

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

GETÚLIO BERNARDO MORATO FILHO

**INFLUÊNCIA DA IDADE SOBRE O PROGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE
CUTÂNEA TRATADA COM ANTIMONIAL PENTAVALENTE EM ÁREA DE
TRANSMISSÃO DE *Leishmania (Viannia) braziliensis***

Brasília - DF

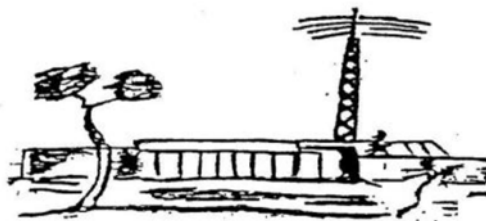
2016

GETÚLIO BERNARDO MORATO FILHO

**INFLUÊNCIA DA IDADE SOBRE O PROGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE
CUTÂNEA TRATADA COM ANTIMONIAL PENTAVALENTE EM ÁREA DE
TRANSMISSÃO DE *Leishmania (Viannia) braziliensis***

Dissertação apresentada ao
Núcleo de Medicina Tropical da
Universidade de Brasília para a
obtenção de título de Mestre em
Clínica das Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Prof.^a Dra. Elza
Ferreira Noronha



Brasília - DF

2016

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

MM489i Morato Filho, Getúlio Bernardo
INFLUÊNCIA DA IDADE SOBRE O PROGNÓSTICO DA
LEISHMANIOSE CUTÂNEA TRATADA COM ANTIMONIAL
PENTAVALENTE EM ÁREA DE TRANSMISSÃO DE Leishmania
(Viannia) braziliensis / Getúlio Bernardo Morato
Filho; orientador Elza Ferreira Noronha. -- Brasília,
2016.
43 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina
Tropical) -- Universidade de Brasília, 2016.

1. Leishmaniose Cutânea. 2. Tratamento. 3.
Antimonial Pentavalente. 4. Crianças. 5. Leishmania
(Viannia) braziliensis. I. Noronha, Elza Ferreira,
orient. II. Título.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Getúlio Bernardo Morato Filho

INFLUÊNCIA DA IDADE SOBRE O PROGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA TRATADA COM ANTIMONIAL PENTAVALENTE EM ÁREA DE TRANSMISSÃO DE *Leishmania (Viannia) braziliensis*

Universidade de Brasília

Medicina Tropical: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias

Data da Defesa: 04 de fevereiro de 2016

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Elza Ferreira Noronha
Universidade de Brasília (Presidente)

Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo
Universidade de Brasília

Prof.^a Dra. Márcia Hueb
Universidade Federal do Mato Grosso

Prof. Dr. César Omar Carranza Tamayo - Suplente
Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Getúlio e Sônia, à minha esposa Priscila, aos meus irmãos Guilherme e Natália e aos meus amigos por todo suporte e amizade.

À minha orientadora, Dra Elza Noronha, por toda ajuda durante esse árduo caminho.

Aos professores e colegas da pós-graduação em Medicina Tropical, pelo incentivo e suporte nos momentos de dificuldade.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Número de novos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil, por ano, no período entre 1990 a 2012. 10
- Figura 2 - Distribuição das principais espécies vetoras da LTA no Brasil.... 12
- Figura 3 - Mapa da região próxima ao Município de Presidente Tancredo Neves com procedência de casos humanos de leishmaniose. 20
- Figura 4 - Fluxograma e inclusão dos participantes no estudo. 26
- Figura 5 - Procedência dos participantes do estudo. 28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação das características da população excluída com os participantes no estudo.	25
Tabela 2 - Características epidemiológicas, clínicas e resposta ao tratamento do total de incluídos no estudo.....	27
Tabela 3 - Características epidemiológicas, clínicas e resposta ao tratamento dos participantes do estudo distribuídas por faixa de idade.....	29
Tabela 4 - Comparação das características epidemiológicas e clínicas dos participantes em relação à idade.	30
Tabela 5 - Comparação da taxa de falha entre os grupos de idade.....	31
Tabela 6 - Desfechos após retratamento em relação à por faixa etária.	31
Tabela 7 - Distribuição de características contínuas da população do estudo em relação ao desfecho do primeiro tratamento.	32
Tabela 8 - Distribuição de características categóricas da população do estudo em relação ao desfecho do primeiro tratamento.	32
Tabela 9 - Regressão logística bivariada.	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CL	- Células de Langerhans
CP	- Corte de Pedra
CRLCP	- Centro de Referência em Leishmaniose de Corte de Pedra
D0	- Início do Tratamento
FCT-beta	- Fator de Crescimento Tumoral beta
FNT-alfa	- Fator de Necrose Tumoral alfa
H0	- Hipótese Nula
H1	- Hipótese Alternativa
IDRM	- Intradermorreação de Montenegro
IM	- Intramuscular
IQR	- <i>Interquartile Range</i>
LC	- Leishmaniose cutânea
LM	- Leishmaniose mucosa
LTA	- Leishmaniose tegumentar americana
LV	- Leishmaniose visceral
Lvb	- <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>
mL	- Mililitros
NMT	- Núcleo de Medicina Tropical
NMT / UnB	- Núcleo de Medicina Tropical / Universidade de Brasília
NS	- Não significativo
PM	- Promastigota metacíclica
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
SIDA	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo geral.....	18
2.2	Específicos.....	18
3	MÉTODOS.....	19
3.1	Tipo de estudo	19
3.2	Área de estudo.....	19
3.3	Período do estudo	20
3.4	Participantes do estudo	21
3.4.1	Definição de caso de leishmaniose	21
3.4.2	Critérios de exclusão	21
3.5	Desfechos	22
3.5.1	Variáveis do estudo.....	22
3.6	Protocolo de atendimento dos pacientes.....	23
3.7	Gerenciamento de dados e análise estatística	23
3.8	Considerações éticas.....	24
3.9	Conflito de interesse	24
4	RESULTADOS	25
5	DISCUSSÃO.....	34
6	CONCLUSÃO.....	38
	REFERÊNCIAS	39

RESUMO

Os antimoniais pentavalentes continuam como primeira opção para o tratamento da leishmaniose cutânea (LC) em crianças e adultos no Brasil. Estudos têm mostrado diferenças de resposta clínica ao tratamento da LC entre adultos e crianças em diferentes cenários. Poucos são os estudos comparando a taxa de falha entre adultos e crianças abaixo de 10 anos em pacientes infectados pela *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Foi realizado um estudo com análise de registros de dados secundários do tipo coorte clínica para avaliar a influência da idade no prognóstico da leishmaniose cutânea entre 2000 e 2005 em Corte de Pedra, Bahia, Brasil. Foram incluídas 987 fichas de pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimonial pentavalente. A taxa de falha no estudo foi 45,8% (452/987) (IC95% 42,7 a 48,9%). As crianças abaixo de 10 anos apresentaram uma taxa de falha terapêutica superior (60%) ao dos adultos (43,6%) com risco relativo de falha de 1,37 (IC95% 1,17 a 1,61). A idade menor que 10 anos e o diâmetro da IDRM menor que 10 mm foram fatores associados à falha terapêutica. A forma mucosa da doença foi verificada em 4,2% dos pacientes durante o acompanhamento. No presente estudo, crianças abaixo de 10 anos apresentaram um maior risco de falha terapêutica após o uso de 20 dias de antimoniais pentavalentes se comparado a indivíduos com 10 anos ou mais de idade. A maior taxa de falha terapêutica em crianças pode estar relacionada a fatores relacionados ao metabolismo dos antimoniais pentavalentes e à qualidade da resposta imune nessa faixa etária.

Palavras-chave: Palavras-chave: Leishmaniose Cutânea. Terapêutica. Agentes Antimicrobianos. Crianças. *Leishmania (Viannia) braziliensis*

ABSTRACT

Pentavalent antimonials are still the first-line treatment for cutaneous leishmaniasis (CL) in children and adults in Brazil. Different studies have shown differences in clinical response to treatment of CL between adults and children in different settings. There are few studies comparing the failure rate among adults and children under 10 years old in patients infected with *Leishmania (V.) braziliensis*. We conducted a study with secondary data records from clinical cohorts to evaluate the influence of age in the prognosis of cutaneous leishmaniasis between 2000 and 2005 in Corte de Pedra, Bahia, Brazil. 987 files were included from patients with cutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimony. The overall failure rate in the study was 45.8% (452/987) with a 95% CI 42,7 a 48,9%. Children below 10 years had a higher therapeutic failure rate (60%) compared to adolescents and adults (43.6%) with relative failure risk of 1.37 (95% CI 1.17 to 1.61). Children below 10 years and the MST smaller than 10 mm were prognostic factors for treatment failure. 4.2% of patients had mucosal form during the monitoring period. In this study, children below 10 years had a higher risk of treatment failure after using 20 days of pentavalent antimony compared to individuals aged 10 or more years old. The higher treatment failure rate in children may be related to factors related to the metabolism of pentavalent antimony and quality of the immune response.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, therapeutics, antimicrobial agents, children, *Leishmania*, (*Viannia*) *braziliensis*

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar (LT) é uma doença global que afeta mais de 80 países e apresenta incidência de mais de um milhão de casos no mundo, com 10 países, incluindo o Brasil, concentrando de 70 a 75% dos novos casos (Alvar et al., 2012). A leishmaniose é considerada negligenciada e em expansão geográfica. No Brasil, a LT segue como um importante problema de saúde pública, com 617.964 novos casos registrados entre 1990 e 2012. Em 2012, foram diagnosticados 23.004 novos casos de LTA, principalmente nos estados da Bahia e do Pará, com 4.249 e 3.921 novos casos, respectivamente (DATASUS, 2016). Estima-se que exista uma subnotificação de 2 a 4 vezes os valores reportados e a quantidade de novos casos no Brasil pode chegar a ser de mais de 100 mil novos casos por ano (Alvar et al., 2012).

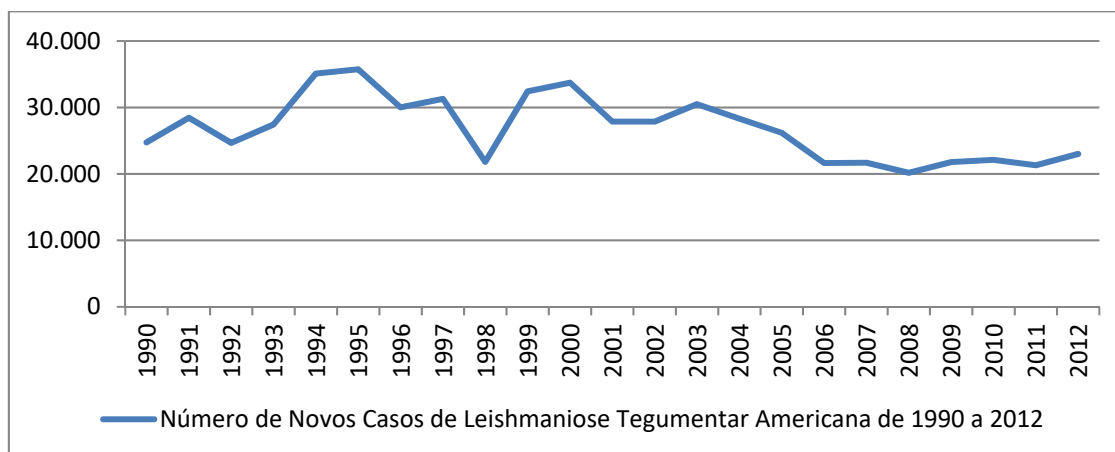


Figura 1 - Número de novos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil, por ano, no período entre 1990 a 2012.

Fonte: Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (DATASUS, 2016).

Nas Américas, geralmente, os ambientes das florestas são propícios para a manutenção do ciclo da doença, estando o homem suscetível à infecção quando invade o habitat do vetor ou interfere com o ecossistema

(Lainson, 1983, Lainson and Shaw, 1978). O maior risco de transmissão, nessa situação, estaria relacionado à ocupação e ao processo de urbanização desordenada.

Em áreas de colonização antiga, o modelo de transmissão envolve o domicílio, com a participação de leishmânias do subgênero *Viannia* com sua diversidade de vetores e reservatórios. Frequentemente, nessas áreas, parece haver um “deslocamento” do padrão de comportamento florestal ou silvático da endemia (ocupacional) para as possibilidades de transmissão relacionada ao domicílio (peridomicílio e intradomicílio). Este perfil de transmissão foi descrito no Brasil e nos demais países da América Latina (Davies et al., 2000).

A leishmaniose tegumentar é causada por protozoários do gênero *Leishmania* no Brasil e circulam 07 espécies com predomínio de *Leishmania* (*Viannia*) distribuídas em vários cenários de transmissão. A *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* é o agente predominante na região da Bahia, local do estudo, e a *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis* o principal agente etiológico da leishmaniose cutânea na região amazônica (Romero et al., 2001). O protozoário é transmitido pela picada de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* e mais de 200 espécies de flebotomíneos já foram relacionados à transmissão da doença. No Brasil, as principais espécies envolvidas na transmissão da LTA são a *Lutzomyia whitmani*, *Lutzomyia intermedia*, *Lutzomyia viscutellata*, *Lutzomyia migonei*, *Lutzomyia wellcomei* e *Lutzomyia umbrantilis*, sendo as quatro primeiras espécies os vetores mais importantes na região de estudo (Figura 2).

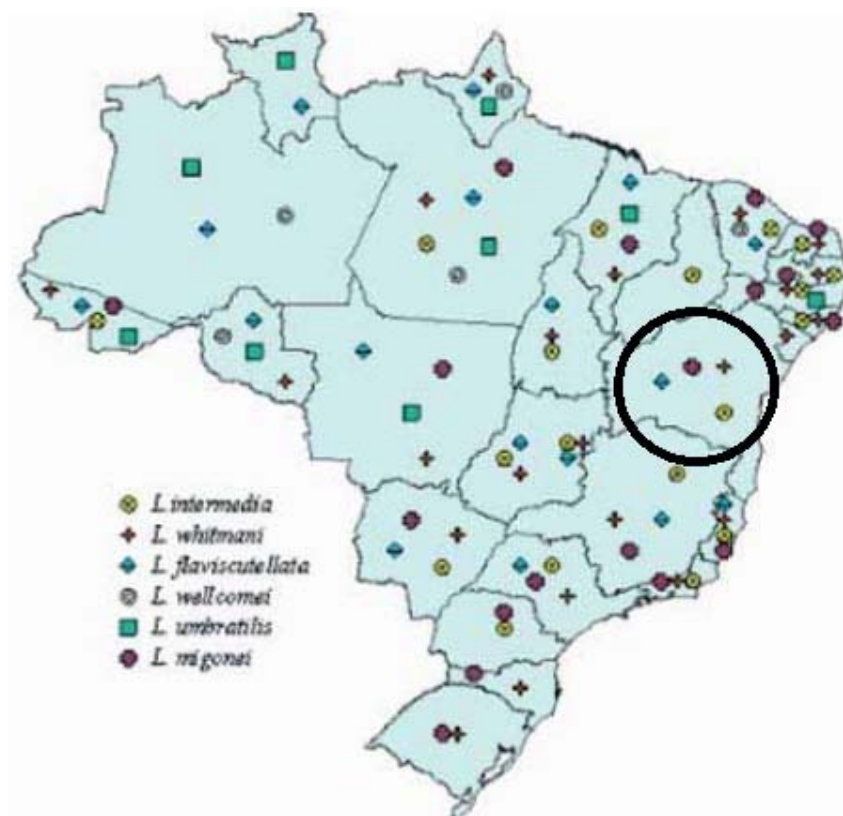


Figura 2 - Distribuição das principais espécies vetoradas da LTA no Brasil.

Fonte: Ministério Da Saúde, (2010)

A forma promastigota metacíclica (PM) é a forma infectante do parasito. Ela é formada após a metaciclogênese que ocorre no intestino do vetor. Na forma promastigota metacíclica, o parasito é incapaz de aderir ao intestino do vetor, migrando para o aparelho bucal. Durante o repasto da fêmea do vetor, a forma PM é inoculada na pele do hospedeiro (Ministério da Saúde, 2010).

Após a penetração do parasito na pele, ele é exposto a células do sistema imune. As células de Langerhans (CL) e os macrófagos possuem um papel importante na patogênese da leishmaniose tegumentar. O parasito se adere aos macrófagos e às CL e penetra no meio intracelular e transforma-se na forma amastigota. O processo inflamatório ocorre após a apresentação de antígenos do parasito pelas células de Langerhans nos linfonodos. Os macrófagos internalizam os parasitos no fagolisossomo. Para que as leishmanias sobrevivam neste ambiente, elas produzem substâncias capazes de neutralizar o ambiente tóxico presente no interior dos fagolisossomas.

As formas promastigotas, que não foram fagocitadas pelos macrófagos, são destruídas no meio extracelular e suas partículas também serão utilizadas por células apresentadoras de antígenos para gerar uma resposta imune adequada. Uma resposta imune adequada é necessária para neutralizar o parasito neste momento. Para que haja controle da infecção, é necessária uma resposta Th1 efetiva, com produção de interferon-gama (IFN-gama) pelos macrófagos, após estimulação pelos linfócitos T, aumentando a resposta imune. Quando o hospedeiro é incapaz de gerar uma resposta Th1 eficiente, o paciente aumenta o risco de desenvolver a forma disseminada da doença (Martins et al., 2014) ou apresentar falha ao tratamento (Antônio et al., 2014). Em pacientes imunocomprometidos, como pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) ou em uso de medicamentos imunossupressores, há um risco mais elevado para o desenvolvimento da forma disseminada, não eliminação do parasito e pior resposta ao tratamento (Guerra et al., 2011).

Uma resposta modulatória Th2, com produção de interleucinas 4, 5 e 10, também são necessárias para que não ocorra uma resposta imune exagerada. A produção inadequada dessas interleucinas, principalmente a interleucina 10 (IL-10), está associada ao desenvolvimento da forma mucosa da doença, pois a neutralização da produção de IFN-gama dependente de IL-10 reduz a produção de fator de necrose tumoral alfa (FNT-alfa) (Oliveira et al., 2014). O fator de crescimento tumoral beta (FCT-beta) também promove a inibição da produção de FNT-alfa (Oliveira et al., 2014). Sem a inibição de macrófagos, ocorre um aumento da ativação de macrófagos e produção de INF-gama, gerando uma resposta inflamatória local exagerada, com destruição de tecidos e gerando deformidades após o tratamento. Ainda se desconhece o motivo de pacientes desenvolverem a forma mucosa. Acredita-se que individualidades genéticas aumentem o risco do desenvolvimento da Leishmaniose Mucosa (LM) e formas graves da LC (Oliveira et al., 2015).

Em Corte de Pedra, o comportamento clínico da leishmaniose foi descrito em estudos epidemiológicos em 1984, quando houve um aumento

considerável do número de casos de leishmaniose diagnosticados que atingiu cerca de 10% da população local (Costa, 1986).

A doença, na região, é mais freqüente em indivíduos adultos jovens, masculinos e que trabalham na agricultura, sugerindo um risco ocupacional (peridomiciliar) na transmissão da doença. As formas clínicas prevalentes são a cutânea localizada, sendo freqüente o acometimento linfoganglionar (Barral et al., 1995, Barral et al., 1992).

A forma cutânea disseminada (Carvalho et al., 1994, Brandao-Filho et al., 1994, Costa, 1986) e cutâneo – mucosa também foram descritas sendo a ocorrência mais rara. A forma mucosa ocorre em cerca de 5% dos casos sendo verificada mais comumente no sexo masculino e na terceira década de vida (Costa et al., 1986). Esta forma clínica apresenta maior potencial de lesão grave e pior resposta ao tratamento. A doença apresenta um comportamento diferenciado da forma cutânea causada por *Leishmania (Viannia) guyanensis*, do ponto de vista clínico e laboratorial (Romero et al., 2001). O acometimento da forma mucosa é raro em pacientes com infecção pela *Leishmania (Viannia) guyanensis* (Romero et al., 2001).

Um estudo mais recente que avaliou a apresentação clínica da LTA de casos procedentes das fazendas próximas ao Distrito de Corte de Pedra. 500 casos foram avaliados e 96,6% classificados na forma clínica cutânea localizada (até 6 lesões cutâneas com ou sem acometimento linfoganglionar) 0,8% cutânea disseminada e 2,6% cutaneomucosa. A maioria dos casos registrados nesse período foi verificada em indivíduos do sexo masculino com 53,3% dos casos. Quando considerado os estratos etários de 0 a 13 anos, 14 a 30, de 31 a 50 e maior de 50 anos, verifica - se 40,2% (203/505) dos casos foram na primeira faixa de idade, 35,0% (177/505) na segunda e 18,4% (93/505) entre 31 e 50 anos e 6,3% (32/505) nos indivíduos maiores de 50 anos. A razão entre o gênero feminino e masculino nas faixas de 0 a 13 e maior de 30 anos foi 1,2 e 1,0, respectivamente. Entre os indivíduos na faixa etária de 14 a 30 anos a razão masculino / feminino foi 2,1 (Noronha, 2003).

Em 1996, Vela realizou um estudo na área rural de Corte de Pedra, procurando avaliar os fatores de risco para aquisição de leishmaniose cutânea

em crianças de zero a cinco anos, na tentativa de quantificar a participação do ambiente domiciliar no ciclo da parasitose. As crianças menores de cinco anos representaram cerca de 11% dos casos atendidos no Posto de Saúde de Corte de Pedra e a taxa de incidência anual foi estável ao longo do tempo (4,11 por 1000 crianças, no município de Presidente Tancredo Neves). Esse estudo identificou a presença de infecção em membro da família em período anterior como fator de risco para a infecção leishmaniótica e, caracterizou a relação entre a idade do indivíduo e a localização das lesões cutâneas (Vela, 1996).

As crianças são acometidas, preferencialmente, por lesões localizadas acima da cintura, principalmente, na face; possivelmente, pela maior exposição durante o sono. Esses achados sugeriram, de alguma maneira, o papel do reservatório humano na cadeia epidemiológica e a possibilidade das crianças estarem se infectando dentro das casas (Ampuero et al., 2006).

Os antimoniais pentavalentes continuam sendo a droga de primeira escolha para o tratamento da LTA (Yesilova et al., 2015). A droga é relativamente barata e pode ser administrada por via intramuscular (IM), o que facilita a administração em unidades de menor porte, sem a dependência de internação hospitalar. Como desvantagens, os antimoniais pentavalentes apresentam elevada toxicidade e efeitos colaterais são frequentes. Novas opções terapêuticas têm surgido nos últimos anos, como a anfotericina B lipossomal, o fluconazol (Sousa et al., 2011) e a miltefosina (Eiras et al., 2015, Machado and Penna, 2012, Rahman et al., 2007). A miltefosina é um medicamento administrado por via oral, mas que não pode ser utilizado em gestantes, devido ao risco de teratogenicidade (Dorlo et al., 2012). Recentemente, a miltefosina tem sido utilizada em crianças como uma alternativa aos antimoniais pentavalentes, sendo os principais efeitos colaterais entre crianças náuseas e vômitos (Rubiano et al., 2012).

No Brasil, o tratamento da leishmaniose tegumentar pode ser feito utilizando três medicamentos: o antimoniato de N-metil glucamina, o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal. Em cerca de 90% dos casos, a droga de escolha para o tratamento para a LTA há mais de seis

décadas é o antimoniato de N-metil glucamina (Fontenele e Silva et al., 2013, Pelissari et al., 2011), devido ao menor custo do tratamento completo, elevada efetividade e a possibilidade de administração por via intramuscular (IM). Cada 1500 mg de antimoniato de N-metil glucamina apresenta 405 mg de antimônio pentavalente (Pelissari et al., 2011). Para a forma cutânea, podem ser usados de 10 a 20 mg de antimônio pentavalente (Sb^{5+}) por quilograma por dia, por 20 dias, com uma dose recomendada de 15 mg/ Sb^{5+} /kg/dia. Nas formas difusa e mucosa, a dose recomendada é de 20 mg/ Sb^{5+} /kg/dia por 20 e 30 dias, respectivamente (Pelissari et al., 2011). Em crianças, o antimoniato de meglumina também é o medicamento de escolha no Brasil (Fontenele e Silva et al., 2013).

A eficácia do antimonial pentavalente em uso rotineiro de campo é considerada aceitável de maneira geral (Rubiano et al., 2012), entretanto é preocupante a potencialidade dos efeitos adversos e as dificuldades para uso parenteral em condições de campo e em áreas remotas onde a prevalência da doença é maior.

Semelhante à complexidade do comportamento clínico que está relacionado aos múltiplos fatores como diversidade de agentes etiológicos, de vetores, do hospedeiro e dos cenários de transmissão a resposta ao tratamento também tem comportamento diverso.

Em um estudo clínico randomizado, foi observada uma eficácia no tratamento da LTA causada pela *Leishmania (Viannia) guyanensis* de 58,1% para a pentamidina e 55,5% para o antimoniato de meglumina (Neves et al., 2011). Em um estudo com 23 pacientes procedentes das Américas realizado na Alemanha, tanto o antimoniato de meglumina quanto os tratamentos com anfotericina B lipossomal e miltefosina apresentaram elevada eficácia como tratamento de primeira linha (Harms et al., 2011).

Particularmente as crianças parecem ter menor taxa de resposta, mas o estudo foi feito em região em que o protozoário causador da doença era a *L. tropica* (Layegh et al., 2011). Alguns trabalhos têm mostrado a diferença na resposta terapêutica em relação às crianças (Layegh et al., 2011, Palacios et al., 2001) supostamente explicadas pela cinética de distribuição do antimonial

nesta faixa etária (Cruz et al., 2007), entretanto este fenômeno ainda necessita de melhor caracterização.

O desenvolvimento de estudos que possam caracterizar os fatores prognósticos da leishmaniose é importante para o controle da doença e para o desenvolvimento de políticas específicas para compra de medicamentos, disponibilidade de recursos e aprimoramento de estratégias de saúde pública.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a resposta ao tratamento com antimonial pentavalente em crianças com Leishmaniose Tegumentar atendidas na rotina do Centro de Saúde de Corte de Pedra Bahia Brasil.

2.2 Específicos

- Descrever as características dos pacientes portadores de leishmaniose cutânea tratados na rotina do centro de saúde de Corte de Pedra entre 2000 e 2005.
- Estimar a taxa de falha ao tratamento com Antimoniato de meglumina após a primeira série do tratamento.
- Estimar a proporção de surgimento de lesão mucosa na população do estudo entre 2000 e 2005.
- Estimar o risco de falha terapêutica no grupo de crianças tratadas com antimonial pentavalente na rotina do serviço no período do estudo.
- Identificar os fatores de risco para falha terapêutica na população do estudo.

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico com um componente descritivo e um estudo de coortes clínicas a partir dos registros clínicos dos prontuários médicos dos pacientes.

3.2 Área de estudo

O estudo foi constituído da análise das fichas clínicas dos pacientes atendidos no Centro de Referência em Leishmaniose de Corte de Pedra (CRLCP), localizando no distrito de Corte de Pedra (CP), município de Presidente Tancredo Neves no sul do estado da Bahia, área endêmica de leishmaniose tegumentar americana, com transmissão predominantemente da *Leishmania* (Vianna) *braziliensis* (Santos et al. 2000; Ampuero et al. 2006). Nesta localidade são atendidos pacientes provenientes de vários municípios que correspondem ao circuito de transmissão da doença (Figura 3). Anualmente são registrados cerca de 400 casos novos por ano.

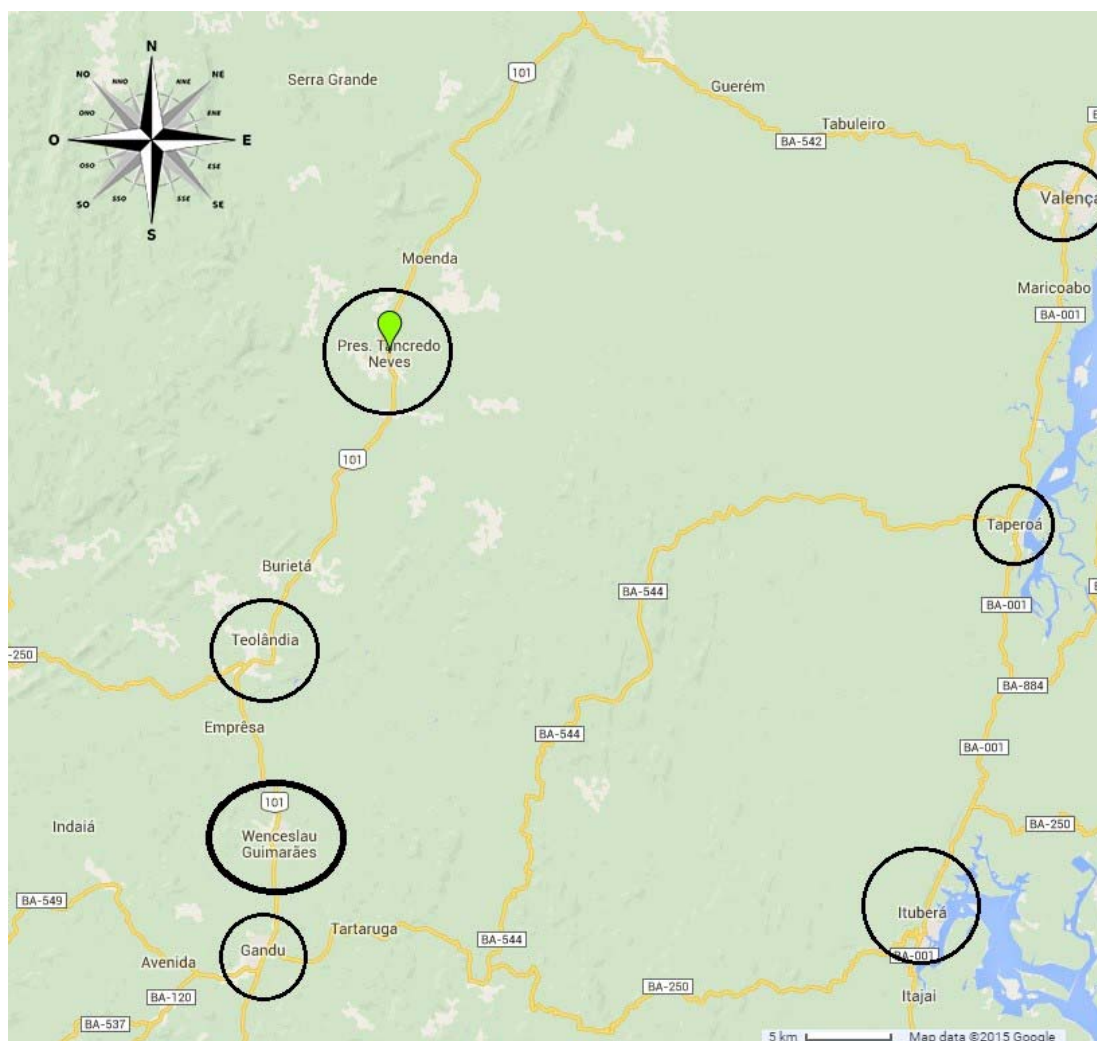


Figura 3 - Mapa da região próxima ao Município de Presidente Tancredo Neves com procedência de casos humanos de leishmaniose.

Fonte: *Google Maps*

No CRLCP são desenvolvidos estudos desde a década de 1980 com a participação das Universidades de Brasília e Universidade Federal da Bahia.

3.3 Período do estudo

Foram avaliadas as fichas dos pacientes atendidos no CRLCP entre os anos de 2000 e 2005 com registro em prontuário. Não foram incluídos pacientes após esse período devido à mudança no protocolo de atendimento dos pacientes atendidos no CRLCP em virtude de vigência de outro estudo.

3.4 Participantes do estudo

Foram consideradas para o estudo as informações dos registros de todos os pacientes atendidos no CRLCP com diagnóstico de leishmaniose e tratados segundo a rotina do serviço.

Os pacientes foram avaliados, tratados e acompanhados por médicos pesquisadores pertencentes ao Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, e do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia de acordo com a rotina estabelecida no serviço.

3.4.1 Definição de caso de leishmaniose

Foi definido como caso de leishmaniose cutânea aquele paciente que continha na sua ficha de registro a informação sobre a presença de lesão suspeita ou lesões compatíveis com leishmaniose associada a prova de intradermorreação de Montenegro (IDRM) positivo (≥ 5 mm).

3.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo:

1. Fichas clínicas de pacientes que apresentem dados incompletos com referência aos desfechos primários;
2. Fichas com letras ilegíveis onde não se possa observar o desfecho do paciente;
3. Fichas de pacientes com diagnóstico duvidoso de LTA, que não tenham dados de IDRM, cultura ou biópsia;
4. Ausência de ficha clínica no arquivo do CRLCP.

3.5 Desfechos

A taxa de falha após a primeira série de tratamento foi considerada como desfecho primário. O cálculo da taxa de falha foi realizado considerando o número de pacientes que foram registrados como falha pelo médico assistente no quarto mês após o tratamento em relação ao total de pacientes tratados.

Os critérios de falha utilizados pelos médicos assistentes de acordo com o protocolo de atendimento incluem a apresentação de lesões iniciais ainda ativas ou o aparecimento de novas lesões na avaliação médica realizada três ou quatro meses após a primeira série completa de tratamento.

Como desfechos secundários foram considerados: a taxa de cura registrada após o primeiro e segundo retratamento e percentual de pacientes que apresentaram lesão mucosa no seguimento.

3.5.1 Variáveis do estudo

- Idade: foi coletado o dado da data de nascimento e calculada a idade para o dia de início do tratamento; ou utilizado campo do registro que continha a idade em anos completos no momento da consulta e início do tratamento;
- Sexo: masculino/feminino;
- Tempo de doença até o dia da abertura da ficha clínica do CRLCP, registrado em dias;
- Medidas da IDRM em mm;
- Presença de adenomegalia: de acordo com o registro;
- Número total de lesões;
- Localidade de residência;
- Antecedente pessoal de leishmaniose cutânea;
- Casos de leishmaniose no grupo familiar.

A categorização da idade seguiu a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) que considera criança menor que 10 anos de idade (OMS 1986).

3.6 Protocolo de atendimento dos pacientes

A atenção à leishmaniose no Centro de Saúde de Corte de Pedra está organizada com profissionais de saúde habilitados para a identificação de casos suspeitos da doença, realização e interpretação da prova cutânea de intradermoreação de Montenegro e tratamento com as medicações disponibilizadas pelo Ministério da Saúde. A primeira consulta para prescrição e avaliações subsequentes a cada mês são realizadas por profissionais médicos segundo agendamento. A medicação utilizada mais frequentemente é o antimoniato de meglumina na dose de 15 a 20 mg/kg/dia via endovenosa ou intramuscular. Os critérios de cura clínica adotados são cicatrização completa com desaparecimento de edema e descamação no quarto mês de tratamento. Após a prescrição médica os pacientes recebem a medicação que será administrada na unidade de saúde mais próxima de sua moradia. O seguimento da adesão e efeitos adversos é feita pela entrevista na avaliação clínica.

3.7 Gerenciamento de dados e análise estatística

Foram revisadas todas as fichas clínicas dos pacientes atendidos no CRLCP entre os anos de 2000 e 2005. Os dados foram apropriados e analisados no programa SPSS para Windows, versão 20.0.

Inicialmente foram construídas tabelas de frequências e percentagens de cada uma das variáveis consideradas.

Foram calculados o risco relativo para o desfecho primário e a razão de chances (RC) e o IC 95% para os fatores associados com cada desfecho primário. Foi realizada uma análise bivariada e multivariada por regressão

logística para definir fatores mais relevantes que estão associados à falha de tratamento. A Regressão Logística bivariada utilizando a estratégia de entrada *Forward Stepwise* LR com critério de entrada de 0,20 e de saída do modelo de 0,25. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

3.8 Considerações éticas

O projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília sob número CEP 039/2008. Foi realizada a revisão das fontes secundárias: prontuários dos pacientes arquivados no Centro de Referência de Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia. Foi garantido o sigilo de todas as informações provenientes desta pesquisa, onde não serão considerados os nomes dos pacientes em nenhum dos registros a serem utilizados, exceto o número do prontuário do paciente.

3.9 Conflito de interesse

Os pesquisadores envolvidos neste projeto declaram que não há nenhum conflito de interesse em relação a qualquer benefício derivado dos resultados da pesquisa.

4 RESULTADOS

Dos atendimentos realizados no CRLCP no período de 2000 e 2005 foram identificadas 2663 fichas de pacientes com registro de casos suspeitos de leishmaniose tegumentar americana. Destes 2217 (83,2%) tinham a reação de Montenegro maior ou igual a cinco milímetros. Após a aplicação do critério de completitude da variável de desfecho do tratamento, 1230 (55,4%) foram excluídas por não apresentarem o registro desfecho de interesse e 987 (44,6%) foram incluídas no estudo (Figura 2). Todos os participantes tinham forma cutânea e não foi evidenciada a presença de lesão mucosa na avaliação inicial.

Considerando a percentagem de excluídos foi realizada a análise das características da população excluída comparadas aos participantes do estudo a algumas variáveis selecionadas como a idade, sexo, número de lesões e maior diâmetro da reação de Montenegro. As características não foram diferentes entre os grupos incluídos e excluídos (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparação das características da população excluída com os participantes no estudo.

	Grupo I*	Grupo II*	Total	P**
Faixa idade	n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)	
Até 10 anos incompletos	130/987(13,2%)	180/1230(14,6%)	310/2217(14,0%)	NS
10 a 59 anos	793/987(80,3%)	953/1230(77,5%)	1746/2217(78,7%)	NS
> 60 anos	64/987(6,5%)	97/1230(7,9%)	161/2217(7,3%)	NS
Sexo	n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)	
Feminino	362/982(36,9%)	433/1220(35,5%)	795/2202(36,1%)	NS
Masculino	620/982(63,1%)	787/1220(64,5%)	1407/2202(63,9%)	NS
Mediana da idade, em anos	24(0-85)	23,5(1-91)	24(0-91)	NS
Mediana n° lesões	1(1-30)	1(1-15)	1(1-30)	NS
Tempo lesão mediana, em dias	30(2-365)	30(1-365)	30(1-365)	NS
IDRM, em mm	15(5-61)	15(5-61)	15(5-61)	NS

* I = incluídos, II = excluídos ** Qui quadrado; teste da mediana (teste não paramétrico).

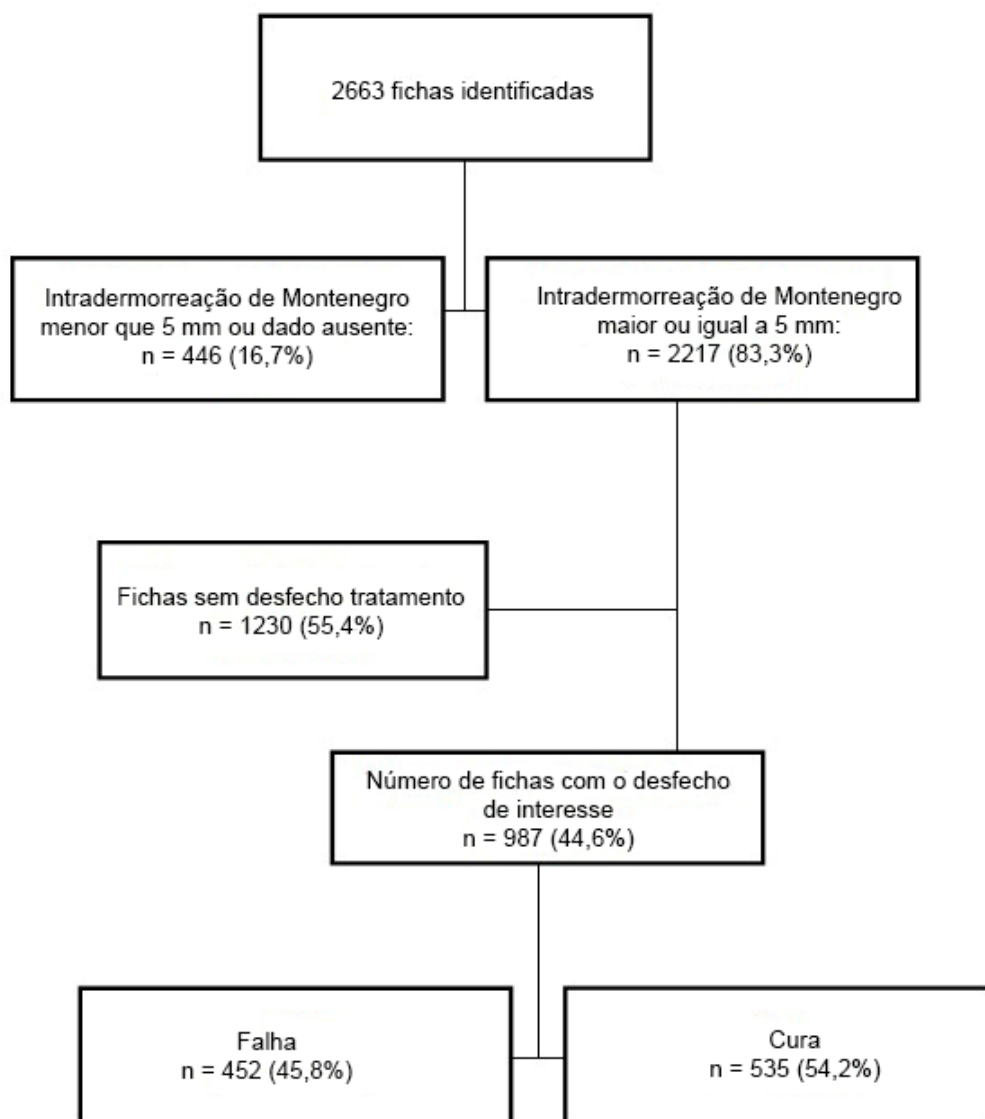


Figura 4 - Fluxograma e inclusão dos participantes no estudo.

Os participantes constituíram uma amostra de 987 fichas incluídas representando 44,6% do total de pacientes que apresentavam IDRMs maior ou igual a cinco milímetros. As características epidemiológicas e clínicas estão mostradas na Tabela 2. A mediana de idade foi 24 anos (IQR 14-19). Houve predomínio de pessoas do sexo masculino 63,1% (620). A mediana de peso foi 54 (IQR 44-66). A mediana do número de lesões foi um (IQR 1-2). A mediana do tempo de aparecimento da lesão foi 30 dias (IQR 21-60). A mediana do maior diâmetro da intradermorreação de Montenegro (IDRM) foi

15 mm (IQR 10-19). De 250 fichas que continham informação sobre linfadenomegalias em 217 (22,0% do total de incluídos) referia a presença. O registro de presença de comorbidades e uso de outros medicamentos foram registrados, respectivamente, em 76 e 207 fichas com o percentual de 50,0% (38) e 40,6% (84); 16,1% (159/857) tinham antecedente familiar de leishmaniose e 8,0% (48/857) tinham histórico pessoal de lesão anterior da doença. A mediana da quantidade de antimoniato de meglumina prescrita foi 10 ml (IQR 10-15 ml) e a falha terapêutica após o primeiro tratamento foi 45,8% (452/987).

Tabela 2 - Características epidemiológicas, clínicas e resposta ao tratamento do total de incluídos no estudo.

	N	Grupo I
Idade mediana	987	24 (14 – 39)
Sexo	982	
Masculino		620 (63,1%)
Feminino		362 (36,9%)
Peso, em quilogramas	892	54 (IQR 44-62)
Número de lesões	938	1 (IQR 1-2)
Tempo de lesão, em dias	939	30 (IQR 21-60)
Linfadenomegalia	250	217 (22,0%)
LTA na família	857	159 (16,1%)
História LTA	687	48 (8,0%)
Comorbidades	76	38 (50,0%)
Medicamentos	207	84 (40,6%)
IDRM mediana	987	15 (IQR 10-19)
Glucantime em ml	871	10 (IQR 10-15)
Falha	987	452(45,5%)

Quanto à procedência dos participantes do estudo os municípios de Presidente Tancredo Neves, Valença, Wenceslau Guimarães, Taperoá e Teolândia colaboraram com o maior número de registro de casos da doença (Figura 5).

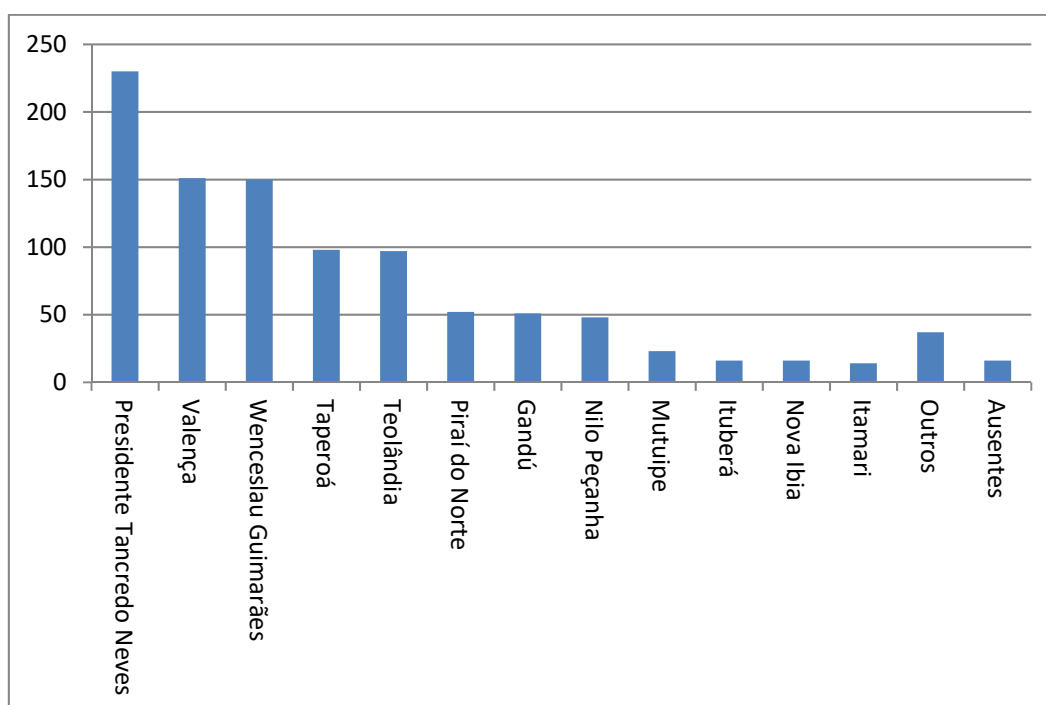


Figura 1 - Procedência dos participantes do estudo.

Fonte: autoria própria

A distribuição das características da população segundo as faixas de idade categorizadas em até 10 anos incompletos, 10 a 59 e maior ou igual a 60 anos estão mostradas da Tabela 3. A mediana de idade na primeira faixa foi 5 (IQR 3-7); na faixa de 10 a 59 anos 25 anos (IQR 16-37) e nos participantes com 60 anos ou mais 68 anos (IQR 62-73). Houve predomínio do sexo masculino em todas as faixas etárias, semelhante tempo de aparecimento das lesões e número de lesões. A presença de adenomegalias foi verificada nas três categorias de idade. A mediana do maior diâmetro da reação de Montenegro foi 14 nas crianças (IQR 10-18) e 15 nas demais (IQR 10-19 e 11-19 respectivamente). Observa-se uma maior tendência de relato de antecedentes de pessoas da família com leishmaniose entre as crianças e de relato pessoal de episódio anterior da doença, comorbidades e uso de outros medicamentos nas demais categorias de idade com destaque para a faixa dos participantes com 60 anos ou mais.

Tabela 3 - Características epidemiológicas, clínicas e resposta ao tratamento dos participantes do estudo distribuídas por faixa de idade.

	N	Até 10 anos incompletos	10 a 59 anos	60 +anos
Mediana idade	987	5,0(3-7)	25,0(16-37)	68,0(62-73)
Sexo	982			
Masculino		76/130 (58,7)	506 /788(64,2%)	38/64(59,4%)
Feminino		54/130(41,5%)	282 /(35,8%)	26/64(40,6%)
Peso, em kg	892	17,0(IQR 14-23)	56,5(IQR 49-64)	56,5(IQR 51-63)
Mediana nº Lesões	938	1 (IQR 1-2)	1 (IQR 1-2)	1 (IQR 1-1)
Mediana do tempo lesão, em dias	939	30 (IQR 20-60)	30 (IQR 21-60)	30 (IQR 21-90)
Adenomegalia	250	27/34(79,4%)	182/203(89,7%)	8/13(61,5%)
LTA na família	857	26/111(23,4%)	125/688(18,2%)	8/58(13,8%)
Mediana da IDRM	987	14(10-18)	15(10-19)	15(11-19)
História LTA	687	0/83(0,0%)	41/559(7,3%)	7/45(15,6%)
Comorbidades	76	1/8(12,5%)	21/49(55,3%)	16/19(84,2%)
Uso medicamentos	207	5/22(22,7%)	67/167(40,1%)	12/18(66,7%)

Ao considerar as categorias etárias entre os menores de 10 anos e com idade maior ou igual aos 10 anos de idade as tendências são confirmadas com significância estatística como mostrado na Tabela 4

Tabela 4 - Comparação das características epidemiológicas e clínicas dos participantes em relação à idade.

	N	Até 10 anos incompletos	>= 10 anos	p*
Mediana idade	987	5 (3-7)	26 (18-41)	0,00
Sexo	982			
Masculino		76 /130(58,5%)	506/852 (63,8%)	0,14
Feminino		54/130(41,5%)	282 /852 (36,2%)	
Mediana do peso	892	17(14-23)	56,5 (49-64)	0,00
Mediana nº lesões	938	1 (1-2)	1 (1-2)	0,002
Mediana do tempo lesão	939	30 (20-60)	30 (21-60)	0,95
Adenomegalia	250	27/34 (79,4%)	190/216 (88,0%)	0,13
LTA na família	857	26 (23,4%)	136 (17,8%)	0,10
Mediana da IDRM	987	14 (10-18)	15(10-19)	0,29
História LTA	687	0/83 (0,0%)	48/604 (7,9%)	0,002
Comorbidades	76	1/8 (12,5%)	37/68 (54,5%)	0,03
Uso medicamentos	207	5/22 (22,7%)	79/185 (42,7%)	0,05

*Qui-quadrado e comparação das medianas

O grupo de crianças foi composto por 130 (13,2 %) pessoas e o grupo de 10 anos ou mais por 857(86,6%) em relação ao total de incluídos de 987.

A taxa de cura estimada após o primeiro tratamento foi de 54,2% (535/987) com intervalo de confiança de 95% de 51,7% a 57,7% e taxa de falha 45,8% (452/987) e IC 95% de 42,7 a 48,9%.

A mediana de idade de participantes em falha foi 23 anos (14 – 37). A taxa de falha terapêutica entre as crianças foi 17,3% (78/452). Para o grupo maior de 10 anos a taxa de falha foi 82,7% (374/452). A comparação da diferença da taxa de falha e não falha entre as faixas etárias foi estatisticamente significativa e o risco de falha entre as crianças foi 1,37 (1,17 a 1,61 IC95%) em relação ao grupo de 10 anos ou mais de idade (Tabela 5).

Tabela 5 - Comparação da taxa de falha entre os grupos de idade.

	Falha terapêutica		p*	RR (IC 95%)**
	Sim	Não		
Até 10 anos incompletos	78 (60%)	52 (40%)	0,000	1,37 (1,17 a 1,61)
10 anos ou +	374(43,6%)	483 (56,4%)		

O desfecho após o primeiro retratamento foi recuperado em 216 fichas sendo que 128 (59,3%) registram cura. A cura após o segundo retratamento foi verificado em 48 registros sendo a cura verificada em 21 (48,8%). Em relação à faixa etária o grupo de crianças teve taxa de cura após o primeiro retratamento de 43,2% (16/37) e o grupo de 10 anos ou mais de 62,6% (112/179) com significância estatística ($p=0,024$) e OR 0,4 (0,22 a 0,93). As taxas de cura após o segundo retratamento foram semelhantes entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6 - Desfechos após primeiro e segundo retratamentos por faixa etária.

	Cura 1*	Cura 2**
Até 10 anos incompletos	16/37 (43,2%)	8/14 (57,1%)
10 anos ou mais	112/179 (62,6%)	13/29 (44,8%)

*Cura 1 = cura após o primeiro retratamento.

**Cura 2 = cura após o segundo retratamento.

Ao avaliar as variáveis em relação ao desfecho de falha que estão apresentados nas Tabelas 7 e 8. Em relação às variáveis contínuas somente o diâmetro da maior medida da reação Montenegro alcançou significância estatística sendo menor no grupo em falha terapêutica. O número de lesões, o tempo de aparecimento das lesões e quantidade de glucantime® prescrito foi foram semelhantes entre os que tiveram critério de falha e aqueles que não obtiveram. Entre as variáveis categóricas a distribuição de sexo, ocorrência de linfadenomegalias, comorbidades, uso de outros medicamentos, antecedentes familiar e pessoal de leishmaniose foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 7 - Distribuição de características contínuas da população do estudo em relação ao desfecho do primeiro tratamento.

Covariável	Falha Mediana (IQR)	Não falha Mediana (IQR)	<i>p</i>
Número lesão	1(1-2)	1(1-2)	0,03
Tempo da lesão	30 (21-90)	30 (27-90)	0,16
Diâmetro IDRM	13 (10-17)	15(11-20)	0,001
Glucantime em ml	10 (9-14)	10 (10-15)	0,38

Tabela 8 - Distribuição de características categóricas da população do estudo em relação ao desfecho do primeiro tratamento.

	N	Falha	Não falha	<i>p</i>	OR
Sexo	982	n/N	n/N		
Masculino		275/449 (61,2%)	345/533 (64,7%)	0,14	0,81 (0,66 a 1,11)
Feminino		174/449 (38,8%)	188/533 (35,3%)		
Linfadenomegalia	250	106/121 (87,6%)	111/129 (86,0%)	0,43	1,146 (0,55 a 2,39)
Comorbidades	76	17/37 (45,9%)	21/39 (55,8%)	0,32	0,729 (0,29 a 1,79)
Uso medicamento	207	44/110 (40,0%)	40/97 (41,2)	0,48	0,950 (0,54 a 1,65)
Lta na família	857	74/401 (18,5%)	85/456 (18,6%)	0,51	0,898 (0,70 a 1,39)
História Lta	687	20/302 (6,6%)	28/385 (7,8%)	0,43	0,904 (0,50 a 1,64)

Para realização da regressão logística na tentativa de buscar um modelo explicativo para a falha no estudo algumas variáveis contínuas foram categorizadas como a idade, o diâmetro da lesão e o tempo de aparecimento da lesão. As variáveis testadas foram sexo (masculino e feminino), idade (até 10 anos incompletos e maior ou igual a 10 anos), diâmetro de Montenegro (menor e maior que 10 mm), número de lesões (menor e maior que cinco), tempo de aparecimento das lesões (menor e maior que 30 dias) (Tabela 9).

Tabela 9 - Regressão logística bivariada.

Falha Terapêutica	OR	IC 95%
Tempo (> 30 dias)	1,28	0,98 – 1,66
Sexo	0,82	0,63 – 1,07
IDRM (< 10 mm)	1,89	1,42 – 2,51
Número de lesões (<5)	0,74	0,47 – 1,15
Idade (< 10 anos)	1,89	1,29 – 2,77

A proporção de aparecimento de lesões mucosas na população do estudo foi 4,2% (41/978). Entre as crianças foi 3,8% (3/78) e para os participantes com 10 anos ou mais 10,2% (38/369). Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,11$ OR 0,35 – IC95% 0,10 a 1,15).

Considerando o total de 41 de surgimento de lesão mucosa 7,3% (3/41) foram registrados em crianças; 73,2% (30/41) em pessoas de 10 a 59 anos e 19,5% (8/41) em maiores de 60 anos; 80,5% (33/41) eram do sexo masculino; 73,2 (30/41%) tinham história de lesão há mais de 30 dias; 73,2 (30/41%) tinham história de mais de cinco lesões; 2,4% (1/39) tinha referência à presença de linfadenomegalias, 2,6% (1/38) referia comorbidades, 15,8% (6/38) tinham histórico de leishmaniose na família e 29,3% (12/41) tinham antecedente de leishmaniose. A intradermorreação foi maior que 10 mm em 75,6% (31/41).

Quanto a resposta ao tratamento 43,9% (18/41) falharam após a primeira série do tratamento; 50% (5/14) curaram no primeiro retratamento e 40,0% (2/5) no segundo retratamento.

5 DISCUSSÃO

O estudo foi realizado utilizando como fonte de dados os registros dos prontuários médicos dos pacientes atendidos em serviço em área distante no interior do Brasil. Um fato relevante seria que permitiu avaliar o desfecho do tratamento da leishmaniose cutânea no contexto cotidiano da rotina prática do cuidado. Algumas desvantagens desta abordagem devem ser consideradas principalmente em relação ao registro inadequado das informações, a dificuldade de monitorização da intervenção e de avaliação rigorosa dos desfechos que seria realizada com maior acurácia em um estudo de ensaio clínico, por exemplo.

Em relação ao problema de registros das informações ficou evidente no estudo a perda de 55,4% das informações da população atendida no serviço entre 2000 e 2005. Entretanto acredita – se que não houve prejuízo na validade interna e externa, pois a relação entre as faixas etárias foi mantida garantindo a análise adequada segundo os objetivos propostos.

Sobre o critério de inclusão na análise vale considerar que somente a informação da positividade da IDRМ foi utilizada pela falta de registro do resultado de outros métodos parasitológicos, imunológicos ou histopatológicos utilizados, geralmente, durante a execução dos projetos de pesquisa. Na rotina cotidiana do cuidado aos pacientes o critério clínico de presença de lesão associada à IDRМ positiva, ou seja, maior ou igual a 5 mm define os casos e justifica o tratamento e a notificação compulsória. Como a abrangência do Centro de saúde de Corte de Pedra envolve vários municípios onde há predominância de transmissão de *Leishmania (Viannia) braziliensis* em ecótopos muito semelhantes à decisão de utilizar o critério da reação de Montenegro garante a inclusão da maioria das formas clínicas da doença. Algumas formas clínicas como a cutânea disseminada causada pela *Leishmania (Viannia) braziliensis (Lvb)* e cutâneo difusa por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* que habitualmente não são responsivas ao teste

de intradermorreação ficaram, naturalmente, excluídas. Como se trata de evento raro aparentemente não trouxe desvantagem ao estudo.

A amostra do estudo apresenta um comportamento semelhante ao perfil epidemiológico da localidade. Nota-se um predomínio da doença no sexo masculino (63,1%) e na faixa etária dos adultos (mediana da idade de 24 anos); assim como uma pequena parcela de participação das crianças e idosos.

A avaliação dos dados descritivos da amostra incluída no estudo, daquelas variáveis onde foi possível obter o registro, observa – se a influência da organização do serviço. Como a primeira avaliação não é realizada pela equipe médica, o diagnóstico das formas clínicas no primeiro registro pode ter sido prejudicado como na detecção da forma mucosa.

Apesar de diversos estudos utilizarem idades diferentes para caracterizar o grupo de crianças , (Layegh et al., 2015, Layegh et al., 2011, Palacios et al., 2001), a OMS define crianças como pessoas até 10 anos de idade completos (Organização Mundial da Saúde, 1986). Tal faixa etária parece ser a mais apropriada para o estudo dos efeitos de tratamentos em crianças, pois aumenta a proporção de pacientes pré-puberes. O efeito dos hormônios sexuais na maturação do sistema imunitário já é conhecido (Bhatia et al., 2014, Lamason et al., 2006, Cutolo et al., 2004) e o diferente status puberal pode ser mais uma variável de confundimento no efeito do tratamento e que não é considerado em qualquer estudo terapêutico em pacientes com leishmaniose tegumentar.

A estimativa da taxa de falha registrada apresenta uma estimativa alta (45,8%) com IC 95% de 42,7 a 48,9%. A taxa de falha varia entre as regiões com transmissão de *Lvb* no Brasil. Estudos realizados na mesma área, controlados ou não, tem mostrado dados divergentes (Machado et al., 2010). Sobre este tema deve-se considerar que a avaliação foi realizada após a primeira série de tratamento e a recomendação possibilita a alternativa de um segundo tratamento antes de confirmar o desfecho de falha. Um ponto a ser discutido tem relação aos critérios utilizados para caracterizar a cura ou falha clínica. Como o comportamento da doença é diverso nas suas variações de

contexto epidemiológico também são diversos os critérios para avaliação dos desfechos da doença e muitas vezes subjetivos já que se trata de marcadores essencialmente clínicos. Na rotina do serviço avaliado no estudo os pacientes com diagnóstico de leishmaniose recebem de 15 a 20 mg/kg/dia de antimonial pentavalente por 20 a 30 dias de acordo com a forma clínica, sendo que para forma mucosa são utilizadas a maior dose pelo maior tempo. Para algumas situações são permitidas doses mínimas de 5 mg/kg/dia de antimonial pentavalente como nas situações associadas às comorbidades e idade avançada. Embora no estudo não tenha sido possível o monitoramento da administração da medicação as doses prescritas foram adequadas ao peso dos pacientes em relação à faixas etárias. Os critérios de cura aplicados no seguimento no quarto mês após o primeiro tratamento são muito estreitos e pressupõem cicatrização completa, sem sinais de descamação ou edema. Possivelmente estes critérios são mais rigorosos em relação à outras experiências onde o tempo de observação é maior.

No estudo foram evidenciadas diferenças entre os grupos etários principalmente em relação às comorbidades, uso de medicamentos e passado de doenças, mas, aparentemente, sem repercussão para o desfecho. A presença de comorbidades pode influenciar no desfecho de cura. Pacientes com desnutrição apresentam resposta imune ineficiente (Marcos et al., 2003, Calder and Jackson, 2000) e podem aumentar o risco de desenvolvimento da forma disseminada ou de falha terapêutica. Coinfecção por helmintos pode favorecer o aparecimento da forma disseminada da doença ao desviar a resposta imune para o eixo Th2, com predomínio de resposta humoral e menor resposta celular. Também está documentado que a coinfecção por helmintos intestinais aumenta o risco de falha ao tratamento da LC (Azeredo-Coutinho et al., 2016).

A taxa de falha entre as crianças após a primeira série de tratamento foi maior nas crianças consideradas aqui como até nove anos de idade ($p=0,000$; RR 1,375 IC95% 1,17 a 1,61). Esta diferença se mantém mesmo quando se inclui o grupo de idosos que potencialmente pode apresentar chance de maior falha, como tem sido mostrado em alguns estudos.

Embora as perdas de informações tenham sido muito grandes após o retratamento a tendência de falha entre as crianças ficou mantida na segunda avaliação.

A análise para identificar os fatores relacionados ao desfecho de falha na primeira avaliação após o tratamento identificou o diâmetro da intradermorreação como potencial fator prognóstico além da idade já como referido acima.

Um maior valor da IDRМ foi associado à uma menor taxa de falha terapêutica. Como a IDRМ é uma resposta de hipersensibilidade e está relacionada à resposta celular do tipo Th1 ao parasito (Delgado et al., 2008), era esperado que menores diâmetros na IDRМ estivessem associados a uma maior chance de falha, o que foi observado em nosso estudo. Pacientes que apresentam IDRМ menor que 10 mm apresentam uma chance maior de falha terapêutica, corroborando com o resultado encontrado por Antônio et al. (2014). No entanto, no presente estudo, os grupos de criança e adultos não apresentaram diferença estatisticamente significativa nos diâmetros na IDRМ. A diferença na taxa de falha observada neste estudo parece estar associada a diferenças em diferenças na farmacocinética do antimoniato pentavalente em crianças, já relatada na literatura (Cruz et al., 2007). O modelo de regressão logística confirmou as variáveis idade e IDRМ como explicativas para o maior risco de falha no estudo. A proporção de ocorrência de forma mucosa na população do estudo 4,2% estando de acordo com o relatado na literatura em áreas endêmicas de transmissão de *Leishmania (Viannia) braziliensis* (Ampuero et al., 2006).

O presente estudo reforça o achado de outros autores sobre a pior resposta ao tratamento com antimoniatos pentavalentes em crianças (Layegh et al., 2011, Palacios et al., 2001), sendo um dos primeiros estudos em região endêmica para *Leishmania (Viannia) braziliensis*.

6 CONCLUSÃO

No presente trabalho, houve predomínio de pacientes do sexo masculino, apresentando lesão única e com tempo médio de aparecimento de lesão de 30 dias. Não foi registrado, na maioria dos pacientes, presença de adenomegalias e história de LC na família. A taxa de falha geral encontrada foi 45,8% e as crianças abaixo de 10 anos apresentaram um maior risco de falha terapêutica após o primeiro tratamento com antimoniato de meglumina. O resultado reforça a ideia de que as crianças apresentam uma diferente farmacocinética em relação aos antimoniais pentavalentes, com maior metabolismo da droga. A maior taxa de falha também pode estar relacionada à diferente qualidade da resposta imune, mesmo que quantitativamente semelhante. Esta hipótese pode estar relacionada à uma pequena exposição aos hormônios sexuais da puberdade, que modulam a resposta imune e à uma diferente farmacocinética das crianças em relação aos antimoniais pentavalentes. A magnitude da IDRM está associada à menor taxa de falha terapêutica, reforçando o papel da resposta imune celular (Th1) ao controle da doença em associação ao tratamento farmacológico. A taxa de falha ao tratamento com antimoniato de meglumina foi semelhante ao observado em outros estudos. A avaliação da taxa de cura do segundo e terceiro tratamentos foi prejudicada pela grande quantidade de perdas. O aparecimento de lesões mucosas durante o período de acompanhamento foi de 4,2% em todos os pacientes, com uma maior tendência de aparecimento de lesões mucosas em adultos.

Novos estudos são necessários para avaliar a farmacocinética de antimoniais pentavalentes em crianças e também as diferenças da resposta imune às leishmanias de crianças pré-púberes em relação a crianças e adolescentes púberes.

REFERÊNCIAS

- Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One. 2012;7(5):e35671. doi: 10.1371/journal.pone.0035671.
- Ampuero J, Macedo V, Marsden P. Características clínicas da leishmaniose tegumentar em crianças de 0 a 5 anos em uma área endêmica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(1):22-26.
- Antônio LF, Fagundes A, Oliveira RV, Pinto PG, Bedoya-Pacheco SJ, Vasconcellos EC, Valete-Rosalino MC, Lyra MR, Passos SR, Pimentel MI, Schubach AO. Montenegro skin test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2014. 56, 375-80.
- Azeredo-Coutinho RB, Pimentel MI, Zanini GM, Madeira MF, Cataldo JI, Schubach AO, et al. Intestinal helminth coinfection is associated with mucosal lesions and poor response to therapy in American tegumentary leishmaniasis. Acta Trop. 2016 Feb;154:42-9. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.10.015.
- Barral A, Barral-Netto M, Almeida R, de Jesus AR, Grimaldi Júnior G, Netto EM, et al. Lymphadenopathy associated with *Leishmania braziliensis* cutaneous infection. Am J Trop Med Hyg. 1992 Nov;47(5):587-92.
- Barral A, Guerreiro J, Bomfim G, Correia D, Barral-Netto M, Carvalho EM. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. Am J Trop Med Hyg. 1995 Sep;53(3):256-9.
- Bhatia A, Sekhon HK, Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. Scientific World Journal. 2014;2014:159150. doi: 10.1155/2014/159150.
- Brandão-Filho SP, de Carvalho FG, de Brito ME, Almeida Fde A, Nascimento LA. American cutaneous leishmaniasis in Pernambuco, Brazil: eco-epidemiological aspects in 'Zona da Mata' region. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1994 Jul-Sep;89(3):445-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores de mortalidade. D.2.4 Taxa de incidência da leishmaniose tegumentar americana. Brasília; 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2. ed. Brasília: Editora MS; 2007.

Calder PC, Jackson AA. Undernutrition, infection and immune function. *Nutr Res Rev.* 2000 Jun;13(1):3-29. doi: 10.1079/095442200108728981.

Carvalho EM, Barral A, Costa JM, Bittencourt A, Marsden P. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop.* 1994 Apr;56(4):315-25.

Costa JM, Osaho NK, Vale KC, Lago EL, Franca F, Vexenat JA, Marsden PD. Ocorrência familiar da leishmaniose tegumentar americana em uma região endêmica, Corte de Pedra, Bahia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1986;19(3):197-8.

Costa JM. Estudo clínico epidemiológico de um surto epidêmico de LTA ocorrido na Região de Corte de Pedra-Valença – BA [000000]. Brasília: Universidade de Brasília; 1986.

Cruz A, Rainey PM, Herwaldt BL, Stagni G, Palacios R, Trujillo R, et al. Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate. *J Infect Dis.* 2007 Feb 15;195(4):602-8.

Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriola B, Straub RH. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus.* 2004;13(9):635-8.

Davies CR, Reithinger R, Campbell-Lendrum D, Feliciangeli D, Borges R, Rodriguez N. The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries. *Cad Saude Publica.* 2000 Oct-Dec;16(4):925-50.

Delgado O, Silva S, Coraspe V, Ribas MA, Rodriguez-Morales AJ, Navarro P, Franco-Paredes C. American cutaneous leishmaniasis in children and adolescents from Northcentral Venezuela. *Trop Biomed.* 2008 Dec;25(3):178-83.

Dorlo TP, Balasegaram M, Beijnen JH, Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Nov;67(11):2576-97.

Eiras DP, Kirkman LA, Murray HW. Cutaneous Leishmaniasis: Current Treatment Practices in the USA for Returning Travelers. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2015 Mar 1;7(1):52-62.

Fontenele e Silva JS, Galvao TF, Pereira MG, Silva MT. Treatment of American tegumentary leishmaniasis in special populations: a summary of evidence. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 Nov-Dec;46(6):669-77.

Guerra JA, Coelho LI, Pereira, FR, Siqueira, AM, Ribeiro RL, Almeida TM, Lacerda MV, Barbosa M, Talhari S. American tegumentary leishmaniasis and HIV-AIDS association in a tertiary care center in the Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 85, 524-7.

Harms G, Scherbaum H, Reiter-Owona I, Stich A, Richter J. Treatment of imported New World cutaneous leishmaniasis in Germany. *Int J Dermatol*. 2011 Nov;50(11):1336-42. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04987.x.

Lainson R, Shaw JJ. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. *Nature*. 1978 Jun 22;273(5664):595-600.

Lainson R. The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1983;77(5):569-96.

Lamason R, Zhao P, Rawat R, Davis A, Hall JC, Chae JJ, et al. Sexual dimorphism in immune response genes as a function of puberty. *BMC Immunol*. 2006 Feb 22;7:2.

Layegh P, Khademi Z, Afzal Aghaee M, Moghiman T. Systemic Meglumine Antimoniate in Cutaneous Leishmaniasis of Children: Clinical and Laboratory Complications. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015 Dec;4(4):356-8. doi: 10.1093/jpids/piu021.

Layegh P, Rahsepar S, Rahsepar AA. Systemic meglumine antimoniate in acute cutaneous leishmaniasis: children versus adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 Apr;84(4):539-42. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0002.

Machado PR, Penna G. Miltefosine and cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Apr;25(2):141-4. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283509cac.

Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by

- Leishmania braziliensis in Brazil: a randomized and controlled trial. PLoS Negl Trop Dis. 2010 Dec 21;4(12):e912. doi: 10.1371/journal.pntd.0000912.
- Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. Eur J Clin Nutr. 2003 Sep;57 Suppl 1:S66-9.
- Martins AL, Barreto JA, Lauris JR, Martins AC. American tegumentary leishmaniasis: correlations among immunological, histopathological and clinical parameters. An Bras Dermatol. 2014 Jan-Feb;89(1):52-8. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142226.
- Neves LO, Talhari AC, Gadelha EP, Silva Júnior RM, Guerra JA, Ferreira LC, Talhari S. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by Leishmania guyanensis. An Bras Dermatol. 2011 Nov-Dec;86(6):1092-101.
- Noronha EF. Avaliação do efeito do uso de mosquiteiros impregnados com deltametrina sobre a transmissão de *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área de colonização antiga na Bahia, Brasil. Tese [Doutorado em Medicina Tropical] Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília; 2003.
- Oliveira PR, Dessein H, Romano A, Cabantous S, De Brito ME, Santoro F, Pitta MG, Pereira V, Pontes-De-Carvalho LC, Rodrigues V, Rafati S, Argiro L, Dessein AJ. IL2RA genetic variants reduce IL-2-dependent responses and aggravate human cutaneous leishmaniasis. J Immunol, 2015 194, 2664-72.
- Oliveira WN, Ribeiro LE, Schrieffer A, Machado P, Carvalho EM, Bacellar O. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of human tegumentary leishmaniasis. Cytokine. 2014 Apr;66(2):127-32. doi: 10.1016/j.cyto.2013.12.016.
- Palacios R, Osorio LE, Grajalow 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. Am J Trop Med Hyg. 2001 Mar-Apr;64(3-4):187-93.
- Pelissari DM, Cechinel MP, Sousa-Gomes MLD, Lima Júnior FEF. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. Epidemiol Serv Saúde. 2011;20(1):107-110.

- Rahman SB, ul Bari A, Mumtaz N. Miltefosine in cutaneous leishmaniasis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2007 Mar;17(3):132-5.
- Romero GA, Vinitius De Farias Guerra M, Gomes Paes M, de Oliveira Macêdo V. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: clinical findings and diagnostic approach. *Clin Infect Dis*. 2001 May 1;32(9):1304-12.
- Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis*. 2012 Feb 15;205(4):684-92. doi: 10.1093/infdis/jir816.
- Santos JB, Lauand L, Souza GS, Macedo VO. Fatores sócio-econômicos e atitudes em relação à prevenção domiciliar da leishmaniose tegumentar americana, em uma área endêmica do sul da Bahia, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2000;16(3):701-8.
- Sousa AQ, Frutuoso MS, Moraes EA, Pearson RD, Pompeu MM. High-dose oral fluconazole therapy effective for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Vianna) braziliensis*. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):693-5. doi: 10.1093/cid/cir496.
- Vela JSA, Fatores de Risco para a Transmissão de Leishmaniose Cutânea em Crianças de 0 a 5 Anos em uma Área Endêmica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Dissertação de Mestrado, Brasília: Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição, Universidade de Brasília. 1996.
- World Health Organization. Young's people health - a challenge for society. Geneva: World Health Organization; 1986.
- Yesilova Y, Surucu HA, Ardic N, Aksoy M, Yesilova A, Oghumu S, Satoskar AR. Meglumine antimoniate is more effective than sodium stibogluconate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treat*. 2016 Jan;27(1):83-7. doi: 10.3109/09546634.2015.1054778.