

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

Félix Javier León Molinet

**DESENVOLVIMENTO DE UMA REGRA DE PROGNÓSTICO PARA
PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA LOCALIZADA
TRATADA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA.**

Brasília

2013

**DESENVOLVIMENTO DE UMA REGRA DE PROGNÓSTICO PARA
PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA LOCALIZADA
TRATADA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA.**

Félix Javier León Molinet

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília para obtenção do título de doutor em Medicina Tropical, na área de concentração: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Prof. Gustavo Adolfo Sierra Romero



Brasília

2013

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de
Brasília. Acervo 1007783.

M722d Molinet, Félix Javier León.
Desenvolvimento de uma regra de prognóstico para pacientes
com leishmaniose cutânea localizada tratada com antimoniato
de meglumina / Félix Javier León Molinet. -- 2013.
119 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) - Universidade de Brasília, Faculdade
de Medicina, Núcleo de Medicina Tropical, 2013.

Inclui bibliografia.

Orientação: Gustavo Adolfo Sierra Romero.

1. Leishmaniose. 2. Leishmania. 3. Prognóstico. I. Romero,
Gustavo Adolfo Sierra. II. Título.

CDU 616.993.161

**DESENVOLVIMENTO DE UMA REGRA DE PROGNÓSTICO PARA
PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA LOCALIZADA
TRATADA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

DATA DA DEFESA

15 de janeiro de 2013

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Márcia Hueb – UFMT
Universidade Federal de Mato Grosso

Prof. Roque Pacheco Almeida – UFS
Universidade Federal de Sergipe

Prof.^a Elza Ferreira Noronha – UnB
Universidade de Brasília

Prof.^a Maria Regina Fernandes de Oliveira – UnB
Universidade de Brasília

Prof. Cleudson Nery de Castro – UnB (suplente)
Universidade de Brasília

Prof. Gustavo Adolfo Sierra Romero – Orientador
Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

A Deus, o que seria de mim sem a fé que eu tenho nele.

A minha mãe, meu pai e irmão por serem minha principal fonte de inspiração que com muito carinho impulsionaram-me para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Ao professor Gustavo Romero, meu orientador, por ser o grande incentivador deste trabalho. Homem digno de toda minha admiração. Serei eternamente grato por sua sabedoria, paciência, amizade e humildade a mim ofertados. Agradeço sua contribuição que me acrescentou não apenas como profissional, mas também como ser humano.

À professora Maria Regina pela sua valiosa recomendação que muito contribuiu com meu crescimento profissional.

À professora Elza Ferreira, por sua grande colaboração em dedicar tempo e paciência neste trabalho.

Ao professor Cleudson Nery, por sua visão crítica, apoio e inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos que me levaram a execução e conclusão deste.

À Rosângela Neri, por sua entrega, esforço e dedicação.

Ao amigo Paulo Ferreira, pelo esforço, humildade, dedicação, empenho e paciência.

Aos meus colegas de trabalho, especialmente a enfermeira Ana Lins, por acreditar e me encorajar na realização deste estudo.

À Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), por incentivar meu aperfeiçoamento profissional.

***Comece fazendo o que é necessário,
depois o que é possível, e de repente
você estará fazendo o impossível.***

São Francisco de Assis

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 –** Frequência absoluta e relativa de sinais e sintomas em pacientes com leishmaniose cutânea localizada antes do tratamento com antimonial pentavalente. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 59
- Tabela 2 –** Frequência absoluta e relativa das características das lesões em pacientes com leishmaniose cutânea localizada antes do tratamento com antimonial pentavalente. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 60
- Tabela 3 –** Frequência absoluta e relativa das características do acometimento linfático dos pacientes com leishmaniose cutânea localizada ulcerada antes do tratamento com antimonial pentavalente. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 61
- Tabela 4 –** Resultados da análise da associação entre variáveis categóricas e o desfecho de falha terapêutica em pacientes com leishmaniose cutânea localizada. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 62
- Tabela 5 –** Resultados da análise da associação entre variáveis em escala contínua e o desfecho de falha terapêutica em pacientes com leishmaniose cutânea localizada. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 65
- Tabela 6 –** Associação entre variáveis contínuas transformadas em variáveis categóricas com o desfecho de falha terapêutica em pacientes com leishmaniose cutânea localizada. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 66
- Tabela 7 –** Modelo final de regressão logística composto com as variáveis associadas ao desfecho de falha terapêutica em pacientes com leishmaniose cutânea localizada. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 67
- Tabela 8 –** Valores atribuídos a cada uma das variáveis para a construção dos três escores a partir dos valores de OR obtidos na regressão logística. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 68

- Tabela 9 –** Coordenadas da área sob a curva da análise do escore construído com todas as variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes com LCL. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 70
- Tabela 10 –** Coordenadas da área sob a curva ROC da análise do escore sem considerar os resultados da IDRM dos pacientes com LCL. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 72
- Tabela 11 –** Coordenadas da área sob a curva ROC do escore elaborado sem a variável “acometimento linfático antes da lesão cutânea”. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 74
- Tabela 12 –** Coordenadas da área sob a curva ROC da análise do escore sem a variável “sintomas na lesão”. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág.76

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 –** Casos de leishmaniose cutânea nos quatro países da América do Sul que apresentam a maior incidência na região. 2006 – 2010. Pág. 23
- Figura 2 –** Número absoluto de casos de leishmaniose tegumentar americana notificados anualmente ao Ministério da Saúde do Brasil 1990 – 2010. Pág. 24
- Figura 3 –** Número absoluto de casos de leishmaniose cutânea notificados no estado da Bahia, Brasil. 2000 – 2010. Pág. 26
- Figura 4 –** Área de estudo. Município Tancredo Neves. Bahia, Brasil. Pág.46
- Figura 5 –** Causas de exclusão dos pacientes com leishmaniose cutânea localizada ulcerada. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 56
- Figura 6 –** Distribuição dos pacientes com leishmaniose cutânea localizada ulcerada, segundo tipo de desfecho. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 58
- Figura 7 –** Área sob a curva ROC do escore construído com todas as variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes com LCL. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 71
- Figura 8 –** Área sob a curva ROC da análise do escore sem considerar os resultados da IDRМ dos pacientes com LCL. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 73
- Figura 9 –** Área sob a curva ROC do escore elaborado sem a variável “acometimento linfático antes da lesão cutânea”. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pág. 75
- Figura 10 –** Área sob a curva ROC da análise do escore sem a variável “sintomas na lesão”. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004. Pag. 77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|---|
| AM | Antimoniato de Meglumina |
| BCG | Bacillus Calmette Guérin |
| CNES | Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CNS | Conselho Nacional de Saúde |
| d.C | Depois de Cristo |
| DALY | Disability Adjusted Life Years |
| DP | Desvio Padrão |
| FIG | Figura |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| IDRM | Teste de intradermorreação de Montenegro |
| IFN- γ | Interferon gamma |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IL | Interleucina |
| Kg | Kilogramas |
| L. | <i>Lutzomyia</i> |
| L.(L.) | <i>Leishmania (Leishmania)</i> |
| L.(V.) | <i>Leishmania (Viannia)</i> |
| LC | Leishmaniose Cutânea |
| LCD | Leishmaniose Cutânea Difusa |
| LCL | Leishmaniose Cutânea Localizada |
| LD | Leishmaniose Cutânea Disseminada |
| LM | Leishmaniose Mucosa |
| LTA | Leishmaniose Tegumentar Americana |

| | |
|---------------|--|
| LV | Leishmaniose Visceral |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OR | Odds ratio |
| P | Valor p |
| PASW | Predictive Analytics SoftWare |
| ROC | Receiver Operating Characteristics |
| RPC | Regras de predição clínica |
| SPSS | Statistical Product and Service Solutions |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TNF- α | Fator de Necrose Tumoral Alfa |
| UF | Unidades Federadas |
| WHO | World Health Organization |

ÍNDICE

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 19 |
| 1.1 | As leishmanioses no mundo | 22 |
| 1.2 | Leishmaniose tegumentar americana | 23 |
| 1.2.1 | Histórico | 22 |
| 1.2.2 | Situação Epidemiológica | 23 |
| 1.2.3 | Agente etiológico | 27 |
| 1.2.4 | Hospedeiro e reservatórios | 28 |
| 1.2.5 | Agente transmissor | 28 |
| 1.2.6 | História natural da leishmaniose tegumentar americana | 28 |
| 1.2.7 | Tratamento da leishmaniose tegumentar americana | 33 |
| 1.3 | Importância dos estudos de prognóstico | 35 |
| 1.4 | Considerações sobre as regras de predição clínica | 40 |
| 2. | JUSTIFICATIVA | 43 |
| 3. | OBJETIVOS | 45 |
| 3.1 | Geral | 45 |
| 3.2 | Específicos | 45 |
| 4. | METODOLOGIA | 45 |
| 4.1 | Área de estudo | 45 |
| 4.2 | População do estudo | 47 |
| 4.3 | Tipo de estudo | 48 |
| 4.4 | Tamanho da amostra | 48 |
| 4.5 | Definição de caso de leishmaniose cutânea localizada | 49 |

| | | |
|---------|---|----|
| 4.6 | Critérios de inclusão | 49 |
| 4.7 | Desfecho principal do estudo | 49 |
| 4.8 | Critérios de cura e falha terapêutica | 50 |
| 4.9 | Desenvolvimento do estudo | 50 |
| 4.10 | Tratamento dos pacientes com LCL | 51 |
| 4.11 | Definições complementares | 52 |
| 4.12 | Estratégia de análise | 52 |
| 4.13 | Considerações éticas | 54 |
| 4.14 | Conflitos de interesse | 55 |
| 5. | RESULTADOS | 56 |
| 5.1 | Dados sociodemográficos | 56 |
| 5.2 | Características clínicas e laboratoriais | 57 |
| 5.3 | Avaliação do desfecho do estudo | 57 |
| 5.4 | Características das lesões antes do tratamento | 58 |
| 5.5 | Análise bivariada | 61 |
| 5.5.1 | Análise bivariada das variáveis categóricas | 61 |
| 5.5.2 | Análise bivariada das variáveis contínuas | 64 |
| 5.5.3 | Análise multivariada | 66 |
| 5.5.4 | Escores clínicos | 68 |
| 5.5.5 | Análise das curvas ROC | 69 |
| 5.5.5.1 | Análise pela curva ROC construída com o conjunto total das variáveis incluídas no modelo final de regressão logística | 69 |
| 5.5.5.2 | Análise pela curva ROC construída com o escore excluindo os resultados da IDRM | 71 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 5.5.5.3 | Análise pela curva ROC construída sem contemplar a variável aparecimento do acometimento linfático antes da lesão cutânea | 73 |
| 5.5.5.4 | Análise pela curva ROC construída sem a variável sintomas na lesão | 75 |
| 6. | DISCUSSÃO | 78 |
| 7. | CONCLUSÕES | 91 |
| 8. | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 92 |
| | ANEXO | 110 |
| | APÊNDICE 1 | 111 |
| | APÊNDICE 2 | 115 |

RESUMO

Antecedentes: A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é um problema relevante de saúde pública no Brasil. Na última década tem sido constatada a falha do tratamento com antimoniato de meglumina e até o momento não existem informações consistentes na literatura sobre os fatores associados ao prognóstico da doença. *Metodologia:* Foi realizado um estudo de prognóstico, baseado numa corte clínica de 178 pacientes com diagnóstico de Leishmaniose Cutânea Localizada (LCL) residentes em área endêmica para LTA por *Leishmania braziliensis* com o objetivo de desenvolver uma regra de predição clínica para prever o prognóstico de pacientes tratados com antimoniato de meglumina. Os pacientes foram acompanhados durante o ano de 1996 e no período de 2001 a 2004. Foi identificada a associação das características clínicas com o desfecho de falha terapêutica, três meses após a conclusão do tratamento, por meio da análise bivariada, e a magnitude das associações foram ajustadas utilizando-se o modelo de regressão logística. Os dados da força da associação foram utilizados para explorar a possibilidade de desenvolver um escore de prognóstico utilizando curvas ROC. *Resultados:* Dos 178 pacientes, 69 (38,8%) apresentaram falha terapêutica e 109 (61,2%) curaram. Cinco características estiveram associadas independentemente ao desfecho de falha terapêutica: “localização das lesões cutâneas acima da cintura versus outras localizações” $OR = 4,6$ (IC95% 2,2 a 9,8); “área ulcerada da lesão $\geq 2,5$ cm²” $OR = 2,6$ (IC95% 1,3 a 5,2); “diâmetro da reação de Montenegro ≤ 15 mm” $OR = 2,8$ (IC95% 1,4 a 5,5); “aparecimento do acometimento linfático antes da lesão cutânea” $OR = 1,9$ (IC95% 0,9 a 3,9) e “presença de qualquer sintoma nas lesões na pele” $OR = 5,8$ (IC95% 1,6 a 20,5). Não foi possível construir um escore que apresentasse acurácia razoável para discriminar pacientes com mau prognóstico. *Conclusões:* A predição acurada do prognóstico de pacientes com LCL tratados com antimonial pentavalente não foi viável a partir da identificação de variáveis clínicas de fácil mensuração ou da combinação dessas variáveis com o resultado da intradermorreação de Montenegro. Na amostra estudada, apesar de haver cinco características

independentemente associadas ao desfecho do estudo, não foi possível a elaboração de uma regra de predição clínica para falha terapêutica na amostra de pacientes com LCL tratados com antimoniato de meglumina.

Palavras-chave: Leishmaniose tegumentar, *Leishmania braziliensis*, Prognóstico, Coorte clínica, Regra de predição clínica.

ABSTRACT

Background: American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) is a relevant public health problem in Brazil. Therapeutic failure with meglumine antimoniate has been observed during the past decade and there is no consistent information in the literature on factors associated with the prognosis of the disease. *Methods:* We conducted a prognosis study base on a clinical cohort of 178 patients with diagnosis of localized cutaneous leishmaniasis (LCL), all residents in a *Leishmania braziliensis* ATL endemic area. The study purpose was the development of a clinical prediction rule to predict the prognosis of patients treated with meglumine antimoniate. Patients were enrolled and follow-up during 1996 and from 2001 to 2004. The association of clinical features and the study endpoint of therapeutic failure was evaluated three months after treatment conclusion through bivariate analysis and the magnitude of associations was adjusted using a logistic regression model. Data on the association strength were used to explore the possibility of developing a prognostic score plotting ROC plots. *Results:* Sixty-nine (38.8%) out of 178 patients had therapeutic failure and 109 (61.2%) patient cured. Five characteristics were independently associated with therapeutic failure: “cutaneous lesions localized above the waist versus any other localization” $OR = 4.6$ (95%CI 2.2 a 9.8); “ulcerated area ≥ 2.5 cm²” $OR = 2.6$ (95%CI 1.3 a 5.2); “Montenegro skin test diameter ≤ 15 mm” $OR = 2.8$ (IC95% 1.4 a 5.5); “lymphatic involvement before cutaneous lesion onset” $OR = 1.9$ (95%CI 0.9 a 3.9) and “presence of any symptom in the skin lesions” $OR = 5.8$ (95%CI 1.6 a 20.5). It was not possible the construction of a score with reasonable accuracy to discriminate patients with poor prognosis. *Conclusion:* Accurate prognosis prediction of patients with LCL treated with pentavalent antimonial is not feasible through the identification of clinical features of the disease which are easily measured or the combination of those variables plus the result of the Montenegro skin test. In spite of having five characteristics independently associated with the study endpoint we failed to develop a clinical prediction rule to predict poor outcome in patients with LCL treated with meglumine antimoniate.

Keywords: Tegumentary leishmaniasis, *Leishmania braziliensis*, Prognosis, Clinical cohort, Clinical prediction rule.

1. INTRODUÇÃO

1.1 As leishmanioses no mundo

As leishmanioses são um conjunto de doenças causadas por várias espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Apresentam-se com diferentes formas clínicas, dependendo da espécie de *Leishmania* envolvida e da relação do parasito com o hospedeiro (Gontijo e Carvalho, 2003). As leishmanioses são consideradas doenças zoonóticas que podem acometer o homem quando ele entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, excetuando-se a leishmaniose visceral antroponótica observada na Índia. A transmissão da doença ocorre por meio da picada de vetores artrópodes da subfamília *Phlebotominae*, pertencentes aos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia* (Brasil, 2005).

As leishmanioses têm distribuição geográfica em 98 países, em 5 continentes; não obstante, 70 a 75% dos casos de leishmaniose cutânea (LC) ocorrem no Afeganistão, na Síria, na Arábia Saudita, no Brasil, na Colômbia, na Bolívia, na Argélia, no Irã, no Sudão e no Peru. Com relação à leishmaniose visceral (LV), 90% dos casos concentram-se em Bangladesh, no Sudão, na Índia, no Nepal, no Brasil e na Etiópia. Estima-se que, no mundo, 350 milhões de pessoas estão em área de risco de leishmaniose e a prevalência da doença em nível mundial é de, aproximadamente, 12 milhões de casos (WHO, 2006; Massunari et al., 2009).

As leishmanioses fazem parte das principais doenças negligenciadas pela indústria farmacêutica, segundo a lista da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Camargo e Langoni, 2006), ou seja, são um conjunto de doenças associadas à situação de pobreza que afeta principalmente os países em desenvolvimento, localizados em regiões tropicais e subtropicais, onde a população, além de não ter acesso à medicação, sofre com a ausência de uma infraestrutura de saúde necessária ao acompanhamento dos seus

agravos. Essas doenças, pelo fato de prevalecerem nessas populações pobres, nos países menos desenvolvidos, não constituem um mercado lucrativo para as indústrias farmacêuticas, portanto, a população é prejudicada com a falta de incentivos para pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos (Molyneux et al., 2005).

Nos países ricos, o progresso científico dos últimos 30 anos gerou avanços médicos sem precedentes e um ganho substancial na expectativa de vida. As doenças tropicais junto com a tuberculose são responsáveis por 11,4% da carga global de doenças. Dos 1556 novos medicamentos produzidos de 1974 a 2004, apenas 21 drogas (1,3%) foram desenvolvidas especificamente para as doenças negligenciadas. Essas falhas do mercado e a ausência de políticas públicas determinam que doenças tropicais fatais que, na maioria das vezes, poderiam ser prevenidas, tratadas e curadas, continuem a assolar comunidades pobres nos países em desenvolvimento (Chirac e Torreale, 2006; Moran et al., 2009). Uma pesquisa recente sobre o financiamento mundial de inovação para doenças negligenciadas mostrou que menos de 5% dos recursos foram investidos no grupo das doenças extremamente negligenciadas, entre elas, as leishmanioses, doença do sono e doença de Chagas, ainda que mais de 500 milhões de pessoas sejam ameaçadas por essas três doenças parasitárias (Policycures, 2010).

As leishmanioses, como doenças negligenciadas, constituem um grave problema de saúde pública. Mais de 80% dos países que apresentam a doença são nações em desenvolvimento, principalmente em áreas rurais e periurbanas com altos índices de pobreza. Uma das estratégias utilizadas pela OMS para quantificar os danos causados pelas doenças negligenciadas é o indicador DALY (*Disability Adjusted Life Years*), termo em inglês que significa Anos de Vida Ajustados por Incapacidade. Este indicador, além de calcular os anos de vida saudáveis perdidos, também considera os anos perdidos em virtude da morte precoce por essas doenças ou riscos. No caso das leishmanioses, o impacto da doença é calculado em mais de dois milhões de

anos de vida ajustados por incapacidade por ano (Mathers et al., 2007; WHO, 2009).

Na última década, a OMS e outras entidades internacionais têm realizado avanços científicos em relação ao diagnóstico e prevenção da doença, além da diminuição dos custos de alguns medicamentos essenciais para o tratamento. Entretanto, a implantação e a sustentabilidade dos programas de controle na maioria dos países afetados continuam sendo um desafio (WHO, 2010).

Um estudo recente analisou a incidência estimada de casos de leishmanioses em todas as regiões de transmissão endêmica no mundo. Com relação à LC, a incidência anual estimada em nível mundial é de 0,7 a 1,2 milhões de casos, sendo as regiões com maior incidência, o Médio Oriente, a Ásia Central, o Mediterrâneo e a América Latina. A LV apresenta incidência estimada de 0,2 a 0,4 milhões de casos, anualmente. Para o cálculo dessas estimativas, foram usadas deliberadamente suposições conservadoras para as taxas de subnotificação. Dessa forma, a verdadeira incidência das leishmanioses no mundo poderia ser bem maior, principalmente porque a maior limitação para a precisão nos dados desse trabalho e de qualquer pesquisa sobre doenças negligenciadas é a alta taxa de subnotificação existente em todas as regiões afetadas. Muitos países, principalmente da África, Ásia e América Latina, apresentam pouco ou nenhum registro real das doenças tropicais existentes nos seus territórios (Alvar et al., 2012). Dos 98 países endêmicos para leishmanioses, aproximadamente 50 realizam a notificação obrigatória da doença, portanto um número substancial de casos não é registrado, o que mostra que as leishmanioses são doenças negligenciadas no contexto terapêutico e no âmbito das políticas de saúde. A atualização permanente dos dados epidemiológicos em cada país é essencial para o desenvolvimento de um plano estratégico eficiente no controle das leishmanioses e do resto das doenças negligenciadas (Bern et al., 2008; WHO, 2010; Alvar et al., 2012).

1.2 Leishmaniose tegumentar americana

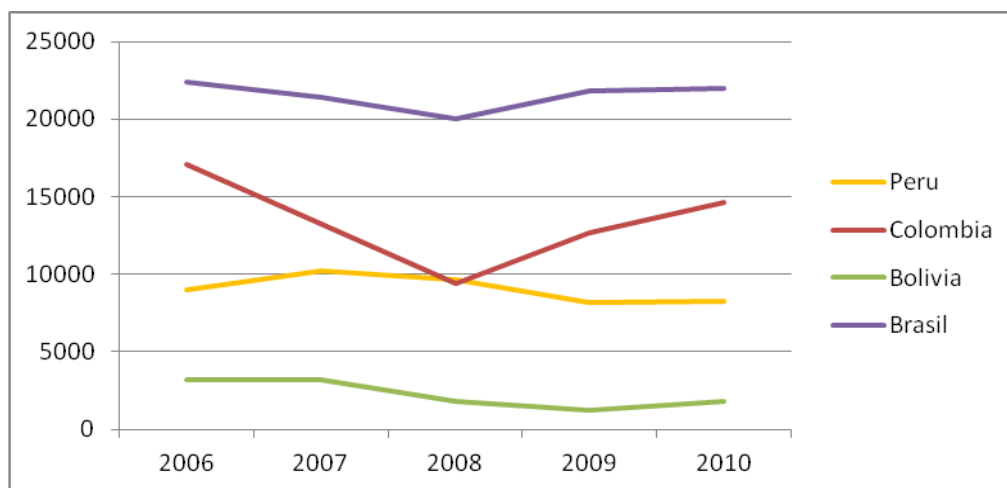
1.2.1 Histórico

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) apresenta os primeiros relatos e descrições desde o século 1 d.C. Nas Américas, foram achadas cerâmicas pré-colombianas datadas de 400 a 900 anos d.C. e elaboradas por índios peruanos que apresentavam mutilações de lábios e nariz, características da espúndia (forma mucosa). Posteriormente, foram encontradas múmias com lesões de pele e mucosas características da doença (Basano e Camargo, 2004).

No Brasil, os primeiros relatos da LTA foram encontrados em um documento da Pastoral Religiosa Político-Geográfica, mencionados no livro de Tello “Antiguidad de la Syphilis en el Peru”, onde é relatada a viagem do Frei Dom Hipólito Sanches de Fayas e Quiros de Tabatinga até o Peru, percorrendo as regiões amazônicas no ano de 1827. Em 1855, Cerqueira observou a existência de uma moléstia na pele, identificando-a como o botão de Biskra, e o primeiro a observar o parasito do gênero *Leishmania* foi Cunningham em 1885, na Índia, em casos de LV. No Brasil, o primeiro registro do protozoário foi realizado por Lindenberg, no ano de 1909, em pacientes com lesões cutâneas e nasofaríngeas que trabalhavam nas matas, no interior de São Paulo. As formas encontradas por Lindenberg eram idênticas à *Leishmania tropica* do velho mundo descrito por Wright em 1903. Em 1911, Splendore diagnosticou a forma mucosa da doença e Gaspar Vianna deu ao parasito o nome de *Leishmania braziliensis* por considerá-lo diferente da *L. tropica*. No ano de 1922, Aragão foi o primeiro a demonstrar o papel do flebotomíneo na transmissão da LTA e Forattini, em 1958, encontrou roedores silvestres infectados com o parasito em áreas florestais de São Paulo. (Basano e Camargo, 2004; Vale e Furtado, 2005).

1.2.2 Situação Epidemiológica

Na atualidade, a LTA encontra-se amplamente distribuída no continente desde o sul do Texas, nos Estados Unidos, até o norte da Argentina. Apesar de constituir uma doença endêmica em todos os países da região, com exceção de Uruguai e Chile (Negrão e Costa, 2009), não existem estimativas precisas da sua real incidência devido a vários fatores: subnotificação de dados, numerosos diagnósticos diferenciais existentes, infecções assintomáticas e variações na resposta do hospedeiro e dos agentes etiológicos envolvidos. O foco principal da doença está na região sul-americana, e os países que apresentam maior número de casos na América Latina são Brasil, Colômbia, Peru, e Bolívia (Alvar et al., 2012) (figura. 1).

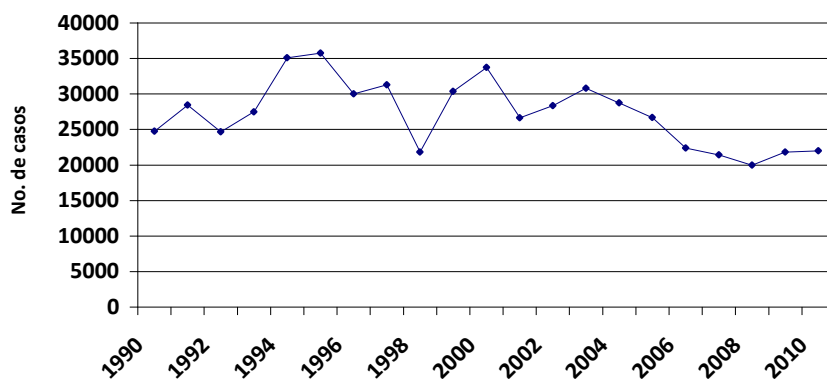


Fonte: Alvar J. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. PLoS One. 2012;7(5).

Figura 1. Casos de leishmaniose cutânea nos quatro países da América do Sul que apresentam a maior incidência na região. 2006 – 2010.

Nas últimas décadas, a LTA tem experimentado um franco processo de expansão em todo o território brasileiro. O processo de crescimento da doença expressa-se tanto em magnitude como em expansão geográfica. No ano de 1980, a LTA apresentou casos autóctones em 19 unidades federadas (UF), já em 2003, a doença estava presente em todas as UF do país.

No período de 1970 a 2001, o número de casos aumentou de 3 mil a 35 mil. Na primeira metade da passada década (2000-2005), a média de casos da doença foi de 29.159 casos. A partir de 2006 a LTA apresentou uma diminuição da incidência anual, sendo a média desse período (2006 – 2010) foi 21.520 casos. (Fig.2). A região norte contribui com o maior número de casos, 36,4% do total registrado, e apresenta o coeficiente de detecção médio mais elevado (80,0 casos por 100.000 habitantes), seguida das regiões centro-oeste (36,5 casos por 100.000 habitantes) e nordeste (19,9 casos por 100.000 habitantes) (Brasil, 2007; Brasil, 2012a).



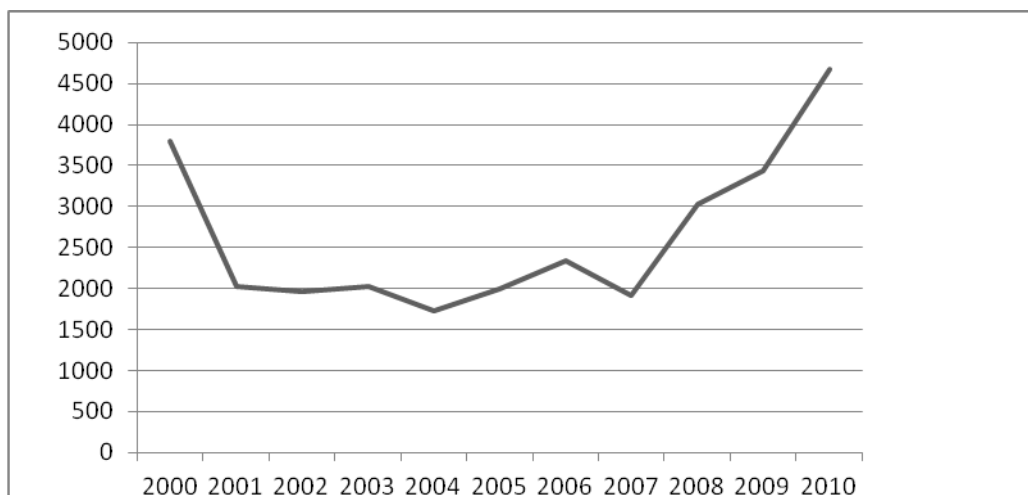
Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Figura 2. Número absoluto de casos de leishmaniose tegumentar americana notificados anualmente ao Ministério da Saúde do Brasil 1990 – 2010.

Estudos epidemiológicos sugerem mudanças no comportamento da doença com a existência de um duplo perfil epidemiológico. Primeiramente, são atingidos aqueles indivíduos que, de maneira acidental ou ocasional, invadem os ecótopos onde existe a transmissão do parasito entre os seus reservatórios vertebrados e são infectados por meio da picada do flebótomo vetor que, neste caso, não teria a capacidade de se adaptar aos ambientes modificados pelo homem. Por outro lado, devido às alterações causadas pela atividade antrópica, tais como o desmatamento de grandes áreas de floresta para

expansão agrícola, construção de estradas, garimpos e intensa migração populacional das regiões rurais para os grandes centros urbanos, tem havido o estabelecimento de sistemas de transmissão estáveis que envolvem a adaptação dos vetores aos ambientes modificados e, provavelmente, o aparecimento de novos reservatórios vertebrados que garantem a infecção desses vetores (Andrade et al., 2005; Costa, 2005; Brasil, 2006). O primeiro caso parece verdadeiro para a ampla região onde circula *Leishmania (Viannia) guyanensis*, ao norte do Rio Amazonas. Este parasito é transmitido principalmente por *Lutzomyia umbratilis* que não tem demonstrado capacidade para se adaptar a ambientes transformados pelo homem. O segundo caso parece ser válido para as áreas endêmicas de *Leishmania (Viannia) braziliensis*, colonizadas há muito tempo e que apresentam profundas transformações na sua cobertura vegetal e na sua fauna original (Romero et al., 2001a; Pinheiro et al., 2008).

Os trabalhos sobre a epidemiologia, comportamento clínico, laboratorial e resposta ao tratamento são extensos, principalmente na infecção por *L.(V) braziliensis*. A infecção por este parasito distribui-se em todo o território brasileiro e, provavelmente, constitui a causa principal dos casos observados na região localizada ao sul do rio Amazonas. Na mesorregião sul do Estado da Bahia, existe uma área de transmissão predominante deste parasito que é responsável por um número considerável dos casos notificados no estado (Barreto et al., 1981, Jones et al., 1987; Costa et al., 1988). A Bahia encontra-se entre os estados brasileiros com maior incidência da doença, com média anual de 2629 casos nos últimos 10 anos (fig.3). No registro do Ministério da Saúde de 2010, a Bahia apresentou o maior número de casos do país, sendo responsável por 21% do total de casos notificados nesse ano (Brasil, 2012b).



Fonte: Ministério da Saúde. Brasil. 2010.

Figura 3. Número absoluto de casos de leishmaniose cutânea notificados no estado da Bahia, Brasil. 2000 – 2010.

A LTA é uma endemia de grande complexidade, pois envolve diferentes espécies de vetores, reservatórios e agentes etiológicos. Estas características da doença associadas com a ação do homem sobre o meio ambiente dificultam as ações de controle. O programa nacional de controle da LTA prioriza a detecção e o tratamento precoce como uma estratégia de diminuição dos danos (Gomes e Camargo Neves, 1998).

A doença, por apresentar diferentes perfis epidemiológicos, demanda medidas de controle diferenciadas. Na forma de transmissão silvestre, estas medidas são mais difíceis ou não aplicáveis devido ao caráter zoonótico da parasitose. Nesse caso, seria ideal contar com uma vacina eficiente cujo desenvolvimento ainda é incerto. Neste cenário, a oferta de um modelo de saúde eficiente no diagnóstico e acompanhamento clínico dos casos seria uma opção para diminuir os danos provocados pela endemia.

Em relação ao perfil de transmissão periurbana, seriam determinantes da diminuição da magnitude do agravo, as medidas de controle vetorial e um eficiente sistema de vigilância epidemiológica. Existem desafios importantes

no controle da doença: redução das formas graves e deformidades da doença, implementação de medidas profiláticas em larga escala e das ações de vigilância da coinfeção *Leishmania*-HIV e busca de novas ferramentas para prevenção, diagnóstico, tratamento e controle da LTA (Basano e Camargo, 2004; Brasil, 2007).

1.2.3 Agente etiológico

No continente americano, são reconhecidas 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e 8 espécies descritas, somente em animais. No Brasil, foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania* que afetam o homem (Grimaldi et al., 1987; Grimaldi et al., 1989; Ferreira et al., 2012). As três principais espécies são:

Leishmania (Leishmania) amazonensis – distribuída pelas florestas primárias e secundárias da Amazônia (Amazonas, Pará, Rondônia, Tocantins e sudoeste do Maranhão). Sua presença amplia-se para o nordeste (Bahia), sudeste (Minas Gerais e São Paulo) e centro-oeste (Goiás).

Leishmania (Viannia) guyanensis – aparentemente limitada ao norte da Bacia Amazônica (Amapá, Roraima, Amazonas e Pará) e estendendo-se pelas Guianas. É encontrada principalmente em florestas de terra firme.

Leishmania (Viannia) braziliensis – É a mais importante espécie no Brasil e em toda a América Latina, tem ampla distribuição no país, do sul do Pará ao nordeste, atingindo também o centro-sul do país e algumas áreas da Amazônia Oriental. Mais recentemente, foram descobertas outras quatro espécies: *L.(V.) lainsoni*, *L.(V.) lindenberg*, *L.(V.) naiffi* com poucos casos humanos no Pará; *L.(V.) shawi* com casos humanos encontrados nos estados do Pará e Maranhão.

1.2.4 Hospedeiro e reservatórios

Existem várias espécies de animais que garantem a circulação do parasito na natureza: silvestres (roedores, marsupiais, edentados e canídeos silvestres) e domésticos (canídeos felídeos e equídeos). Com relação a esse último, seu papel na manutenção do parasito, no meio ambiente, ainda não foi definitivamente esclarecido (Brasil, 2007).

1.2.5 Agente transmissor

Os vetores da LTA são insetos denominados flebotomíneos, pertencentes à ordem *Díptera*, família *Psychodidae*, subfamília *Phlebotominae*, gênero *Lutzomyia(L)*, e conhecidos popularmente, dependendo da localização geográfica, como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros. A doença é transmitida pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas. Não existe transmissão de pessoa para pessoa. Nas Américas, existem mais de 350 espécies catalogadas. No Brasil, as principais espécies envolvidas na transmissão da LTA são: *L. whitmani*; *L. intermedia*; *L. umbratilis*; *L. wellcomei*; *L. flaviscutellata*; e *L. migonei* (Basano e Camargo, 2004; Costa et al., 2007).

1.2.6 História natural da leishmaniose tegumentar americana

A diversidade de espécies do parasito, flebótomos e reservatórios vertebrados em diferentes regiões geográficas condicionam a existência de distintas apresentações clínicas da LTA, desde indivíduos naturalmente resistentes, dando lugar à infecção assintomática até indivíduos com diferentes graus de susceptibilidade a doença, os sintomáticos (Silveira et al., 2004). O período de incubação da doença é, em média, dois meses, podendo variar de duas semanas a dois anos. Dependendo da espécie envolvida e do estado imunológico do hospedeiro, especificamente a resposta imune celular, vai existir um espectro clínico com a seguinte classificação: Leishmaniose

Cutânea Localizada (LCL), Leishmaniose Mucosa, também chamada de Mucocutânea (LM), Leishmaniose Cutânea Disseminada (LD) e Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD). É necessário esclarecer que esta classificação não se limita exclusivamente ao aspecto clínico, também faz parte de um contexto imunológico da infecção entre as espécies de *Leishmania* e a resposta imune celular. (Carvalho et al., 1985; Oliveira Neto et al., 1986; Silveira et al., 2008).

A LCL é a forma mais comum da doença, representando de 90 a 95% dos casos de LTA (Guimarães et al., 2005). Caracterizada pela presença de uma lesão ulcerosa típica, indolor, frequentemente localizada nas áreas expostas da pele, com forma oval ou arredondada, medindo desde poucos milímetros até alguns centímetros. A úlcera apresenta base eritematosa, infiltrada, com bordas bem delimitadas, elevadas, com fundo avermelhado e granulomatoso. A lesão inicia no ponto de inoculação das promastigotas (forma infectante do parasito), por meio da picada do vetor. Primeiramente, surge como uma pápula eritematosa que progride para nódulo e posteriormente para a lesão ulcerosa descrita anteriormente. Em sentido geral a lesão pode ser única ou múltipla geralmente ulcerosa, sendo comum a presença de adenopatia regional, com ou sem linfangite; este comprometimento linfático pode acontecer antes, durante ou após a úlcera, inclusive existe a chamada leishmaniose linfonodal caracterizada pela presença de linfadenopatia localizada na ausência de lesão cutânea. Naturalmente, as lesões tendem a evoluir para a cura espontânea em período de alguns meses ou poucos anos, mas também podem permanecer ativas por vários anos e coexistir com a forma mucosa. Isto poderia ser explicado pelo desenvolvimento rápido ou tardio de uma resposta imune específica para a eliminação do parasito. As lesões que evoluem para cura deixam cicatrizes usualmente atróficas com superfície lisa e áreas de hipo ou hiperpigmentação. Outros tipos de lesões cutâneas menos frequentes podem ser encontrados como vegetantes e verrucosas (Costa et al., 1990; Machado et al., 2002; Guimarães et al., 2005).

Como agentes etiológicos da LCL estão espécies do subgênero *Viannia* e *Leishmania*. No Brasil as três espécies principais são: *L.(V.) braziliensis*; a

L.(L.) amazonensis e a *L.(V.) guyanensis*. Em pacientes com lesões causadas pela *L.(V.) amazonensis*, as úlceras apresentam grande infiltração da borda da lesão. Nessas lesões, existe na derme um denso infiltrado de macrófagos vacuolados cheios de amastigotas. Isto difere da histopatologia do principal agente causador de LTA nas Américas, a *L.(V.) braziliensis*, a qual junto com as outras espécies do subgênero *Viannia*, apresenta um infiltrado moderado nas bordas das lesões, com escassa quantidade de macrófagos e parasitos. Em contraste, neste infiltrado é frequente a presença de linfócitos e células plasmáticas com aparência de um granuloma epitelióide (Magalhães et al., 2006).

Um número variável de pacientes apresenta outras manifestações cutâneas associadas à lesão ulcerada, entre elas, pápulas, nódulos e infiltrados na pele, tudo isso leva a considerar a LCL como uma doença de pele polimórfica (Silveira et al., 2004).

Do ponto de vista imunológico, na LCL existe uma imunidade celular preservada, o que se manifesta pela positividade do teste de Intradermorreação de Montenegro (IDRM) e aumento da produção de interferon gamma (IFN- γ), principal citocina ativadora de macrófago e de indução nesta célula da síntese de óxido nítrico e peróxido de hidrogênio, responsáveis pela morte do parasito. Esta resposta celular específica bem modulada reflete-se em tendência à cura espontânea e boa resposta ao tratamento (Vieira et al., 2002).

A leishmaniose mucosa (LM) caracteriza-se por uma resposta imune exacerbada contra o parasito e associada à lesão tecidual intensa, esta forma é causada principalmente pela *L.(V.) braziliensis*; por outro lado, a leishmaniose cutânea difusa (LCD), caracteriza-se por anergia ao parasito e tem como agente etiológico a *L.(L.) amazonensis*. As duas representam as formas clínicas de maior gravidade no espectro clínico-imunológico da LTA e respondem mal ao tratamento medicamentoso. Essa diversidade da resposta imune, de caráter subgênero específica, desempenha uma função relevante

na patogenia da LTA, observando-se que parasitos do subgênero *Viannia*, estimulam de forma exacerbada a resposta imune celular, enquanto, infecções causadas por espécies do subgênero *Leishmania*, evoluem com resposta imune celular diminuída ou abolida. (Silveira et al., 2004; Campos Reis et al., 2006).

A LM que acontece em 3% dos casos de LC pode surgir junto com a lesão cutânea ativa, mas, o mais comum, é o aparecimento anos após a cicatrização. O maior alvo da doença é o septo nasal e a mucosa oral, com risco de deformidades permanentes (Marsden et al., 1984; Marsden, 1986).

Os mecanismos de evolução de LCL para a forma de LM não são de todo esclarecidos, mas parecem influenciados pela demora na cicatrização da lesão primária e pelo tratamento inadequado. Imunologicamente caracteriza-se pela intensa resposta celular contra o parasito, sendo escassa a presença dos mesmos. Esta resposta exacerbada provoca a destruição tecidual. Nesta forma a IDRM é fortemente positiva. Os níveis de citocinas pró-inflamatórias IFN- γ , fator de necrose tumoral alfa (FNT α) e interleucina (IL) 4 são produzidos em níveis significativamente superiores aos observados na LCL, em contraste são achados níveis baixos de IL-10, esta citocina modula a resposta imune e inibe a ativação de macrófago (Llanos Cuentas et al., 1984a; Carvalho et al., 1995; Machado et al., 2005).

Em relação à leishmaniose cutânea difusa, constitui uma forma clínica rara, as lesões típicas são nódulos e infiltrações cutâneas, às vezes intensas, simulando a hanseníase virchowiana, que são de difícil cicatrização. Existem evidências da interferência negativa da *L.(L.) amazonensis* nos mecanismos imunológicos necessários para uma resposta celular efetiva. A diferença da LM, a falta de uma resposta imune celular contra o parasito provoca a grande multiplicação do mesmo na superfície corporal, de forma geral a IDRM é negativa com escassa produção de IFN- γ e aumento da IL-10. Em detrimento de uma resposta celular específica, ocorre uma resposta de tipo secretória com altos níveis de anticorpos anti-*Leishmania* (Silveira et al., 2008).

Entre as formas de LC, encontramos a Leishmaniose Disseminada (LD), esta apresentação é pouco frequente (2% dos casos de LC). No país, os principais agentes etiológicos são a *L.(L.) amazonensis* e a *L.(V.) braziliensis*. Apesar do manual do Ministério de Saúde e alguns artigos mencionarem o número de 20 lesões como limite para diferenciar a LCL da LD, é consenso dos expertos a nível mundial dar maior importância aos aspectos clínicos da LCL e LD (Costa et al., 1986; Guimarães et al., 2005), em lugar de limitar-se exclusivamente ao número de lesões. As duas formas têm manifestações clínicas diferentes.

No caso da LD, além de apresentar em maior número, o paciente pode manifestar centenas de lesões de aspecto acneiforme, pápulas eritmatosas e, menos comumente, úlceras. As lesões distribuem-se em dois ou mais segmentos do corpo. Outro aspecto interessante, na história natural da LD, é o início geralmente com uma lesão única ulcerosa e, após intervalo de dias, aparecem numerosas lesões disseminadas de forma rápida e habitualmente associadas a sintomas gerais como febre e astenia (Carvalho et al., 1995).

A LD apresenta boa resposta ao tratamento, mas não é infrequente a necessidade de aplicar mais de um ciclo de antimonial para se obter a cura. Uma complicação da LD é a LM que pode aparecer em mais de 30% dos casos. Na LD a imunopatogênese é pouco esclarecida e fatores inerentes ao parasito e hospedeiro podem participar do processo. A resposta imune do hospedeiro apresenta uma resposta menos intensa em relação aos pacientes com LCL com menor produção de IFN- γ e de TNF- α , a IDRМ pode ser positiva ou negativa, o número de parasitos é escasso e o nível de anticorpos elevados (Turetz et al., 2002; Guimarães et al., 2005).

A compreensão da imunopatogenia da LC torna-se mais relevante considerando as evidências que constataм o efeito imunomodulador dos antimonials pentavalentes (Saldanha et al., 2012).

1.2.7 Tratamento da leishmaniose tegumentar americana

O antimonial, tártaro emético, na forma trivalente, foi introduzido no Brasil por Gaspar Vianna, em 1912 (Vianna, 1912). Por mais de sessenta anos, os antimoniais pentavalentes continuam a serem as drogas de primeira escolha para o tratamento da doença, apesar de sua toxicidade, regimes de tratamento muito prolongados e nem sempre efetivos (Marsden, 1985a). Existem, no mercado mundial, duas formulações de antimoniais: o antimoniato de meglumina (Glucantime®) e o estibogluconato de sódio (Pentostam®). A droga comercializada no Brasil é o antimoniato de meglumina (AM). Ambas as drogas apresentam-se com eficácia similar, entretanto, o Glucantime®, por ser a droga com a qual se tem maior experiência e disponibilidade no Brasil, é considerada a droga de primeira linha para tratamento de leishmaniose tegumentar no país (Almeida e Santos, 2011).

Na segunda linha de tratamento da LTA, encontram-se a anfotericina B e a pentamidina, dois medicamentos muito tóxicos e administrados parenteralmente. Ambas as drogas precisam de monitoramento cardiológico e renal contínuo (Berman, 1997). Desde os primeiros estudos, a anfotericina B mostrou grande utilidade no tratamento da LTA, especialmente na forma mucosa, quando acontece falta de resposta aos antimoniais (Marsden, 1994). Existe a formulação liposomal da anfotericina B que possibilita administrar maior concentração da droga com menos reações adversas, mas, o custo desse medicamento limita o seu uso em muitos países em desenvolvimento (Brown et al., 2005). A pentamidina é um medicamento muito eficaz, principalmente no tratamento das lesões cutâneas, cuja dose acumulada não necessita ser tão expressiva. A droga é usada como segunda escolha no tratamento da forma cutânea de *L.(V.) braziliensis* e *L.(V.) guyanensis*. Doses altas aumentam o risco de toxicidade pancreática (Amato, 2006).

A miltefosina foi a primeira droga por via oral usada no tratamento da LV e apresenta poucos eventos adversos, tais como vômito e diarreia. Em relação à

LTA, Soto e colaboradores (2004), mostraram bons resultados contra a *L.(V.) panamensis*. Estudos recentes no Brasil têm evidenciado eficácia semelhante ao AM para *L. guyanensis* (Chrusciak-Talhar et al., 2011), e um estudo de Machado e colaboradores (2010) na Bahia, mostrou taxa de cura para o miltefosine superior ao AM.

Um grande desafio no tratamento da LTA é a tendência crescente de falha terapêutica. Pesquisas realizadas na América Latina têm revelado uma taxa de falha para os antimoniais que variam de 7% até 39%. Apesar da resposta imune dos hospedeiros ser importante para a cura dessa doença, estudos sugerem que a falha terapêutica pode estar relacionada a fatores mediados pelo parasito. Portanto, além de aprofundar na identificação dos fatores associados com a falha da quimioterapia, para um melhor manejo clínico dos pacientes, também se faz necessário estimular as pesquisas com drogas alternativas (Arévalo et al., 2007; Llanos-Cuentas et al., 2008).

Com o intuito de diminuir o tempo de desenvolvimento de novos fármacos, tem sido usada a estratégia de testar medicamentos já aprovados no tratamento de outras doenças, como candidatos contra a LTA, dentre eles, a paromomicina, alopurinol, imidazóis e imiquimod, mostrando resultados variáveis segundo as regiões e espécies predominantes. Essas drogas são usadas como monoterapia ou associadas aos antimoniais. Experiências no Peru têm demonstrado bons resultados, associando o imiquimod com antimonial (Lima et al., 2007; Almeida e Santos, 2011).

Apesar dos problemas enfrentados com a terapia disponível para a leishmaniose, alguns progressos foram observados no tratamento dessa endemia. Na última década, a OMS, em parceria com outras entidades, está trabalhando e incentivando a descoberta e desenvolvimento de novas substâncias que promovam tratamentos melhores, mais seguros, baratos e simples (WHO, 2011).

1.3 Importância dos estudos de prognóstico.

Na medicina o termo prognóstico geralmente se relaciona com a probabilidade ou risco de um indivíduo desenvolver um determinado estado de saúde ao longo de um tempo de observação. Na bibliografia médica, frequentemente encontramos a definição de prognóstico como uma predição do curso futuro de uma doença. Essa definição é muito geral e de limitada utilidade na prática. Prognóstico na área da saúde não se limita a doença. Profissionais da saúde na atenção primária usam o prognóstico para prever o futuro em indivíduos saudáveis, por exemplo, usando os perfis de risco cardiovascular para prever as doenças cardíacas e o uso do índice de Apgar para determinar o prognóstico de recém-nascidos (Mak e Kum, 2005; Moons et al., 2009).

O principal objetivo dos estudos de prognóstico é determinar a probabilidade de um resultado específico com diferentes combinações de preditores em uma população bem definida. São inúmeras as vantagens de tais estudos, eles podem auxiliar ao clínico na melhor compreensão da história natural da doença e também orientam na tomada da decisão clínica, fornecendo as informações necessárias para selecionar o tratamento adequado. Os estudos de prognóstico permitem uma previsão mais acurada da evolução das doenças e facilitam o ensinamento, orientação e aconselhamento de pacientes sobre a sua própria condição (Royston et al., 2009).

Para o desenvolvimento dos estudos de prognóstico é essencial a definição de uma amostra representativa da população do estudo que deve incluir aquelas pessoas em risco de desenvolver o desfecho de interesse com a maior abrangência possível de todo o espectro de gravidade da condição em estudo (Fletcher, 2005). Outro aspecto para o desenvolvimento do estudo de prognóstico é a escolha dos potenciais preditores, a partir dos antecedentes pessoais, dados demográficos, exame físico, sinais e sintomas das doenças, resultados de exames ou tratamentos anteriores. As variáveis devem ser claramente definidas e padronizadas e em condições ideais os preditores

devem ser medidos utilizando métodos potencialmente aplicáveis na prática diária. O desfecho dos estudos de prognóstico devem se concentrar de forma preferencial em resultados que sejam relevantes para os pacientes. É necessária a definição do período durante o qual o resultado é estudado. Todos os pacientes devem ser acompanhados a partir de um ponto no tempo, o chamado tempo zero, e este ponto deve ser bem especificado ao longo do curso da doença. As estimativas do prognóstico devem incluir todos os aspectos de uma doença que são importantes para os pacientes e os mesmos devem ser acompanhados até que ocorram os desfechos mais relevantes (Moons et al., 2009).

A melhor forma de desenvolver um estudo de prognóstico é por meio de estudos de coorte ou da constituição de coortes clínicas. Os estudos de caso - controle podem ser usados para análises de prognóstico, mas, eles não permitem uma estimativa acurada dos riscos absolutos, porque os casos e os controles são escolhidos a partir de uma população de origem de tamanho desconhecido. Uma exceção seria um estudo de caso - controle aninhado em uma coorte de tamanho conhecido (Biesheuvel et al., 2008). Os ensaios randomizados também podem ser usados para estudar prognóstico, mas os critérios de elegibilidade, os baixos níveis de recrutamento e alto número de recusas no consentimento, restringem o uso deste tipo de ensaio para desenvolver modelos de prognóstico (Biesheuvel et al., 2008; Moons et al., 2009).

Em relação às estratégias de análise, em geral, análises bivariadas iniciais estabelecem a significância, a força e a direção das associações entre as variáveis preditoras e o desfecho de interesse. Posteriormente, análises multivariadas, tais como a regressão logística binária auxiliam na identificação de preditores independentes e ajustam a magnitude das associações por confusão e modificação de efeitos.

As análises de sobrevida representam um aprimoramento nos estudos de prognóstico ao incorporar na avaliação o tempo transcorrido até que o

desfecho de interesse é observado em cada indivíduo. Nos últimos tempos existe o interesse de avaliar o impacto de fatores de risco ou de fatores prognósticos, sejam quantitativos ou qualitativos no tempo de sobrevivência de um indivíduo ou de um grupo, assim como verificar as probabilidades de sobrevivência em diversos momentos no seguimento do grupo. Neste sentido, sobrevivência define-se como o tempo desde a entrada do participante no estudo até a ocorrência do evento de interesse ou até a censura (tempo de observação incompleto ou não desenvolvimento do desfecho) na observação (Bustamante-Teixeira et al., 2002).

Na análise de sobrevivência considera-se como a variável dependente (desfecho) o tempo até a ocorrência de determinado evento. Ao contrário da análise estatística “clássica” onde a variável dependente é a própria ocorrência do evento. O termo análise de sobrevivência pode ser “enganador” já que o desfecho final não é necessariamente a morte, pode ser considerado o evento final, recidiva, efeito colateral, falha, cura ou qualquer outra mudança de estado (Botelho et al., 2009).

Pelo fato da análise de sobrevivência utilizar um tipo de variável dependente diferente, inviabiliza o uso de todos os métodos estatísticos de análises tradicionais. Esta consta com métodos próprios para analisar as medidas de associação, forma de apresentação dos resultados e testes de significância (Botelho et al., 2009).

A análise de sobrevivência possui a vantagem de permitir a utilização da informação de todos os indivíduos, tanto aqueles que desenvolvem o desfecho como dos censurados. Portanto, este tipo de estudo é a técnica ideal para analisar respostas dicotômicas (ter ou não ter um evento) em estudos longitudinais caracterizados por tempo de seguimento diferente entre os participante e perdas durante o acompanhamento. Também permite avaliar corretamente o ritmo em que os eventos vão acontecendo nos diferentes grupos em estudo (Botelho et al., 2009).

Na análise de sobrevivência os dados são avaliados por meio de dois métodos: o atuarial ou tábua de vida e o de Kaplan-Meier e os resultados são apresentados em tabelas e curvas. O método atuarial consiste em dividir o tempo de acompanhamento em intervalos iguais e estimar a probabilidade que os indivíduos que chegam ao início de cada intervalo tenham de desenvolver o evento até o final do intervalo fixado. De forma diferente, o método de Kaplan-Meier divide o tempo de acompanhamento em intervalos, cujos limites correspondem ao tempo de acompanhamento em que houve eventos. Esse último método é o mais utilizado por usar o tempo de sobrevivência exato para cada participante na amostra, tendo uma maior acurácia dos resultados. As curvas de Kaplan-Meier são mostradas utilizando os dados da sobrevida cumulativa estimados para cada intervalo (Botelho et al., 2009).

Algumas pesquisas têm identificado fatores clínicos e epidemiológicos que poderiam influenciar no resultado do tratamento da LTA.

Entre os fatores preditores de falha ao tratamento, encontram-se a idade, sendo que várias pesquisas apontam maior taxa de falha terapêutica em idade pediátrica. (Cruz et al., 2007; Layegh et al., 2011; Rubiano et al., 2012). O pior prognóstico observado nas crianças poderia ser explicado pela imaturidade da resposta imune da criança, peculiaridades na farmacocinética do medicamento nessa faixa etária e pouco tempo de exposição ao parasito (Palacios et al., 2001). Outro fator de risco para falha seria o tempo de duração da doença, considerando que o tratamento em fase inicial da doença não parece ser benéfico para os pacientes com LTA (Unger et al., 2009). Estudos mostram a existência, nas primeiras semanas, de baixos níveis de IFN- γ e predomínio da produção de IL-10, em contraste com fases tardias da doença. (Unger et al., 2009). Isto poderia significar que é necessária a presença de um perfil imunológico favorável para alcançar sucesso no tratamento. A presença de numerosas lesões também se mostra como um preditor de mau prognóstico que poderia estar associada a uma maior carga parasitária. Outra explicação seria o fato dessas lesões serem provocadas por múltiplas picadas do vetor, o que levaria à coexistência de vários clones do parasito com diferentes perfis

de susceptibilidade (Marsden, 1985b). A espécie de *Leishmania* também pode ser um fator de risco. Trabalhos no Peru apresentam maior taxa de falha em paciente infectado por *L.(V.) braziliensis*, em relação aos pacientes com *L.(V.) guyanensis* (Arevalo et al., 2007) sendo que estudos no Brasil mostram o contrário (Romero et al., 2001b). Outro aspecto descrito na literatura associado à falha é a influência da coinfeção *L.(V.) braziliensis* e helmintos. O trabalho de O'Neal e colaboradores (2007) mostrou uma maior taxa de falha terapêutica ao antimonial em pacientes com LC co-infectados em relação aos pacientes sem infecção helmíntica. Segundo os autores, as helmintíases em pacientes com LC ativam uma resposta imune Th 2, evidenciada pelos níveis elevados da citocina IL-5 e a imunoglobulina E, influenciando de forma negativa a resposta ao tratamento em pacientes co-infectados. Por outro lado, existem preditores favoráveis para cura; a maior permanência em área endêmica parece ser um fator protetor; longa exposição à saliva do vetor e inoculações subclínicas do parasito podem estimular a preparação do sistema imunológico para uma infecção em larga escala. Outro fator que mostra estar associado à cura é a localização das lesões em membros inferiores em relação às lesões acima da cintura que apresentam pior prognóstico (Romero et al., 2001; Rodrigues et al., 2006; Llanos-Cuentas et al., 2008). Embora as lesões em membros inferiores apresentem maior taxa de cura, em relação às outras localizações, uma pesquisa realizada por Vera e colaboradores (2001) mostrou que esta localização é mais propensa à infecção bacteriana. Nesse estudo, a localização das lesões abaixo dos joelhos foi a única característica clínica a mostrar associação com o desfecho (infecção bacteriana), e o trabalho ressalta que o tamanho das lesões não foi afetado pela infecção bacteriana. São necessários estudos adicionais para o esclarecimento do papel dos aspectos clínico - epidemiológicos no desfecho do tratamento, os quais ajudariam a um melhor manejo do paciente e melhora das políticas de saúde pública (Romero et al., 2001b; Rodrigues et al., 2006; Llanos-Cuentas et al., 2008).

1.4 Considerações sobre as regras de predição clínica

A tomada de decisão é um componente fundamental no atendimento do paciente. Os profissionais da saúde sempre se utilizaram da experiência profissional própria ou de outros colegas para determinar os procedimentos diagnósticos, interpretar os resultados e escolher as intervenções. Nos últimos anos o volume de pesquisas científicas continuou a crescer significativamente, os médicos estão cada vez mais incorporando estas descobertas científicas com sua intuição e as características particulares de cada paciente para a definição de suas decisões clínicas (Wang et al., 2003). Esta intuição médica pode ser muito precisa, mas frequentemente pode estar equivocada. Esta falta de precisão depende muito da capacidade e experiência de cada profissional. Este aspecto tem levado a procura de ferramentas para melhorar o diagnóstico e o prognóstico. Neste sentido as regras de predição clínica (RPC) são ferramentas que se destinam a auxiliar os médicos na tomada de decisão (McGinn et al., 2000).

As RPC, na prática, quantificam a contribuição individual dos diversos componentes dos antecedentes, do exame físico e dos exames complementares para fazer a predição do prognóstico da doença (Ferrero, 2010). O objetivo dessas regras é diminuir a incerteza inerente à prática da profissão, definindo como usar achados clínicos para fazer previsões, que são o resultado de sistemáticas observações clínicas. As RPC são importantes para padronizar, simplificar e aumentar a acurácia das avaliações dos médicos em relação ao diagnóstico e ao prognóstico (McGinn et al., 2000).

A popularidade de tais regras tem crescido consideravelmente ao longo dos últimos anos. Os números de publicações científicas relacionadas às RPC aumentaram de 6.774 artigos em 1995 para 15.662 no ano de 2005. (Toll et al., 2008; Adams e Leveson, 2012). São inúmeras as aplicações destas regras de predição nas diferentes áreas da saúde, como exemplos, são usadas em neonatologia para determinar o prognóstico do nascimento de neonatos em

trabalho de parto prematuro (Bastek et al., 2012), na clínica médica para determinar o risco de embolismo pulmonar (Squizzato et al., 2012) ou em gastroenterologia na predição de perfuração da úlcera péptica (Buck et al., 2012). As RPC abrangem também o campo das doenças infecciosas. Um estudo de Hermsen e colaboradores (2011) realizou a validação de uma RPC para o risco de candidíase disseminada em pacientes internados em unidades de terapia intensiva. As regras de predição também foram usadas para avaliar o prognóstico em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (Aujesky e Fine, 2008), e a susceptibilidade em pacientes com bacteremia por *Staphylococcus aureus* tratados com vancomicina (Han et al., 2012). Apesar de mencionar anteriormente o grande aumento de estudos que discutem a elaboração das RPC, uma grande limitação dessas pesquisas é o fato de somente um número reduzido de elas referirem-se à validação prática dessas regras e ao impacto das mesmas na conduta do médico ou no paciente. O maior desafio das pesquisas nesta área é transformar as RPC em regras de decisão (Reilly e Evans, 2006; Ferrero, 2010).

Em relação às leishmanioses, no Brasil, estudos prognósticos na leishmaniose visceral (LV) mostram que anemia intensa, febre por mais de sessenta dias, diarreia e icterícia constituem fatores associados a maior risco de morte (Werneck et al., 2003). Costa e colaboradores (2010) também evidenciaram que pacientes com idade inferior a 1 ano e superior a 40 anos, icterícia, dispnéia, infecções, sangramentos, HIV e dispneia apresentaram uma associação estatisticamente significativa para óbito por LV. O primeiro modelo de escore prognóstico para LV foi elaborado em Teresina, Piauí com 883 pacientes acompanhados desde agosto de 2005 a setembro de 2008. A validação desse modelo prognóstico foi realizada no último semestre de 2008 em uma amostra de 548 pacientes com LV. Na fase inicial que abrangia todas as faixas etárias evidenciou-se uma diminuição significativa da eficiência do modelo para prever a morte; portanto, o modelo foi reconstituído dividindo a população em duas faixas etárias: menor e maior de dois anos. Esses dois

novos modelos foram validados mostrando significância no poder de predição de morte por LV (Brasil, 2011).

Existem dois aspectos fundamentais para a definição das regras de predição clínica; primeiro, o pesquisador deve definir o desfecho de interesse, o que pode ser a presença ou ausência de uma condição, ou a probabilidade de um resultado, e, segundo, identificar as variáveis que mostrem a capacidade para prever a condição ou o resultado de interesse (McGinn et al., 2008).

Vários fatores devem ser considerados antes de usar as RPC no contexto clínico. Na primeira etapa para o desenvolvimento da RPC, devem ser selecionados os possíveis preditores e avaliar o grau de associação individual com o desfecho estudado. Posteriormente, serão escolhidas as variáveis que mostrem melhor associação e por meio de técnicas estatísticas, será elaborado o melhor modelo que pondere adequadamente a contribuição de cada variável e que possa prever com maior precisão a medida do resultado, ou seja, o produto final será uma escala de pontuação ou escore composto pela soma das pontuações individuais de cada componente. Posteriormente, deve determinar-se o grau de acurácia da escala prognóstica nos pacientes estudados (sensibilidade e especificidade) e, finalmente, deve-se realizar a validação externa mediante a escolha da população para a qual o uso da RPC poderia ser apropriado (Beattie e Nelson, 2006).

2. JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, estudos têm demonstrado elevada frequência de falta de resposta clínica ao tratamento com o antimonial (Croft et al., 2006; Llanos-Cuentas et al., 2008; Teixeira et al., 2008; Machado et al., 2010; Pourmohammadi et al., 2011). Um dos desafios mais importantes na abordagem dos pacientes na LTA é estabelecer o prognóstico, utilizando características de fácil aferição, tais como as relacionadas com os aspectos clínicos e evolutivos da doença. As RPC podem constituir, no trabalho do profissional de saúde, um valioso instrumento para a avaliação precoce do prognóstico dos pacientes com LTA submetidos ao tratamento específico. Em doenças como a LTA, que exigem tempo de acompanhamento prolongado para se estabelecer a resposta final ao tratamento, o uso das RPC poderia auxiliar na determinação precoce do mau prognóstico, oferecendo a oportunidade de melhorar o manejo das intervenções terapêuticas (Beattie e Nelson, 2006). A elaboração de escalas para quantificar o prognóstico no tratamento da LTA abre a possibilidade de aprimorar o manejo e acompanhamento clínico do paciente, identificando aqueles que precisam de abordagem mais agressiva com retratamento precoce. Esta abordagem prognóstica, além da grande ajuda que ofereceria ao profissional de saúde na identificação dos pacientes com mau prognóstico, também contribuiria para reduzir os custos de atendimento, e poderia evitar a exposição a doses tóxicas desnecessárias de antimoniais nos pacientes que apresentassem um perfil de resposta terapêutica mais favorável.

Diante da importância que as RPC representam, faz-se necessário explorar a possibilidade de uso desse tipo de instrumento na LTA. A literatura mostra escassas pesquisas relativas às RPC na leishmaniose tegumentar. Um estudo realizado por pesquisadores colombianos, em área de LTA, elaborou uma RPC para o diagnóstico da leishmaniose cutânea (Weigle et al., 1993).

Já para prognóstico da LTA não há até o momento RPC que auxilie o clínico na tomada de decisão.

O presente estudo pretende explorar a possibilidade de desenvolver uma escala de prognóstico para identificação de pacientes com maior probabilidade de apresentar falha com o tratamento com antimonial pentavalente que seja de fácil aplicação pelo clínico geral e em condições de atendimento rotineiro nas áreas endêmicas.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral:

Desenvolver uma regra de predição clínica para prever o prognóstico de pacientes com leishmaniose cutânea localizada (LCL), tratados com antimonial pentavalente.

3.2 Específicos:

1. Descrever as características de uma coorte clínica de pacientes com LCL.
2. Derivar e estimar a acurácia de uma RPC em pacientes com LCL.

4. METODOLOGIA

4.1. Área de Estudo

A pesquisa foi realizada no Centro de Saúde de Corte de Pedra – CNES 3268403, localizado no povoado de Corte de Pedra, distrito do Município de Presidente Tancredo Neves (Fig. 4).

O município está situado na mesorregião sul do estado da Bahia e na microrregião de Valença, entre as coordenadas: latitude $-13^{\circ} 26' 55''$ e longitude $-39^{\circ} 25' 17''$, com uma área total de 417.198 km². Segundo o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (2010) apresenta uma população de 23.846 habitantes com uma densidade demográfica de 57,16 hab./Km². A maior parte da população reside na área rural (59,9%), com discreto predomínio do sexo masculino (51,2%). A região apresenta uma altitude de 250 metros acima do nível do mar.

O bioma característico é de mata atlântica, sofrendo com atividade de desmatamento nas últimas décadas, devido à intensa atividade agrícola local. Entre os principais cultivos da região, encontra-se o cacau, a banana, o cravo, o guaraná, a mandioca, castanha de caju, entre outros. O clima é tropical, úmido, com umidade média relativa de 74%, e as temperaturas oscilam entre os 16 a 38°C (IBGE, 2010).

O Centro de Saúde de Corte de Pedra constitui uma unidade de organização da rede de assistência e referência para o tratamento de LTA na região, atendendo pacientes procedentes de 24 municípios, principalmente os de maior acessibilidade, Taperoá, Teolândia, Valença, Mutuípe, Wenceslau Guimarães e Piraí do Norte. Neste local, pesquisadores da Universidade de Brasília e da Universidade Federal da Bahia têm realizado investigações em leishmaniose nos últimos 25 anos. Em estudo recente, realizado na região, 100% dos isolados de lesões cutâneas foram identificados como *L.(V.) braziliensis* por meio de anticorpos monoclonais e isoenzimas, mostrando que esta espécie continua sendo a predominante na área (Romero et al., 2001a).

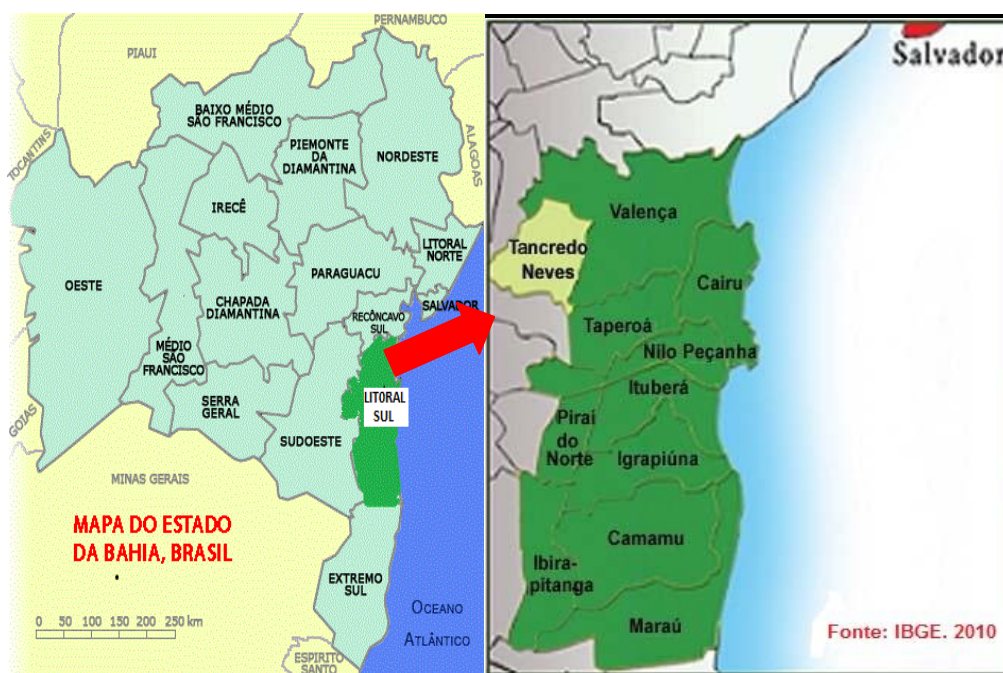


Figura 4. Área de estudo. Município Tancredo Neves. Bahia, Brasil.

4.2 População do estudo

Inicialmente, o universo populacional foi constituído pelos pacientes com lesões cutâneas de duas ou mais semanas de evolução que consultaram espontaneamente o Centro de Saúde de Corte de Pedra durante o ano de 1996 e durante o período de julho de 2001 a agosto de 2004. Apesar do intervalo sem inclusão de pacientes entre 1997 e 2001, o perfil dos pacientes atendidos na unidade de saúde continuou a ser o mesmo, exceto pelo aumento relativo da forma disseminada da doença que foge ao escopo do presente trabalho (Jirmanus et al., 2012). A escolha dos dois períodos foi determinada pela disponibilidade de pesquisadores na área endêmica que tiveram a oportunidade de aplicar o protocolo de tratamento e acompanhamento de forma padronizada.

Todos os pacientes que apresentaram lesões cutâneas de duas ou mais semanas foram avaliados do ponto de vista clínico - laboratorial para identificar os pacientes portadores de leishmaniose cutânea localizada na forma ulcerada.

Avaliação clínica: Nesta etapa do estudo, foi realizado o diagnóstico dos pacientes com leishmaniose cutânea localizada, mediante exame clínico e teste de Intradermorreação de Montenegro (IDRM). A avaliação clínica consistiu na inspeção cuidadosa da pele e cadeias ganglionares. No exame de pele, observou-se a ocorrência de lesões ulceradas, verrucosas, vegetantes, papulares, nodulares, tuberosas ou em placas infiltradas e a presença de cicatrizes suspeitas de leishmaniose. No exame das cadeias linfonodais, investigaram-se as linfangites e adenomegalias. A avaliação clínica foi realizada por dois pesquisadores médicos com experiência no manejo de leishmaniose tegumentar que conheciam o protocolo do estudo e utilizaram ficha padronizada para o registro dos achados.

Avaliação laboratorial: Nos casos suspeitos da doença, foi utilizado o antígeno preparado no Laboratório de Imunologia do Hospital Universitário de

Salvador, Professor Edgar Santos, a partir de formas promastigotas de *L.(L.) amazonensis*, cepa MHOM/BR/86/BA125, contendo uma concentração de 5×10^6 promastigotas/mL, equivalente a 250 $\mu\text{g/mL}$ de antígeno, segundo a técnica descrita por Reed e colaboradores (1986a). Foi inoculado 0,1 mL da suspensão pela via intradérmica, na face anterior do antebraço. A leitura foi realizada 48 a 72 horas depois da inoculação, medindo-se em milímetros o maior diâmetro da endureção dérmica com a técnica da caneta esferográfica recomendada pela OMS em 1990. Foram consideradas positivas as reações com diâmetros de endureção maiores ou iguais a 5 mm.

Nesta avaliação foram diagnosticados 247 pacientes com LCL. Em todos os pacientes foi aplicada uma entrevista com preenchimento de uma ficha de coleta de dados.

A ficha consta da identificação do indivíduo e de informações relacionadas a dados gerais do paciente, antecedentes da doença, características clínicas, realização de procedimentos de diagnóstico laboratorial e evolução do tratamento aplicado ao paciente (Apêndice 2). Os dados das fichas de registro utilizadas na rotina do Centro de Saúde de Corte de Pedra foram consultadas unicamente em casos de dúvida quanto ao registro do resultado da IDRM.

4.3 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo com dois componentes: o primeiro, de natureza descritiva, constituído por uma coorte clínica; e o segundo, de natureza analítica, para avaliar o prognóstico de pacientes com leishmaniose cutânea localizada.

4.4 Tamanho da amostra

A amostra estudada foi de conveniência composta de 247 pacientes com diagnóstico de LCL. Desses, foram excluídos 69 pacientes (27,9%) que não

cumpriram com os critérios de inclusão, portanto, a amostra ficou constituída por 178 pacientes.

4.5 Definição de caso de leishmaniose cutânea localizada.

Foram definidos como casos de LCL os pacientes que cumpriram com todos os critérios seguintes:

- Lesões cutâneas ulceradas, compatíveis com leishmaniose em atividade, caracterizada pela presença de bordas elevadas e fundo granuloso.
- Pacientes com qualquer número de lesões em um único segmento corporal ou até nove lesões em pele, em diferentes segmentos corporais.
- Lesões com duração mínima de duas semanas.
- Pacientes residentes em área endêmica de LTA.
- Teste de intradermorreação de Montenegro positivo.

4.6 Critérios de inclusão

1. Cumprir com a definição de caso de leishmaniose cutânea localizada.
2. Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. No caso de menores de idade, os pais ou responsáveis legais assinaram o termo.
3. Ter recebido tratamento parenteral com antimoniato de meglumina.
4. Ter acompanhamento mínimo de 15 semanas, a partir do início do tratamento.

4.7 Desfecho principal do estudo

O desfecho principal na pesquisa foi a presença de falha do tratamento até a semana 15 de acompanhamento.

4.8 Critérios de cura e falha terapêutica

Cura: Foi estabelecido como critério de cura: processo de cicatrização completa, caracterizado pela ausência de eritema, edema e descamação, na presença de epitelação completa durante o período de 15 semanas, após o início do tratamento, tendo como referência o desfecho principal do estudo.

Falha terapêutica: As seguintes condições definiram a falha terapêutica até a semana 15, após o início do tratamento:

- a. Melhora com cicatrização incompleta.
- b. Epitelização completa com persistência de sinais inflamatórios.
- c. Ausência de melhora ou aumento de 100% da área ulcerada em relação à avaliação inicial.
- d. Piora dos sinais inflamatórios ou do tamanho da úlcera de qualquer magnitude, após período de melhora.

4.9 Desenvolvimento do estudo

Após preenchimento da ficha de coleta de dados de cada paciente, foi elaborado o banco de dados contendo as seguintes variáveis:

- *Variáveis registradas para fins de caracterização da população avaliada:* data de avaliação e procedência por município.
- *Variáveis estudadas para efeitos de prognóstico:* idade, sexo, peso corporal, ocupação, tempo de moradia na área endêmica, tamanho da IDRM, tempo de evolução das lesões, número e característica das lesões, tamanho da área ulcerada, presença de adenomegalia ou linfangite, sintomas de infecção bacteriana local, localização das lesões,

tempo até a epitelização completa, regularidade do tratamento e desfecho principal de cura ou falha.

Todos os pacientes foram acompanhados a partir do primeiro dia de tratamento (tempo zero). Nesse momento, além de iniciar o tratamento, com a limpeza das feridas com soluções antissépticas, também foi avaliado o número e tamanho das lesões de cada paciente. Cada lesão foi aferida de forma individualizada, registrando-se os diâmetros longitudinais e transversais. A ordem das medidas foi céfalo-podálica, sendo que a aferição do tamanho foi realizada tendo como referência as bordas internas das lesões com a utilização de paquímetro padronizado graduado em milímetros.

Quanto à área da úlcera, foi definida com a seguinte fórmula:

$$\text{Área total} = \frac{\text{Diâmetro longitudinal}}{2} \times \frac{\text{Diâmetro transversal}}{2} \times \pi$$

Após iniciado o tratamento, foram realizados um total de cinco acompanhamentos clínicos dos pacientes, nos dias 10, 20, e nas semanas 7, 11 e 15.

4.10 Tratamento dos pacientes com LCL

O tratamento dos pacientes definidos como leishmaniose tegumentar localizada foi realizado com antimoniato de meglumina 20 mg de Sb^V /kg de peso pela via parenteral, uma vez ao dia, por 20 dias. A duração média do tratamento foi de 21,9 dias e a principal via de aplicação do antimonial foi a intravenosa (88,9%). Apesar da via intramuscular resultar em níveis de antimoniais levementes menores e pouco mais lento que a intravenosa, não existe diferença entre ambas as vias em relação à eficácia e segurança do antimonial (Brasil, 2007). Somente 9% dos pacientes realizaram tratamento de forma irregular. Os pacientes foram acompanhados nos dias 10, 20, e nas

semanas 7,11 e 15. Os pacientes que apresentaram falha terapêutica foram tratados com uma segunda série de antimonial glucantime ou estibogluconato, na mesma dose, ou com pentamidina.

4.11 Definições complementares

Tratamento regular: Paciente que usou antimoniato de meglumina: 20mg de Sb^V /kg/dia, entre 20 a 30 dias, não ocorrendo intervalo superior a 72 horas entre as doses.

Epitelização completa: Processo de regeneração do epitélio na superfície, reparando totalmente a solução de continuidade epidérmica.

4.12 Estratégia de análise

A análise foi dividida em várias etapas:

Etapa 1. Banco de dados: O banco de dados foi construído no pacote estatístico PASW Statistics 20® (SPSS, 2012), sendo este mesmo programa utilizado para o desenvolvimento do modelo de regressão logística e análise por meio de curvas ROC (receiver operating characteristics).

Etapa 2. Análise do comportamento das variáveis: A normalidade da distribuição dos valores das variáveis contínuas foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram descritas como médias e seus respectivos desvios - padrão ou medianas e percentis 25 e 75, dependendo da normalidade ou ausência de normalidade detectada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, respectivamente. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e proporções com a identificação do respectivo denominador.

Etapa 3. Análise bivariada entre as características preditivas do desfecho primário: Foi estudada a significância estatística, a força de associação e a

direção da associação das características potencialmente preditoras e o desfecho de interesse por meio de análise bivariada. A associação estatística do desfecho com as variáveis contínuas com distribuição normal foi determinada por meio do teste t de student e as variáveis com distribuição não normal, por meio do teste de Mann-Whitney U. A associação estatística do desfecho e as variáveis categóricas foram determinadas por meio do teste χ^2 .

Etapa 4. Análise multivariada para ajustar confusão e identificação de modificações de efeito: todas as variáveis que mostraram uma associação estatisticamente significativa com o desfecho de magnitude pelo menos moderada na primeira etapa ($p \leq 0,15$) foram consideradas na análise multivariada. A análise multivariada foi realizada por meio de regressão logística binária com os seguintes parâmetros:

- Nível de significância para entrada no modelo: $p \leq 0,15$.
- Nível de significância para saída do modelo: $p \geq 0,20$
- Estratégia de entrada das variáveis: *Forward stepwise*
- Estatística para estabelecer a significância das variáveis no modelo: razão de verossimilhança (*likelihood ratio*).
- Estatísticas para avaliar a capacidade preditora do modelo em relação à variabilidade total observada: Nagelkerke R square e Cox & Snell R square.

A análise das interações foi realizada forçando a entrada no modelo pelo método das interações entre variáveis que foram consideradas biologicamente relevantes. Os mesmos critérios de análise em relação à significância das variáveis no modelo inicial foram aplicados à análise das interações para permanência ou exclusão do modelo final.

Etapa 5. Elaboração de escore clínico para identificar os pacientes com maior risco de falha terapêutica: Após a análise multivariada, foi estabelecida a pontuação atribuída à presença de cada uma das variáveis com capacidade

de predição do desfecho. Os escores foram construídos com os valores brutos e aproximados da *Odds Ratio* (OR) ajustada para cada variável.

Etapa 6. Análise do conjunto de resultados por meio de curvas ROC. Foram analisados escores contendo características exclusivamente clínicas e da história do paciente ou essas características somadas ao resultado laboratorial da IDRM. Foram estimadas pontualmente a sensibilidade e especificidade para cada ponto de corte possível.

4.13 Considerações éticas

Todos os pacientes contemplados na definição de caso ou seus responsáveis legais, no caso de menores de idade, foram informados sobre os possíveis riscos da pesquisa e convidados a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 1).

Após a assinatura do TCLE, uma cópia ficou arquivada no centro de saúde e outra foi entregue ao paciente ou responsável.

Os procedimentos foram aplicados dentro do rigor ético, sendo garantida assistência médica para qualquer intercorrência durante o estudo.

A privacidade e o sigilo de todos os dados e informações recolhidas dos participantes na pesquisa foram garantidos.

O estudo obedeceu às diretrizes das Resoluções CNS n°s: 196/1996 e 251/1997 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da UnB – processo CEP-FM 007/2004- em 03/03/2004 (Anexo).

4.14 Conflitos de interesse

Os pesquisadores envolvidos neste projeto declararam que não existe conflito de interesse em relação a qualquer benefício derivado dos resultados deste estudo.

5. RESULTADOS

Inicialmente, foram incluídos no banco de dados um total de 247 pacientes diagnosticados com leishmaniose cutânea localizada na forma ulcerada. As causas de exclusão dos 69 pacientes retirados do banco de dados estão descritas na figura 5. A principal causa de exclusão foi a ausência de registro de avaliação na semana 15 depois de iniciado o tratamento (Fig. 5).

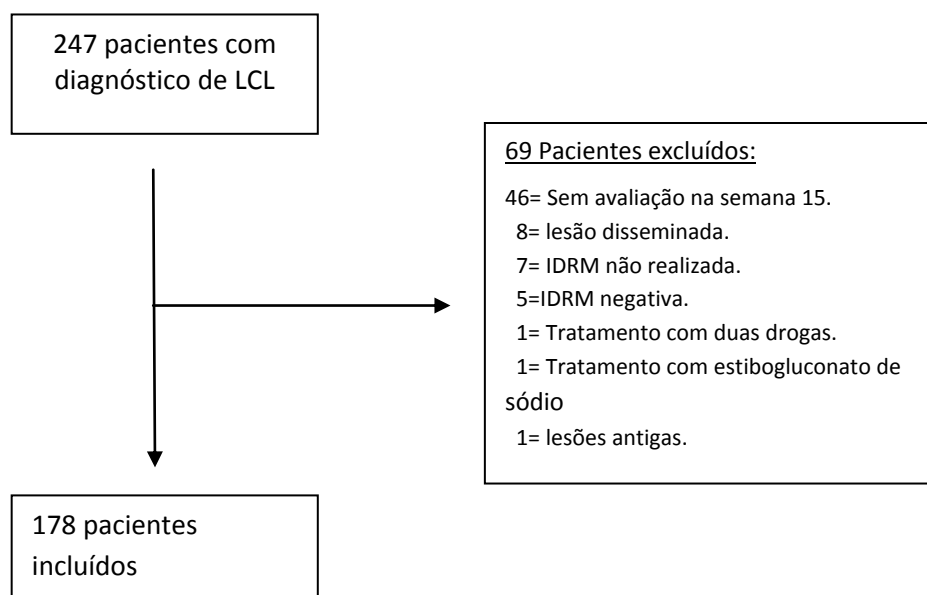


Figura 5. Causas de exclusão dos pacientes com leishmaniose cutânea localizada ulcerada. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

5.1 Dados sociodemográficos

Dos 178 pacientes portadores de LCL, 118 foram do sexo masculino (66,3%). A média de idade dos pacientes incluídos no estudo foi de 23,9 anos (*DP* 13,1anos). A principal ocupação foi a de agricultor em 106 pacientes (59,7%) e o tempo de moradia dos pacientes, na região, apresentou mediana de 144 meses (Percentil₂₅ e Percentil₇₅: 72 e 276 meses).

5.2 Características clínicas e laboratoriais

Em relação aos antecedentes, 59 (33,1%) pacientes, referiram aplicação da vacina de BCG, e 16 (9,3%) pacientes sofreram traumatismo na lesão atual, somente três pacientes (1,7%) realizaram teste de Montenegro e tiveram antecedentes de leishmaniose cutânea, e nenhum relatou ter apresentado leishmaniose mucosa. A média de peso corporal dos pacientes em quilogramas e do diâmetro do teste de Montenegro, em milímetros, foi 51 kg (*DP* 16,2 kg) e 18,5 mm (*DP* 8,0 mm), respectivamente.

5.3 Avaliação do desfecho do estudo

Após tratamento dos 178 pacientes, 69 (38,8%) apresentaram falha terapêutica até a 15^a semana de acompanhamento. A taxa de falha terapêutica nos pacientes acompanhados em 1996 foi 39,8% (35/88) e 37,8% (34/90) nos pacientes tratados entre 2001-2004.

As principais características clínicas definidoras de falha foram: piora da lesão, após período de melhora inicial (39,1%), e persistência dos sinais inflamatórios, na presença de epitelização completa (34,8%) (Figura. 6).

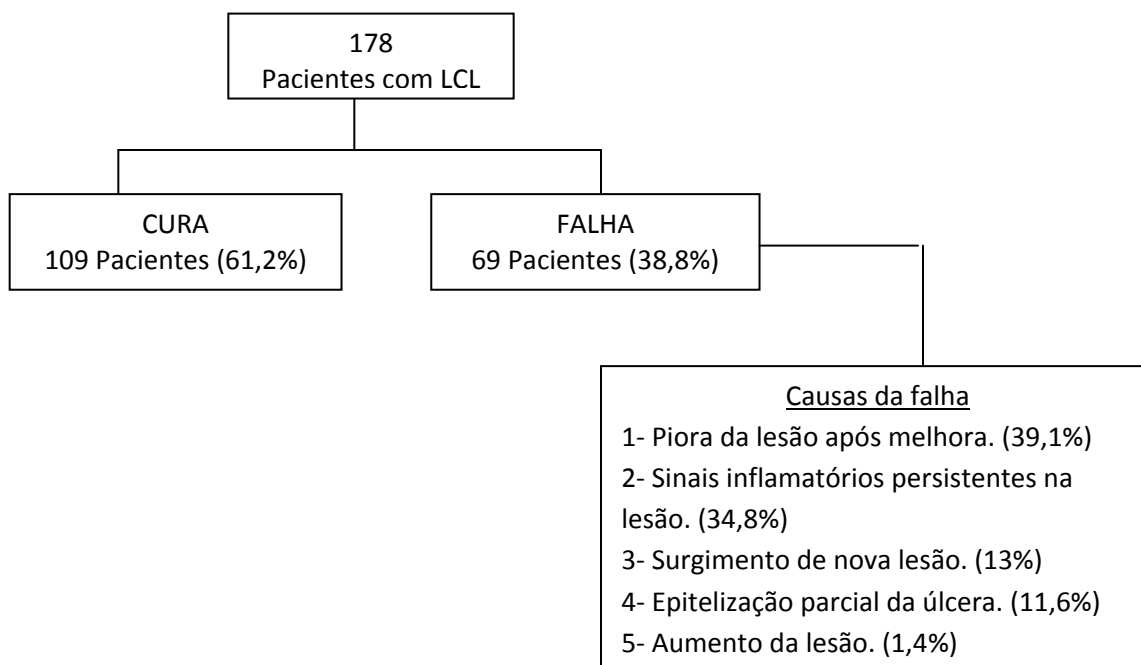


Figura 6. Distribuição dos pacientes com leishmaniose cutânea localizada ulcerada, segundo tipo de desfecho. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

5.4 Características das lesões antes do tratamento

Cento e cinquenta e seis pacientes (87,6%) apresentaram sintomas ou sinais nas lesões examinadas durante a avaliação inicial, sendo as principais características mostradas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Frequência absoluta e relativa de sinais e sintomas em pacientes com leishmaniose cutânea localizada antes do tratamento com antimonial pentavalente. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Sinais e sintomas | Frequência n=178 | % |
|--------------------------|-----------------------------|----------|
| Secreção purulenta | 133 | 74,7 |
| Dor | 105 | 59,0 |
| Fetidez | 46 | 25,8 |
| Febre | 29 | 16,3 |
| Qualquer um dos sintomas | 156 | 87,6 |

A mediana do número de lesões por paciente foi 1 (Percentil₂₅ e Percentil₇₅ = 1 e 2), o tamanho das lesões ulcerosas apresentou uma mediana de 2,1 cm (Percentil₂₅ e Percentil₇₅ = 0,8 e 4,3 cm), e o tempo de evolução das mesmas apresentou uma média de 5,2 semanas (*DP* 3,7 *sem*) tendo como principal localização os membros inferiores (66,3%).

Tabela 2. Frequência absoluta e relativa das características das lesões em pacientes com leishmaniose cutânea localizada antes do tratamento com antimonial pentavalente. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Características das lesões | Frequência (n=178) | % |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------|
| Localização na cabeça e no pescoço | 27 | 15,2 |
| Localização nos membros superiores | 27 | 15,2 |
| Localização nos membros inferiores | 118 | 66,3 |
| Localização no tronco | 20 | 11,2 |
| Localização na genitália | 1 | 0,6 |
| Lesão única | 129 | 69,7 |
| Bordas elevadas | 173 | 97,2 |
| Forma oval | 166 | 93,3 |
| Presença de crosta | 145 | 81,5 |
| Pápulas satélites | 62 | 34,8 |
| Presença de nódulos satélites à lesão | 8 | 4,5 |
| Edema na extremidade afetada | 33 | 18,5 |

No estudo, 80,9% dos pacientes apresentaram algum tipo de comprometimento linfático, 78,7% tiveram adenomegalia e apenas 7,3%, tiveram linfangite.

A respeito da relação temporal predominou o aparecimento concomitante do acometimento linfático com a lesão cutânea, em 44,7% dos pacientes (tabela 3).

Tabela 3. Frequência absoluta e relativa das características do acometimento linfático dos pacientes com leishmaniose cutânea localizada ulcerada antes do tratamento com antimonial pentavalente. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Característica | Frequência n = 178 | % |
|---|-------------------------------|----------|
| Acometimento linfático | 144 | 80,9 |
| Aparecimento do acometimento linfático | | |
| • Antes | 55 | 38,4 |
| • Concomitante | 64 | 44,7 |
| • Depois | 25 | 17,4 |
| Presença de adenomegalia no momento da inclusão | 140 | 78,7 |
| Presença de linfangite no momento da inclusão | 13 | 7,3 |

5.5 Análise bivariada

5.5.1 Análise bivariada das variáveis categóricas

Das variáveis categóricas, cinco mostraram associação estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) com o desfecho de falha terapêutica: presença de qualquer sintoma na lesão; história de febre; localização das lesões na cabeça/pescoço; localização das lesões no tronco e aparecimento do acometimento linfático antes da lesão cutânea.

A presença de lesões localizadas em membros inferiores esteve associada com maior probabilidade de cura (tabela 4).

Nas análises subsequentes, a história de febre não foi considerada por estar incluída dentro da variável “sintomas na lesão cutânea”.

Tabela 4. Resultados da análise da associação entre variáveis categóricas e o desfecho de falha terapêutica em pacientes com leishmaniose cutânea localizada. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Característica | Frequência da falha/n | % de falha | χ^2 | P - valor | OR |
|---|--|-------------------|----------------------------|------------------|--------------------|
| Sexo | Masculino = 48/118 Feminino = 21/60 | 40,7 35,0 | 0,540 | 0,462 | 1,3 (0,7 a 2,4) |
| Ocupação | Agricultor = 42/103 Outros = 27/75 | 40,8 36,0 | 0,417 | 0,518 | 0,8 (0,4 a 1,5) |
| Sintomas na lesão cutânea (presença de qualquer sintoma local ou febre) | Sim = 65/156 Não = 4/22 | 41,7 18,2 | 4,480 | 0,034 | 3,2 (1,1 a 10) |
| Prurido na lesão cutânea | Sim = 47/108 Não = 22/70 | 43,5 31,4 | 2,615 | 0,106 | 1,7 (0,9 a 3,1) |
| Dor na lesão cutânea | Sim = 41/105 Não = 28/73 | 39,0 38,4 | 0,009 | 0,926 | 1,0 (0,5 a 1,9) |
| Secreção purulenta na lesão cutânea | Sim = 56/133 Não = 13/45 | 42,1 28,9 | 2,474 | 0,116 | 1,8 (0,9 a 3,7) |
| Fetidez na lesão cutânea | Sim = 19/46 Não = 50/132 | 41,3 37,9 | 0,169 | 0,681 | 1,2 (0,6 a 2,3) |
| História de febre | Sim = 17/29 Não = 52/149 | 58,6 34,9 | 5,755 | 0,016 | 2,6 (1,2 a 6,0) |

Continuação da tabela 4.

| Característica | Frequência da falha/n | % de falha | X² | P - valor | OR |
|---|------------------------------|-------------------|----------------------|------------------|---------------------|
| Localização na cabeça e/ou pescoço | Sim = 16/27 Não = 53/151 | 59,3 35,1 | 5,632 | 0,018 | 2,7 (1,2 a 6,2) |
| Localização membros superiores | Sim = 14/27 Não = 55/151 | 51,9 36,4 | 2,297 | 0,130 | 1,9 (0,8 a 4,3) |
| Localização membros inferiores | Sim = 38/118 Não = 31/60 | 32,2 51,7 | 6,348 | 0,012 | 0,4 (0,2 a 0,8) |
| Localização no tronco | Sim = 12/20 Não = 57/158 | 60,0 36,1 | 4,281 | 0,039 | 2,6 (1,03 a 7,0) |
| Localização na genitália | Sim = 0/1 Não = 69/177 | 00,0 39,0 | ---- | 1,00* | ---- |
| Lesão única | Sim = 48/124 Não = 21/54 | 38,7 38,9 | 0,001 | 0,982 | 1,0 (0,5 a 2,0) |
| Presença de crosta | Sim = 56/145 Não = 13/33 | 38,6 39,4 | 0,007 | 0,934 | 1,0 (0,4 a 2,1) |
| Acometimento linfático | Sim = 59/144 Não = 10/34 | 41,0 29,4 | 1,549 | 0,213 | 1,7 (0,7 a 3,8) |
| Aparecimento do acometimento linfático antes da lesão cutânea | Sim = 28/55 Não = 41/123 | 50,9 33,3 | 4,946 | 0,026 | 2,1 (1,1 a 4,0) |

Continuação da tabela 4.

| Característica | Frequência da falha/n | % de falha | χ^2 | P - valor | OR |
|--|-----------------------------|--------------|----------|-----------|--------------------|
| Presença de adenomegalia | Sim = 57/140 Não = 12/38 | 40,7 31,6 | 1,051 | 0,305 | 1,5 (0,7 a 3,2) |
| Presença de linfangite | Sim = 7/13 Não = 62/165 | 53,8 37,6 | 1,344 | 0,246 | 1,9 (0,6 a 6,0) |
| Tratamento irregular com antimonial pentavalente | Sim = 5/16 Não = 64/162 | 31,3 39,5 | 0,418 | 0,518 | 0,7 (0,2 a 2,1) |

5.5.2 Análise bivariada das variáveis contínuas

As únicas variáveis que mostraram associação estatisticamente significante foram o diâmetro da IDRM e o número de linfonodos.

Os pacientes com menor diâmetro na reação e no número de linfonodos apresentaram maior probabilidade de falha no momento da avaliação clínica inicial. Outras variáveis mostraram significância moderada (tabela 5).

Tabela 5. Resultados da análise da associação entre variáveis em escala contínua e o desfecho de falha terapêutica em pacientes com leishmaniose cutânea localizada. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Características | Pacientes curados (Mediana) | Pacientes com falha terapêutica (Mediana) | p-valor |
|---|--|--|----------------|
| Idade em anos | 21 | 24 | 0,274 |
| Tempo de moradia em meses | 144 | 168 | 0,766 |
| Número de lesões | 1,0 | 1,0 | 0,840 |
| Tempo de evolução das lesões em semanas | 4,0 | 4,0 | 0,579 |
| Tempo de evolução do acometimento linfático em semanas. | 3,0 | 4,0 | 0,103 |
| Número de linfonodos | 1,0 | 1,0 | 0,038 |
| Diâmetro do Montenegro no dia 0 em mm. | 19 | 15 | 0,003 |
| Peso em Kg. | 56 | 53 | 0,800 |
| Duração do tratamento em dias | 21 | 21 | 0,341 |
| Área ulcerada no dia 0 em cm ² | 1,8 | 2,7 | 0,198 |

Como parte da etapa preparatória para a aplicação da regressão logística, foi analisado o comportamento individual de cada variável contínua que durante a análise bivariada teve uma associação no mínimo moderada ($p \leq 0,20$) em relação ao desfecho. Para incluir essas variáveis contínuas na análise multivariada, foi necessária a transformação das mesmas em categóricas. Para isso, foi realizada a estratificação, mediante análise de quartis, o que permitiu escolher aquele ponto de corte que melhor discriminava a associação ao desfecho. O parâmetro de significância ($p \leq 0,20$) para a realização da análise exploratória que permitiu a transformação das variáveis contínuas em

dicotômicas foi menos rigoroso do que o critério estabelecido para inclusão das variáveis na regressão logística.

Os pontos de corte para tornar as variáveis em dicotômicas foram: 3 semanas para a variável “evolução do acometimento linfático”; 2 linfonodos para a variável “número de linfonodos”; 2,5 cm² para a variável “área ulcerada” e 15 mm para a variável “diâmetro da reação de Montenegro” (tabela 6). A partir do processo de transformação o parâmetro de inclusão das variáveis contínuas no modelo de regressão logística foi de $p \leq 0,15$.

Tabela 6. Associação entre variáveis contínuas transformadas em variáveis categóricas com o desfecho de falha terapêutica em pacientes com leishmaniose cutânea localizada. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Variável estratificada | Frequência da falha/n | % de falha | X² | P - valor | OR |
|------------------------------------|---|-------------------|----------------------|------------------|--------------------|
| Evolução do acometimento linfático | Até 3 semanas= 34/99 > 3 semanas= 35/79 | 34,3 44,3 | 1,836 | 0,175 | 1,5 (0,8 a 2,8) |
| Número de linfonodos | Até 2 linfonodos=58/157 > 2 linfonodos= 11/21 | 36,9 52,4 | 1,860 | 0,173 | 1,9 (0,8 a 4,7) |
| Área ulcerada | Ate 2,5 cm ² = 33/101 > 2,5 cm ² = 36/77 | 32,7 46,8 | 3,649 | 0,056 | 1,8 (1,0 a 3,3) |
| Intradermorreação de Montenegro | > 15 mm = 34/111 Ate 15 mm = 35/67 | 30,6, 52,2 | 8,218 | 0,004 | 2,5 (1,2 a 5,0) |

5.5.3 Análise multivariada

No modelo final de regressão logística, foram testadas as interações entre as variáveis que biologicamente poderiam estar interagindo. Foram testadas a

interações entre a área ulcerada e a localização das lesões e o diâmetro da IDR. Nenhuma interação entre essas variáveis mostrou associação significativa com o desfecho primário de falha terapêutica, nem modificou a magnitude ou a significância das outras variáveis no modelo.

As variáveis incluídas no modelo final são descritas na tabela 7. A capacidade preditora do modelo em relação à totalidade da variabilidade observada foi de 0,193 ou 0,261 pelas estatísticas de Cox & Snell R^2 e Nagelkerke R^2 , respectivamente. Portanto, baseado nesta última estatística, a proporção de variabilidade explicada pelo modelo de regressão logística é de 26% fenômeno que acabou por inviabilizar o desenvolvimento da regra de predição como demonstrado a seguir com as análises por meio de curvas ROC.

Tabela 7. Modelo final de regressão logística composto com as variáveis associadas ao desfecho de falha terapêutica em pacientes com leishmaniose cutânea localizada. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Variável | β^1 | S.E. ² | p-Valor | OR (IC 95%) |
|---|-----------|-------------------|---------|---------------------|
| Localização acima da cintura versus outras localizações | 1,527 | 0,383 | <0,001 | 4,6 (2,2 a 9,8) |
| Área ulcerada maior de 2,5 cm ² | 0,939 | 0,360 | 0,009 | 2,6 (1,3 a 5,2) |
| Montenegro até 15 mm. | 1,015 | 0,354 | 0,004 | 2,8 (1,4 a 5,5) |
| Acometimento linfático antes da lesão cutânea | 0,634 | 0,367 | 0,084 | 1,9 (0,9 a 3,9) |
| Presença de qualquer sintoma na lesão. | 1,756 | 0,644 | 0,006 | 5,8 (1,6 a 20,5) |

1 Coeficiente de regressão. 2 Erro-padrão

5.5.4 Escores clínicos

Para a construção do escore foram utilizados os valores de OR ajustados como referência. Os valores de OR aproximados para o valor inteiro mais próximo constituíram o escore 1 e os valores brutos do OR o escore 2. O escore 3 foi construído dividindo o valor do OR de cada variável incluída no modelo final pelo menor valor de OR (1,9) observado entre as variáveis.

A tabela 8 mostra os valores atribuídos à presença de cada uma das variáveis utilizadas para o cálculo dos escores.

Tabela 8. Valores atribuídos a cada uma das variáveis para a construção dos três escores a partir dos valores de OR obtidos na regressão logística. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Variável | OR | Escore 1 | Escore 2 | Escore 3 |
|---|-----|----------|----------|----------|
| Localização acima da cintura versus outras localizações | 4,6 | 5 | 4,6 | 2,4 |
| Área ulcerada maior de 2,5 cm ² | 2,6 | 3 | 2,6 | 1,4 |
| Montenegro até 15 mm. | 2,8 | 3 | 2,8 | 1,5 |
| Acometimento linfático antes da lesão cutânea | 1,9 | 2 | 1,9 | 1,0 |
| Presença de qualquer sintoma na lesão. | 5,8 | 6 | 5,8 | 3,0 |

5.5.5 Análise das curvas ROC (receiver operating characteristics)

A estratégia de análise incluiu a avaliação do conjunto de valores atribuídos a todas as variáveis clínicas e laboratoriais, a avaliação de escores com inclusão de unicamente variáveis clínicas e também a avaliação de escores que excluíram a variável que apresentou significância estatística moderada no modelo de regressão logística e finalmente uma avaliação sem considerar a variável de sintomas na lesão que seria a mais subjetiva.

Considerando que não houve diferença nos resultados nas curvas ROC obtidos utilizando-se os valores atribuídos aos escores 1, 2 e 3 (tabela 8), as figuras 7 a 10 mostram as curvas ROC construídas a partir dos valores do escore 1.

5.5.5.1 Análise pela curva ROC construída com o conjunto total das variáveis incluídas no modelo final de regressão logística

A tabela 9 mostra os dados da sensibilidade e 1-especificidade para os valores do escore aplicados na amostra de 178 pacientes. A área sob a curva para o escore completo foi 0,546 ($p=0,299$) (figura 7).

Tabela 9. Coordenadas da área sob a curva da análise do escore construído com todas as variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes com LCL. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Coordenadas das curvas | | |
|------------------------|---------------|-------------------|
| Escore das variáveis | Sensibilidade | 1- Especificidade |
| -1,00 | 1,000 | 1,000 |
| 1,00 | 1,000 | 0,972 |
| 2,50 | 0,986 | 0,972 |
| 4,00 | 0,971 | 0,927 |
| 5,50 | 0,971 | 0,853 |
| 7,00 | 0,841 | 0,798 |
| 8,50 | 0,812 | 0,761 |
| 10,00 | 0,652 | 0,706 |
| 11,50 | 0,522 | 0,468 |
| 12,50 | 0,507 | 0,459 |
| 13,50 | 0,435 | 0,404 |
| 15,00 | 0,261 | 0,156 |
| 16,50 | 0,174 | 0,064 |
| 18,00 | 0,043 | 0,018 |
| 20,00 | 0,000 | 0,000 |

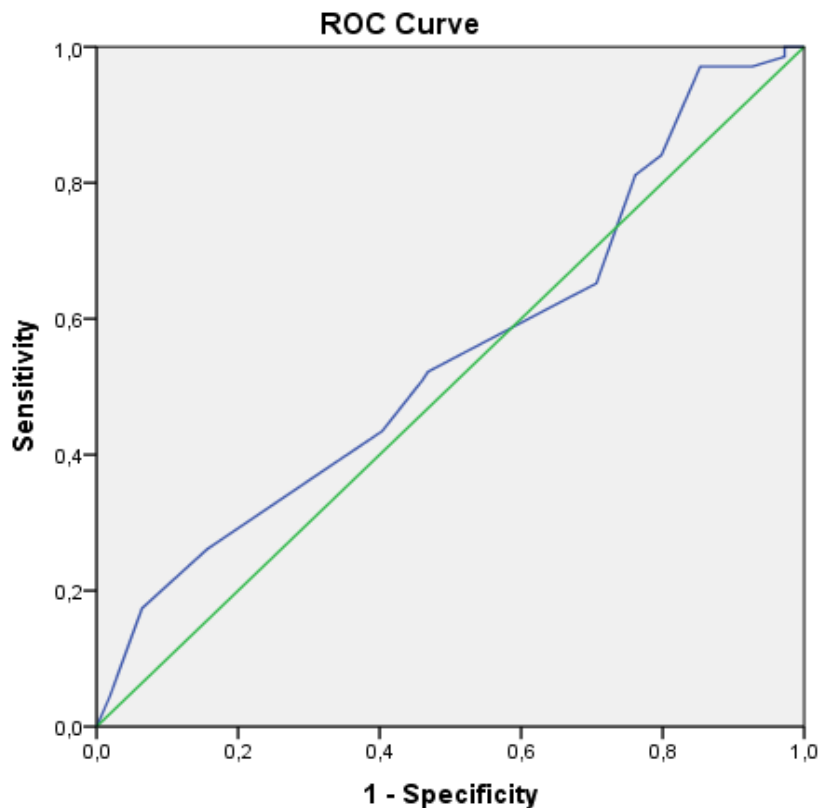


Figura 7. Área sob a curva ROC do escore construído com todas as variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes com LCL. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

5.5.5.2 Análise pela curva ROC construída com o escore excluindo os resultados da IDR

A tabela 10 mostra os dados de sensibilidade e 1-especificidade para os valores do escore aplicados na amostra de 178 pacientes. A área sob a curva com o escore sem considerar os resultados da intradermorreação de Montenegro foi 0,508 ($p=0,850$) (figura 8).

Tabela 10. Coordenadas da área sob a curva ROC da análise do escore sem considerar os resultados da IDRM dos pacientes com LCL. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Coordenadas da curva | | |
|----------------------|---------------|-------------------|
| Escore das variáveis | Sensibilidade | 1- Especificidade |
| -1,00 | 1,000 | 1,000 |
| 1,00 | 0,986 | 0,945 |
| 2,50 | 0,971 | 0,936 |
| 4,00 | 0,957 | 0,917 |
| 5,50 | 0,957 | 0,853 |
| 7,00 | 0,725 | 0,780 |
| 8,50 | 0,652 | 0,706 |
| 10,00 | 0,594 | 0,661 |
| 12,00 | 0,420 | 0,376 |
| 13,50 | 0,304 | 0,275 |
| 15,00 | 0,087 | 0,064 |
| 17,00 | 0,000 | 0,000 |

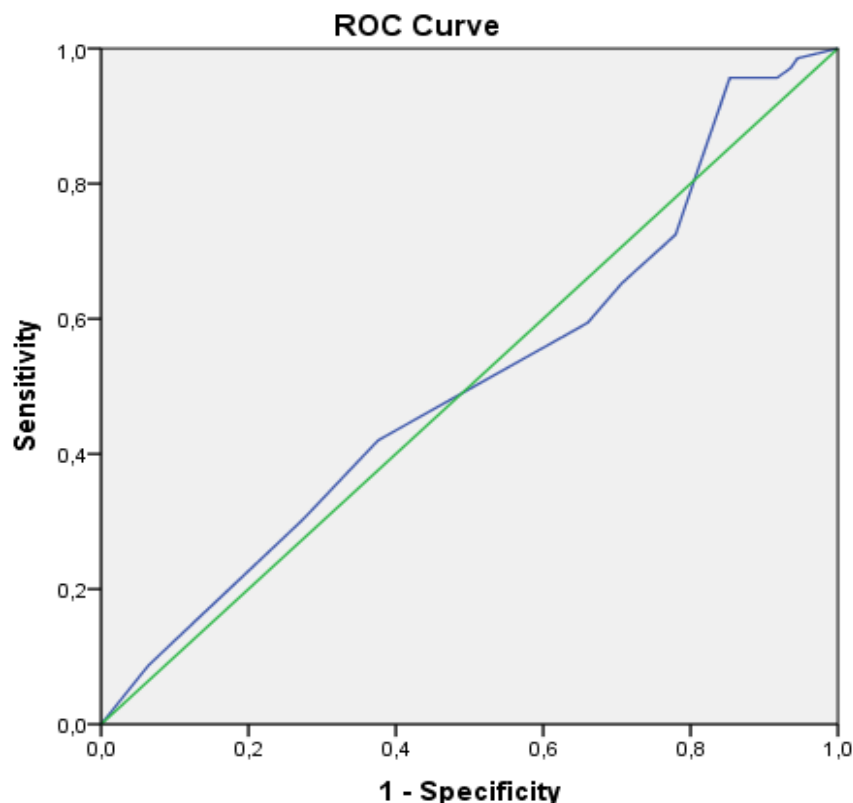


Figura 8. Área sob a curva ROC da análise do escore sem considerar os resultados da IDRM dos pacientes com LCL. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

5.5.5.3. Análise pela curva ROC construída sem contemplar a variável aparecimento do acometimento linfático antes da lesão cutânea

A tabela 11 mostra a análise pela curva ROC construída com o conjunto total das variáveis incluídas no modelo final de regressão logística, excetuando-se a variável que mostrou significância estatística moderada. A área sob a curva com o escore sem contemplar a variável “aparecimento do acometimento linfático antes da lesão cutânea” foi 0,514 ($p=0,753$) (figura 9).

Tabela 11. Coordenadas da área sob a curva ROC do escore elaborado sem a variável “acometimento linfático antes da lesão cutânea”. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Coordenadas da curva | | |
|----------------------|---------------|-------------------|
| Escore das variáveis | Sensibilidade | 1- Especificidade |
| -1,00 | 1,000 | 1,000 |
| 1,50 | 0,986 | 0,972 |
| 4,00 | 0,971 | 0,899 |
| 5,50 | 0,971 | 0,853 |
| 7,00 | 0,826 | 0,761 |
| 8,50 | 0,812 | 0,761 |
| 10,00 | 0,536 | 0,688 |
| 11,50 | 0,449 | 0,413 |
| 13,00 | 0,377 | 0,404 |
| 15,50 | 0,174 | 0,064 |
| 18,00 | 0,000 | 0,000 |

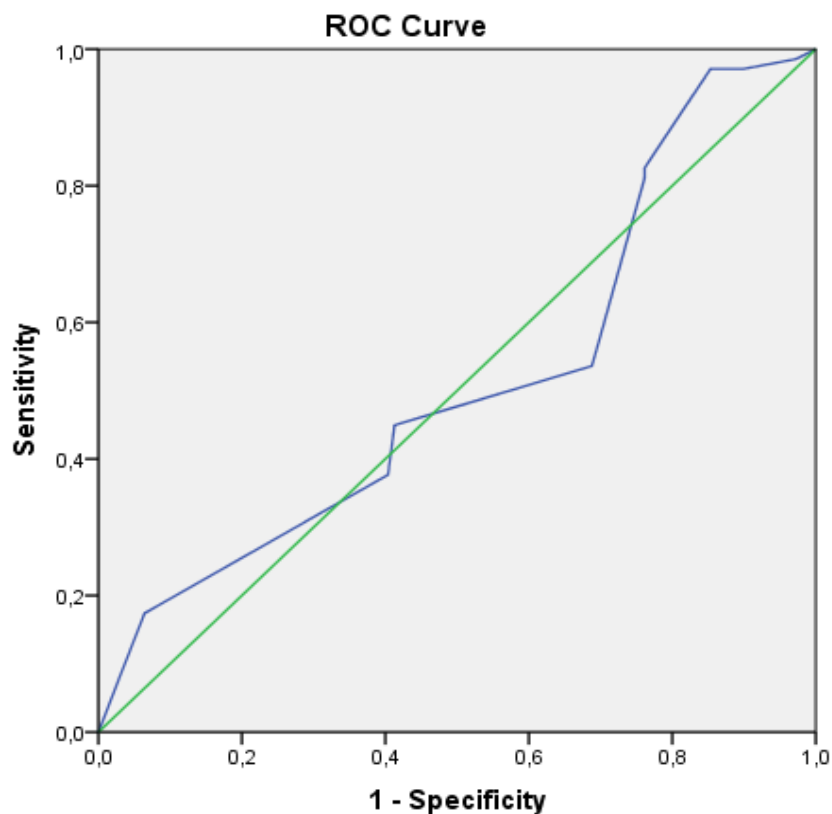


Figura 9. Área sob a curva ROC do escore elaborado sem a variável “acometimento linfático antes da lesão cutânea”. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

5.5.5.4 Análise pela curva ROC construída sem a variável sintomas na lesão

A tabela 12 mostra a análise pela curva ROC construída com o conjunto total das variáveis incluídas no modelo final de regressão logística, excetuando-se a variável de sintomas na lesão de aspecto mais subjetivo. A área sob a curva com o escore, excluindo-se a variável “sintomas na lesão” foi 0,515 ($p=0,737$) (figura 10).

Tabela 12. Coordenadas da área sob a curva ROC da análise do escore sem a variável “sintomas na lesão”. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

| Coordenada das curva | | |
|----------------------|---------------|-------------------|
| Escore das variáveis | Sensibilidade | 1- Especificidade |
| -1,00 | 1,000 | 1,000 |
| 1,00 | 0,884 | 0,917 |
| 2,50 | 0,855 | 0,881 |
| 4,00 | 0,681 | 0,780 |
| 5,50 | 0,551 | 0,486 |
| 6,50 | 0,522 | 0,477 |
| 7,50 | 0,449 | 0,422 |
| 9,00 | 0,261 | 0,174 |
| 10,50 | 0,174 | 0,083 |
| 12,00 | 0,043 | 0,018 |
| 14,00 | 0,000 | 0,000 |

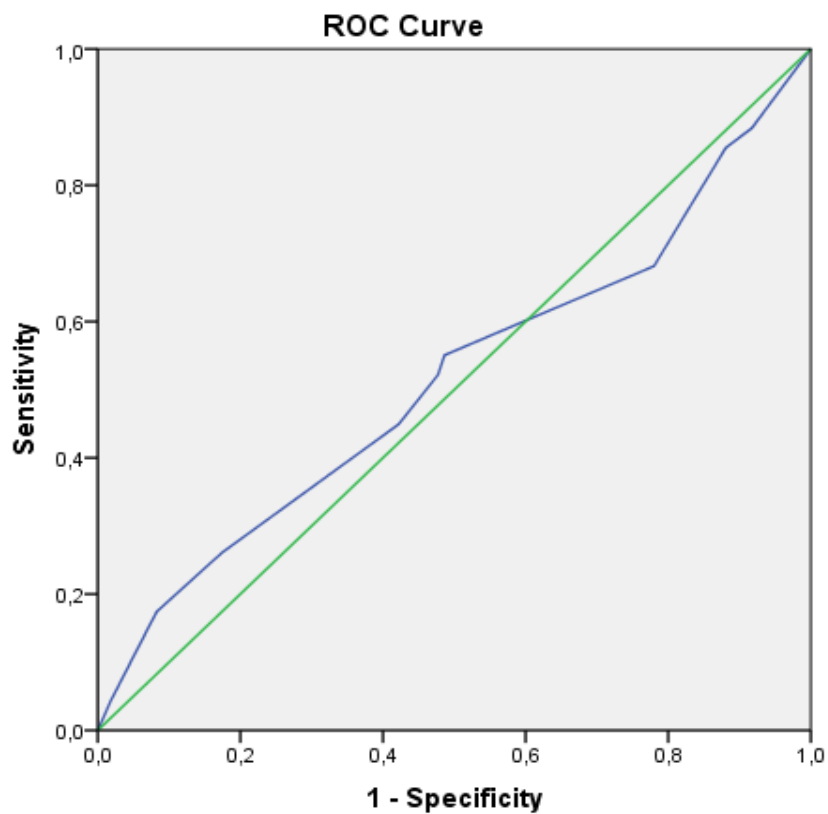


Figura 10. Área sob a curva ROC da análise do escore sem a variável “sintomas na lesão”. Corte de Pedra, Bahia. 1996 e 2001 – 2004.

6. DISCUSSÃO

O estudo mostrou cinco variáveis com associação estatística significativa como preditoras de falha ao tratamento: localização das lesões cutâneas acima da cintura versus outras localizações; área ulcerada da lesão maior de 2,5 cm²; diâmetro da reação de Montenegro menor o igual a 15 mm; aparecimento do acometimento linfático antes da lesão cutânea e a presença de qualquer sintoma nas lesões na pele.

Na literatura, vários trabalhos se referem à localização das lesões ulceradas da LTA como fator de prognóstico. De forma geral os estudos mostram o predomínio das lesões da LCL nos membros inferiores (Machado et al., 2002; Carvalho et al., 2002; Oliveira et al., 2011). Esta localização está relacionada ao ambiente ocupacional no meio rural e poderia estar influenciada pelos voos curtos e baixos dos flebotômicos (Lemos et al., 2001). Diferentemente dos adultos, nas crianças, especificamente nas menores de cinco anos, predominam as lesões acima da cintura; essa localização nessa faixa etária poderia ser explicada pela transmissão peri ou intradomiciliar, coincidindo com o horário de maior respasto sanguíneo do flebótomo e a permanência da criança no leito com maior exposição do segmento superior do corpo (Ampuero et al., 2006). Como pacientes com lesões acima da cintura podem apresentar um maior risco de desenvolver a forma mucosa, sugere-se que sejam acompanhados por tempo prolongado devido a esta localização (Llanos-Cuentas et al., 1984b).

No presente estudo, as lesões ulceradas acima da cintura mostraram uma associação estatisticamente significativa com o desfecho de falha terapêutica ($p = < 0,001$). Esse achado em relação ao pior prognóstico ao tratamento antimonial das lesões acima da cintura versus lesões em membros inferiores coincide com estudos realizados na região sul-americana em áreas de transmissão de *L.(V.) braziliensis* (Romero et al., 2001a; Llanos-Cuentas et al., 2008; Ampuero, 2009). Pesquisas mostram que as lesões em membros

inferiores tratadas com antimoniais, apesar de maior probabilidade de cura, apresentam maior tempo para completar o processo de cicatrização (Romero et al., 2001a; Carneiro da Motta., 2006). No entanto, alguns estudos não têm encontrado diferenças nas taxas de cura em relação à localização das lesões (Mattos, 2004), e Merchan-Hamann (1989) descreveu as lesões situadas na região inferior da perna com maior probabilidade de falha. Apesar da maioria dos estudos apontarem a localização acima da cintura associada à falha terapêutica, até o momento não existe um mecanismo fisiopatogênico para explicar essa associação. Portanto, são necessários mais estudos para uma maior compreensão deste preditor.

Diversos estudos têm abordado o papel do diâmetro da lesão ulcerosa no resultado do tratamento dos pacientes com LTA (Palacios et al., 2001; Machado et al., 2002; Mattos, 2004; Unger et al., 2009). O desenvolvimento da lesão cutânea está intimamente ligado à resposta do hospedeiro contra o protozoário. A resposta Th1 bem modulada é decisiva no desenvolvimento de uma imunidade celular eficiente para o controle da infecção por *Leishmania*.

A importância dessa resposta na patogenia da lesão ulcerada é constatada entre outros aspectos, pela pouca quantidade ou ausência de parasitos na lesão, pelo desenvolvimento da úlcera que é precedida de vasculite granulomatosa com infiltrado linfocítico e pela melhora das lesões com medicamentos imunomoduladores (Unger et al., 2009). No entanto, a resposta Th1 nem sempre é protetora em relação à formação de lesões, o IFN- γ , FNT α e o óxido nítrico são importantes no desenvolvimento de uma resposta celular eficiente, não obstante, uma resposta Th1 exacerbada, com altos níveis de IFN- γ e FNT α , está associada a um aumento e agravamento da lesão com maior probabilidade de risco em desenvolver a forma mucosa (O'Neal et al., 2007).

No presente estudo, foi identificado que os pacientes com lesões ulceradas com diâmetro maior que 2,5cm² apresentaram associação significativa ao desfecho de falha terapêutica ($p = 0,009$). Isso poderia ser explicado por uma

associação proporcional entre o diâmetro da lesão e o tempo para a completa cicatrização da mesma. Diversos autores têm verificado que as lesões menores reepitelizam totalmente com maior frequência do que as maiores (Llanos-Cuentas et al, 1984a; Merchan-Hamann, 1989). Num estudo com *L.(V.) braziliensis*, de Oliveira e colaboradores (2011) evidenciaram resultados similares ao presente trabalho. Eles demonstraram que pacientes com lesões maiores de 3 cm² estiveram associadas à falha terapêutica ao antimonial. No entanto, outras pesquisas não têm mostrado associação entre o tamanho das lesões e a probabilidade de cura (Machado et al., 2002). Nos últimos anos, pesquisadores apontam a necessidade de avaliar o tempo de evolução das lesões para definir o melhor momento para mensurar os desfechos terapêuticos nos pacientes com LCL. A instauração de terapêutica antimonial em fases precoces da lesão cutânea (menos de 30 dias do aparecimento da lesão primária) comporta-se como um preditor de falha terapêutica (Machado et al., 2002; Llanos-Cuentas et al., 2008; Unger et al., 2009). A presença de baixos níveis IFN- γ , FNT- α e óxido nítrico na fase precoce da LCL, indica uma pobre resposta Th 1, pelo contrário, nessa fase inicial verificam-se níveis elevados de IL-10, o qual contrasta com os níveis baixos dessa citocina em etapas mais tardias da doença, deduzindo-se que essa citocina interfira na instalação de uma resposta celular adequada. Os eventos anteriores foram evidenciados por Unger e colaboradores (2009) na Bahia, na mesma região onde foi realizado o presente estudo. Os autores, além de identificarem uma maior taxa de falha terapêutica em pacientes tratados na fase inicial da lesão, também mostraram associação estatística entre lesões menores e a falha ao antimonial. Portanto, essas evidências orientam que se evite o tratamento com Glucantime® em fases iniciais da doença e sugerem a exploração de novas abordagens terapêuticas que possam ser eficazes nessa etapa.

Na presente pesquisa, o diâmetro de reação de Montenegro (IDRM) menor ou igual a 15 mm identificou-se como um preditor desfavorável em relação ao desfecho de cura. Uma resposta imune celular eficiente é importante tanto para a resistência como para a cura da LCL. A IDRM fundamenta-se na

avaliação da resposta de hipersensibilidade celular tardia. Embora o teste isoladamente não possa ser considerado uma ferramenta diagnóstica ideal na LCL, devido a não discriminar entre infecções ativas ou passadas, nas áreas de elevada endemicidade de LTA, onde métodos para a identificação do parasito nem sempre estão disponíveis, uma IDRМ positiva associada a uma lesão ulcerada típica pode apresentar valores preditivos positivos altos (Brasil, 2007).

No presente estudo, esses dois elementos foram a base para a definição de caso de LCL. O fato de acontecer uma maior frequência de falha ao antimonial em pacientes com a enduração menor de 15 mm poderia sugerir que pacientes com menor intensidade de resposta celular enfrentariam maior dificuldade para curar. Mas a interpretação da IDRМ sempre requer uma atenção especial. Como referido anteriormente, qualquer aspecto prognóstico na LTA deve estar intimamente relacionado ao tempo da evolução da doença. A IDRМ frequentemente necessita de quatro a seis semanas para se tornar positiva. Alguns estudos têm associado a positividade da IDRМ como fator de proteção. Esse fato ficou evidenciado no estudo de Passos e colaboradores (2001), onde a IDRМ negativa foi a única variável que mostrou associação estatisticamente significativa com o desfecho de recidiva da doença; os pacientes com IDRМ negativa tiveram três vezes o risco de recidiva em relação ao pacientes com IDRМ positiva; esse resultado, além de confirmar a proteção que confere ao hospedeiro, reforça sua importância prognóstica. Pacientes com IDRМ menor de 15 mm ou negativa devem ser considerados com maior probabilidade de falha terapêutica e recidivas, necessitando de um seguimento mais prolongado e acurado.

Um achado importante no presente estudo foi a associação do aparecimento do acometimento linfático antes da lesão cutânea com a falha terapêutica ($p=0,084$). Apesar de ser relevante a análise da temporalidade do acometimento linfático em relação ao desfecho, a referência do acometimento antes do aparecimento da lesão foi um dado subjetivo baseado na entrevista ao paciente, portanto, deve-se ter em conta a possibilidade de um viés de

memória. Apesar de diversos autores considerarem a linfadenopatia como a manifestação precoce da doença, a relevância deste sintoma na fisiopatologia da LCL não tem sido completamente esclarecida (Machado et al., 2002).

Pesquisas no Brasil confirmam que pacientes de áreas endêmicas de *L.(V.) braziliensis* apresentam uma elevada frequência de envolvimento linfático, muito superior a pacientes em áreas de *L.(L.) amazonensis* e *L.(V.) guyanensis* (Romero et al., 2001a; Barral et al., 1992). Outra espécie que circula na América Central associada a linfadenopatia é a *L.(V.) panamensis*. (Berger et al., 1985). O estudo de Barral e colaboradores (1992) em Corte de Pedra, além de confirmar a alta frequência de acometimento linfático em pacientes infectados com *L.(V.) braziliensis*, mostrou a presença de altos níveis de anticorpos séricos anti-*Leishmania* nos pacientes com envolvimento linfático, sugerindo que a disseminação linfática da infecção seria importante para provocar uma exacerbação da resposta imune, tanto celular quanto humoral na LCL.

Outra pesquisa confirmou que a presença da linfadenopatia constitui a primeira manifestação clínica da LCL, e em outras ocasiões pode ser o único sinal da infecção. O acometimento aconteceria pela drenagem da infecção para os linfonodos a partir da pele, antes do surgimento da lesão cutânea inicial (Barral et al., 1992).

Outros autores também têm avaliado a relação entre o envolvimento linfático e o tratamento antimonial. Um estudo de avaliação da resposta do antimonial mostrou maior probabilidade de falha em pacientes com lesão cutânea associada a acometimento linfático (Romero et al., 2001b). Um trabalho de Machado e colaboradores (2002) baseado no tratamento com antimonial em pacientes nos quais foi identificado precocemente o envolvimento de adenopatias sem aparecimento de lesão cutânea, revelou que o tratamento precoce, só evitou o aparecimento da lesão em pele em 50% dos pacientes; este resultado levanta a questão se seria importante tratar a LCL que apresente como único sinal o envolvimento linfático. A baixa taxa de resposta

terapêutica com antimonial na prevenção do aparecimento da lesão cutânea, na pesquisa de Machado, reforça o analisado anteriormente em relação a desvantagem do tratamento da LCL na fase precoce. Mas, por outro lado deve-se considerar que a infecção por *L.(V.) braziliensis* e o seu tratamento inadequado foram vinculados em alguns estudos à forma mucosa da doença.

O fato de não tratar os pacientes com envolvimento linfático poderia acarretar o risco do aparecimento da forma mucosa em fases mais tardias da doença (LLanos-Cuentas et al., 1984; Barral et al., 1992).

Estudos em modelos experimentais têm demonstrado a importância do envolvimento linfático no controle ou disseminação da LCL (Poulter e Pandolf, 1982; Reed et al., 1986b). O acometimento linfático como único sintoma da LC pode evidenciar a forma subclínica da doença associada à cura espontânea no hospedeiro (Barral et al., 1995). Isso evidencia a necessidade de continuar pesquisando o papel do envolvimento linfático na patogênese da LC, sobretudo na fase precoce.

Outra variável associada com falha terapêutica foi a presença de qualquer sintoma na lesão de pele ($p = 0,006$). Chama a atenção que esta variável mostrou uma forte associação com o desfecho e ao mesmo tempo comportou-se como a variável menos imprecisa com um OR = 5,8 (IC95%=1,6 a 20,5), no modelo de regressão logística. No trabalho, 87,6% dos pacientes apresentaram qualquer um dos sintomas, sendo o principal deles a secreção purulenta na lesão (74,7%), seguido de dor em 59% e fetidez em 25,8%; estes sinais e sintomas são compatíveis com infecção bacteriana da lesão.

Embora o papel da infecção bacteriana no desfecho da LC não esteja totalmente definido, a mesma parece contribuir como um fator adicional de morbidade (Gonçalves et al., 2009). Outro aspecto importante é diferenciar a colonização da infecção bacteriana, esta última definida pela invasão tecidual de bactérias (Kanj et al., 1998). Outras pesquisas têm mostrado resultados similares. Um estudo recente analisou a resposta do antimonial em pacientes

com infecção bacteriana secundária, nos pacientes com cultura negativa da lesão a taxa de falha foi de 35%, enquanto que nos pacientes com cultura positiva a falha aconteceu em 68,4% dos pacientes ($p = 0,05$) (Sadeghian et al., 2011). Em outro trabalho relacionado com *Leishmania mexicana*, recomendou-se o tratamento da infecção bacteriana da lesão antes de iniciar o tratamento com antimonial (Isaae-Marquez e Lezoma-Davila, 2003).

Estudos relatam o *Staphylococcus aureus* como principal patógeno das infecções bacterianas na LCL (Edrissian et al., 1990; Vera et al., 2006; Gonçalves et al., 2009). Fatores inerentes ao clima tropical, associado à higiene inadequada e a proximidade com o solo, facilitam a colonização das lesões. A pesquisa de Vera e colaboradores (2006) mostrou que lesões localizadas abaixo do joelho apresentam maior probabilidade de infecção bacteriana ($p = 0,043$); nesse trabalho, o tamanho da lesão ulcerada não foi influenciado pela infecção bacteriana nem pela duração da lesão. Giorgio e colaboradores (1998) em estudos experimentais relataram que níveis elevados de óxido nítrico e seus derivados nas lesões ulceradas causariam uma piora do processo inflamatório local, com hipóxia local, favorecendo a ocorrência de infecção secundária da lesão. No entanto, outra pesquisa evidenciou que o *Staphylococcus aureus* e suas exotoxinas em associação com o INF- γ , seriam capazes de ativar macrófagos, estimulando a produção de óxido nítrico, tendo um efeito leishmanicida (Cunha et al., 1993).

Com as variáveis identificadas como preditoras independentes no modelo de regressão logística, foi explorada a possibilidade de desenvolver um escore de prognóstico que pudesse ser utilizado de maneira simples em condições de campo. O desafio tornou-se maior, tendo em vista que a proporção de variabilidade observada em relação ao desfecho de falha terapêutica, explicada pelo modelo de regressão logística, baseado na estatística de Nagelkerke R^2 , foi de 0,261. O que significa que com a base de dados e a amostra do estudo, o modelo explicaria unicamente 26% da variabilidade observada. De qualquer maneira, foram construídas as curvas ROC com escores elaborados com os valores brutos e aproximados dos ORs ajustados

e várias simulações foram realizadas com diversas combinações de variáveis. Os resultados foram bastante consistentes em relação à incapacidade de produzir uma curva ROC com área sob a curva significativamente maior que 0,50. Por esse motivo, não foi possível derivar o escore com o seu respectivo ponto de corte para a identificação acurada (sensível e específica) dos pacientes com maior probabilidade de sofrer a falha terapêutica.

Apesar de não ser possível a criação e validação de uma regra prognóstica para LTA, por meio da abordagem utilizada, o estudo teve o mérito de poder identificar fatores associados com o desfecho de falha terapêutica.

Alguns desses fatores foram identificados em outras pesquisas como preditores de mau prognóstico na LTA conforme descrito anteriormente.

Um fato relevante na pesquisa bibliográfica foi a recente publicação por Valencia e colaboradores (2012) no Peru, que desenvolveram um escore para predição de falha ao tratamento em pacientes com LC. Diferente dos achados do presente estudo, o melhor escore prognóstico mostrado pelos autores apresentou sensibilidade de 77,78% e especificidade de 95,52%. Esse estudo utilizou critérios metodológicos peculiares: primeiramente a amostra foi constituída por 86 pacientes e como definição de caso de LC, além da lesão ulcerada, foi usada a cultura positiva e não a IDRM. O medicamento usado para o tratamento foi o estibogluconato de sódio. Em relação ao resultado do tratamento, 21% dos pacientes falharam e 79% curaram, e o acompanhamento dos pacientes curados foi de seis meses a um ano. O escore preditivo proposto pelos autores incluiu no modelo com maior capacidade para explicar a variabilidade no desfecho, o aparecimento de lesões concomitantes – distantes (aparecimento de uma ou mais lesões ulceradas em diferentes segmentos do corpo em um prazo máximo de 15 dias) e as espécies de *Leishmania* associadas a infecção. O achado de lesões em outro segmento do corpo diferente da localização da lesão primária foi observado em um reduzido número de pacientes avaliados no presente estudo o que inviabilizaria a análise do mesmo fator dentro do modelo desenvolvido.

Por outro lado, a coorte estudada incluiu unicamente pacientes de uma área endêmica de *L. braziliensis*, diferente da heterogeneidade de espécies analisada no estudo peruano. No estudo referido foram validados dois escores, o primeiro incluiu características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais (identificação das espécies de *Leishmania*) e o segundo excluiu a variável de registro de espécie do parasito. O primeiro modelo alcançou 58% de explanação da variabilidade do fenômeno, já o segundo conseguiu explicar somente 38,5% da variabilidade observada.

A identificação da presença de lesões concomitantes e distantes como fator preditivo constitui uma novidade; em ambos os escores a variável apresentou um *odds ratio* superior a 6, mostrando-se como um fator prognóstico de magnitude relevante para falha terapêutica. Porém, esse resultado apresenta algumas limitações já que a literatura não mostra essa variável com frequência e os autores relataram a mesma somente em 10 pacientes (11,4%), 50% deles falharam. Além da casuística pequena, outra limitante é a dificuldade de encontrar essa variável em estádios precoces da doença o que afetaria até certo ponto a oportunidade do seu uso como fator de prognóstico. O outro fator de maior influência do escore foi a associação do desfecho com várias espécies de parasitos, *L. braziliensis*, *L. guyanensis* e *L. peruviana*; sem dúvida um estudo de escore usando várias espécies de parasito, implicaria numa maior heterogeneidade da resposta imune entre parasito e hospedeiro, o que poderia aumentar a capacidade de compor um escore de prognóstico. Por outro lado, o envolvimento de pacientes infectados por várias espécies só faria sentido em contextos onde as espécies circulam de forma simpátrica e imporia a investigação sobre a causa específica da falta de resposta atribuída à resistência às drogas utilizadas no tratamento. Consideramos que outra limitação no desenvolvimento à validação do escore, foi a necessidade de associação da *L. peruviana* e *L. guyanensis* para ser comparada com a *L. braziliensis*, no entanto a *L. peruviana* é muito mais próxima em termos de comportamento biológico, genéticos e evolutivos à *L. braziliensis*. O referido seria um grande desafio à validação externa desse escore. O fato do segundo

escore desse trabalho baseado exclusivamente em características clínicas apresentar somente uma explicação de 38,5% da variabilidade, coincide com nosso estudo, sendo difícil a validação de uma escala de prognóstico para LC baseada somente em aspectos clínicos.

Por meio da estratégia utilizada, identificamos preditores importantes do prognóstico que no seu conjunto não permitiram a elaboração de um escore acurado de fácil aplicação na clínica. Esta incapacidade para explicar uma parcela maior da variabilidade do fenômeno de cura/falha em pacientes com LC impõe a necessidade de se pensar em outros fatores que influenciam o desfecho e que não são de fácil apreensão. Entre essas variáveis que poderiam ser investigadas para melhorar a capacidade preditora de um modelo de prognóstico, estariam: marcadores moleculares, associados ou não à resistência aos medicamentos específicos, e também a potenciais fatores de virulência. Nesse sentido, mostra-se relevante o estudo realizado por Torres (2009) que utilizou a caracterização molecular de *L. braziliensis* e *L. guyanensis* para avaliar a associação dessas espécies com a resposta ao AM no Brasil. Nessa pesquisa, foi identificado que o gene γ -GCS, apresentou associação ao desfecho de falha terapêutica. O parágrafo anterior mostra a importância de incentivar pesquisa para o uso de marcadores moleculares como variáveis de prognóstico na LTA.

Outras variáveis que poderiam ser estudadas seriam os marcadores imunológicos como fatores de prognóstico. O papel das citocinas no resultado da infecção por leishmaniose tem sido motivo de inúmeros estudos. A importância de níveis adequados da IL-12 e INF γ para a resolução da infecção por *Leishmania* têm sido documentada por vários autores (Scharton-Kersten et al., 1995; Trinchieri, 1998). Estudos experimentais como o desenvolvido por Costa e colaboradores (2011) mostram o papel das citocinas IL-4 e IL-10 associadas ao aumento da lesão ulcerosa e da carga parasitária. Outra citocina que se apresenta como um preditor negativo na LC é o FNT. Oliveira e colaboradores (2011) mostraram associação estatisticamente significativa entre FNT e aumento da lesão na LC, sugerindo vários

mecanismos, tais como o aumento da expressão do fator de crescimento epidérmico e transtornos da coagulação que favoreceriam mecanismos de trombose a nível local e prolongariam a cura da doença. Níveis altos de FNT também estão associados a formas graves da leishmaniose mucosa (Carvalho et al., 1985; Da Cruz et al., 1996) e relacionados a falha terapêutica na leishmaniose visceral e tegumentar (Barral-Netto et al., 1991; Bafica et al., 2003). Giorgio e colaboradores (1998) relataram que altos níveis de óxido nítrico e seus derivados, desenvolvem mecanismos hipóxicos no local da lesão que facilitarão a infecção bacteriana secundária. Os vários trabalhos citados expressam a importância de avaliar os níveis das citocinas no prognóstico da LC.

Outro aspecto que parece influenciar na LTA é a presença de co-morbidades no hospedeiro. Um estudo realizado em Corte de Pedra mostrou maior probabilidade de falha ao antimonial em pacientes co-infectados com *L. braziliensis* e helmintos intestinais. Tal estudo sugeriu que os helmintos induzem no hospedeiro uma resposta Th 2, evidenciada pelos níveis altos de IL-5 e imunoglobulina, o que influenciaria na demora da cicatrização das feridas e conseqüentemente na falha terapêutica (O'Neal et al., 2007). Nesse estudo, os helmintos predominantes foram o *Ascaris lumbricóides* e *Trichuris trichiura*. Portanto, estudos parasitológicos de fezes em pacientes com LC em áreas endêmicas, para identificar e tratar as verminoses presentes nos pacientes poderiam modificar a resposta do paciente ao antimonial de meglumina ou outros tratamentos específicos.

Além das variáveis clínicas analisadas, o registro de outros achados clínicos poderiam contribuir para a validação de uma RPC para LTA. Numa pesquisa na Guiana Francesa, em que se avaliou a resposta terapêutica da aplicação de pentamidina em pacientes com LCL, identificou-se uma associação significativa de pacientes com pápulas satélites à lesão principal com maior risco de falha terapêutica apresentando um *odds ratio* estimado de 3,5 (1,3 – 11,1). Segundo os autores, a existência de pápulas satélites poderia evidenciar uma incapacidade do sistema imune de impedir a disseminação do

parasito (Nacher et al., 2001). Outra característica das lesões identificada como preditor negativo é a presença de lesões múltiplas. O presente estudo foi realizado em área de *L. braziliensis* e a mediana das lesões foi de 1 (Percentil₂₅ e Percentil₇₅= 1 e 2). Isso coincide com outras pesquisas que mostram o escasso número de lesões em pacientes infectados com este protozoário (Romero et al., 2001a; Gontijo e Carvalho, 2003). Pesquisa de Romero e colaboradores (2011b) evidenciou a maior probabilidade de falha ao antimonial em pacientes com *L. guyanensis* apresentando múltiplas lesões.

A intensidade do parasitismo seria outra variável útil para avaliar prognóstico. Os métodos de pesquisa direta, escarificação, punção aspirativa e biópsia com impressão por aposição são ferramentas clássicas que auxiliam na avaliação semi-quantitativa da intensidade do parasitismo na lesão. No entanto, a aferição destes parâmetros na infecção por *L. braziliensis* é trabalhosa e nem sempre está disponível no momento da tomada de decisão terapêutica (Romero et al., 2001a; Silveira et al., 2004). O uso de PCR quantitativa para avaliar a intensidade do parasitismo como fator ligado ao prognóstico também deve ser investigado; no entanto, sempre enfrentará a dificuldade de execução em condições de campo onde a aplicação desse tipo de tecnologia é inviável.

É necessário esclarecer que as variáveis mencionadas anteriormente, que poderiam influenciar na validação de uma RPC para LC, são de difícil mensuração na rotina das áreas endêmicas, pela complexidade e alto custo de alguns dos métodos referidos, os quais não teriam muita utilidade na prática.

Os pacientes incluídos no estudo foram recrutados em dois períodos com intervalo de cinco anos, o que poderia influenciar nos resultados, no entanto, não foram observadas diferenças no comportamento clínico e na resposta terapêutica.

Consideradas todas essas limitações, no estado atual da arte, a realização de uma regra de prognóstico baseada unicamente em parâmetros clínicos é

difícil, o que não diminui o valor das características identificadas no presente estudo como fatores associados, independentemente, ao maior risco de apresentar falha terapêutica na LCL.

Finalmente, salientamos que os resultados encontrados apresentam validade externa limitada à síndrome clínica da LC localizada em pacientes infectados por *L. braziliensis*. Ainda, os resultados não podem ser aplicados sem crítica em pacientes tratados com drogas diferentes do antimoniato de meglumina.

7. CONCLUSÕES

1. Os preditores clínicos associados independentemente a mau prognóstico na leishmaniose cutânea localizada causada por *Leishmania braziliensis* e tratada com antimoniato de meglumina são: localização das lesões cutâneas acima da cintura versus outras localizações, área ulcerada da lesão maior de 2,5 cm², diâmetro da reação de Montenegro menor ou igual a 15 mm, aparecimento do acometimento linfático antes da lesão cutânea e a presença de qualquer sintoma nas lesões na pele.
2. A resposta cutânea ao teste de Montenegro está associada inversamente com a probabilidade de apresentar falha terapêutica na leishmaniose cutânea localizada causada por *Leishmania braziliensis* e tratada com antimoniato de meglumina.
3. Não foi possível desenvolver uma regra de prognóstico para pacientes com leishmaniose cutânea localizada, causada por *Leishmania braziliensis* e tratada com antimoniato de meglumina, baseada exclusivamente em parâmetros clínicos de fácil mensuração em condições de campo, na amostra estudada.
4. A combinação de achados clínicos com o resultado da intradermorreação de Montenegro não aumenta de forma relevante a capacidade preditora de escores de prognóstico na leishmaniose cutânea localizada, causada por *Leishmania braziliensis* e tratada com antimoniato de meglumina.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams ST, Leveson SH. Clinical prediction rules. *British Medical Journal*. 2012; 344:d8312. doi: 10.1136/bmj.d8312.
2. Almeida OLS, Santos JB. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011; 86:497-506.
3. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, Jannin J, den Boer M, WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS One*. 2012; 5:e35671.
4. Amato VS. Tratamento da Leishmaniose tegumentar Americana. Ambulatório de Leishmanioses da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias. Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Boletim Epidemiológico Paulista*. 2006; 26:2-6.
5. Ampuero J, Macêdo V, Marsden P. Clinical findings of tegumentary leishmaniasis in children under five years of age in an endemic area of *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2006; 39:22-26.
6. Ampuero JS. Eficácia e segurança da dose baixa de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil: ensaio clínico randomizado [tese]. Brasília: Universidade de Brasília, Núcleo de Medicina Tropical; 2009.
7. Andrade. MS, Valença HF, da Silva AL, Almeida Fde A, Almeida EL, de Brito ME, Brandão Filho SP. Sandfly fauna in a military training area endemic for American tegumentary leishmaniasis in the Atlantic Rain Forest region of Pernambuco, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2005; 6:1761-1767.
8. Arevalo J, Ramirez L, Aduai V, Zimic M, Tulliano G, Miranda-Verástegui C, Lazo M, Loayza-Muro R, De Doncker S, Maurer A, Chappuis F, Dujardin JC, Llanos-Cuentas A. Influence of *Leishmania (Viannia)* species on the

- response to antimonial treatment in patients with American tegumentary leishmaniasis. *Journal Infectious Disease*. 2007; 195:1846-1851. Epub 2007 May 3.
9. Aujesky D, Fine MJ. The pneumonia severity index: a decade after the initial derivation and validation. *Clinical Infectious Disease*. 2008; 47:S133-139.
 10. Bafica A , Oliveira F , Freitas LA , Nascimento EG , Barral A. American cutaneous leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-methylglucamine antimoniate plus pentoxifylline. *International Journal of Dermatology*. 2003; 42:203-207.
 11. Barral A, Barral-Netto M, Almeida R, de Jesus AR, Grimaldi Júnior G, Netto EM, Santos I, Bacellar O, Carvalho EM. Lymphadenopathy associated with *Leishmania braziliensis* cutaneous infection. *The American Journal of Tropical Medicine e Hygiene*. 1992; 47:587-592.
 12. Barral A, Costa JM, Bittencourt AL, Barral-Netto M, Carvalho EM. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. *International Journal of Dermatology*. 1995; 34:474-479.
 13. Barral-Netto M, Badaro R, Barral A, Almeida RP, Santos SB, Badaro F, Pedral-Sampaio D, Carvalho EM, Falcoff E, Falcoff R, 1991. Tumor necrosis factor (cachectin) in human visceral leishmaniasis. *Journal Infectious Disease*. 1991; 163:853-857.
 14. Barreto AC, Cuba-Cuba CA, Marsden PD, Vexanat JA, de Belder MD. Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em uma região endêmica do estado da Bahia, Brasil I. *Leishmaniose humana*. *Boletim de la Oficina Sanitária Panamericana*. 1981; 90:415-422.
 15. Basano SA, Camargo LMA. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2004; 7:328-337.
 16. Bastek JA, Sammel MD, Srinivas SK, McShea MA, Foreman MN, Elovitz MA,

- Metlay JP. Clinical prediction rules for preterm birth in patients presenting with preterm labor. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 119:1119-1128.
17. Beattie P, Nelson R. Clinical prediction rules: what are they and what do they tell us?. *The Australian Journal of Physiotherapy*. 2006; 52:157-163.
 18. Berger TG, Meltzer MS, Oster CN. Lymph node involvement in leishmaniasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1985; 12:993-996.
 19. Bern C, Maguire JH, Alvar J. Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2008; 2:e313.
 20. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clinical Infectious Disease*. 1997; 24:684-703.
 21. Biesheuvel CJ, Vergouwe Y, Oudega R, Hoes AW, Grobbee DE, Moons KG. Advantages of the nested case-control design in diagnostic research. 2008; 48: doi: 10.1186/1471-2288-8-48.
 22. Botelho F. Silva C. Cruz F. Epidemiologia explicada - Análise de Sobrevivência. *Acta Urológica*. 2009, 26:33-38.
 23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Atlas de Leishmaniose Tegumentar Americana: diagnósticos clínicos e diferenciais [Internet]; 2006 [citado em 2012 jan 11.] Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/atlas_lta.pdf.
 24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde. [Monografia na internet]; 2007 [citado em 2012 jan 17]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual2_lta_2ed.pdf.
 25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade.

1ª Ed. Brasília; 2011 Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceracional_recomendacoes_letalidade.pdf.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Leishmaniose tegumentar. Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2010 [Internet]; 2012a[citado em 2012 mai 5]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/lta_casos08_09_11.pdf.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Leishmaniose tegumentar. Aspectos epidemiológicos [Internet]; 2012b [citado em 2012 mai 7]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31927
28. Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *The British Journal of Dermatology*. 2005; 153:203-205.
29. Buck DL, Vester-Andersen M, Moller MH. Accuracy of clinical prediction rules in peptic ulcer perforation: an observational study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012; 47:28-35.
30. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cadernos de Saúde Pública*. 2002; 18:579-594.
31. Camargo LB, Langoni H. Impact of leishmaniasis on public health. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2006; 12:527-548.
32. Campos Reis L, Felinto de Brito ME, de Assis Souza M, Pereira VRA. Mecanismos imunológicos na resposta celular e humoral na leishmaniose tegumentar americana. *Revista de Patologia Tropical*. 2006; 35:103-115.
33. Carneiro da Motta JO. Estudo comparativo da resposta imunológica e clínica entre a anfotericina B lipossomal e o N-metil glucamina em pacientes com a forma localizada de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2006.

34. Carvalho EM, Johnson WD, Barreto E, Marsden PD, Costa JML, Reed S, Rocha H. Cell mediated immunity in American cutaneous and mucosal leishmaniasis. *Journal Immunology*. 1985; 135:4144-4148.
35. Carvalho EM, Correia Filho D, Bacellar O, Almeida RP, Lessa H, Rocha H. Characterization of the immune response in subjects with self-healing cutaneous leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1995; 53:273-277.
36. Carvalho MLR, Hueb M, Fontes CJF, Guedes AM, Afonso LCC, Melo MN. Leishmaniose tegumentar no Estado de Mato Grosso (Brasil): estudo clínico, laboratorial e terapêutico. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2002; 77:45-56.
37. Chirac P, Torreale E. Global framework on essential health R&D. *Lancet*. 2006; 367:1560-1561.
38. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, Lima Machado PR, Talhari S. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2011; 84:255-260.
39. Costa JML, Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Netto EM,Carvalho EM, Barral A, Rosa AC, Cuba CC, Magalhaes AV, Barreto AC. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*.1986; 89:319-323.
40. Costa JML, Tada MS, Martins-Netto EM, Vale KC, Lago EL, Marsden PD. Procedência de pacientes portadores de leishmaniose tegumentar americana nas áreas endêmicas de Três Braços e Corte de Pedra- Estado da Bahia - Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1988; 21:145-149.
41. Costa JML, Vale KC, França F, Saldanha ACR, Silva JD, Lago EL, Marsden PD, Magalhães AV, Silva CM, Neto AS, Galvão CES. Cura espontânea da

- leishmaniose causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em lesões cutâneas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1990; 23:205-208.
42. Costa JML. Epidemiologia das Leishmanioses no Brasil. Gazeta médica da Bahia. 2005; 75:3-17.
 43. Costa SM, Cechinel M, Bandeira V, Zannuncio JC, Lainson R, Rangel EF. *Lutzomyia (Nyssomia) whitmani* s.l. (Antunes & Coutinho, 1939) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae): geographical distribution and the epidemiology of American cutaneous leishmaniasis in Brazil. Mini-review. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2007; 102:149-153.
 44. Costa CH, Werneck GL, Costa DL, Holanda TA, Aguiar GB, Carvalho AS, Cavalcanti JC, Santos LS. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2010; 43:386-392.
 45. Costa DL, Carregaro V, Lima-Júnior DS, Silva NM, Milanezi CM, Cardoso CR, Giudice Â, de Jesus AR, Carvalho EM, Almeida RP, Silva JS. BALB/c mice infected with antimony treatment refractory isolate of *Leishmania braziliensis* present severe lesions due to IL-4 production. PLoS Neglected Tropical Disease. 2011; 5:e965.
 46. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug Resistance in Leishmaniasis. Clinical Microbiology Reviews. 2006; 19:111-126.
 47. Cunha FQ, Moss DW, Leal LMCC, Moncada S, Liew FY. Induction of macrophage parasiticidal activity by *Staphylococcus aureus* and exotoxins through the nitric oxide synthesis pathway. Immunology. 1993; 78:563-567.
 48. Cruz A, Rainey PM, Herwaldt BL, Stagni G, Palacios R, Trujillo R, Saravia NG. Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate. The Journal of Infectious Diseases. 2007; 195:602-608.
 49. Da-Cruz AM, de Oliveira MP, De Luca PM, Mendonca SC, Coutinho SG .

- Tumor necrosis factor-alpha in human american tegumentary leishmaniasis. aMemórias do Instituto Oswaldo Cruz. 1996; 91: 225-229.
50. Edrissian GH, Mohammadi M, Kanani A, Afshar A, Hafezi R, Ghorbani M, Gharagozloo AR. Bacterial infections in suspected cutaneous leishmaniasis lesions. Bulletin of the World Health Organization. 1990; 68:473-477.
 51. Ferrero F. Reglas de predicción clínica. Archivos Argentinos de Pediatría. 2010; 108:4-7.
 52. Ferreira GE, dos Santos BN, Dorval ME, Ramos TP, Porrozzi R, Peixoto AA, Cupolillo E. The genetic structure of *Leishmania infantum* populations in Brazil and its possible association with the transmission cycle of visceral leishmaniasis. PLoS One. 2012; 7:e36242.
 53. Fletcher R. Clinical Epidemiology: The Essentials (4th ed) Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
 54. Giorgio S, Linares E, Ischiropoulos H, Von Zuben FJ, Yamada A, Augusto O. In vivo formation of electron paramagnetic resonance-detectable nitric oxide and of nitrotyrosine is not impaired during murine leishmaniasis. Infection and Immunity 1998; 66:807-814.
 55. Gomes AC, Camargo Neves VLF. Estratégia e perspectivas de controle da leishmaniose tegumentar no Estado de São Paulo. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1998; 31:553-558.
 56. Gontijo B, Carvalho MLR. American cutaneous leishmaniasis. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2003; 1:71-80.
 57. Gonçalves Eda G, Reis Filho SA, Oliveira EG, Pareira AL, Silva AR, Costa JM. Bacterial infection in cutaneous leishmaniasis: bacterial pattern and sensitivity to antibiotics. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2009; 42:219-222.
 58. Guimarães LH, Machado PRLA. Lessa HA, Argemiro Oliveira JR, Carvalho EM. Aspectos clínicos da leishmaniose tegumentar. Gazeta Médica da Bahia. 2005; 75:66-74.

59. Grimaldi Jr G, David JR, McMahon-Pratt D. Identification and distribution of the New World *Leishmania* species characterized by serodeme analysis using monoclonal antibodies. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1987; 36:270-287.
60. Grimaldi Jr G, Tesh RB, McMahon-Pratt D. A review of geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1989; 41:687-725.
61. Han JH, Bilker WB, Edelstein PH, Mascitti KB, Lautenbach E. Derivation and validation of clinical prediction rules for reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Epidemiology and Infection*. 2012, 10:1-9.
62. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Critical Care*. 2011; 15:R198.
63. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Presidente Tancredo Neves – BA [Internet]; 2010 [citado em 2012 mai 24]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/xtras/perfil.php?codmun=292575&r=2010>.
64. Isaae-Marquez AP, Lezoma-Davila CM. Detection of pathogenic bacteria in skin lesions patients with chiklero's ulcer, Reluctant response to antimonial treatment. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2003; 98:1993-1995.
65. Jirmanus L, Glesby MJ, Guimarães LH, Lago E, Rosa ME, Machado PR, Carvalho EM. Epidemiological and clinical changes in American tegumentary leishmaniasis in an area of *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* transmission over a 20-year period. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012; 86:426-433.
66. Jones TC, Johnson WD, Barreto AC, Lago E, Badaró R, Cerf B, Reed SG, Neto EM, Tada MS, França F, Wiese K, Golightly L, Fikrig E, Costa JML, Cuba CC, Marsden PD. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis

- due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. The Journal of Infectious Diseases. 1987; 156:73-83.
67. Kanj LF, Wilking SVB, Phillips TJ. Pressure ulcers. Journal of the American Academy of Dermatology. 1988; 38:517-536.
 68. Layegh P, Rahsepar S, Rahsepar AA. Systemic meglumine antimoniate in acute cutaneous leishmaniasis: children versus adults. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2011; 84:539-542.
 69. Lemos JC, Lima Sc, Costa MB, Magalhães MJ. Leishmaniose Tegumentar Americana: Fauna flebotomínica em áreas de transmissão no município de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. Caminhos de Geografia. 2001; 2:57-73.
 70. Lima EB, Porto C, Motta JCO, Sampaio RNR. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2007; 82:111-124.
 71. Llanos Cuentas EA, Marsden PD, Lago EL, Barreto AC, Cuba CC, Johnson WD. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia-Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. II Cutaneous disease. Presentation and evolution. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1984a; 17:169-177.
 72. Llanos-Cuentas EA, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC, Campos M. Possible risk factors in development of mucosal lesions in leishmaniasis. Lancet. 1984b; 2:295.
 73. Llanos-Cuentas EA, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, Lazo M, De Doncker S, Boelaert M, Robays J, Dujardin JC, Arevalo J, Chappuis F. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. Clinical Infectious Disease. 2008; 46: 223-231.
 74. Machado P. Araujo C. Da Silva AT. Almeida RP. D'Oliveira Jr A. Bittencourt A. Carvalho EM. Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. Clinical Infectious Diseases. 2002; 34:E69-73.

75. Machado CG, Caiatta W, Genaro O, Magalhaes P, Mayrink W. Risk factors for mucosal manifestations of ACL. *Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene*. 2005; 99:59-61.
76. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, Sousa RS, Talhari A, Penna G, Carvalho EM. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. *PLoS Neglected Tropical Disease*. 2010; 21:e912.
77. Magalhães AV, Moraes MAP, Raick NA, Llanos-Cuentas EA, Costa JML, Cuba CC, Marsden PD 1986. Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical*. 1986; 28:253-262.
78. Mak K, Kum CK. How to appraise a prognostic study. *World Journal of Surgery*. 2005; 29:567-569.
79. Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa JM, Jones TC. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia-Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. III. Mucosal disease presentation and initial evolution. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1984; 17:179-186.
80. Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1985a; 18:187-198.
81. Marsden PD. Clinical presentations of *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Parasitology Today*. 1985b; 1:129-133.
82. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis (“espundia”, Escomel 1911). *Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene*. 1986; 80:859-876.
83. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* L(V)b in Três Braços, Bahia, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1994; 27:93-101.

84. Massunari GK, Voltarelli EM, Santos DR, Santos AR, Poiani LP, de Oliveira O, Violato RJ, Matsuo R, Teodoro U, Lonardoni MV, Silveira TG. A serological and molecular investigation of American cutaneous leishmaniasis in dogs, three years after an outbreak in the Northwest of Paraná State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2009; 1:97-104.
85. Mathers CD, Ezzati M, Lopez AD. Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2007; 2:e114.
86. Mattos MS. Determinação de parâmetros clínicos e prognósticos para o controle de cura da leishmaniose tegumentar americana [Tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
87. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *The Journal of the American Medical Association*. 2000; 284:79-84.
88. McGinn TG, Jervis R, Wisnivesky J, Keitz S, Wyer PC. Tips for teachers of evidence-based medicine: clinical prediction rules (CPRs) and estimating pretest probability. *Journal of General Internal Medicine*. 2008; 23:1261-1268.
89. Merchan-Hamann E. Ensaio terapêutico com quatro esquemas de antimonial no tratamento da leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* [Dissertação] Brasília: Universidade de Brasília; 1989.
90. Molyneux DH, Hotez PJ, Fenwick A. "Rapid-impact interventions": How a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS Medicine*. 2005; 2:e336.
91. Moran M, Guzman J, Ropars AL, McDonald A, Jameson N, Omune B, Ryan S, Wu LI. Neglected disease research and development: how much are we really spending? *PLoS Medicine*. 2009; 2:e30.
92. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how?. *British Medical Journal*. 2009;

339:b375.

93. Murback ND, Hans Filho G, Nascimento RA, Nakazato KR, Dorval ME. American cutaneous leishmaniasis: clinical, epidemiological and laboratory studies conducted at a university teaching hospital in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011; 86:55-63.
94. Nacher M, Carme B, Sainte Marie D, Couppié P, Clyti E, Guibert P, Pradinaud R. Influence of clinical presentation on the efficacy of a short course of pentamidine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Annals of Tropical Medicine e Parasitology*. 2001; 95:331-336.
95. Negrão GN, Costa ME. Considerações sobre a dispersão da leishmaniose tegumentar americana nas Américas. *Revista Percurso*. 2009; 1:85-103.
96. Oliveira Neto MP, Grimaldi G Jr, Momen H, Pacheco RS, Marzochi MC, McMahon Pratt D. Active cutaneous leishmaniasis in Brazil, induced by *Leishmania donovani chagasi*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1986; 81:303-309.
97. Oliveira F, Bafica A, Rosato AB, Favali CB, Costa JM, Cafe V, Barral-Netto M, Barral A. Lesion size correlates with *Leishmania* antigen-stimulated TNF-levels in human cutaneous leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2011; 85:70-73.
98. O'Neal SE, Guimarães LH, Machado PR, Alcântara L, Morgan DJ, Passos S, Glesby MJ, Carvalho EM. Influence of helminth infections on the clinical course of and immune response to *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *Journal Infectious Diseases*. 2007; 195:142-148.
99. Palacios R, Osorio LE, Grajalew LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania viannia* species. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2001; 64:187-193.
100. Passos VM, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Gontijo CM, Falcão AL, Lima-Costa MF. Cutaneous leishmaniasis in the Metropolitan

- Region of Belo Horizonte: clinical, laboratorial, therapeutic and prognosis features (1989-1995). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2001; 34:5-12.
101. Pinheiro FG, Luz SLB, Franco AMR. Infecção natural por tripanosomatídeos (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) em *Lutzomyia umbratilis* (Diptera: Psychodidae) em áreas de leishmaniose tegumentar americana no Amazonas, Brasil. *Acta Amazônica*. 2008; 38:165-172.
 102. Polycyures. Global Funding of Innovation for Neglected Disease: G-FINDER. 2010.
<http://www.polycyures.org/downloads/gfinder%20summary%202011.pdf>.
 103. Poulter LW, Pandolph CR. Mechanisms of immunity to leishmaniasis. IV. Significance of lymphatic drainage from the site of infection. *Clinical and Experimental Immunology*. 1982; 48:396-402.
 104. Pourmohammadi B, Motazedian MH, Handjani F, Hatam GH, Habibi S, Sarkari B. Glucantime efficacy in the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis. *The southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2011; 42:502-508.
 105. Reed SG, Badaró R, Mansur H, Carvalho EM, Lorenço R, Lisboa A, Teixeira R, Johnson Jr WD, Jones TC. Selection of a skin test antigen for american visceral leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1986a; 35:79-85.
 106. Reed SG, Andrade ZA, Roters SB, Inverso JA, Sadigursky M. *Leishmania mexicana amazonensis* infections in 'resistant' inbred mice following removal of the draining lymph node. *Clinical and Experimental Immunology*. 1986b; 64:8-13.
 107. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions *Annals of Internal Medicine*. 2006; 144:201-209.
 108. Rodrigues AM, Hueb M, Santos TA, Fontes CJ. Factors associated with

- treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006; 39:139-145.
109. Romero GA, Guerra MV, 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 Disease*. 2001a, 32:1304-1312.
 110. Romero GA, Guerra MV, Paes MG, Macedo VO. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2001b; 65:456-465.
 111. Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *British Medical Journal*. 2009; 338: b604. doi: 10.1136/bmj.b604.
 112. Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, Prager M, Osorio L, Rojas MX, Pérez M, Nicholls RS, Gore Saravia N. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *The Journal of Infectious Diseases*. 2012; 205:684-692.
 113. Sadeghian G, Ziaei H, Bidabadi LS, Baghbaderani AZ. Decreased effect of glucantime in cutaneous leishmaniasis complicated with secondary bacterial infection. *Indian Journal of Dermatology*. 2011; 56:37-39.
 114. Saldanha AC, Romero GA, Merchan-Hamann E, Magalhaes AV, Macedo V de O. A comparative study between sodium stibogluconate BP 88R and meglumina antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. I. The efficacy and safety. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1999; 32:383-387.
 115. Scharton-Kersten T, Afonso LC, Wysocka M, Trinchieri G, Scott P. IL-12 is required for natural killer cell activation and subsequent T helper 1 cell development in experimental leishmaniasis. *Journal of Immunology*. 1995;

15:5320-5330.

116. Silveira FT, Lainson R, Corbett CEP. Clinical and Immunopathological Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis with Special Reference to the Disease in Amazonian Brazil - A Review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2004; 99:239-251.
117. Silveira FT, Muller SR, De Souza AAA, Lainson R, Gomes CMC, Laurenti MD, Corbett CEP. Revisão sobre a patogenia da leishmaniose tegumentar americana na Amazônia, com ênfase a patogenia da leishmaniose tegumentar americana na amazônia, com ênfase à doença causada por *Leishmania (V.) braziliensis* e *Leishmania (L.) amazonensis*. *Revista Paraense de Medicina*. 2008; 22: 9-20.
118. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, Luz M, Gutierrez P, Arboleda M, Berman JD, Junge K, Engel J, Sindermann H. Miltefosine for New World Cutaneous Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38:1266-1272.
119. SPSS. *Statistics Base 20.0*. CD ROM. Chicago: SPSS Inc; 2012.
120. Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012; 10:1276-1290.
121. Teixeira AC, Paes MG, Guerra J de O, Prata A, Silva-Vergara ML. Failure of both azithromycin and antimony to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2008; 50:157-160.
122. Toll DB, Janssen KJ, Vergouwe Y, Moons KG. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008; 61:1085-1094.
123. Torre DC. Caracterização molecular de isolados clínicos de *Leishmania braziliensis* e *Leishmania guyanensis* e sua associação com a resposta

- terapêutica ao antimoniato de meglumina no Brasil [Dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2009.
124. Trinchieri G. Interleukin-12: a cytokine at the interface of inflammation and immunity. *Advances in Immunology*. 1998; 70:83-243.
 125. Turetz ML, Machado PR, Ko AI, Alves F, Bittencourt A, Almeida RP, Mobashery N, Johnson WD Jr, Carvalho EM. Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. *The Journal Infectious Disease*. 2002; 186:1829-1834.
 126. Unger A, O'Neal S, Machado PR, Guimarães LH, Morgan DJ, Schriefer A, Bacellar O, Glesby MJ, Carvalho EM. Association of treatment of American cutaneous leishmaniasis prior to ulcer development with high rate of failure in northeastern Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009; 80:574-579.
 127. Vale ECS, Furtado T. Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2005; 804:421-428.
 128. Valencia C, Arévalo J, Dujardin JC, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Zimic M. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012; 6:e1656.
 129. Vera LA, Santos JB, Macêdo VO, Magalhães AV, Ciuffo IA, Santos CG. Avaliação da influência da infecção bacteriana secundária na evolução da leishmaniose cutânea em Corte de Pedra, Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2001; 34:233-237.
 130. Vera LA, Macedo JL, Ciuffo IA, Santos CG, Santos JB. Antimicrobial susceptibility of aerobic bacteria isolated from leishmaniotic ulcers in Corte de Pedra, BA. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006; 39:47-50.
 131. Vianna G. Comunicação à Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Arquivo Brasileiro de Medicina*. 1912; 2:426.

132. Vieira MG, Oliveira F, Arruda S, Bittencourt AL, Barnosa AAJr, Barral-Netto M, Barral A. B-cell infiltration and frequency of cytokine producing cells differ between localized and disseminated human cutaneous leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2002; 97:979-983.
133. Wang WT, Olson SL, Campbell AH, Hanten WP, Gleeson PB. Effectiveness of physical therapy for patients with neck pain: an individualized approach using a clinical decision-making algorithm. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2003; 82:203-218.
134. Weigle KA, Escobar M, Arias AL, Martinez F, Rojas C. A clinical prediction rule for American cutaneous leishmaniasis in Colombia. *International Journal of Epidemiology*. 1993; 21:548-558.
135. Werneck GL, Batista MS, Gomes JR, Costa DL, Costa CH. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Infection*. 2003; 31:174-177.
136. World Health Organization (WHO). Control of leishmaniasis. Report of the secretariat [Internet]; 2006 [citado em 2012 jun 3]. Disponível em: www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_4-en.pdf.
137. World Health Organization (WHO). Report on the intercountry meeting on leishmaniasis control strategies in the Eastern Mediterranean Region. Aleppo, Syrian Arab Republic 27-30 October 2008 [Internet]; 2009 [citado em 2012 jun 9]. Disponível em: http://applications.emro.who.int/docs/intercountry_meeting_ctd_053_14277.pdf.
138. World Health Organization (WHO). Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniasis. Geneva [Internet]; 2010 [citado em 2012 jun 24]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf.
139. World Health Organization (WHO). Report on the programme managers' review meeting on cutaneous leishmaniasis control in the Eastern

Mediterranean Region Marrakech, Morocco 18–21 September 2010 [Internet]; 2011 [citado em 2012 jul 1]. Disponível em: http://applications.emro.who.int/docs/intercountry_meeting_ctd_062_14278.pdf

ANEXO



Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina
 Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-FM/UnB
 Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-900 – Brasília, DF
 Telefones: (61) 307-3907, 273-4069 e 307-2112

Registro do projeto: 002/00

Título: Desenvolvimento e validação de um instrumento de prognóstico para pacientes com leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Viannia) brasiliensis*

Pesquisador responsável: Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero

Documentos analisados: Folha de rosto, carta de encaminhamento, projeto de pesquisa, bibliografia pertinente, termo de consentimento.

Data de entrada: 12 de maio de 2000

Data da primeira análise pelo CEP-FM/UnB: 31 de maio de 2000

Data da segunda análise pelo CEP-FM/UnB: 30 de agosto de 2000

Proposição do(a) Relator(a):

Aprovação

Aprovação com pendências

Não aprovação

Data do retorno ao responsável, para conhecimento: 04 de setembro de 2000

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS n.º 196/96, que regulamenta a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, em sua reunião 03/00, realizada em 30/08/2000, decidiu APROVAR, de acordo com o parecer do(a) Relator(a) (anexo), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

- Obs.: 1) Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves.
 2) O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília, 30 de agosto de 2000

Prof.^a Dr.^a Elaine Maria de Oliveira Alves
 Presidente do CEP-FM/UnB

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Núcleo de Medicina Tropical

NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Título do projeto de pesquisa: **Desenvolvimento de uma regra de prognóstico para pacientes com leishmaniose cutânea localizada tratada com antimoniato de meglumina.**

Pesquisador: Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

O(a) senhor(a) tem uma doença chamada leishmaniose conhecida como “pereba” transmitida pela picada de um mosquito. Com o trabalho que estamos realizando queremos saber se tem alguma maneira de saber quem vai curar mais rápido com as injeções e se existe algum sinal que possa dizer quem necessita de uma dose maior do remédio ou repetir o tratamento. Para saber se é mesmo a leishmaniose a causa da úlcera na sua pele temos que tirar uma amostra de sangue, fazer uma prova no braço e tirar um pedacinho da pele ao redor da “pereba”. É importante saber que tipo de micróbio tem na lesão já que este pode causar depois a mesma ferida no nariz.

Para tratar a doença usamos o remédio chamado Glucantime que se aplica na veia uma vez ao dia por 20 dias e pode causar dores nos músculos, falta de fome e as vezes febre. O acompanhamento será a cada dez dias durante o tratamento e mensalmente por três meses. Se a úlcera não ficar curada nesse tempo de três meses o(a) senhor(a) receberá mais injeções do mesmo remédio por outros 20 dias. Este remédio é o recomendado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da leishmaniose. Durante o tratamento deve beber muitos líquidos para poder urinar normalmente porque o remédio sai do corpo pela urina. Problemas mais graves com o rim e o coração são muito raros e acontecem com pessoas idosas que previamente padecem dos rins e do coração. Durante o acompanhamento o(a) senhor(a) será informado periodicamente de todos os resultados dos exames realizados. Se o(a) senhor(a) desejar em qualquer momento do tratamento, suspendê-lo por qualquer razão, a sua decisão será respeitada e não causará prejuízo no acompanhamento médico que venha recebendo. Durante a divulgação dos resultados deste trabalho o(a) senhor(a) não poderá ser identificado, sendo mantida a confidencialidade absoluta. Tanto os exames quanto o tratamento só podem ser feitos se o(a) senhor(a) assinar o papel dando o consentimento.

Núcleo de Medicina Tropical

NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

TERMO DE CONSENTIMENTO (PÓS-INFORMAÇÃO)

A FOLHA DE INFORMAÇÃO QUE ANTECEDE DEVERÁ SER LIDA PELO PACIENTE OU RESPONSÁVEL E EM CASOS DE ANALFABETISMO PELO PESQUISADOR NA PRESENÇA DE UMA TESTEMUNHA. TODOS OS ESCLARECIMENTOS PERTINENTES SERÃO REALIZADOS DURANTE A ENTREVISTA PRÉVIA À ASSINATURA DESTE TERMO DE CONSENTIMENTO.

Data de
nascimento.....Idade.....Cl.....

Endereço.....

.....

Eu,..... abaixo
assinado.....(nome do
paciente)

.....(nome do
responsável em caso de menores de idade) após ser esclarecido e entender
as explicações que me foram dadas pelo Dr. Gustavo Adolfo, concordo em ser
submetido(a) à avaliação clínica e laboratorial, inclusive com realização de
biópsia e ao tratamento com antimoniato de meglumina (Glucantime®) para
diagnosticar e tratar as lesões cutâneas que apresento.

Paciente..... ou
responsável.....

Testemunha.....
.....

Local.....Data.....
.....

Impressão digital do paciente.....

APÊNDICE 2. FICHA DE COLETA DE DADOS

Núcleo de Medicina Tropical/UnB

Desenvolvimento e validação de instrumento de prognóstico para pacientes com leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Viannia)*. Data _____

1. DADOS GERAIS

Nome _____ Apelido _____

Número _____ Registro _____ Sexo M F Idade _____ CI _____

Data de Nascimento _____ Município _____ Raça _____

Ocupação (1=agricultor 2=estudante 3=militar 4=ofícios domésticos 5=pescador 6=comerciante 7=professor 8= outras e 9=nenhuma) _____

Escolaridade _____ Filiação _____

Referência pessoal _____ Fone _____

Residência _____ Fone _____

Tempo de moradia (anos, meses) _____

2. ANTECEDENTES (1=sim 2=não 9=ignora)

Médicos _____

BCG Leishmaniose cutânea Leishmaniose mucosa IDRMs prévias (descrever data e diâmetros) _____ **Sobre a lesão atual** Tratamento prévio com drogas leishmanicidas Traumatismo no local da lesão Contato com o vetor

Familiares Médicos _____ Leishmaniose cutânea ou mucosa (especificar parentesco e tempo de evolução) _____

IDRM na família Vizinhos com leishmaniose (especificar) _____

3. SINTOMAS (1=sim 2=não 9=ignora) Prurido Dor Secreção Fetidez Febre

4. CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES ATUAIS (1=sim 2=não 9=ignora ou Não corresponde)

Duração (semanas) ____ Número ____ **Localização**

Cabeça e pescoço Membros superiores Tórax
 Abdome Genitália Membros inferiores

Tipo

Única Múltipla Bordas planas Bordas Elevadas Nódulos
 Forma oval Forma irregular Crosta Forma verrucosa Hiperpigmentação
 Atrofia Alt. tróficas Hipopigmentação Pápulas Satélites Edema ext.

Acometimento linfático Aparecimento (1=concomitante 2=antes LC 3= após LC)

Tempo de evolução (semanas) ____ Tempo de duração (semanas) ____

Tipo (1=adenomegalia 2=linfangite 3=ambos) Adenomegalia satélite generalizada

Dolorosa Número de gânglios palpáveis maiores de 01 cm ____ Linfangite
 (descrever)

5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL (1=positivo 2=negativo 9=não realizado)

IDRM ____ (diâmetro maior em mm) IDRM 15 ____

Data ____

Número de biópcias *Imprints* Escarificação Cult pele
 Inoculação em hamster Cultura gânglio PCR

6. TRATAMENTO

Peso em kg ____ Altura em cm ____ Dose (MG/kg/d) ____ Dose total diária ____

Quantidade de ml/d ____ via ____ Data início ____ Data

Término ____ N° de dias para completar o tx ____ Irregularidades

Resumo de problemas operacionais

7. RESPOSTA AO TRATAMENTO

(1=sim 2=não RP=EPITELIZAÇÃO PARCIAL RC=EPITELIZAÇÃO COMPLETA)

Dia 1 Data _____

L1 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ Loc. _____

L2 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ Loc. _____

L3 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ Loc. _____

L4 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ Loc. _____

L5 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ Loc. _____

L6 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ Loc. _____

Adenomegalia _____

Dia 10 Data _____

L1 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

L2 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

L3 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

L4 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

L5 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

L6 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

Adenomegalia _____

Dia 20 Data _____

L1 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

L2 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

L3 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

L4 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

L5 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

L6 Tam. _____ Edema ___ Descamação ___ Eritema ___ RP ___ RC ___ Cura ___ Falha ___

Adenomegalia _____

Adenomegalia

Recidiva (especificar L1, L2, etc, ou nova lesão) _____

_____ Semana após a cura _____

Efeitos colaterais

| | | | |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Febre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mialgia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Artalgia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cefaléia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dor abdominal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Astenia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Anorexia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Náusea | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vômitos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rash | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Flebite | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Edema | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sangramento | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Palpitações | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dor torácica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Parestesias | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ECG anormal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QTc | _____ | _____ | _____ |
| Parou de Trabalhar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Tratamento alternativo

Data _____ Peso _____ Droga _____

Dose _____ Duração _____ Comentários _____
