27b. FORMREM _____</p>
<p>27c. Classe: ( ) antibiótico ( ) antiinflamatório ( ) antimicrobiano</p>	<p>27c. CLASREM _____</p>
<p>28a. Para essa ferida, o Sr(a) tomou já tomou alguma injeção?</p> <p>0 ( ) não – <b>vá para questão 33</b> aplicável      1 ( ) sim      8 ( ) Não</p>	<p>28a. NOVAINJ _____</p>
<p>28b. Qual é o nome da injeção?</p> <p>1 ( ) glucantime</p>	<p>28b. QUALINJ _____</p>
<p>2 ( ) anfotericina B</p> <p>8 ( ) Não se aplica</p> <p>9 ( ) Não sabe, não respondeu</p>	
<p>29a. Quantas injeções o Sr (a) já tomou? _____ 8 ( ) Não aplicável</p>	<p>29a. QTINJNOV _____</p>
<p>29b. O Sr ainda está tomando as injeções?</p> <p>1 ( ) sim      0 ( ) não      8 ( ) Não aplicável      9 ( ) Não respondeu</p>	<p>29b. AINDAINJ _____</p>

<p>Se tiver abandonado o tratamento (não tiver tomado no mínimo 20 injeções):</p> <p>30. Por que o sr abandonou o tratamento?</p> <p>( ) melhora clínica</p> <p>( ) falta do medicamento</p> <p>( ) dificuldades de acesso (locomoção, distância, disponibilidade, etc)</p> <p>( ) outro: _____</p> <p>( ) Não aplicável</p>	<p>30. BPQTRAT</p> <p>_____</p>
<p>31. Há quanto tempo o Sr(a) tomou a última dose?</p> <p>_____ meses</p> <p>8 ( ) Não aplicável</p> <p>32. Resposta terapêutica ao ultimo tratamento que está sendo feito:</p>	<p>31. ULTDOSE</p> <p>_____</p> <p>32. RESPTRAT</p> <p>_____</p>
<p>1 ( ) cicatrização total das lesões (cura)</p> <p>2 ( ) cicatrização parcial das lesões</p> <p>3 ( ) sem melhora</p> <p>4 ( ) piora da lesão</p>	

<p>5 ( ) surgimento de novas lesões</p> <p>6 ( ) resultado ignorado</p> <p>8 ( ) Não aplicável</p> <p><b>33. Conclusão do diagnóstico clínico ATUAL:</b></p> <p>0. ( ) curado (cicatriz)</p> <p>1. ( ) quadro primário (caso novo, ou seja, caso ainda não tratado)</p> <p>2. ( ) recidiva (lesão no mesmo local da lesão anterior)</p> <p>3. ( ) reinfecção (apresenta cicatriz e lesão em outro local)</p> <p>4. ( ) não é caso clínico de LTA</p> <p>5. ( ) indefinido (pode ser recidiva ou reinfecção)</p>	33. DIAG _____
Assinatura do médico responsável : _____	

## 8.6 Anexo 6: MS/FUNASA/Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar na Reserva Indígena Xacriabá, Minas Gerais – Acompanhamento de Tratamento



Ministério da Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz



Ministério da Saúde  
Fundação Nacional de Saúde



Universidade Federal de  
Minas Gerais

Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar na Reserva Indígena Xacriabá, Minas Gerais

### Acompanhamento do tratamento

<p><b>Identificação:</b></p> <p>1. Identificação (ID) ____ ____ ____</p> <p>Nome: _____</p> <p>2. Quando o paciente voltou para iniciar o tratamento, as lesões continuavam ativas?</p> <p>1 ( ) Sim      0 ( ) Não, cicatrizaram</p> <p><b>Tratamento</b></p> <p>3. Data do início do tratamento: ____ / ____ / ____</p>	<p>Codificação (<i>não preencher</i>)</p> <p>1. ____ ____ ____ ID</p> <p>2. ____ TRATIVA</p> <p>3 ____ / ____ / ____ DATAITRAT</p>
<p>4. Localização, número, tamanho e aspecto das lesões ativas:</p>	<p>4.</p>

Local	Nº	Diâm.	Aspecto	
(4.1)	(4.2)	(4.3)  —'—	(4.4)  ( ) Úlcera      ( ) Pápula ou Nódulo      ( ) Placa      ( ) Lesão vegetante      ( ) Lesão verrucosa	
(4.5)	(4.6)	(4.7)  —'—	(4.8)  ( ) Úlcera      ( ) Pápula ou Nódulo      ( ) Placa      ( ) Lesão vegetante      ( ) Lesão verrucosa	
<p>5. Presença de infecção bacteriana?</p> <p>1 ( ) Sim      0 ( ) Não</p>				5. ____ INFCBAC
<p>6. Caso haja infecção secundária, foi utilizado algum outro cuidado durante o tratamento?</p> <p>8 ( ) Não se aplica</p> <p>0 ( ) não</p> <p>1 ( ) limpeza com água e sabão</p> <p>2 ( ) permanganato de potássio</p>				6. ____ OUTRCUID

7. Peso do paciente: ____ ____ ____ . ____ Kg	7. ____ TRPESO
8. Lote do Glucantime: _____	8. ____ LOTEGLU
9. Dose: ____ mg/Sbv/Kg/dia	9. ____ DOSEGLU
10. Volume utilizado: ____ ____ . ____ mL	10. ____ . ____ VOLGLU
<b>1ª. avaliação(após 10 doses):</b>	
11. Data: ____ / ____ / ____	11. ____ / ____ / ____ AV1DATA
12. Após 10 doses a lesão apresenta-se:  0( ) completamente epitelizada  1( ) evoluindo para cura (parcialmente epitelizada)  2( ) inalterada  3( ) em progressão	12. ____      LE10DOSE

<b>2ª. avaliação(após 20 doses):</b>	
13. Data: ___/___/___	13. ___/___/___  AV2DATA
14. Apareceu lesão nova durante o tratamento?  1 ( <input type="checkbox"/> ) Sim      0 ( <input type="checkbox"/> ) Não	14 ___ NOVALE
15. Após 20 doses a lesão apresenta-se:  0 ( <input type="checkbox"/> ) completamente epitelizada 1 ( <input type="checkbox"/> ) evoluindo para cura (parcialmente epitelizada)  2 ( <input type="checkbox"/> ) inalterada 3 ( <input type="checkbox"/> ) em progressão	15 ___  LE20DOSE
16. Houve alguma interrupção do tratamento? (por mais de três dias consecutivos)  0 ( <input type="checkbox"/> ) Não	16. ___ INTTRAT1
1 ( <input type="checkbox"/> ) Sim      17. Quantas interrupções: _____	17. ___QUANINT1

18. Se sim, descrever o motivo:	18. _____
	MOTINT1
19. Ocorreram efeitos colaterais ao medicamento utilizado?  1 ( ) Sim      0 ( ) Não	19. _____  EFCOT1
20. Se sim, quais:	
1( ) artralgia      ASTRAT1	11( ) febre      FEBRET1
2( ) mialgia      MIAT1	12( ) fraqueza      FRAQT1
3( ) inapetência      INAPT1	13( ) cefaléia      CEFAT1
4( ) náuseas      NAUT1	14( ) tontura      TONT1_
5( ) vômitos      VOMT1	15( ) palpitação      PALPT1
6( ) plenitude gástrica      PLENT1	16( ) insônia      INSOT1_
7( ) epigastralgia      EPIGT1	17( ) nervosismo      NERV1
8( ) pirose      PIROT1	18( ) choque pitogênico      CHOQT1
9( ) dor abdominal      DORABT1	19( ) edema      EDEMT1
10( ) prurido      PRURIT1	20( ) insuficiência renal aguda      INSURT
<b>Programar retornos mensais por 3 meses após o término do tratamento:</b>	
21. Data prevista para o 1º retorno (1 mês após término do tratamento) : ____/____/____	21 ____/____/____

<p>22. Data prevista para o 2º retorno (2 meses após término do tratamento) :        ____ / ____ / ____</p>	<p>DATPRET        22        ____ / ____ / ____</p>
<p>23. Data prevista para o 3º retorno (3 meses após término do tratamento) :        ____ / ____ / ____</p>	<p>DATP2RET        23        ____ / ____ / ____</p>
<p><b>1º. Retorno:</b></p> <p>24. Data da realização do 1º retorno: ____ / ____ / ____</p>	<p>DATP3RET        24.        ____ / ____ / ____        DATA1RET</p>
<p>25. A lesão apresenta-se:</p> <p>0 ( ) completamente epitelizada</p> <p>1 ( ) evoluindo para cura (parcialmente epitelizada)</p> <p>2 ( ) inalterada</p> <p>3 ( ) em progressão</p> <p>26. O paciente relata alguma doença ou sintoma no período entre o término do tratamento e o retorno?</p> <p>0 ( ) Não      1 ( ) Sim</p>	<p>25. ____        RET1</p> <p>26. ____        RELD1RET</p>

<p>27. Quais sintomas ou doenças:</p>	<p>27. _____</p> <p>DOEN1RET</p>
<p><b>2º retorno:</b></p> <p>28. Data da realização do 2º retorno: ____/____/____</p> <p>29. A lesão apresenta-se:</p> <p>0( ) completamente epitelizada</p> <p>1( ) evoluindo para cura (parcialmente epitelizada)</p> <p>2( ) inalterada</p>	<p>28</p> <p>____/____/____</p> <p>DATA2RET</p> <p>29. _____</p> <p>RET2</p>
<p>3( ) em progressão</p> <p>30. O paciente relata alguma doença ou sintoma no período entre o término do tratamento e o retorno?</p> <p>0( ) Não      1( ) Sim</p> <p>31. Quais sintomas ou doenças:</p>	<p>30. _____</p> <p>RELD2RET</p> <p>31. _____</p> <p>DOEN2RET</p>

<p><b>3º retorno:</b></p> <p>32. Data da realização do 3º retorno: ____/____/____</p> <p>33 A lesão apresenta-se:</p> <p>0( ) completamente epitelizada</p> <p>1( ) evoluindo para cura (parcialmente epitelizada)</p> <p>2( ) inalterada</p> <p>3( ) em progressão</p>	<p>32 ____/____/____</p> <p>DATA3RET</p> <p>33. ____</p> <p>RET3</p>
<p>34. O paciente relata alguma doença ou sintoma no período entre o término do tratamento e o retorno?</p> <p>0 ( ) Não      1 ( ) Sim</p> <p>35. Quais sintomas ou doenças:</p>	<p>34. ____</p> <p>RELD3RET</p> <p>35. ____</p> <p>DOEN3RET</p>
<p>36. Após 3 meses, a lesão apresenta-se completamente epitelizada (cura): 0 ( ) Não * 1 ( ) Sim    Programar acompanhamentos de 2 em 2 meses</p>	<p>36. ____</p> <p>POS3MES</p>

<p>37. Se “Não”, a lesão encontra-se:</p> <p>1( ) evoluindo para cura (parcialmente epitelizada)</p> <p>2( ) inalterada</p> <p>3( ) em progressão</p>	<p>37. _____</p> <p>EVOL3MES</p>
<p>*Nesse casos, repetir o tratamento aumentando o nº de doses para + 30 dias realizando avaliação a cada 10 doses</p>	
<p><b>3ª. avaliação (após 30 doses):</b></p> <p>38. Data: ___/___/___</p> <p>39. Após 30 doses a lesão apresenta-se:</p> <p>0( ) completamente epitelizada</p> <p>1( ) evoluindo para cura (parcialmente epitelizada)</p> <p>2( ) inalterada</p> <p>3( ) em progressão</p> <p>8( ) Não se aplica</p> <p><b>4ª. avaliação(após 40 doses):</b></p> <p>40. Data: ___/___/___</p>	<p>38 ___/___/___</p> <p>A3VDATA</p> <p>39. _____</p> <p>LE30DOSE</p> <p>40. _____</p> <p>AV4DATA</p>

<p>41. Após 40 doses a lesão apresenta-se:</p> <p>0( ) completamente epitelizada</p> <p>1( ) evoluindo para cura (parcialmente epitelizada)</p>	<p>41. ____</p> <p>LE40DOSE</p>
<p>2( ) inalterada</p> <p>3( ) em progressão</p> <p>8( ) Não se aplica</p>	
<p><b>5ª. avaliação(após 50 doses):</b></p>	
<p>42. Data: ____/____/____</p>	<p>42. ____/____/____</p>
<p>43. Após 50 doses a lesão apresenta-se:</p> <p>0( ) cicatrizada</p> <p>1( ) evoluindo para cura</p> <p>2( ) inalterada</p> <p>3( ) em pior estado</p> <p>8( ) Não se aplica</p>	<p>AV5DATA</p> <p>43. ____</p> <p>LE50DOSE</p>
<p>44. Houve interrupção nessa segunda etapa do tratamento? (mais de três dias)</p> <p>0 ( ) Não</p> <p>1 ( ) Sim</p>	<p>44. ____</p> <p>INTTRAT2</p> <p>45. ____</p> <p>QUANINT2</p>
<p>45. Quantas interrupções: ____</p>	

<p>46. Se sim, descrever o motivo:</p> <hr/>	<p>46. ____</p> <p>MOTINT2</p>																				
<p>47. Ocorreram efeitos colaterais ao medicamento utilizado?</p> <p>1 ( ) Sim      0 ( ) Não</p>	<p>47. ____</p> <p>EFCOT2</p>																				
<p>48. Se sim, quais:</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">1( ) artralgia      ASTRAT2</td> <td style="width: 50%;">11( ) febre      FEBRET2</td> </tr> <tr> <td>2( ) mialgia      MIAT2</td> <td>12( ) fraqueza      FRAQT2</td> </tr> <tr> <td>3( ) inapetência      INAPT2</td> <td>13( ) cefaléia      CEFAT2</td> </tr> <tr> <td>4( ) náuseas      NAUT2</td> <td>14( ) tontura      TONT2</td> </tr> <tr> <td>5( ) vômitos      VOMT2</td> <td>15( ) palpitação      PALPT2</td> </tr> <tr> <td>6( ) plenitude gástrica      PLENT2</td> <td>16( ) insônia      INSOT2</td> </tr> <tr> <td>7( ) epigastria      EPIGT2</td> <td>17( ) nervosismo      NERVT2</td> </tr> <tr> <td>8( ) pirose      PIROT2</td> <td>18( ) choque pitogênico      CHOQT2</td> </tr> <tr> <td>9( ) dor abdominal      DORABT2</td> <td>19( ) edema      EDEMT2</td> </tr> <tr> <td>10( ) prurido      PRURIT2</td> <td>20( ) insuficiência renal aguda      INSURT2</td> </tr> </table>	1( ) artralgia      ASTRAT2	11( ) febre      FEBRET2	2( ) mialgia      MIAT2	12( ) fraqueza      FRAQT2	3( ) inapetência      INAPT2	13( ) cefaléia      CEFAT2	4( ) náuseas      NAUT2	14( ) tontura      TONT2	5( ) vômitos      VOMT2	15( ) palpitação      PALPT2	6( ) plenitude gástrica      PLENT2	16( ) insônia      INSOT2	7( ) epigastria      EPIGT2	17( ) nervosismo      NERVT2	8( ) pirose      PIROT2	18( ) choque pitogênico      CHOQT2	9( ) dor abdominal      DORABT2	19( ) edema      EDEMT2	10( ) prurido      PRURIT2	20( ) insuficiência renal aguda      INSURT2	
1( ) artralgia      ASTRAT2	11( ) febre      FEBRET2																				
2( ) mialgia      MIAT2	12( ) fraqueza      FRAQT2																				
3( ) inapetência      INAPT2	13( ) cefaléia      CEFAT2																				
4( ) náuseas      NAUT2	14( ) tontura      TONT2																				
5( ) vômitos      VOMT2	15( ) palpitação      PALPT2																				
6( ) plenitude gástrica      PLENT2	16( ) insônia      INSOT2																				
7( ) epigastria      EPIGT2	17( ) nervosismo      NERVT2																				
8( ) pirose      PIROT2	18( ) choque pitogênico      CHOQT2																				
9( ) dor abdominal      DORABT2	19( ) edema      EDEMT2																				
10( ) prurido      PRURIT2	20( ) insuficiência renal aguda      INSURT2																				
<p>49. Qual será a conduta?</p> <p>0( ) houve epitelização: Programar acompanhamentos de 2 em 2 meses</p>	<p>49 ____</p> <p>CON50DOS</p>																				

1( ) não houve epitelização completa: avisar os coordenadores do projeto	
<p>50. O paciente relata alguma doença ou sintoma no período entre o término do tratamento e a 5ª avaliação?</p> <p>0 ( ) Não      1 ( ) Sim</p> <p>51. Quais sintomas ou doenças:</p>	<p>50. ____</p> <p>RELD5RET</p> <p>51. ____</p> <p>DOEN5RET</p>
<p>52. Data programada para o 4º retorno (2 meses após o 3º retorno)</p> <p>4º retorno: ____/____/____</p> <p>53. Data da realização do 4º retorno: ____/____/____</p> <p>54. O paciente apresenta recidiva?</p> <p>0( ) Não      1( ) sim</p> <p>55. O paciente apresenta reinfecção?</p>	<p>52. ____/____/____</p> <p>53 ____/____/____</p> <p>DATA4ET</p> <p>54. ____</p> <p>RECID4</p> <p>55 ____</p> <p>REINF4</p>

<p>0 ( <input type="checkbox"/> ) Não      1 ( <input type="checkbox"/> ) Sim</p>	
<p>56. O paciente relata alguma doença ou sintoma no período entre o término do tratamento e o 4º retorno?</p> <p>0 ( <input type="checkbox"/> ) Não      1 ( <input type="checkbox"/> ) Sim</p>	<p>56. _____</p> <p>RELD4RET</p>
<p>57. Quais sintomas ou doenças:</p>	<p>57. _____</p> <p>DOEN4RET</p>
<p>58. Data programada para o 5º retorno (2 meses após o 4º retorno)</p>	<p>58. _____ / _____ / _____</p> <p>DATP5RET</p>
<p>59. Data da realização do 5º retorno: _____ / _____ / _____</p>	<p>59. _____ / _____ / _____</p> <p>DATA5RET</p>
<p>60. O paciente apresenta recidiva?</p> <p>0( <input type="checkbox"/> ) Não      1( <input type="checkbox"/> ) sim</p>	<p>60. _____</p> <p>RECID5</p>
<p>61. O paciente apresenta reinfeção?</p> <p>0 ( <input type="checkbox"/> ) Não      1 ( <input type="checkbox"/> ) Sim</p>	<p>61. _____</p> <p>REINF5</p>

<p>62. O paciente relata alguma doença ou sintoma no período entre o término do tratamento e o 5º retorno?</p>	<p>62. ____</p> <p>RELD5RET</p>
<p>0 ( ) Não      1 ( ) Sim</p> <p>63. Quais sintomas ou doenças:</p> <hr/>	<p>63. ____</p> <p>DOEN5RET</p>
<p><b>64. Data programada para o 6º retorno (2 meses após o 5º retorno)</b></p> <p><b>6º retorno:</b></p> <p>65. Data da realização do 6º retorno: ____ / ____ / ____</p> <p>66. O paciente apresenta recidiva?</p> <p>0( ) Não      1( ) sim</p> <p>67. O paciente apresenta reinfecção?</p>	<p>64. ____ / ____ / ____</p> <p>DATP6RET</p> <p>65 ____ / ____ / ____</p> <p>66. ____</p> <p>RECID6</p> <p>67 ____</p> <p>REINF6</p>
<p>68. O paciente relata alguma doença ou sintoma no período entre o término do tratamento e o 6º retorno?</p> <p>0 ( ) Não      1 ( ) Sim</p>	<p>68. ____</p> <p>RELD6RET</p>

69. Quais sintomas ou doenças:	69. _____
_____	DOEN6RET
<b>70. Data programada para o 7º retorno (3 meses após o 6º retorno)</b>	70. _____
_____	____/____/____
71. Data da realização do 7º retorno: _____/_____/_____	71. _____
_____	____/____/____
72. O paciente apresenta recidiva?	72. _____
0( ) Não            1( ) sim	RECID7
73. O paciente apresenta reinfecção? 0 ( ) Não            1 ( ) Sim	73. _____
_____	REINF7
74. O paciente relata alguma doença ou sintoma no período entre o término do tratamento e o 7º retorno? 0 ( ) Não            1 ( ) Sim	74. _____
_____	RELD7RET
75. Quais sintomas ou doenças:	75. _____
_____	DOERET
_____	

8.7 Anexo 7: MS/FUNASA/Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar na Reserva Indígena Xakriabá, Minas Gerais – Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na Terra indígena Xakriaba - Acompanhamento dos pacientes para tratamento (1ª. Parte)

Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na Terra indígena Xakriaba

Acompanhamento dos pacientes para tratamento (1ª. Parte)

Nome do paciente	ID	Data início do tratamento	Data para programação das avaliações					Data das avaliações realizadas					Data término tratamento	Total doses
			10 doses	20 doses	30 doses	40 doses	50 doses	10 doses	20 doses	30 doses	40 doses	50 doses		

8.8 Anexo 8: MS/FUNASA/Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar na Reserva Indígena Xakriabá, Minas Gerais – Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na Terra indígena Xakriaba - Acompanhamento dos pacientes para tratamento (1ª.

Parte).Acompanhamento dos pacientes tratados ( 2ª. Parte)

Nome do paciente	ID		Retornos Programados/realizados						
			1º. Retorno (1 mês após 20ª dose)	2º. Retorno (2 meses após 20ª dose)	3º. Retorno (3 meses após 20ª dose)	4º. Retorno (5 meses após 20ª dose)	5º. Retorno (7 meses após 20ª dose)	6º. Retorno (9 meses após 20ª dose)	7º. Retorno (12 meses após 20ª dose)
		Prog.							
		Real.							

**9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Gontijo CM, Falcão AR, Falcão AL, Coelho MV. The development of species of *Leishmania* Ross 1903 in *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1995; 90: 367-73.

Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet*. 1999 ;2; 354:1191-9.

Desjeux, P. "The increase in risk factors for the leishmaniasis Worldwide". *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* . 2001;95: 239-43.

Mitropoulos P, Konidas P, Durkin-konidas M. New World cutaneous leishmaniasis: Updated review of current and future diagnosis and treatment *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 63: 309-322.

World Health Organization (WHO). Leishmaniasis: background information[Internet]. [acesso em 2010 Jan 18] Disponível em: [www.who.int/leishmaniasis/en/](http://www.who.int/leishmaniasis/en/) 2010.

Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-paredes C, Ault Sk, Periago MR. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Negl Trop*. 2008; 2: 300.

Franco-Paredes C, Jones D, Rodrigues-Morales AJ, Santos-Preciado JI. Commentary: improving the neglected populations in Latin America. *BMC Public Health*. 2007; 7:11.

Lindoso, J.A.L., Lindoso, A.A.B.P. - Neglected tropical diseases in Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 2009; 51(5): 247-253.

Añez N, Tang Y, Rojas A, Crisante G, Killick-kendrick M, Killick-kendrick R. Detection of amastigote-like forms in the valve of *Phlebotomus papatasi* infected with *Leishmania major*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [internet]. 2003[acesso em 2010 jan 18]; 98(4):495-98.

Altamirano-Enciso AJ, Marzochi MC, Moreira JS, Schubach AO, Marzochi KB. Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes

históricas pré e pós-colombianas. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*. 2003, set; 10(3): 853-82.

Lainson R, Ryan L, & Shaw JJ. Infective stages of *Leishmania* in the sandfly vector and some observations on the mechanism of transmission. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1987; 82: 421-24.

Tello JC. La antigüedad de la sífilis en el Peru [tese de doutoramento]. Lima: Facultad de Medicina Humana, 2003.

Basano SA, Camargo LMA. Leishmaniose tegumentar América: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Ver Brás Epidemiol*. 2004; 7(3).

Fantauzzi RS. Análise dos Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no Município de Belo Horizonte, Notificados entre 2001 e 2008, com Ênfase na Forma Mucosa [Dissertação], 2009.

Pessoa SB, Martins AV. *Parasitologia Médica*. 11ª Ed.: Guanabara Koogan; 1982.

Lainson R. *Leishmania e Leishmanioses*, com particular referência à Região Amazônica do Brasil. *Rev. para. med.*. 1997; 11 (1): 29 – 40.

Hotez PJ. The neglected tropical diseases and their devastating health and economic impact on the member nations of the Organization of the Islamic Conference. *PLoS Negl Trop*. 2009 Oct 27; 3(10): 539.

Furtado T. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Machado-Pinto J (ed). *Doenças infecciosas com manifestações dermatológicas*. Editora Médica e Científica Ltda; 1994. 319-28.

Passos VM, Falcão AL, Marzochi MC, Gontijo CM, Dias ES, Barbosa-Santos EG, Guerra HL, Katz N. Epidemiological aspects of American cutaneous leishmaniasis in a periurban area of the metropolitan region of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1993; 88:103-10.

Ximenes MFFM, Silva VPM, Queiroz PVS, Rego MM, Cortez AM, Batista LMM, et al. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) e leishmanioses no Rio Grande do Norte, Nordeste do Brasil – reflexos do ambiente antrópico. *Neotrop Entomol* 2007; 36: 128-37.

Da Silva LMR, Cunha PR. A urbanização da leishmaniose tegumentar americana no Município de Campinas – São Paulo (SP) e região: magnitude do problema e desafios. *An Bras Dermatol* 2007; 82: 515- 19.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília(DF); 2010.

Weigle KA, Santrich C, Martinez F, Valderrama L, Saravia NG. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Colombia: a longitudinal study of the natural history, prevalence, and incidence of infection and clinical manifestations. *J Infect Dis.* 1993;168(3):699-708.

Weigle KA, Santrich C, Martinez F, Valderrama L, Saravia NG. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Colombia: environmental and behavioral risk factors for infection, clinical manifestations, and pathogenicity. *J Infect Dis.* 1993;168(3):709-14.

Gontijo CMF, Silva ES, Fuccio MB, Sousa MCA, Pacheco RS, Dias ES; et al..Epidemiological studies of an outbreak of cutaneous leishmaniasis in the Rio Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil. *Acta Trop* 2002; 81: 143-50.

Forattini, O. P. Sobre os reservatórios naturais da leishmaniose tegumentar americana. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.* 1960; 2(4): 195-203.

Lainson R, Strangways-Dixon. Dermal leishmaniasis in British Honduras: some host-reservoirs of *L.brasiliensis mexicana*. *J. Br Med J.* 1962 Jun 9;1.

Simões-Barbosa F, Mello PA, Coura JR. Nota sobre a infecção natural de roedores por *Leishmania sp.* nos limites do município de Teresópolis-Nova Friburgo, Estado do Rio de Janeiro. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1970; 4:113-15.

Lainson R, Shaw JJ. Leishmaniasis in Brazil: I. Observations on enzootic rodent leishmaniasis – Incrimination of *Lutzomyia flaviscutellata* (Mangabeira) as the vector in the lower amazonian basin. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1968; 62: 385-95.

Lainson R, Shaw J J, Luis ZC .Leishmaniasis in Brazil, IV – The Fox *Cerdocyon thous* as a reservoir of *Leishmania donovani* in Para Sate, Brazil. *Transaction of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1969; 63: 741-745.

Lainson R, Shaw JJ. Leishmaniasis in Brazil: V. Studies on the epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Mato Grosso State, and observations on two distinct strains of *Leishmania* isolated from man and forest animals. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1970; 64: 654-67.

Herrer A. *Leishmania hertigi* sp.n. from the tropical porcu-spine, *Coendou rothschildi*. *J Parasitol.* 1971; 57: 626-29.

Lainson R. The Neotropical *Leishmania* species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2010; 2(1):13-32.

Shaw J.J., Lainson R., Ward R. Leishmaniasis in Brazil: VII. Further observations on the feeding habitats of *Lutzomyia flaviscutellata* (Mangabeira) with particular reference to its biting habits at different heights. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1972, 66: 718-23

Freitas RA, Barrett TV, Naiff RD. *Lutzomyia reducta* Feliciangeli et al., 1988, a host of *Leishmania amazonensis*, sympatric with two other members of the *Flaviscutellata* complex in southern Amazonas and Rondônia, Brazil (Diptera: Psychodidae). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1989; 84(3): 363-69.

Mauri C. Regulation of immunity and autoimmunity by B cells. *J Med Entomol.* 2009; 46(2):400-2.

Manjudar TD. Post Kalazar dermal leishmaniasis, *Essays in tropical Dermatology.* Excerpta Medica 1969. In: Costa JML, Marsden PD, Lhanos-cuentas EA, Netto EM, Carvalho EM, Barral A, Rosa AC, Cuba CC, Magalhães AV, Barreto AC. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. *J. trop. med. hyn.* 1986; 89: 319-23.

Barral , A., Guerreiro, J., Bonfim, G., Correia, D., Barral-Neto, M, Carvalho, E.M. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. *Int. j. dermatol.* 1995; 34: 474 - 79,

Reinthinger R, Dujardin JC, Lourzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet infect. dis.* 2007; 7: 581-96.

Lhanos-Cuentas EA. Estudo Clínico-evolutivo da leishmaniose em área endêmica de *Leishmania braziliensis braziliensis*, Três Braços, Bahia. Brasília: Universidade de Brasília. 1984;157.

Grimaldi-Jr. G. Leishmanioses Tegumentares: aspectos clínicos e imunopatológicos. . Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1982; 7(2):195-215.

Costa JML, Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Neto EM, Carvalho EM, Barral A, et al. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report on eight cases. Journal of Tropical Medicine and Hygiene . 1986;89;318-323.

Santrich C, Segura LI, Arias AL, Saravia NG. Mucosal disease caused by *Leishmania braziliensis guyanensis*. Am. j. trop. med. hyg. 1990; 42(1): 51-5.

Sampaio RNR, Sampaio JHD, Marsden PD. Pentavalent antimonial treatment in mucosal leishmaniasis. Lancet. 1985; 1097.

Barral A, Pedral-Sampaio D, Grimaldi-Jr G, Momen H, McMahon-Pratt D, Ribeiro de Jesus A, et al. *Leishmaniasis* in Bahia, Brazil: Evidence that *Leishmania amazonensis* produces a wide spectrum of clinical disease. Am J Trop Med Hyg. 1991;44: 536-46.

Saravia NG, Holguin AF, McMahon-Pratt D, D'Alessandro A. Agents of mucocutaneous leishmaniasis in Colombia. Am J Trop Med Hyg . 1985;34: 714-18.

Larriviere-Chouc C, De Pina JJ, Faraut-Gambarelli F, Morillon M, Normand P. Identification of *Leishmania (V) guyanensis* during recurrences of cutaneous leishmaniasis contracted in French Guyana. Med Trop (Mars). 1996;56(3):309.

Barral A, Guerreiro J, Bonfim, G, Correia D, Barral-Neto M, Carvalho, E.M. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. International Journal of Dermatology 1995; 34: 474-79

Barral A, Guerreiro J, Bonfim G, Correia D, Barral-Neto M, Carvalho EM. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1995;53:256-59.

- Rodriguez LV, Uzquiano FC, Desjeux P, Valle SWC. Leishmaniose recidivante com alterações ósseas-relato de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 63:31-34, 1988.
- Marzochi MCA. Leishmanioses no Brasil. As leishmanioses tegumentares. *Jorn Bras Medicina* .1992; 63: 82-104.
- Guerbouj S, Guizani I, Speybroeck N., Le Ray D, Dujardin JC. Genomic polymorphism of *Leishmania infantum*: a relationship with clinical pleomorphism? *Infect. Genet. Evol.* 2001;1:49–59.
- Schriefer A, Schriefer AL, Góes-Neto A, Guimarães LH, Carvalho LP, et al. Multiclonal *Leishmania braziliensis* population structure and its clinical implication in a region of endemicity for American tegumentary leishmaniasis. *Infect Immun.* 2004; 72: 508–14.
- Schönian G, Akuffo H, Lewin S, Maasho K, Nylén S, Pratlong F. Genetic variability within the species *Leishmania aethiopica* does not correlate with clinical variations of cutaneous leishmaniasis. *Mol Biochem Parasitol.* 2005;106(2):239-48.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília, 2007.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Control de las leishmaniasis: informe de una reunion del Comité de Expertos de la OMS sobre el Control de las Leishmaniasis 2010. *Serie de Informes Técnicos*; 949: 10 – 12.
- Grimaldi-Jr G, Gand Tesh, RB. 1993 Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. *Clin Microbiol Rev.* 6(3): 230 – 250.
- Cupollilo E, Grimaldi-Jr G, Momen H. Discrimination of *Leishmania* isolates using a limited set of enzymatic loci. *Ann. Tropical. Med.. Parasitol.* 1995; 89:17-23,
- David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther.* 2009;22(6):491-502
- Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis.* 2008; 15;46(2):223-31.

Marsden PD. Novos conceitos sobre os antimoniais pentavalentes no tratamento da leishmaniose. Rev. Soc. Bras. Med. Trop.1983; 16: 172-74.

Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SCF. Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 92:223, 1997.

Turetz ML, Machado PR, Ko AI, Alves F, Bittencourt A, Almeida RP, Mobashery N, et al . Disseminated Leishmaniasis: A New and Emerging Form of Leishmaniasis Observed in Northeastern Brazil. J. infect. dis .2002; 186.

Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde – FUNASA. Política Nacional de Atenção à Saúde de Povos Indígenas. Brasília(DF);2002.

Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de atenção à saúde da criança indígena brasileira. Brasília(DF);2004.

Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Boletim Informativo Especial. Brasília(DF);2009.

Castellani MR. Genoma humano: aspectos éticos, jurídicos e científicos da pesquisa genética no contexto amazônico. Particularidade genéticas das populações amazônicas e suas possíveis implicações, 2005.

Fernandes MNF, Nóbrega AR, Marques RS, Cabral AMF, Simpson CA. Um breve histórico da saúde indígena no Brasil. Rev enferm ufpe on line. 2010;4(spe):1951-60.

Fernandes EF. A produção científica em saúde indígena no Brasil entre 2001 e 2007: reflexões e possibilidades. 2010; 28(254).

Cidades [homepage na internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística; [atualizada em 2013;acesso em 31 de maio de 2011]. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/home.php>

Garcia FCB, Dos Santos SSR, Chociay MF, Medeiros ACR, Roselino AMF. Subsidiary methods for the diagnosis of American tegumentar leishmaniasis (ATL): comparison of sequencing of DNA and PCR-RFLP for identification of *Leishmania* species in skin sample. An Bras Dermatol. 2005;80(3):339-44.

- Schönian G, Nasereddin A, Dinse N, Schweynoch C, Schallig HD, et al. PCR diagnosis and characterization of *Leishmania* in local and imported clinical samples. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;47(1):349-58.
- Cruz I, C Canavate, J M Rubio, M A Morales, C Chicharro, FN Laguna, et al. A nested polymerase chain reaction (Ln-PCR) for diagnosing and monitoring *Leishmania infantum* infection in patients co-infected with human immunodeficiency virus. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 2002;96 (1): 185–89
- Quaresma, Patrícia Flávia. Estudo da Leishmaniose Tegumentar na Terra Indígena Xakriabá: o parasito, os hospedeiros e os vetores. [tese de doutorado]. Belo Horizonte:Centro de pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz; 2012.
- Guerra, J. A. O. et al. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na Comunidade São João, Manaus, Amazonas, Brasil. *Cad. saúde pública*. 2006; 22(11): 2319-27.
- Lima EB, Porto C, Motta JOC, Sampaio RNR. Treatment of American cutaneous leishmaniasis. *An Bras Dermatol* 2007. 82:111-124.
- Miranda, Thiago Mourão de et al. Descriptive study of American tegumentary leishmaniasis in the urban area of the Municipality of Governador Valadares, Minas Gerais State, Brazil. *Rev Pan-Amaz Saude* . 2011;2(1) 27-35.
- Sabroza, P. C. O domicílio como fator de risco na leishmaniose tegumentar americana; estudo epidemiológico em Jacarepaguá, município do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1981. (Dissertação de Mestrado — Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ)
- Oliveira-Neto MP, Pirmez C, Rangel R, Schubach A, Grimaldi-Jr G. An outbreak of american cutaneous leishmaniasis (*Leishmania braziliensis braziliensis*) in a periurban area of city, Brazil: clinical and epidemiological studies. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 83:427-435, 1988.
- Vieira-Gonçalves R, Pirmez C, Jorge ME, Souza WJ, Oliveira MP, et al. Clinical features of cutaneous and disseminated cutaneous leishmaniasis caused by

Leishmania (Viannia) braziliensis in Paraty, Rio de Janeiro. *Int J Dermatol.* 2008;47: 926-32.

Passos VM, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Gontijo CMF, et al. Cutaneous leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte: clinical, laboratorial, therapeutic and prognosis features (1989-1995)]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001; 34(1): 5-12.

Silva NS, da Muniz VD. Epidemiology of American tegumentary leishmaniasis in the State of Acre, Brazilian Amazon. *Cad Saude Publica* 2009; 25: 1325–36.

Hotez PJ. The neglected tropical diseases and their devastating health and economic impact on the member nations of the Organisation of the Islamic Conference. *PLoS neglected tropical diseases* 2009; 3(10): 539.

Pena JL. Perfil Sanitário, Indicadores Demográficos e Saúde Ambiental após a Implantação do Distrito Sanitário Especial Indígena: O Caso dos Xakriabá em Minas Gerais [Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saneamento, Meio ambiente e Recursos Hídricos da Universidade Federal de Minas Gerais] Belo Horizonte,;2004

Passos V.M. Leishmaniose Tegumentar Americana: Caracterização Clínica, Evolutiva, Laboratorial e Epidemiológica (Belo Horizontes, 1989-1995)[tese de doutorado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 1998.

Ampuero J, Urdaneta M, Macêdo VO. 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* 2005; 21:161-70  
Marzochi MCA. Leishmanioses no Brasil. As leishmanioses tegumentares. *Jorn Bras Medicina* 1992; 63: 82-104.

Guerra JA, Ribeiro JA, Coelho LI, Barbosa MA, Paes MG. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na Comunidade São João, Manaus, Amazonas, Brasil. *Cad. saúde pública.* 2006; 22(11): 2319-27..

Calvopina M, Gomez EA, Uezato H, Kato H, Nonaka S, Hashiguchi Y. Atypical clinical variants in New World cutaneous leishmaniasis: disseminated, erysipeloid,

and recidiva cutis due to *Leishmania (V.) panamensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73(2):281-4.

Castro, E. A. de; Soccol, V. T.; Membrive, N.; Luz, E. 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.* 2002;5(5).

Passos VM, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Gontijo CMF, Falcão AL, et al. Cutaneous leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte: clinical, laboratorial, therapeutic and prognosis features (1989-1995)]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001; 34(1): 5-12.

Araújo NS, Machado MI, Rocha A, Cury MCC. Aspectos clínicos e histopatológicos da leishmaniose tegumentar americana em pacientes atendidos no hospital de clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brasil. *Rev Patol Trop.* 2008;37:23-31.

Mayrink W, Costa CA, Magalhães PA, Melo MN, Dias M, Lima AO, et al. A field trial of a vaccine against American dermal leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1979;73(4):385–387.

Romero GAS, Guerra MVF, Paes MG, Macêdo VO. Comparison of Cutaneous Leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: Clinical findings and diagnostic approach. *Clinical Infectious Diseases.* 2001; 32: 1304-12

Grimaldi-Jr G, Tesh R B, McMahon-pratt D. A review of geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *Amer. J Trop Med Hyg* 1989; 41: 687-725.

Grimaldi-Jr G, McMahon-Pratt D 1996. Monoclonal antibodies for the Identification of New World *Leishmania* species. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 91: 37-42.

Saravia NG, Valderrama L, Labrada M, Holguin A F, Navas C, Palma G, et al. The relationship of *Leishmania braziliensis* subspecies and immune response to disease expression in New World leishmaniasis. *J Infect Dis* 1989; 159: 725–35

- Herwaldt BL, Berman JD. Recommendation for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992; 46:296–306
- Ribeiro ALP, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VMA. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1999, 32: 297–301.
- Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am. j. trop. med. hyg.*.1985. 34: 702-9.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana.2007.
- Ribeiro ALP ET AL. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1999, 32: 297–301.
- Wanke CFN, Birkenhauer MC, Maceira JMP, Silva FC, Perez M. Leishmaniose tegumentar: estudo retrospectivo de 65 casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 1991; 66:49-54.
- Berman JD. Treatment of New World cutaneous and mucosal leishmaniasis. *Clin Dermatol*. 1996 ;14(5):519-22\_
- De Paula, C. D.R. et al. Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20 mg SbV/Kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*2003; 36(3): 365-371.
- Deps, P D, Viana M. C, Falqueto, A, Dietze R. Avaliação comparativa da eficácia e toxicidade do antimoniato de N-metil-glucamina e do Estibogluconato de Sódio BP88® no tratamento da leishmaniose cutânea localizada. *Rev Soc Bras Med Trop*. 33: 535-43.

Yardley V, Ortuno N, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Doncker, S D, Ramirez L, et al. American tegumentary leishmaniasis: is antimonial treatment outcome related to parasite drug susceptibility? *J Infect Dis.* 2006; 194: 1168–75.

Rodrigues AM, Hueb M, Santos TARR, Fontes CJF. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39:139-145.

Vera LA, Santos JB, Macedo VO. Avaliação da influência da infecção bacteriana secundária na evolução da leishmaniose cutânea em Corte de Pedra, Bahia. *Rev. Soc. bras. Med. Trop* 2001; 34: 233-237.

Teodoro U, Spinosa RP, La Salvia F. V, Guilherme ALF, Lima AP, Junqueira GMB. Da necessidade de se adotar e divulgar esquemas terapêuticos para tratamento de leishmaniose tegumentar no Paraná. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 33: 199-204.

Roberto ACBS, Lima AP, Peixoto PR, Misuta NM, Ukushigue Y, Ferreira MEMC, et al. Avaliação da terapia com antimoniato de N-Metil glucamina e de notificação de leishmaniose tegumentar. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 1997; 72:129-136