



FIOCRUZ

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASPECTOS CLÍNICO-IMUNOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE RECIDIVA
CÚTIS (LCR) CAUSADA POR *LEISHMANIA VIANNIA BRAZILIENSIS*.**

MANUELA SILVA COSTA

Salvador – Bahia – Brasil

2014

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASPECTOS CLÍNICO-IMUNOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE RECIDIVA
CÚTIS (LCR) CAUSADA POR *LEISHMANIA VIANNIA BRAZILIENSIS*.**

MANUELA SILVA COSTA

Orientador: Prof. Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa

Dissertação apresentada ao de Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa para a obtenção do grau de Mestre.

Salvador – Brasil

2014

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

Costa, Manuela Silva

C837a Aspectos clínico-imunológicos da Leishmaniose recidiva cútis (LRC) causada por *Leishmania Viannia Braziliensis*. / Manuela Silva Costa. - 2014.

106 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa, Laboratório de Imunoparasitologia.

Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2014.

1. Leishmaniose. 2. Epidemiologia. 3. Tratamento. I. Título.

CDU 616.993.161

“ASPECTOS CLÍNICO-IMUNOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE RECIDIVA CÚTIS (LRC) CAUSADA
POR LEISHMANIA VIANNIA BRAZILIENSIS”

MANUELA SILVA COSTA

FOLHA DE APROVAÇÃO

COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Paulo Roberto Lima Machado
Pesquisador
UFBA



Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas
Pesquisador Titular
CPqGM/FIOCRUZ



Dr. Sérgio Marcos Arruda
Pesquisador Titular
CPqGM/FIOCRUZ

*Dedico este trabalho a Manoel Carlos,
meu pai.*

AGRADECIMENTOS

A DEUS, por sua luz em minha vida;

A minha família, em especial minha mãe Geíza, meu padrasto Cosme, minha irmã Daniela e Tia Graziela pelo aconchego e afeto incondicional que só nosso lar pode nos dar;

Ao meu orientador, Dr. Jackson Costa pela orientação nesse estudo, parceria, estímulo, com especial carinho, confiança e cumplicidade;

Aos pacientes, em especial do município de Mutuípe pela grande e generosa colaboração;

Ao amigo Luís Araújo pela grande e especial amizade, cumplicidade, cuidado e apoio em todos os momentos, caminhando comigo por essas estradas do Vale;

Aos amigos Wanderley Lauria e família, Veralucia Batista, Gilvan Muniz, Juanilis Santos, Marinalva Lêda e Cida Batista pelas palavras na hora de falar, pelo silêncio na hora de calar e pelos fraternos abraços na hora de sorrir e de chorar;

À Izabel Viana Ramos, grande incentivadora e parceria valiosa, companheira e amiga, em todas as horas;

À Lúcio Passos Monteiro, Fátima Monteiro, Dr. Luís Antônio Rezende e toda Equipe de Saúde do município de Ubaíra-Ba em especial, aos agentes comunitários, por toda oportunidade que recebi, despertando a vocação do cuidar, me transformando em uma profissional responsável e comprometida com os ideais de minha profissão;

À Prefeitura Municipal de Mutuípe, em especial ao Prefeito Luís Carlos Cardoso e a Secretária de Saúde Jackelene Mirne pelo apoio, compreensão e parceria;

À equipe técnica da Secretaria Municipal de Saúde de Mutuípe, em especial Liliana Borges, Fabiane Aderne, Eugênio Felipe e a Equipe de Saúde da Família do Teobaldo Pinheiro dos Santos;

À Amiga Thaizza Correia pela amizade e apoio técnico;

Aos agentes comunitários de saúde de Mutuípe pela colaboração, sempre atentos a todas as minhas solicitações com objetivo único de servir as suas comunidades fazendo valer os princípios do SUS;

Aos colegas/amigos da Equipe do CEDERJJC: Florinaldo Barreto, Iracema Lemos, Wellington e Suzy Barreto pelo apoio técnico, amizade e companheirismo em todos os momentos;

Aos colegas, Afrânio Evangelista, Felipe Torres, Kelly Gama, Maíra Santos pela atenção especial e apoio técnico;

Às amigas Jaqueline Cruz e Aline Tavares pela amizade e acolhimento incondicional, que só com palavras não poderia expressar;

Ao Professor George Mariane Soares Santana (UFRB) pela colaboração nos trabalhos de campo e de pesquisa;

Ao Professor Luciano Kalabric (Fiocruz/LPBM) pelo apoio, colaboração e amizade;

Ao Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz/FIOCRUZ, Bahia, em especial a Dra. Aldina Barral e equipe do Laboratório de Imunoparasitologia (LIP) pela possibilidade de desenvolver esse estudo;

À Ana Maria Fiscina (CPqGMQFIOCRUZ/Biblioteca) pelo atenção e apoio técnico.

À todos os amigos de Ubaíra, Jiquiriçá e Mutuípe, que não foram citados, mas que colaboraram de alguma forma para tornar minha vida melhor durante toda essa jornada.

“...devia ter complicado menos, trabalhado menos, ter visto o sol se pôr...”

Titãs.

COSTA, Manuela Silva. Aspectos clínico-imunológicos da Leishmaniose Recidiva cútis (LRC) causada por *leishmania Viannia Braziliensis*. 106 f. il. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2014.

RESUMO

Introdução: As leishmanioses representam um grande problema de saúde pública sendo consideradas como doença emergente e sem controle - doença de categoria 1 - e que o foco das pesquisas deve ser a aquisição de novos conhecimentos e medidas eficazes de controle. Sob o ponto de vista clínico, a leishmaniose tegumentar (LT) nas Américas apresenta as seguintes modalidades: infecção inaparente, ganglionar, cutânea localizada (LCL), cutânea disseminada (LD), cutânea difusa (LCD), recidiva cútis (LRC) e mucosa. A primeira descrição sobre LRC ocorreu na leishmaniose no Oriente com o nome “chronic lúpus-like”, definidas como lesões de aparecimento tardio e refratariedade aos tratamentos ou como uma reação peculiar do sistema imune do hospedeiro ao parasito. A LRC é uma variante da LT convencional, uma forma de cicatrização, sendo importante entender aspectos relacionados à resposta imune do hospedeiro. **Objetivo:** Avaliar aspectos clínico-imunológicos e terapêuticos da LRC em pacientes da região do Vale de Jiquiriçá, Bahia, Brasil. **Metodologia:** O estudo foi realizado no Município de Jiquiriçá, pertencente à região Sudoeste da Bahia. Os pacientes foram atendidos no ambulatório de Doenças infecciosas e Parasitárias do Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá (CERDEJJC). Realizou-se um estudo descritivo retrospectivo e prospectivo com tempo de avaliação de 13 anos, tendo início em 2001. Na 1ª fase do estudo, foi realizada revisão dos prontuários dos pacientes com LRC curados ou com lesões parcialmente cicatrizadas (melhora clínica); na 2ª fase, casos novos de LRC foram cadastrados, tratados, acompanhados e a intradermorreação de Montenegro (IDRM) foi realizada em 43% (n=28) da casuística total (65 pacientes). Os esquemas terapêuticos definidos para nosso estudo foram: 1ª escolha, com a associação das drogas Antimoniato-N-metilgucamina (405mg/Sb⁵⁺) + Azitromicina (500mg) + Pentoxifilina (400mg), sendo que nos casos de falha terapêutica instituiu-se o uso de Anfotericina B como terapia de 2ª escolha. **Resultados:** A análise da série de 65 casos de LRC adultos jovens, portadores de lesões únicas e de tamanho mediano (de 1 a 6 cm) acometendo vários segmentos corporais (face, tronco MMSS e MMII). Os casos tiveram maior concentração no gênero masculino (53,8%). Em 98% dos casos (n=63) evoluíram com refratariedade ao tratamento com posterior cura clínica (lesões totalmente cicatrizadas). A resposta terapêutica com a associação de (Sb⁵⁺ + Azitromicina + Pentoxifilina) e nos casos de falha terapêutica, com Anfotericina B foram satisfatórias para cicatrização total das lesões ao final do tratamento. O tempo médio de cicatrização total após terapia variou entre 2 a 5 meses. Na apresentação clínica das lesões observamos: placas, nódulos infiltrados, descamação, eritema, lesões satélites ao redor das cicatrizes e relatos de prurido no local. **Conclusão:** a LRC constitui-se como uma forma hiperérgica da LT, pouco diagnosticada pela raridade e por baixa suspeição clínica e resposta terapêutica satisfatória com associação de Sb⁵⁺, Azitromicina 500 e Pentoxifilina 400mg como 1ª escolha, representando 21% dos pacientes curados com tempo de cura de 2,6 meses e nos casos de falha terapêutica 18,5% obtiveram cicatrização total após terapia com Anfotericina B. Como subsídios evolutivos no surgimento da LRC, tivemos: idade adulta, diferença insignificante entre os gêneros, lesões com surgimento em indivíduos com cicatrizes anteriores de LT, localizadas em vários segmentos corporais e IDRM fortemente positiva (>10mm) pós-cura total.

Palavras-chave: Leishmaniose Recidiva Cutis; Epidemiologia, Intradermorreação de Montenegro, Tratamento.

COSTA, Manuela Silva. Clinical and immunological aspects of cutis recidivans leishmaniasis (CRL) caused by *Leishmania Viannia braziliensis*. 106 f. il. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2014.

ABSTRACT

Introduction: Leishmaniasis represent a major public health problem being considered as emerging and uncontrolled disease - disease of category 1 - and the focus of research should be new knowledge and effective control measures. In relation clinical modalities, cutaneous leishmaniasis (CL) in the Americas presents the following forms: inapparent infection, lymphnode and localized cutaneous leishmaniasis (LCL), disseminated cutaneous leishmaniasis (DL), diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL), cutis recidivans leishmaniasis (CRL) and mucosal form. The first description of CRL occurred in Orient leishmaniasis called "chronic lupus-like lesions" defined as a late compromise and refractory to treatment or as a peculiar reaction of the immune response of the host to the parasite. The CRL is a variant of the conventional TL, a form of wound healing. **Objective:** To evaluate clinical, immunological and therapeutic aspects of the CRL in patients of the Jiquiriçá Valley region, Bahia, Brazil. **Methodology:** The study was conducted in Jiquiriçá municipality, belonging to southwest Bahia state. The patients were enrolled at the outpatient Infectious and Parasitic Diseases of the Reference Center for Endemic Diseases Jiquiriçá Valley (CERDEJJC). We conducted a retrospective and prospective descriptive study with evaluation time of 13 years, beginning in 2001. In the 1st phase of the study, review of patient charts was performed with CRL healed or partially healed lesions (clinical improvement); in the 2nd stage, new cases of CRL were registered, treated, monitored and the Montenegro skin test (MST) was performed in 43% (n=28) of the total sample (65 patients). Therapeutic regimens were defined for this study: first choice, drugs association as meglumine antimoniate (405mg) + Azithromycin (500mg) + Pentoxifylline (400mg), in cases of failure, instituted Amphotericin B as second-line therapy. **Results:** The analysis of the series of 65 cases of RCL young adults, persons with single lesions and median size (the first 6cm) affecting several body parts (face, upper and lower limbs, trunk). The cases had a higher concentration in males (53.8%). In 98% of cases (n=63) developed resistance to treatment with subsequent clinical cure (completely healed lesions). Therapeutic responses with drugs associations (meglumine antimoniate + Azithromycin + Pentoxifylline), in cases of failure with amphotericin B were satisfactory for complete healing of lesions after the treatment. The median time to complete healing after therapy ranged from 2-5 months. The clinical presentation of the lesions observed: plates, infiltrated nodules, scaling, erythema, satellites lesions around the scars and pruritus. **Conclusion:** CRL is considered as a hyperergic form of TL underdiagnosed by the rarity and low clinical suspicion and satisfactory therapeutic response with Sb⁵⁺ association + Azithromycin 500 and pentoxifylline 400mg as 1st choice, representing 21% of patients cured with time of healing of 2.6 months and in cases of treatment failure 18.5% had complete healing after treatment with amphotericin B. As evolutionary subsidies in the emergence of CRL, we had: adulthood, insignificant difference between the genders, lesions and the onset in individuals with previous scars of TL, located in several body segments and MST strongly positive (>10mm) after total healing.

Keywords: Cutis Recidivans Leishmaniasis; Epidemiology, Montenegro skin test, Treatment

LISTAS DE FIGURAS

- Figura 1** Leishmaniose Recidiva Cútis (LRC) sob o ponto de vista imunoespectral..... 30
- Figura 2** Aspectos da vegetação, com residência encravada na floresta (J) CEDERJJC-
Centro de Referência de Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá- Dr. Jackson
Costa (L) 40
- Figura 3** Técnica da aplicação do antígeno de Montenegro (IDRM) em face externa
do antebraço com posterior mensuração e leitura do resultado da reação após
48 a 72 horas 44
- Figura 4** Algoritmo dos pacientes do estudo compatíveis com a forma evolutiva (LT) 51
- Figura 5** Distribuição dos pacientes LC/LRC que realizaram IDRM pós-cicatrização total
das lesões 61

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** Distribuição dos casos de LT e de LRC, em pacientes cadastrados no CERDEJJC, Bahia, Brasil (anos 2001 a 2013)..... 52
- Gráfico 2** Box-Plot de idade (em anos) em relação à distribuição para grupos de LC em pacientes cadastrados no CERDEJJC, Bahia, Brasil (anos de 2001 a 2013). 54
- Gráfico 3** Box-Plot de idade (em anos) em relação à distribuição dos casos para grupos LC, LRC por gênero, em pacientes cadastrados no CERDEJJC, Bahia, Brasil (anos de 2001 a 2013)..... 55
- Gráfico 4** Distribuição dos casos de LRC em relação à localização das lesões, em pacientes cadastrados no CERDEJJC, Bahia, Brasil (anos de 2001 a 2013 57
- Gráfico 5** Distribuição dos pacientes LC/LCR que realizaram IDRMs pós-cicatrização total das lesões..... 58
- Gráfico 6** Distribuição dos pacientes LC/LCR que realizaram IDRMs pós-cicatrização total das lesões de acordo com tempo de cura. 60

LISTA DE MAPAS

Mapa 1	Mapa do município de Jiquiriçá, localizado na região do Vale do Jiquiriçá, Bahia. Área onde foi desenvolvido o estudo.39
---------------	---

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Diferenças entre a Leishmaniose Cutânea (LC) e a Leishmaniose Recidivas Cútis (LRC) em relação aos aspectos clínicos, imunológicos, histopatológicos e terapêuticos.	31
Tabela 2	Distribuição de Casos de LC e LRC de acordo com gênero, idade (mediana) e ano de cadastramento no CEDERJJC, Bahia, Brasil	53
Tabela 3	Distribuição dos Resultados da IDRM pós-cura LC e LRC.....	58
Tabela 4	Proporção de pacientes LC e LRC classificados através dos critérios de mensuração da endureção cutânea da IDRM de acordo com o tempo de cura	59

LISTA DE ABREVIATURAS

LT	Leishmaniose Tegumentar
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LCL	Leishmaniose Cutânea Localizada
LM	Leishmaniose Mucosa
LD	Leishmaniose Disseminada
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LV	Leishmaniose Visceral
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
MS	Ministério da Saúde
IL - 2	Interleucina -2
IL - 8	Interleucina -8
IL - 4	Interleucina -4
IL - 10	Interleucina - 10
IL - 17	Interleucina -17
IFN-γ	Interferon gama
Sb+5	Antimônio pentavalente
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral
WHO	World Health Organization
OMS	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	19
1.2 MODALIDADES CLÍNICAS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR (LT).....	21
1.3 LEISHMANIOSE RECIDIVA CÚTIS (LRC): EVOLUÇÃO HISTÓRICA	24
1.4 RESPOSTA IMUNE NA LEISHMANIOSE RECIDIVA CUTIS (LRC).....	28
1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA LEISHMANIOSE RECIDIVA CUTIS (LRC)	32
1.6 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE RECIDIVA CUTIS.....	33
2. OBJETIVOS	36
2.1 OBJETIVO GERAL.....	36
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
3. JUSTIFICATIVA	37
4. METODOLOGIA	38
4.1 DESCRIÇÃO DA ÁREA ESTUDADA.....	38
4.2 ESTUDO CLÍNICO	40
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	41
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	42
4.5 ESTUDO DO PADRÃO DE RESPOSTA IMUNE DE PACIENTES COM LRC E LC BASEADOS NOS RESULTADOS DA IRDM APÓS CICATRIZAÇÃO TOTAL DAS LESÕES (CURA CLÍNICA).	42
4.6 CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA LRC.....	42
4.6.1 Seleção do Grupo A - (LC após a cicatrização da(s) lesão (ões) a alta ambulatorial).....	43
4.6.2 Seleção do Grupo B - (casos de LRC clinicamente curados).....	43

4.6.3	Realização da Intradermorreação de Montenegro (IDRM) com os Grupos A e B	44
4.6.4	Procedimento	44
4.7	ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS NOS PACIENTES QUE EVOLUÍRAM COM LRC	45
4.8	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS	47
4.9	CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO	48
4.10	ACOMPANHAMENTO.....	48
4.11	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO.....	48
4.12	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	49
4.13	ASPECTOS ÉTICOS.....	49
5.	RESULTADOS	52
5.1	ESTUDO CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO.....	52
5.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS APRESENTADAS PELOS PACIENTES DO ESTUDO.....	55
5.3	AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA ATRAVÉS DA INTRADERMORREAÇÃO DE MONTENEGRO (IDRM)	57
5.4	AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM LRC	60
5.5	EFEITOS ADVERSOS COM O USO DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS	62
5.6	DESCRIÇÃO DA EFICÁCIA DOS ESQUEMAS DE TRATAMENTO	62
6.	DISCUSSÃO	63
6.1	ESTUDO CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO.....	63
6.2	INTRADERMORREAÇÃO DE MONTENEGRO	65
7.	CONCLUSÕES	68
8.	PERSPECTIVAS	69
9.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	71

REFERÊNCIAS	72
ANEXOS	77
ANEXO I.....	77
ANEXO II.....	90
ANEXO III.....	104
ANEXO IV	107

1. INTRODUÇÃO

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

As leishmanioses representam um grande problema de saúde pública, conforme se observa nos dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), através dos relatórios finais dos anos de 2007 e 2010. Nestes, as leishmanioses ainda são consideradas como doença emergente e sem controle - doença de categoria 1 - e que o foco das pesquisas deve ser a aquisição de novos conhecimentos e de medidas eficazes de controle. Com uma prevalência total de 12 milhões de pessoas e população de cerca de 350 milhões de indivíduos sob o risco de contrair a infecção por *Leishmania spp*, essa doença infecto-parasitária afeta indivíduos de 88 países, sendo 75 considerados em desenvolvimento e 13 subdesenvolvidos (MS, 2007b; PAHO, 2009; WHO, 2010).

As leishmanioses podem ocorrer na forma visceral (Leishmaniose Visceral/LV) e tegumentar (Leishmaniose Tegumentar/LT). A forma visceral (LV) é uma manifestação sistêmica da doença, que envolve progressão difusa de parasitas direto para baço, fígado e medula óssea, apresentando maior mortalidade em indivíduos sem tratamento (TURETZ et al., 2002). Já a forma tegumentar (LT) é uma doença primariamente de caráter zoonótico que acomete o homem e diversas espécies de animais silvestres e domésticos. Considerada uma enfermidade polimórfica e espectral da pele e das mucosas, manifesta-se por diferentes formas de acordo com seus aspectos clínicos, patológicos e imunológicos e podem ser classificadas didaticamente como: cutânea localizada (LCL), caracterizada por lesões ulceradas ou não, indolores, únicas ou múltiplas; cutânea disseminada (LD) apresentando múltiplas lesões (≥ 10 lesões) ulceradas cutâneas com disseminação linfohematogênica; difusa (LCD) apresenta lesões em placas nódulo-infiltrativas, às vezes com exulceração crostosa local, e a forma mucosa (LM) com lesões agressivas que afetam a nasofaringe (MARS DEN, 1986; COSTA et al., 2009; BACCAN et al., 2011).

Os parasitas responsáveis pela LT estão agrupados nos subgêneros *Viannia* e *Leishmania* de acordo com o modelo taxonômico proposto por (LAINSON et al., 1987). No Brasil são reconhecidas sete espécies de *Leishmania* responsáveis por doença humana, sendo a forma tegumentar causada principalmente pela *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis* e mais raramente pelas *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi* e *L. (V.) shawi* (LAINSON et al., 1987; GRIMALDI JR; TESH; MCMAHON-PRATT, 1989; BACCAN et al., 2011).

A LT apresenta cadeia de transmissão complexa, estando sujeita numa mesma região a diversos determinantes tais como: desequilíbrio ecológico produzido pela invasão do homem aos nichos naturais da doença, variações sazonais e susceptibilidade da população ao parasita (J. M. COSTA, 2008). Trata-se de uma doença que acompanha o homem desde tempos remotos e que tem apresentado nos últimos 20 anos, um aumento do número de casos e ampliação de sua ocorrência geográfica, sendo encontrada atualmente em todos os estados brasileiros com diferentes perfis epidemiológicos (MS, 2007a; J. M. COSTA, 2008).

Com raras exceções, as leishmanioses constituem zoonoses de animais silvestres, e mais raramente domésticos, incluindo marsupiais, desdentados, carnívoros e mesmo primatas, onde os parasitas apresentam-se sob a forma amastigota em seus hospedeiros vertebrados. O homem representa hospedeiro acidental e parece não ter um papel importante na manutenção dos parasitas na natureza. Os vetores, por sua vez, são insetos flebotomíneos que sugam junto com o sangue as formas amastigotas de leishmanias de um animal infectado e as inocula posteriormente na pele do hospedeiro vertebrado junto com a saliva. Quando o hospedeiro vertebrado é o homem, essa picada poderá evoluir para o desenvolvimento da LT (MARSDEN, 1986; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BACCAN et al., 2011). A interação entre o parasito e a resposta imune do hospedeiro, pode desencadear uma série de eventos responsáveis pela ocorrência de diferentes manifestações clínicas.

No Brasil, a doença caracteriza-se por lesão de pele e/ou mucosa, única ou múltipla abrangendo desde formas inaparentes, ou lesões de pele discreta com evolução para cura espontânea até as formas com ulcerações múltiplas e comprometimento de mucosas, havendo tendência à metástase e recidivas (A. BITTENCOURT; BARRAL-NETTO, 1995; BACCAN et al., 2011).

1.2 MODALIDADES CLÍNICAS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR (LT)

Sob o ponto de vista clínico a leishmaniose tegumentar nas Américas apresenta a seguinte configuração:

Infecção inaparente - O reconhecimento da infecção sem manifestação clínica. baseia-se em resultados positivos aos testes sorológicos (Imunofluorescência indireta/RIFI, enzyme-linked immunosorbent assay/ELISA) e a intradermoreação de Montenegro (IDRM) em indivíduos aparentemente saudáveis, residentes em áreas de transmissão de LT, com história prévia negativa para a doença e ausência de cicatriz cutânea sugestiva de LC ou de lesão mucosa. O tratamento não é indicado para esses pacientes (GONTIJO; CARVALHO, 2003; MS, 2007a).

Leishmaniose ganglionar - Linfadenopatia localizada na ausência de lesão tegumentar. Evolutivamente, pode preceder a lesão tegumentar e deve ser diferenciada da linfangite ou linfadenomegalia satélite que podem surgir após o estabelecimento da lesão (ALMEIDA *et al.*, 1995; A. BITTENCOURT; BARRAL-NETTO, 1995; BERMAN, 1997)

Leishmaniose Cutânea (LC) - A lesão cutânea primária desenvolve-se no local da picada após um período de incubação médio de 30 dias, podendo variar de dias a anos. Inicialmente surge uma lesão eritemato-papulosa única ou múltipla (<10 lesões) evoluindo para pápulo-pustulosa, posteriormente úlcero-crostosa e finalmente assumindo o aspecto característico de úlcera de contornos circulares, bordas infiltradas “em moldura”, indolor, e fundo com granulações grosseiras. Pode ocorrer infecção bacteriana associada causando dor no local e produção de exsudato seropurulento que

ao secar em crostas recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera. Adicionalmente, a infecção secundária, o uso de produto tópico pode causar eczema na pele ao redor da úlcera, modificando seu aspecto (forma ectimóide) (GONTIJO; CARVALHO, 2003; MS, 2007a).

Forma Cutânea Disseminada (LD) - É uma expressão clínica relativamente rara, que pode ser observada em até 2% dos casos de LT. Foi descrita em 1986 e desde então têm sido realizado pesquisas que complementam as descrições clínicas com informação sobre suas características imunológicas e parasitológicas. As duas espécies reconhecidas como causadoras desta síndrome são a *L. braziliensis* e a *L. amazonenses* (J. M. L. COSTA et al., 1996) CARVALHO et al., 1994). Esta forma é caracterizada por aparecimento de múltiplas lesões papulares, às vezes com aparência acneiforme ou pequenas lesões ulceradas que acometem vários segmentos corporais, envolvendo com frequência a face e o tronco. O número de lesões é variável de 10 a centenas. A história natural da doença nestes pacientes inicia-se com uma ou várias lesões localizadas [lesão (ões) primária (s)] apresentando características clássicas de úlceras de fundo granuloso e bordas elevadas. Outros aspectos podem ser destacados como: comprometimento mucoso (30% dos pacientes) e manifestações sistêmicas como mialgias, pirexia, anorexia e astenia (COSTA et al., 2009).

Adicionalmente foram descritos pacientes vivendo com HIV/AIDS que apresentaram lesões disseminadas de LT. De qualquer maneira, esta forma rara de apresentação pode alertar para a possibilidade da co-infecção *Leishmania*-HIV, tornando-se recomendável à investigação da infecção por este vírus (SPITHILL; GRUMONT, 1984; CARVALHO et al., 1994; J. M. L. COSTA et al., 1996)

Forma Recidiva Cútis (LRC) - O termo leishmaniose recidiva cútis (LRC), metaleishmaniose ou ainda leishmaniose lupóide, caracteriza-se por presença de lesões nodulares, inicialmente isoladas e em seguida confluentes, em torno ou no interior da cicatriz de uma lesão prévia de LT, de aparecimento tardio e de longa duração, com maior ocorrência em crianças. A apresentação clínica demonstra focos

satélites no centro ou nas margens da área cicatrizada, estendendo continuamente seus limites. Pode evoluir também com cicatrização parcial da lesão cutânea, seja espontânea ou medicamentosa, aparecendo uma reativação localizada geralmente na borda da lesão. No Brasil temos relatos de casos causados por *L. braziliensis* e *L. amazonensis*. A resposta à terapêutica com os Sb⁺⁵ é insatisfatória e a IDRМ geralmente apresenta resultado positivo (J. M. L. COSTA et al., 1996; D. OLIVEIRA-NETO et al., 2000; CALVOPINA et al., 2006).

Forma cutânea difusa (LCD)- No Brasil, esta forma clínica é causada pela *L. (L.) amazonensis*. Constitui uma forma rara, grave, que ocorre em pacientes anérgicos, com deficiência específica na resposta imune celular a antígenos de *Leishmania* (J CONVIT; KERDEL-VEGAS; GORDON, 1962; J. M. COSTA et al., 2009) COSTA et al., 2009). Inicia de maneira insidiosa, com lesão única, evolui de forma lenta com formação de placas e múltiplas nodulações não ulceradas, recobrando grandes extensões do tegumento cutâneo do corpo. A resposta à terapêutica é insignificante e geralmente a IDRМ apresenta resultado negativo. De um modo geral na LCD, não ocorre comprometimento das mucosas, ou às vezes ocorre de modo discreto, havendo apenas infiltração da mucosa nasal por contiguidade.

Leishmaniose Mucosa (LM) - É particularmente importante na América do Sul, onde a principal espécie causadora é a *L. braziliensis*, embora, já tenham sido isoladas outras espécies de parasitas (*L. amazonensis* e *L. guyanensis*) (MARSDEN, 1986; RIBEIRO; LOPES FILHO, 1994; M. R. F. D. OLIVEIRA et al., 1995). Caracteriza-se por apresentar aspectos de cronicidade e por desenvolver lesões em mucosas nasais e ou orais, que conduzem a quadros clínicos desfigurantes (MARSDEN, 1986). É de difícil diagnóstico parasitológico e a taxa de refratariedade ao tratamento com Sb⁺⁵ é significativa. Estudos de seguimento em pacientes com LC, curados após tratamento específico, mostraram que entre 2 a 5% dos casos desenvolveram forma mucosa da doença após vários anos da cura da lesão inicial (MARSDEN, 1986; 1994; DE ALMEIDA; CARDOSO; BARRAL-NETTO, 2003).

Em relação à apresentação clínica da lesão mucosa (LM) aborda aspectos relacionados à evolução da doença classificando as formas como: infiltrativa, atrófico-crostosa, úlcero-vegetante, úlcero-destrutiva, mutilante, poliposa e a leishmaniose da cavidade oral que pode ser acompanhada ou não de lesão mucosa nasal.

1.3 LEISHMANIOSE RECIDIVA CÚTIS (LRC): EVOLUÇÃO HISTÓRICA

A primeira referência sobre as lesões do tipo LRC, ocorreu no Oriente onde ALTOUNIAN (1885), descreveu uma forma que denominou de “chronic lúpus-like”. Já a primeira descrição mais precisa desta forma foi de GILTELZON (1932), que ao estudar 3.197 casos de leishmaniose do Oriente, observou 89(2,8%) casos que chamou de metaleishmaniose. O mesmo sugeriu que as lesões não eram uma forma típica de LT mais sim uma seqüela incomum, ocorrendo qualquer que fosse o tratamento empregado. No Oriente Médio, GILTELZON (1932) e DOSTROVSKY (1934), definiram as características clínicas e laboratoriais da LRC, relatando alguns casos sob a designação de *Leishmania Recidiva* e provavelmente haveria aí uma pequena confusão do autor que estaria designando a condição cutânea e não um novo tipo de parasito (o que poderia ter surgido pela nomenclatura empregada), já que não havia provas de que o agente causador fosse a *Leishmania tropica* (OLIVEIRA, 1977).

Na Europa (Inglaterra, início do século XX), autores como CHRISTOPHERSON (1923), SINDERSON (1931), MACLEOD (1934), descreveram pela primeira vez uma forma da LT conhecida como “lupóide”, chamando atenção pela cronicidade e por dificuldades do tratamento dos pacientes. RODYAKIN (França, 1957) e CARTEAUD e OSSIPOWSKI (1958), fizeram relatos sobre casos semelhantes na Rússia turca. PETIT (1962), relatou uma série de 68 casos de leishmaniose recidiva cútis (LRC), também com refratariedade aos tratamentos, provenientes do Iran, Israel e Rússia.

BERLIN (1940), estudou 13 casos com a denominação de LRC individualizando a lesão como uma entidade clínica caracterizada pela presença de nódulos, inicialmente isolados e em seguida confluentes em torno de uma cicatriz prévia.

Definidas como lesões de aparecimento tardio e refratariedade aos tratamentos utilizados, contrariamente aos casos relatados até esta época, havia presença de *leishmanias* em três casos (exames histopatológicos). Sua impressão era de que, após a cura da lesão ainda há organismos viáveis no local, em repouso e sem produzir manifestações até que algum fator produza reativação. Este estudo criou alguns parâmetros para avaliação desta forma clínica que ficaram conhecidos como “postulados de Berlin”, os quais estabeleceram os critérios atuais adotados para o diagnóstico clínico da LRC: “pápulas ou pequenas placas amareladas ou violáceas, brilhantes, localizadas ao redor da cicatriz de uma úlcera produzida por *Leishmania spp*”. A faixa etária de seus pacientes variou de 4 a 14 anos em oito casos; a LRC apareceu de um a sete anos após completa cicatrização da lesão inicial e em todos os casos a lesão envolveu a face (BERLIN, 1940).

Outros estudos opinaram no sentido de que a LRC seja o resultado de uma reação peculiar do hospedeiro ao parasito (ao qual é capaz de abrigar por longo tempo) e não uma reação a um tipo peculiar da *Leishmania spp*. É interessante a verificação de DOSTROVSKY (1934), que ao inocular em 6 pacientes de LRC culturas de *Leishmania tropica* obteve uma resposta do tipo tuberculóide (o que denominou reação isofágica) e não histiocitária, como é de hábito encontrar-se nos casos de infecção pela *Leishmania spp*. Embora todos os pacientes apresentassem a IDRMM fortemente positiva, a imunidade não era suficiente para prevenir o desenvolvimento de lesões após a inoculação. Alguns pacientes chegavam a relatar relação sazonal, uma vez que pioravam no verão (STRICK; BOROK; GASIOROWSKI, 1983).

MAROVICH *et al.* (2001), relataram um caso de LRC de um paciente paquistanês que após 43 anos da LC primária, desenvolveu lesão sugestiva de LRC. Usou terapia combinada (Itraconazol[®] + estibogluconato de sódio[®]), com boa resposta terapêutica. No exame histopatológico demonstrou ausência de parasitas (*Leishmania spp*) e regeneração da epiderme. Concluiu que talvez o microambiente que resulta do trauma ou eventos envolvidos na cicatrização de feridas permite o crescimento do

parasita. Nesse estudo não se encontrou qualquer evidência da citocina inibitória IL-10 no sobrenadante. Os autores defenderam a teoria de que a doença pode nunca ser curada e que depende do equilíbrio da relação sistema imune x parasita.

No Brasil, a LRC foi descrita pela primeira vez por M. OLIVEIRA (1977), quando relatou um caso mostrando a evolução clínica e as dificuldades relacionadas aos diversos esquemas terapêuticos usados no paciente. No Equador CALVOPINA *et al.* (2006), relataram uma série de 6 pacientes com características evolutivas da LCR com progressiva e lenta evolução (média de 18 meses) após cicatrização central da lesão inicial. Foram realizadas biopsias de pele (exame histopatológico) e isolamento de cepas de *Leishmania* foram caracterizadas por eletroforese de enzimas. Os resultados da histopatologia demonstraram presença de granuloma e infiltrado dérmico contendo células gigantes de Langhans. Os perfis das isoenzimas dos parasitas isolados a partir de cinco dos seis pacientes acompanhados permitiram a identificação do agente causador como *Leishmania (V.) panamensis*. STEFANIDOU *et al.* (2008), relataram um caso raro de LRC causado por *L. tropica*, iniciado aos 3 anos de idade em ambas as faces e que evoluiu com manchas eritematosas ao redor das cicatrizes 31 anos depois. Os títulos sorológicos para *Leishmania* foram negativos e a histologia revelou infiltrado inflamatório com granulomas tuberculóides circundados por linfócitos, alguns plasmócitos, ausência de necrose de caseificação e poucos parasitas (*Leishmania*) foram encontrados. A *Leishmania tropica* foi identificada por PCR e cultura e a cicatrização completa da lesão foi obtida com Sb⁵⁺ e criocirurgia com azoto líquido. Estes autores consideraram que a LRC é uma forma hiperérgica da LC porque o paciente apresenta forte resposta intradérmica, histopatologia com reação granulomatosa bem organizada com parasitos esparsos ou ausentes, contradizendo a conclusão de A. L. BITTENCOURT *et al.* (1993) que após acompanhar a evolução de três pacientes com exame clínico, biopsia, sorologia, cultura e IDRМ concluiu que a LRC não poderia ser considerada uma forma hiperérgica da LC e sim como uma entidade de evolução diferenciada a partir da LC clássica.

PETIT levantou alguns elementos que poderiam levar a confusão no diagnóstico de LRC, entre eles: a semelhança com a tuberculose cutânea, tanto sob o ponto de vista clínico como histopatológico (necrose caseosa); a dificuldade em realizar cultura para e elucidar o diagnóstico, como nos casos relatados por GILTELZON (1932), em 89 pacientes e MASCHKILEISSON; NERADOV; RAPOPORT (1935) com nove pacientes, permanecendo, portanto, muitos casos de leishmaniose lupóide com diagnóstico de lúpus vulgar (tuberculose cutânea); a resposta clínica favorável da doença após tratamento com drogas tuberculostáticas, confundindo ainda mais o diagnóstico diferencial e a multiplicidade da nomenclatura desta forma evolutiva da LT.

Atualmente, permanece a nomenclatura “leishmaniose recidiva cútis” (LRC) na grande maioria dos relatos de casos, facilitando o entendimento desta variante clínica da LC, uma forma peculiar de cicatrização, que evolui com refratariedade aos diversos tratamentos realizados (OLIVEIRA-NETO et al., 2000).

Existem alguns questionamentos a respeito das possíveis causas para do aparecimento da LRC, tais como:

- 1- Persistência de anticorpos anti-*Leishmania* em indivíduos residentes em áreas endêmicas da LT, onde a exposição continuada causaria novos estímulos antigênicos;
- 2 - Espécie de *Leishmania* envolvida;
- 3 - Tratamento irregular com baixas doses;
- 4- Imunidade do hospedeiro.

Estas duas últimas hipóteses foram defendidas por DOSTROVSKY (1934), e a alteração na imunidade celular citada por STRICK; BOROK; GASIOROWSKI (1983), não sendo ainda confirmadas até a atualidade. Em relação às espécies de leishmanias envolvidas na LRC, existem relatos tanto da *Leishmania tropica* (Velho mundo), como da *Leishmania (V.) braziliensis*, *Leishmania (V.) panamensis* (Novo mundo).

Provavelmente o ponto mais importante e complexo no entendimento desta questão esteja mesmo nos aspectos relacionados à resposta imune do hospedeiro.

1.4 RESPOSTA IMUNE NA LEISHMANIOSE RECIDIVA CUTIS (LRC)

SAGHER (1947) e SAGHER et al. (1953), defenderam que, em virtude da IDRM ser fortemente positiva nestes casos, a imunidade celular estaria envolvida no processo do surgimento da recidiva cútis, como uma forma de resposta peculiar do indivíduo, excluindo completamente a questão das diferentes cepas de *Leishmania*. A figura 1 mostra a LRC sob o ponto de vista imunoespectral, segundo BERLIN (1940) e SAGHER et al. (1953).

Posteriormente, WEIGLE et al. (1985), realizaram estudo onde casos de LRC foram submetidos à avaliação através de métodos de detecção de isoenzimas e dosagem de anticorpos monoclonais, analisando-os em biópsias seriadas. O achado da diminuição dos níveis de anticorpos específicos no material histopatológico de indivíduos que tiveram LC com lesões totalmente cicatrizadas e a persistência dos níveis destes anticorpos em úlceras que recidivavam, revelou que se tratava de uma forma recorrente da LC, coincidindo com os casos que tiveram posterior falha terapêutica em sua evolução clínica.

DIAZ et al. (2002), através de técnica imunohistoquímica avaliou a expressão de antígenos leucocitários (CD4, CD8, e CLA: antígenos de linfócitos cutâneos, CD 69, CD83, CD1a) e citocinas (IFN- γ , IL-4, IL-10 e TGF- β 1) nas lesões de 18 pacientes com leishmaniose cutânea crônica (LCC) comparando com a resposta de pacientes da forma tegumentar localizada (LCL) e difusa (LCD). O número de células TCD4+ e TCD8+ das lesões de pacientes com LCC foi similar à encontrada em pacientes com a forma localizada (LCL). Pacientes com LCC apresentavam o maior número de células T CD69+, mas apenas um terço expressava o CLA, sugerindo que apesar de boa resposta leucocitária, não há migração suficiente destas células ativadas para a epiderme, gerando uma resposta imune aberrante. Há também nos pacientes com LCC,

células positiva para IL-10, TGF- β 1, IL-4 e INF- γ , assumindo, portanto um padrão misto. As células de Langherans CD1a+ estão diminuídas assim como as CD83 (importantes na resposta apropriada Th1), e esta diminuição das células de Langherans causa um defeito na sinalização epidérmica, gerando um estado de dano tecidual.

Na LC a atuação equilibrada do sistema imune é importante para a contenção do parasito sem destruição tecidual, fazendo com que, embora possa continuar presente, o agente infectante não cause doença no homem (MACHADO *et al.*, 2004).

Do ponto de vista comparativo entre os achados imunológicos da LRC x LC, observamos na LRC um padrão misto na distribuição das células TCD4+ e TCD8+, presença de células TCD69+, porém com apenas um terço dessas expressando o CLA+, diminuição das células de Langherans e padrão misto também na expressão das interleucinas IL-10, TGF- β 1, IL-4, INF- γ (misto), dados estes descritos na pele "*in situ*" (DIAZ *et al.*, 2002). Já na LC é conhecido que o sangue periférico, expressa células TCD4+ que é superior à expressão das células TCD8+ e que há presença de células e interleucinas envolvidas na imunidade celular: TGF- α , INF- γ , células Langherans, macrófagos, neutrófilos, linfócitos (MACHADO *et al.*, 2004).

Em relação ao diagnóstico laboratorial, destacam-se os achados histopatológicos encontrados desde os estudos no Oriente Médio com relação à LRC, onde há formação do granuloma tuberculóide indistinguível do encontrado na histologia da tuberculose cutânea ou na hanseníase tuberculóide, além de hiperplasia pseudoepiteliomatosa; leishmanias não são visualizadas desde os relatos antigos (PETIT, 1962). Há descrição de positividade da cultura das lesões e de forte resposta da IDR (F SAGHER, 1947).

No Brasil, BITTENCOURT *et al.* (1993), relataram aspectos histopatológicos, em três casos de LRC procedentes da Bahia, onde observaram reação granulomatosa em 50% dos casos avaliados, o grau de parasitismo variou de ausente a frequente, mas sem necrose. Estes achados diferiram os casos brasileiros e dos relatados por BERLIN (1940). Posteriormente OLIVEIRA-NETO *et al.* (2000), descreveram as diferenças entre as nomenclaturas "leishmaniose lupóide" e "leishmaniose recidiva cútis". A primeira, o

Tabela 1: Análise comparativa relacionada aos aspectos clínicos, imunológicos, histopatológicos e terapêuticos entre os pacientes com Leishmaniose Cutânea (LC) e os pacientes que evoluíram para a Leishmaniose Recidivas Cútis (LRC) durante a realização do estudo.

Características	Leishmaniose Cutânea	Leishmaniose Recidiva Cutis
Clínicas	Lesões únicas ou múltiplas; borda em moldura, infiltração, edema, eritema, descamação, centro com granulação grosseira; presença de exsudato sero-purulento e cicatrizes atróficas e apergaminhadas.	Lesões únicas (na maioria), cicatrizadas no centro; bordas infiltradas, edema, eritema e descamação atróficas lisas ou com aspecto queloidiforme, relato de prurido local.
Imunológicas	<p>IDRM pós Cura Positivo (5 a 10 mm)</p> <p>Resposta Imune Atuação equilibrada do sistema imune; expressão de células TCD4+ superior a TCD8+, presença de TFG-alfa, INF-y, células Langherans, macrófagos neutrófilos e linfócitos.</p>	Forte Positivo (> 10 mm)
Histopatológico	Ausência de <i>leishmanias</i> , presença de granuloma compacto.	Reação granulomatosa, células gigantes, grau de parasitismo ausente ou freqüente, poucos casos de necrose, fibrose em grau variável.
Drogas utilizadas durante o estudo	Satisfatória com Sb ⁵⁺	Satisfatória com associação das drogas Sb ⁵⁺ , Azitromicina 500 mg e Pentoxifilina 400 mg (1ª escolha) 14(21,5%)curados. Anfotericina B –Falha Terapêutica 12(18,5% curados)

1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA LEISHMANIOSE RECIDIVA CUTIS (LRC)

Algumas entidades clínicas podem ser confundidas com a LRC em função da semelhança clínica, comprometimento de segmentos corporais, como: face, tronco e membros além de refratariedade aos tratamentos e presença de úlceras descamativas, nódulos, placas, infiltrações, eritema, relato de prurido, similares aos sinais e sintomas da LRC.

Granuloma Anular - caracterizado por pápulas dérmicas necrobióticas bem delimitadas acompanhadas de prurido em 25% dos casos como relatado por (ODOM; JAMES; BERGER, 2000; PRENDIVILLE, 2008);

Lúpus Vulgar - geralmente afeta a face apresentando ulceração da pele e necrose (ODOM; JAMES; BERGER, 2000; PRENDIVILLE, 2008);

Lesões de pele causadas por *Mycobacterium tuberculosis* - estas lesões podem ser únicas ou múltiplas e são caracterizadas pela presença de nódulos subcutâneos, úlceras e fistulas que podem ser confluentes com presença de exsudato (ODOM; JAMES; BERGER, 2000; PRENDIVILLE, 2008);

Lúpus Eritematoso - é uma doença inflamatória crônica de origem autoimune, possui quadro clínico polimórfico caracterizado pela disseminação do nódulo inicial para formação de placas cutâneas eritematosas (ODOM; JAMES; BERGER, 2000; PRENDIVILLE, 2008);

Ftiríase Rubro Pilar - caracteriza-se pela presença de pápulas descamativas que podem coalescer produzindo placas eritematosas às vezes acometendo cabeça e tórax (ODOM; JAMES; BERGER, 2000; PRENDIVILLE, 2008);

Psoríase - caracterizam-se pela presença de placas infiltradas, eritematosas, bem delimitadas, descamativas, podendo acometer qualquer área do corpo. Apresenta

período de remissão e piora do quadro ao longo da sua evolução (ODOM; JAMES; BERGER, 2000; PRENDIVILLE, 2008).

1.6 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE RECIDIVA CUTIS

Vale ressaltar que uma das características marcantes da LRC consiste na sua refratariedade aos esquemas terapêuticos com os antimoniais pentavalentes. Portanto, se constitui em um grande desafio para o manejo clínico destes pacientes (COSTA et al., 1996; OLIVEIRA-NETO et al., 2000; COSTA et al., 2009). Apesar do elevado índice de falha terapêutica do Sb^{+5} usado isoladamente na LRC, de um modo geral, para o tratamento das leishmanioses, até o presente momento, as drogas consideradas de 1ª escolha ainda são os antimoniais pentavalentes: antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) e o estibogluconato de sódio (Pentostam®) (WHO, 1990; OLLIARO; BRYCESON, 1993; OLIVEIRA et al., 1995; MS, 2007b).

Os esquemas propostos são variáveis em doses e duração. O preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para doença produzida pela *Leishmania Viannia braziliensis* e por *Leishmania Leishmania amazonensis* é de 20mg/ Sb^{+5} /kg/dia por um período mínimo de quatro semanas (WHO, 1990). Este esquema representa um avanço em relação à padronização do tratamento, uma vez que permite um maior período contínuo de tratamento com utilização de doses calculadas em mg/ Sb^{+5} /kg/dia e relativamente menores que àquelas anteriormente recomendadas na literatura (KOPKE et al., 1991). A análise comparativa da eficácia e toxicidade de vários esquemas, HERWALDT; BERMAN (1992), endossam a recomendação da OMS para o tratamento das formas cutâneas da leishmaniose com doses de 20mg/ Sb^{+5} /kg/dia, porém por um período de apenas 20 dias.

O Ministério da Saúde do Brasil (MS, 2007b) recomenda para as formas cutâneas a dose de 10 a 20 mg/ Sb^{+5} /kg/dia durante 20 dias consecutivos. Caso não ocorra cicatrização completa após 90 dias do término do tratamento, o esquema poderá ser repetido e caso permaneça o insucesso, faz-se necessária avaliação criteriosa do

diagnóstico, devendo-se então partir para as drogas consideradas de 2ª escolha (desoxicolato de anfotericina B ou pentamidinas).

Na forma LRC, causada pela *L. (V.) braziliensis*, a dose recomendada é de 20mg/Sb⁺⁵/kg/dia, durante 30 dias. Utilizam-se os mesmos critérios de acompanhamento adotados para a forma cutânea localizada (LCL). De um modo geral a resposta inicial à terapêutica é habitualmente satisfatória, devendo estes pacientes ser acompanhados por serviço especializado por um longo período, devido à elevada frequência de recidivas.

Embora existam relatos de intoxicação aguda durante o uso de Sb⁺⁵ (MARSDEN, 1986), as complicações são de aparecimento tardio, relacionadas a altas doses e longa duração do tratamento. Estas complicações variam desde sintomas considerados leves como artralgia, mialgia, anorexia, pirexia, passando por alteração funcional hepática e dano hepatocelular transitório, até morte súbita devido à taquicardia ou fibrilação ventricular (CHULAY; SPENCER; MUGAMBI, 1985).

A frequência dos efeitos adversos relatados varia de 50% (JACINTO CONVIT et al., 1987) até 83% (OLLIARO; BRYCESON, 1993), com relatos, sobretudo, de artralgia e mialgia em pacientes tratados com doses similares. Alterações eletrocardiográficas menores, como achatamento, inversão da onda T e prolongamento do segmento QT são comuns em tratamentos por mais de 15 dias com doses iguais ou maiores a 20mg/Sb⁺⁵/kg/dia. O mecanismo pelo qual o Sb⁺⁵ produz estas anormalidades é desconhecido, sendo qualitativamente similares as produzidas pelos antimoniais trivalentes (Sb⁺³), (CHULAY; SPENCER; MUGAMBI, 1985). O aparecimento de complicações poderia ser explicado pelo acúmulo do Sb⁺³ contido nas ampolas e/ou pela redução do Sb⁺⁵ administrado, à sua forma trivalente, com posterior acúmulo (OLLIARO; BRYCESON, 1993).

A refratariedade aos esquemas terapêuticos em pacientes com LT é conhecida, mesmo quando tratados com doses elevadas e por tempo prolongado. Isto ocorre não

apenas nos casos de leishmaniose mucosa ou nas formas disseminadas, como também em algumas formas localizadas da doença. Em alguns casos, estas falhas podem ser atribuídas à re-infecção ou alterações nas condições imunológicas, fisiológicas ou nutricionais dos pacientes ou, ainda, a problemas na farmacocinética da droga ou na formulação do medicamento (BARRAL et al., 1995; LESSA et al., 2001; MACHADO et al., 2004). Nos casos de LRC a resposta insuficiente a terapia tem sido atribuída a uma deficiência específica da imunidade celular apresentada pelos pacientes, fazendo com que o tratamento seja por si só, incapaz de debelar a evolução da infecção, podendo, inclusive, induzir um processo de seleção natural dos parasitas com posterior multiplicação de cepas resistentes aos antimoniais (BARRAL et al., 1995; COSTA et al., 1996; COSTA et al., 2009).

As drogas de 2ª escolha para o tratamento das leishmanioses incluindo a LRC, recomendadas pelo Ministério da Saúde do Brasil, são as diamidinas aromáticas (pentamidinas) e o Desoxicolato de Anfotericina B que devido às dificuldades de administração e seu potencial tóxico precisam de internação hospitalar, sendo reservadas para casos clínicos especiais como a LRC e casos de LT ou LV refratárias ao tratamento com os antimoniais (MS, 2007a).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos da Leishmaniose Recidiva Cútis (LRC) em pacientes da região do Vale de Jiquiriçá, Bahia, Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar os aspectos clínicos da LRC baseado no padrão morfológico das lesões;
2. Avaliar o padrão de resposta imune de pacientes com LRC, baseado nos resultados da intradermorreação de Montenegro (IDRM) antes do tratamento e após a cura clínica da doença;
3. Comparar os resultados da IDRM realizadas em pacientes com leishmaniose cutânea (LC) x leishmaniose recidiva cútis (LRC) antes do tratamento e após evolução para cura clínica;
4. Avaliar resposta terapêutica de pacientes com LRC utilizando os esquemas terapêuticos: antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]) + Azitromicina 500 mg + Pentoxifilina 400 mg (uma série) e em caso de falha terapêutica a utilização de esquema com Anfotericina B.

3. JUSTIFICATIVA

Apesar de ser considerada em alguns relatos como uma forma clínica da leishmaniose tegumentar (LT), existem questionamentos sobre a possibilidade da LRC tratar-se de uma forma peculiar de cicatrização (surge após cicatrização prévia), ou seja aparecer ou evoluir após uma úlcera produzida por *Leishmania spp* prévia.

A partir do ano 2001, um grupo de pesquisadores do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz-CPqGM/FIOCRUZ, Bahia, vem estudando alguns aspectos da LT na região do Vale do Jiquiriçá, com especial atenção para a apresentação clínica e a evolução pós-terapêutica. Recentemente, SILVA (2011), de uma casuística de 840 pacientes com LT desta região, 43(5,3%) evoluíram para a LRC conforme os critérios adotados por BERLIN (1940).

Justifica-se o presente estudo em função de estarmos trabalhando com a maior casuística de LRC da América Latina, procedente da região do Vale do Jiquiriçá, endêmica para LT produzida por *Leishmania braziliensis*, com a possibilidade de cadastrar pacientes com a doença ativa, acompanhar sua evolução, avaliar exames laboratoriais, reavaliar pacientes curados, instituir terapias medicamentosas mais eficazes, sendo uma oportunidade de entender à dinâmica, clínico-evolutiva e o processo cicatricial da LRC.

4. METODOLOGIA

4.1 DESCRIÇÃO DA ÁREA ESTUDADA

O estudo foi realizado no Município de Jiquiriçá (Mapa 1, Figura 2), pertencente à região Sudoeste da Bahia, considerada região endêmica para LT. Os pacientes foram atendidos no ambulatório de Doenças infecciosas e Parasitárias (DIP) do Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá Jackson Costa (CERDEJJC), localizado na cidade de Jiquiriçá, Bahia. O referido Centro é considerado referência para o atendimento dos pacientes pela Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, recebendo pacientes com doenças infecciosas de toda a microrregião. É coordenado pelo Dr. Jackson Costa, pesquisador titular do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/CPqGM-FIOCRUZ, que vem desenvolvendo estudos na área há 13 anos, visando o controle das doenças mais prevalentes na região, como a LT.

Possui como infra-estrutura, dois ambulatórios, laboratório especializado para os exames diagnóstico e acompanhamento dos pacientes. Têm-se como serviços de referência os seguintes hospitais e Unidades de Saúde: Hospital Municipal de Jiquiriçá (Enfermarias de Pediatria e Clínica Médica, localizado na cidade de Jiquiriçá), Unidades de Saúde da Família de Jiquiriçá, Fundação José Silveira (Hospital de Mutuípe), Unidades de Saúde da Família de Mutuípe, APMIU (Associação de Proteção à Maternidade e Infância de Ubaíra - Hospital de Ubaíra), Unidades de Saúde da Família de Ubaíra, Hospital e Unidades de Saúde da Família de Laje, Policlínica Municipal de São Miguel das Matas e Hospital das Clínicas Dr. Edgard Santos pertencente à Universidade Federal da Bahia – UFBA.



Mapa 1: Município de Jiquiriçá, localizado na região do Vale de Jiquiriçá, Bahia. Área onde foi desenvolvido o estudo.



Figura 2: Aspectos da vegetação, com residência encravada na floresta; L – Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale de Jiquiriçá, Dr. Jackson Costa (CERDEJJC).

4.2 ESTUDO CLÍNICO

Realizou-se um estudo descritivo, retrospectivo e prospectivo visando avaliar a evolução de pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de LT (forma cutânea). O tempo de acompanhamento dos pacientes foi de 12 anos, tendo início em 2001, quando um grupo de pesquisadores do laboratório de imunoparasitologia (LIP) do CPqGM/FIOCRUZ deslocou-se para esta área endêmica da doença na região do Vale de Jiquiriçá, encerrando a coleta de dados em fevereiro de 2013 (para este estudo os dados contemplados foram dos anos 2010 a 2013). Para tal, foi utilizado no cadastro dos pacientes uma ficha clínica (Anexo 1) onde na primeira consulta os pacientes recebiam o número de um código (LTAJ) seguido da data do preenchimento e dados referentes à identificação pessoal como: nome, idade, sexo, raça, ocupação, local de nascimento, local provável de contágio, residência atual, tempo de moradia. Ao exame físico observou-se a presença de lesão na pele e/ou mucosa, assim como, presença de cicatriz; as lesões da pele foram medidas, as características morfológicas descritas, juntamente com sua localização no corpo. Examinamos as lesões mucosas com

espéculo nasal, depressor de língua e laringoscopia indireta. Suas características e extensão foram grafitadas em um desenho das mucosas do trato respiratório alto. Todos estes dados constam no prontuário padrão (Anexo 1).

Nesta etapa o estudo foi dividido em duas fases:

Fase 1 – Revisão de prontuários e busca ativa dos pacientes com história de LRC;

Fase 2 – Cadastro de casos novos, realização de IDRМ após alta ambulatorial e acompanhamento dos pacientes que evoluíram com LRC;

Descrição da 1ª fase do estudo: foram incluídos todos os pacientes cadastrados no programa de controle da LT do Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale de Jiquiriçá - CERDEJJC, totalizando 1.491 pacientes, procedentes dos 11 municípios da região do Vale de Jiquiriçá, com diagnóstico confirmado de LT, cujo agente etiológico, já caracterizado em estudos anteriores, trata-se da *L. braziliensis*. O tamanho da amostra representou o número total de casos cadastrados de 2001 até fevereiro de 2013. Foi realizada rigorosa revisão de prontuários da casuística utilizada por Silva (2011), que apresentaram cura ou melhora clínica e a busca ativa dos casos identificados com lesão em atividade ou melhora clínica no final do estudo.

Descrição da 2ª fase do estudo: identificação e cadastro dos casos novos de LC que evoluíram com as características clínicas da forma recidiva cútis (LRC).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos na 2ª fase do estudo os casos novos de LC sendo recrutados os pacientes que obtiveram cicatrização total das lesões com o Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) e após uma média de três meses evoluíram com sinais e sintomas sugestivos da forma recidiva cútis (LRC) e também pacientes que evoluíram diretamente para LRC (cicatrização do centro da lesão e atividade das bordas), de acordo com os critérios de Berlim (1940): pápulas, ou pequenas placas amareladas, ou

violáceas, brilhantes, pápulas confluentes e os critérios de Silva (2011): tubérculos ou placas confluentes, presença de lesões verrucosas ou vegetantes e lesões eritematosas localizadas ao redor da cicatriz de uma úlcera anterior produzida por *Leishmania ssp.* Os pacientes que apresentavam cicatrização total das lesões após acompanhamento de três meses e todos os pacientes com diagnóstico de LRC do estudo anterior foram convidados para a realização da IDRМ.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que tiveram mudança de diagnóstico ao longo do tempo de acompanhamento ou não compareceram para as revisões.

4.5 ESTUDO DO PADRÃO DE RESPOSTA IMUNE DE PACIENTES COM LRC E LC BASEADOS NOS RESULTADOS DA IDRМ APÓS CICATRIZAÇÃO TOTAL DAS LESÕES (CURA CLÍNICA).

Para a realização do estudo da avaliação do padrão da resposta imune baseados na IDRМ, os pacientes foram divididos dois grupos: **Grupo A** - composto por 28 pacientes (1,9% da casuística geral 1491 pacientes com história de LC tendo como referência os pacientes cadastrados acompanhados do CEDERJJC com resultados de IDRМ após cura) e escolhidos de forma aleatória. **Grupo B** - composto 28 pacientes (43% da casuística de 65 pacientes que evoluíram para LRC, ambos com lesões totalmente cicatrizadas e tempo de cura com média de 20 meses).

4.6 CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA LRC

Foram utilizados os critérios descritos por SAMPAIO(1988), conforme descrito a seguir:

Nódulo – lesão elipsóide ou redonda, sólida e palpável, de um a três centímetros de diâmetro, podendo envolver a epiderme, derme ou hipoderme, podendo atingir a tecido celular subcutâneo;

Placa – elevação acima da superfície cutânea, que ocupa uma área relativamente grande em comparação a sua altura acima da pele. Aspecto espessado e consistência aumentada de limites imprecisos, resultante da presença de infiltrado celular na derme, às vezes, com edema e vasodilatação;

Cicatrizes atróficas - lesão de aspecto variável, saliente ou deprimida, móvel, retrátil, fina, e pregueada. Resultante da reparação de processo destrutivo da pele, associado à atrofia e fibrose.

Crostras - concreções de cor amarelo-clara, esverdeada ou vermelho escura, que se forma em área de perda tecidual. Desenvolvem-se quando o soro, sangue ou exsudato purulento seca na superfície da pele. Quando o exsudato envolve toda a epiderme, as costas podem ser espessas e aderentes.

Tubérculo - Pápula ou nódulo, que evolui deixando cicatriz; maior que 1 cm de diâmetro.

Pápula - lesão sólida, circunscrita, elevada, menor que 1 cm, comprometendo epiderme, derme, ou misto.

4.6.1 Seleção do Grupo A - (LC após a cicatrização da(s) lesão (ões) a alta ambulatorial)

O grupo que participou do estudo foi composto por pacientes com diagnóstico de LC cadastrados, tratados e acompanhados pelo CERDEJJC, procedentes do Vale do Jiquiriçá que encontravam-se clinicamente curados após avaliação.

4.6.2 Seleção do Grupo B - (casos de LRC clinicamente curados)

O grupo de indivíduos que participou do estudo foi composto por pacientes com diagnóstico de LC e evolução para LRC cadastrados, tratados e acompanhados pelo

CEDERJJC residentes no Vale do Jiquiriçá que encontravam-se após avaliação clínica com lesões totalmente cicatrizadas.

4.6.3 Realização da Intradermorreação de Montenegro (IDRM) com os Grupos A e B

O antígeno de Montenegro produzido pela Biomanguinhos/FIOCRUZ e cedido gentilmente pelo Laboratório de Imunoparasitologia (LIP) ao nosso Centro de Referência para a realização do estudo. O antígeno foi mantido sobre refrigeração em caixa térmica, durante a permanência no campo. O procedimento para aplicação e leitura do teste esteve de acordo com o Manual de Controle de LTA (2007) e foi realizado por profissional capacitado da área de Enfermagem.

4.6.4 Procedimento

Após antissepsia do local com álcool a 70%, inoculou-se com agulha 13 x 4,5 mm e seringa do tipo tuberculínica, 0,1ml da suspensão do antígeno por via intradérmica na face anterior do antebraço direito, 2 a 3 cm abaixo da dobra do cotovelo, longe da rede vascular. Uma vez aplicado o antígeno observou-se formação de pequena pápula ou elevação, como mostra a figura 3.

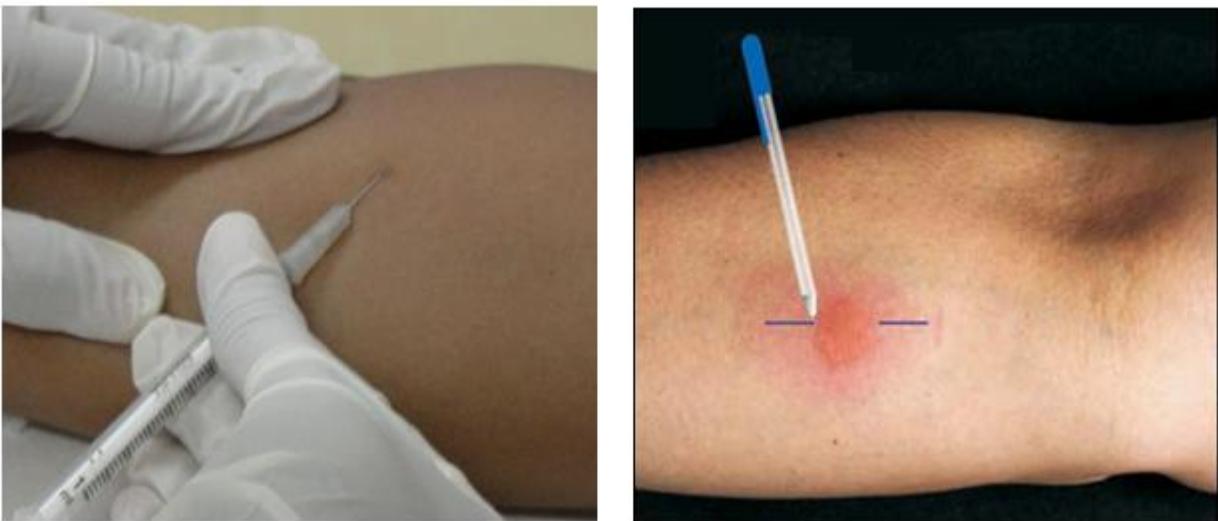


Figura 3: Técnica da aplicação do antígeno de Montenegro (IDRM) em face externa do antebraço, com posterior mensuração e leitura do resultado da reação após 48 a 72 horas.

Para definição dos grupos, determinou-se para leitura dos resultados da IDRM, os seguintes parâmetros para mensuração da enduração nos pacientes que foram submetidos à reavaliação após cicatrização total das lesões:

Reator negativo: resultados com valores <5 mm

Reator Positivo: resultados com valores entre 5 mm a 10 mm

Reator Forte Positivo: resultados com valores >10 mm

A leitura da reação foi efetuada por técnicos de enfermagem capacitados e lotados no CEDERJJC, após 48 a 72 horas do inóculo. Foi exercida pressão moderada da pele, traçando uma linha com uma caneta esferográfica a partir de um ponto exterior até encontrar resistência ou enduração (SOKAL, 1975). A interpretação foi realizada utilizando-se régua milimétrica, distando entre 1 a 2 cm do local da inoculação baseada na área de enduração apresentada.

4.7 ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS NOS PACIENTES QUE EVOLUÍRAM COM LRC

Considerando que no estudo anterior (SILVA, 2011) 8 (18,6%) pacientes da casuística não foram incluídos no estudo, quando avaliou-se o tratamento da LRC em função da irregularidade no seguimento e 35 pacientes (81,4%) foram incluídos na análise do tratamento e os mesmos foram alocados em cinco esquemas terapêuticos)

As melhores respostas foram obtidas com a associação Glucantime® - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (3 séries) + Pentoxifilina 800mg/dia durante 20 dias (3 series) onde 6 (17%) dos pacientes que foram submetidos a este esquema obtiveram tempo médio de cura de 4,1 meses; Glucantime® - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 4 séries) + Azitromicina 500mg/dia durante 10 dias (até 3 séries) onde 13 (34%) dos pacientes que foram submetidos a este obtiveram tempo médio de cura de 5,5 meses e Glucantime® 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (3 séries) + Azitromicina 500mg/dia durante 10 dias (3 séries) + Pentoxifilina 800mg/dia durante 20 dias (até 3 séries) onde 6 (17%) dos pacientes que foram submetidos a este esquema obtiveram tempo médio de cura de 5,1 meses.

A azitromicina é um antibiótico azólido (família de macrólídeos). Concentra-se nos tecidos, especialmente nos macrófagos infectados por parasitas *Leishmania*, podendo atingir níveis entre 100 a 200 vezes mais elevado do que no soro. A administração é via oral, possui meia-vida longa, e a sua segurança em crianças, pacientes com cardiopatias e gestantes são vantagens para o tratamento da LT (Prata et al., 2003). A adição da Azitromicina ao esquema proposto por Silva (2011) justificou-se devido ao mecanismo de ação desta droga e ao fato que alguns pacientes apresentaram lesões com sinais de infecção bacteriana, associadas à LRC.

O uso da Anfotericina B como droga de 2ª escolha em nossos pacientes com LRC, tornou-se uma opção terapêutica em função dos bons resultados observados no tratamento das outras formas refratárias de LC e lesões mucosas produzidas por *L.V. braziliensis*. Sabe-se de suas limitações em função das dificuldades na realização de exames laboratoriais específicos e ECG para início da terapia em campo, uso irregular devido a relatos de efeitos colaterais como pirexia, dispnéia, náuseas e vômitos, mialgias, artralgias e dores abdominais, dificultaram a avaliação dos pacientes que utilizaram o medicamento. Torna-se importante ressaltar que mesmo com alta taxa de interrupção do tratamento devido aos efeitos supracitados, 99% dos pacientes obtiveram cicatrização total da lesão sem sinais de atividade até o encerramento desse estudo.

Baseado nos melhores resultados terapêuticos apresentados por SILVA adotamos o seguinte esquema: pacientes que evoluíram após a cicatrização total das lesões da LC com alta ambulatorial ou que apresentaram lesões parcialmente cicatrizadas com sinais e sintomas clínicos sugestivos de LRC (conforme os critérios de BERLIM/1940 e SILVA/2011) foram admitidos no estudo sendo tratados a partir deste período com esquemas de associação de drogas: antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) - 15mg/Sb⁺⁵/kg/peso/E.V./dia/20 dias + Pentoxifilina (400mg) - 1 comprimido de 12/12 horas/20 dias + Azitromicina (500mg) - 1 comprimido/dia/10 dias). Na ocorrência de falha terapêutica com este esquema, os pacientes foram encaminhados para realização

de exames laboratoriais específicos (hemograma, glicemia em jejum, sódio, potássio, cloro, ureia, creatinina, ALT, AST, gama – GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas e ECG) para a introdução da terapia com droga de 2ª escolha: Anfotericina B (1mg/kg/ dia/em dias alternados até dose total de 1,5g a 2,5g).

4.8 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS

Durante a utilização dos esquemas terapêuticos, os pacientes foram interrogados quanto aos possíveis efeitos colaterais. Foi utilizada uma ficha de acompanhamento terapêutico do paciente (Anexo I), onde registrou-se a ocorrência de possíveis efeitos colaterais. Este procedimento foi adotado a cada avaliação clínica e laboratorial realizada.

Foram considerados efeitos colaterais: alterações clínicas não detectadas no período pré-terapêutico, que ocorreram durante a realização do esquema terapêutico utilizado, uma vez descartado possíveis relações causais com outros fatores. Foram adotados os seguintes critérios de classificação:

Efeitos colaterais leves: Presença de sinais e sintomas relacionados com o uso das medicações que puderam ser tolerados pelo paciente, sem necessidade de interferência medicamentosa sintomática nem de interrupção da terapêutica específica.

Efeitos colaterais moderados: Sinais ou sintomas relacionados ao esquema terapêutico, que foram tolerados ou reversíveis com o uso de medicamentos sintomáticos. A necessidade de suspensão temporária do tratamento específico, nestes casos, foi considerada após avaliação da resposta ao uso de sintomáticos.

Efeitos colaterais graves: Sinais e sintomas não contornáveis a não ser com a suspensão da medicação específica. Manifestações clínicas de disfunções renais, cardíacas ou hepáticas ou outras alterações clínicas não toleradas pelo paciente e que não regridam com o uso de sintomáticos.

4.9 CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Determinou-se que os esquemas terapêuticos deveriam ser interrompidos caso ocorressem efeitos colaterais graves ou alterações laboratoriais que traduzissem toxicidade renal (aumento de creatinina acima dos valores normais de referência), hepática (aumento de transaminases 4 vezes acima dos valores normais) ou pancreática (amilase 3 vezes acima dos valores normais).

4.10 ACOMPANHAMENTO

Utilizamos o seguinte cronograma para avaliação clínica dos pacientes:

- a) Início do tratamento: diagnóstico clínico e definição da terapia medicamentosa;
- b) Durante o tratamento: consultas de seguimento mensal no CEDERJJ durante três meses, busca ativa dos faltosos, visitas domiciliares nos casos de uso da terapia com Anfotericina B;
- c) Ao final do tratamento: realização de exames laboratoriais e revisão clínica;
- d) Seis meses após o tratamento: busca ativa e revisão clínica;

Os exames de avaliação da evolução dos pacientes foram realizados nos meses de janeiro-fevereiro, abril-maio, julho-agosto, setembro-outubro, novembro-dezembro, anos (2001 a novembro de 2013/última visita). Quando o paciente evoluía desfavoravelmente, o controle era contínuo incluindo sua transferência para o Hospital das Clínicas Edgard Santos e Santa Isabel em Salvador.

4.11 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

Cura clínica: completa cicatrização das lesões e ausência total de sinais de atividade (edema, eritema, infiltração), registradas em até três meses após o término do tratamento com as opções terapêuticas realizadas;

Melhora clínica: cicatrização/Involução parcial das lesões, porém, com permanência de sinais de atividade (edema, eritema, infiltração) registradas em até três meses após o término dos tratamentos instituídos.

Falha terapêutica: não ocorrência de cura clínica, mesmo após 6 meses do término das medicações utilizadas.

4.12 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As variáveis foram descritas como porcentagens, proporções, médias, medianas, intervalo interquartilico, intervalo de confiança calculado com método de Wilson. Para as diferenças foi utilizado o teste Shapiro-Wilk para avaliação da normalidade da variável idade. Os softwares utilizados para as análises foram: STATA versão 12; GraphPrism 5.0 e o OpenEpi 3.02.

4.13 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM/FIOCRUZ - Bahia, para avaliação e julgamento e posteriormente aprovação com protocolo: 303-2009. Foi garantido tratamento com os esquemas terapêuticos a base de Antimoniato-N-metilglucamina (Sb^{+5}) + Azitromicina + Pentoxifilina, a todos os pacientes que evoluíram para a forma LRC, caso não tivessem boa resposta, usaríamos a droga de 2ª escolha Anfotericina B.

Os pacientes foram informados sob o caráter experimental do estudo, explicando-lhes as vantagens do uso de terapia a base de Anfotericina B (caso não tivesse boa resposta ao 1º esquema utilizado, e os possíveis riscos associados ao uso de Anfotericina B, assegurando o direito de interromper o tratamento quando desejarem). Em caso de menores de idade, a sua inclusão no estudo dependeu do consentimento escrito de seus representantes legais. Todos os pacientes receberam tratamento assistido caso ocorresse algum tipo de complicação decorrente dos esquemas terapêuticos utilizados. Foi assinado pelo paciente um termo de

consentimento informado para a participação do estudo, e o mesmo foi assinado por todos (Anexo II).

O fluxograma abaixo mostra a sequência de procedimentos utilizados desde o cadastro do paciente com LT e sua evolução para LRC adotada em nosso estudo no CERDEJJC (Figura 4).

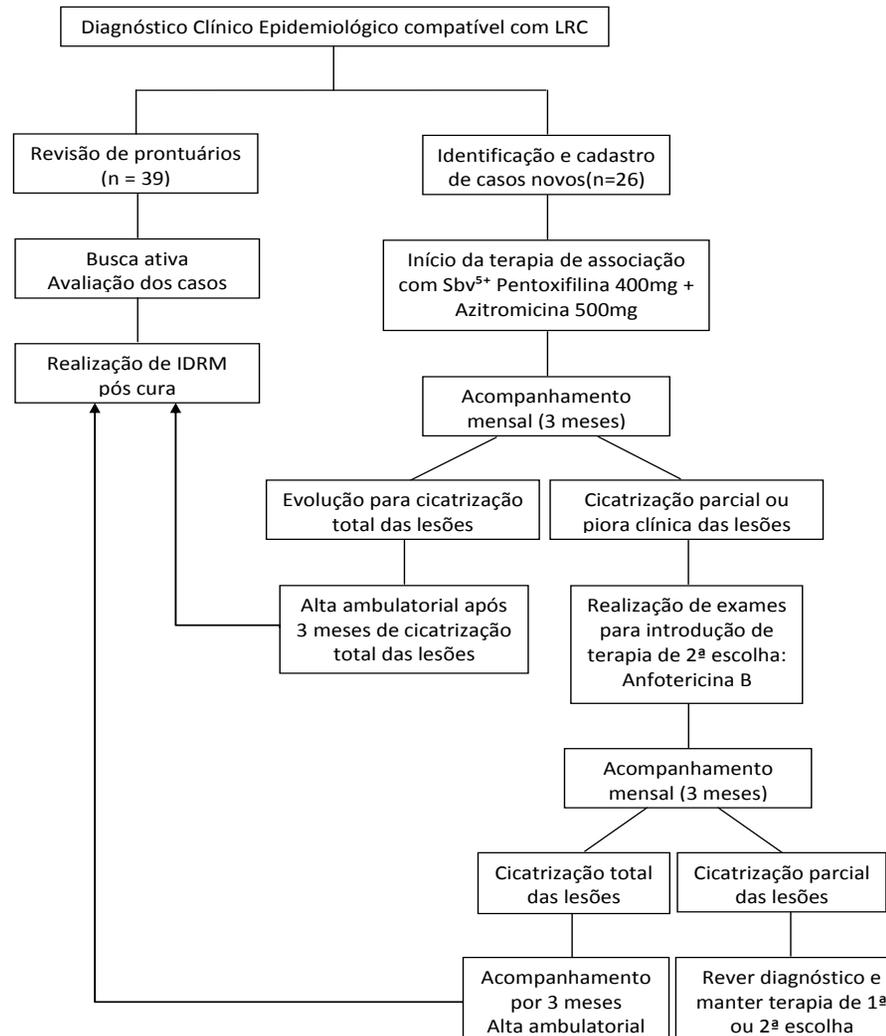


Figura 4: Algoritmo dos pacientes do estudo compatíveis com a forma evolutiva LT.

5. RESULTADOS

5.1 ESTUDO CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO

A análise dos resultados do banco de dados desenhado para esse estudo mostra-nos que em 12 anos de estudo na área endêmica do Vale de Jiquiriçá foram cadastrados 1.491 casos de Leishmaniose Tegumentar (LT), todos acompanhados evolutivamente no CERDERJJC sendo que 65 (4,3%) pacientes destes apresentaram evolução para a forma Recidiva Cútis (LRC).

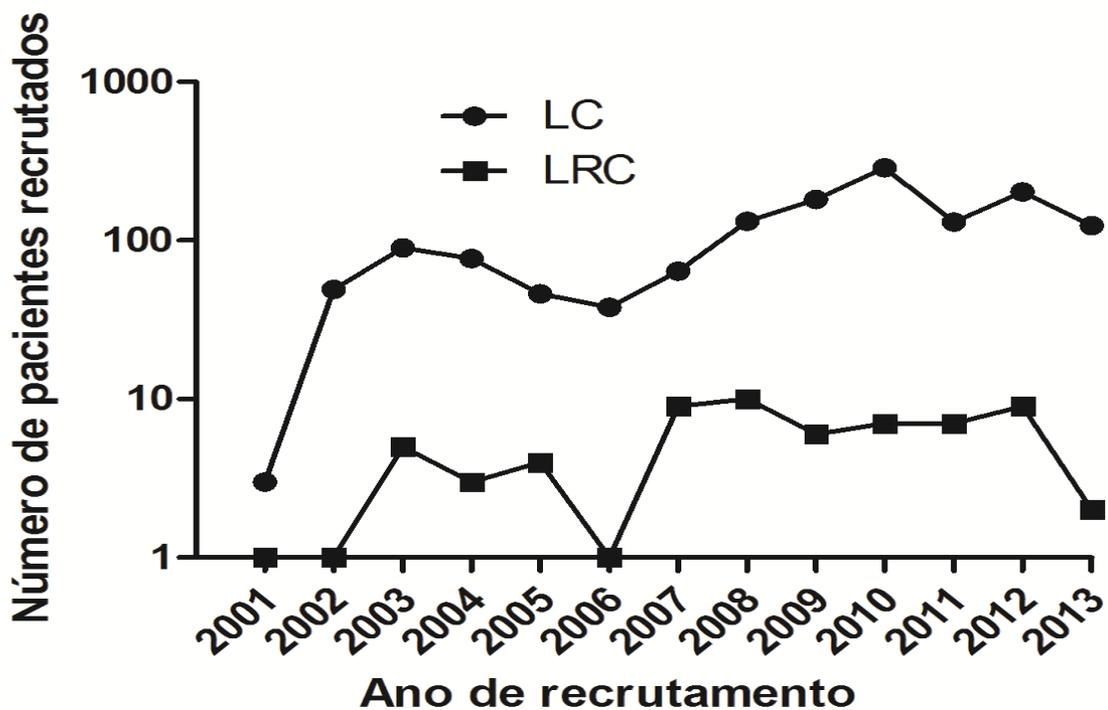


Gráfico 1: Distribuição dos casos de LT e de LRC, em pacientes cadastrados no CERDEJJC, Bahia, Brasil (anos 2001 a 2013).

Em relação à distribuição dos casos o Gráfico 1 e a Tabela 2 mostram o número de pacientes diagnosticados com LC por ano de cadastramento e que evoluíram para LRC: 7 (0,46%) entre 2001/2003; 8 (0,53%) entre 2004/2006; 25 (1,67%) entre

2007/2009; 23 (1,5%) entre 2010/2012 e 2 (0,13%) em 2013, quando encerramos a coleta de dados no mês de fevereiro. Adicionalmente observamos o aumento da frequência dos casos no gênero masculino para as duas formas clínicas e a distribuição da variável idade nos grupos LC e LRC, sendo a mediana calculada para LC de 31 (18-48) e LRC 22 (11-35).

Tabela 2: Distribuição de Casos de LC e LRC de acordo com gênero, idade (mediana) e ano de cadastramento no CEDERJJC, Bahia, Brasil.

	N	IDRM < 5 mm			IDRM 5 a 10 mm			IDRM >10 mm		
		n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
LRC	28	0	0	0 - 12,1	6	21,4	10,2 - 39,5	22	78,6	60,5 - 89,8
LC	27	3	11,1	3,9 - 28,1	20	74,1	55,3 - 86,8	4	14,8	5,9 - 32,5

No Gráfico 2, o grupo LC mostrou que a distribuição por idade apresenta-se mais elevada quando comparada ao grupo LRC, a mediana do grupo LC foi de 32 anos. Isto indica que 50% dos pacientes tinham menos que 32 anos. O primeiro quartil foi de 19 anos, o terceiro quartil de 48 anos, indicando que 25% da população tinham entre 0 e 19 anos, outros 25% estavam entre 19 e 32, outros 25% tinham entre 32 e 48 e os últimos 25% estavam acima de 48 anos.

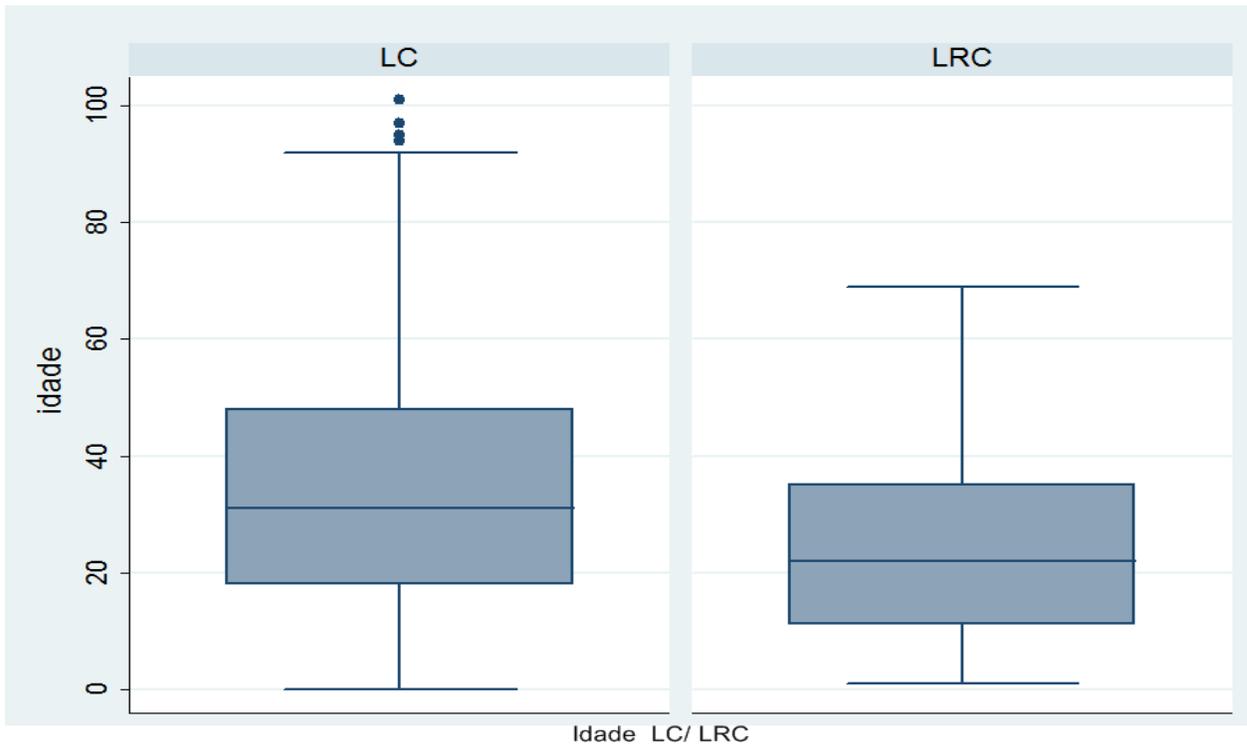


Gráfico 2: Box-Plot de idade (em anos) em relação à distribuição para grupos de LC/LRC em pacientes cadastrados no CERDEJJC, Bahia, Brasil (anos de 2001 a 2013).

No que diz respeito à idade, os grupos de LC quando foram distribuídos por gênero também não diferiram do que foi descrito no Gráfico 2, a mediana da LRC para o gênero feminino foi de 20 anos e para o masculino de 25 anos, indicando que 50% dos pacientes do gênero feminino tinham menos que 20 anos. O primeiro quartil foi de 15 anos, o terceiro quartil de 38 anos. Isto indica que 25% dos pacientes do gênero feminino tinham entre 0 e 15 anos, outros 25% estavam entre 15 a 20 anos, outros 25% tinham entre 20 a 38 anos e os últimos 25% tinham acima de 38 anos.

Em relação aos pacientes do gênero masculino a mediana foi de 25 anos, sendo o primeiro quartil de 14 anos e o terceiro quartil de 39 anos, o que indica 25% dos pacientes tinham entre 0 a 14 anos; 25% tinham entre 14 a 25 anos; outros 25% estavam entre 25 a 39 anos e os últimos 25% acima de 39 anos (Gráfico 3).

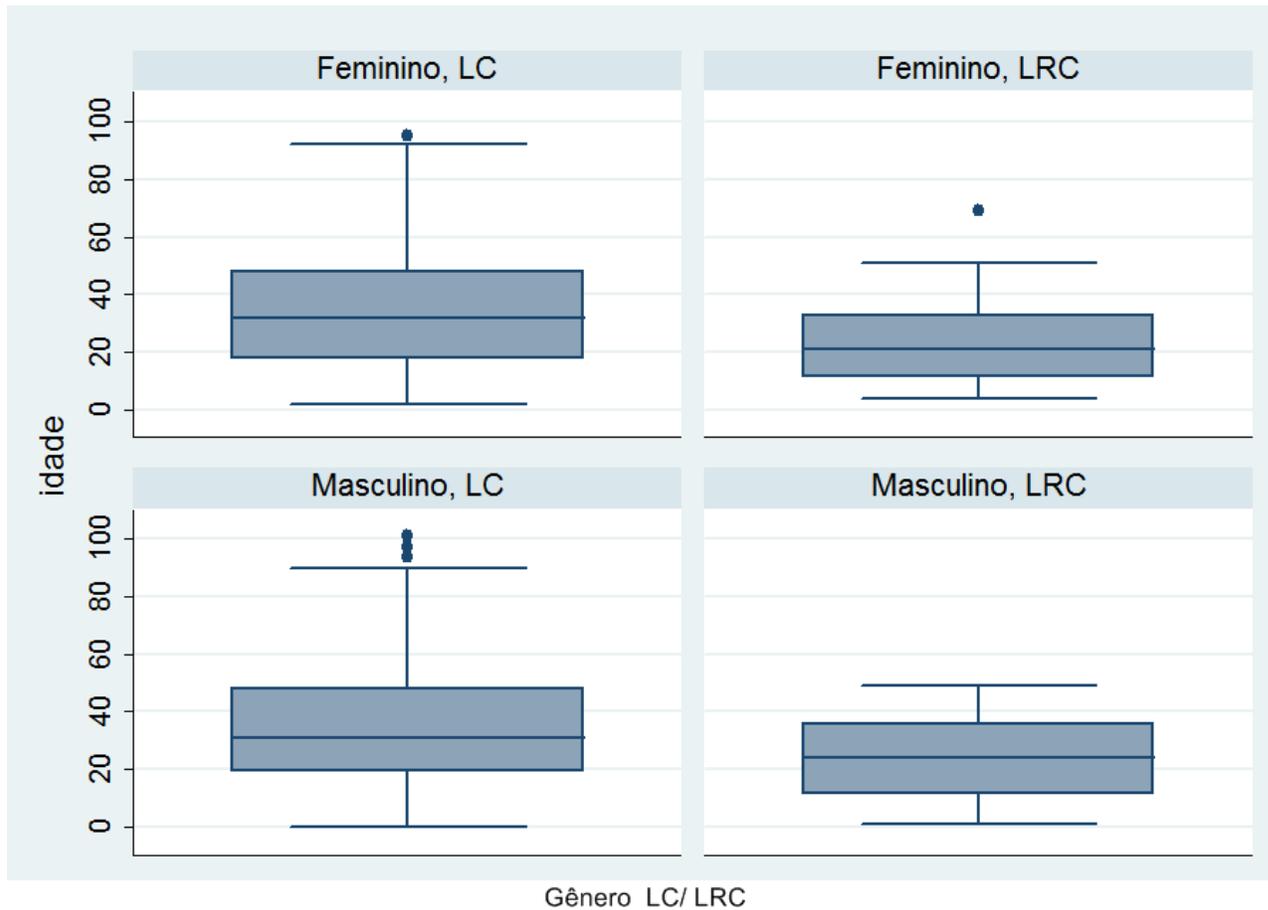


Gráfico 3: Box-Plot de idade (em anos) em relação à distribuição dos casos para grupos LC/ LRC por gênero, em pacientes cadastrados no CERDEJJC, Bahia, Brasil (anos de 2001 a 2013).

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS APRESENTADAS PELOS PACIENTES DO ESTUDO

Na amostra de 65 pacientes com LRC, composta de 30 (46,2%) do gênero feminino e 35 (53,8%) do masculino, observou-se que a localização das lesões encontrava-se distribuída por vários segmentos corporais como: 21 (32%) MMSS, 18 (27,6%) da face, 12 (18,4%) dos MMII e 11 (16,9%) do tronco e 3 (4,6%) da associação dos segmentos da face, MMSS e tronco (Gráfico 4).

Na avaliação clínica as lesões apresentavam-se com: cicatriz central e bordas com pequenas pápulas que evoluíam para úlceras satélites, nódulos, tubérculos ou placas eritematosas descamativas e presença de exsudato visível, alguns pacientes apresentaram relato de dor, ardor e prurido local. A cicatriz final não foi apergaminhada como referido na LT clássica e algumas cicatrizes apresentaram aspecto queloidforme nas bordas na porção central. Os tamanhos das lesões variaram entre 0,5 x 0,5 a 11 x 3,0 cm.

No que se refere à descrição das lesões, as formas clínicas mais comuns se mantiveram com descrições do tipo úlceras ou placas (não ulceradas). Observou-se que 44 (67,6%) casos eram de lesões ulceradas e 21 (32,3%) casos de lesões não ulceradas. As lesões do tipo úlcera tinham início sobre a borda de lesão de LC prévia seguindo os critérios de Berlim (centro atrófico com pápulas ou lesões róseas na periferia) e Silva (tubérculos ou placas confluentes, lesões róseas em indivíduos de pele clara ou mais violáceas em indivíduos de pele escura, eritematosas, verrucosas ou vegetantes e cicatrização central), além de outros sinais como: descamação, edema, pápulas pustulosas confluentes ou isoladas, nódulos não ulcerados satélites, exsudado visível, linfadenopatia e sinais de infecção em alguns dos casos novos acompanhados além de relato de prurido em 26 (40%) dos casos novos e conforme descrito nos prontuários. As Lesões não ulceradas apresentaram múltiplos tubérculos ou nódulos unidos em placas descritas como lesões secas representando 14 (21,2%) dos casos (Figuras A, B e C- Anexo III). Adicionalmente a LRC outras variantes clínicas foram descritas como: forma verrucóide 2 (3%); vegetante 3 (4,6%) e disseminada 2 (3%).

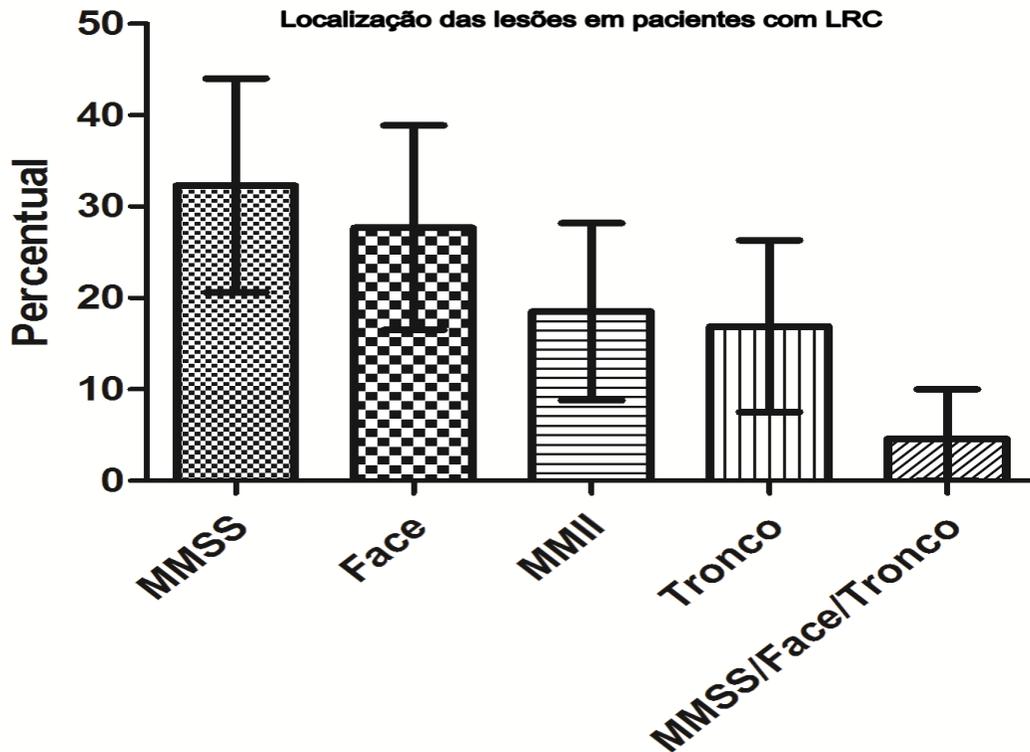


Gráfico 4: Distribuição dos casos de LRC em relação à localização das lesões, em pacientes cadastrados no CERDEJJC, Bahia, Brasil (anos de 2001 a 2013).

5.3 AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA ATRAVÉS DA INTRADERMORREAÇÃO DE MONTENEGRO (IDRM)

Em nosso estudo realizamos a IDRM em 28 (43%) da casuística de LRC pós-cura e avaliamos 28 (1,8%) da casuística geral de LC que realizaram o teste cutâneo pós-cura da lesão. Após mensuração, de acordo com os critérios definidos para o estudo da endureção (IDRM <5mm - resultado negativo; IDRM entre 5 a 10 mm - resultado positivo e IDRM >10 mm - resultado forte positivo) da reação pós-cura da LC/LRC obtivemos os resultados demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3: Distribuição dos Resultados da IDRM pós-cura LC e LRC (IC 95% calculado pelo método de Wilson).

	IDRM < 5 mm				IDRM 5 a 10 mm			IDRM >10 mm		
	N	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
LRC	28	0	0	0 - 12,1	6	21,4	10,2 -39,5	22	78,6	60,5 -89,8
LC	27	3	11,1	3,9 - 28,1	20	74,1	55,3-86,8	4	14,8	5,9 - 32,5

O Gráfico 5 demonstra a distribuição dos pacientes LC/LRC de acordo com os resultados da IDRM realizada pós-cura das lesões, sendo que 78% foram classificados com endureção >10 mm (forte positivo). Dos pacientes LC, 74% foram classificados com endureção cutânea entre 5 a 10 mm (positivos).

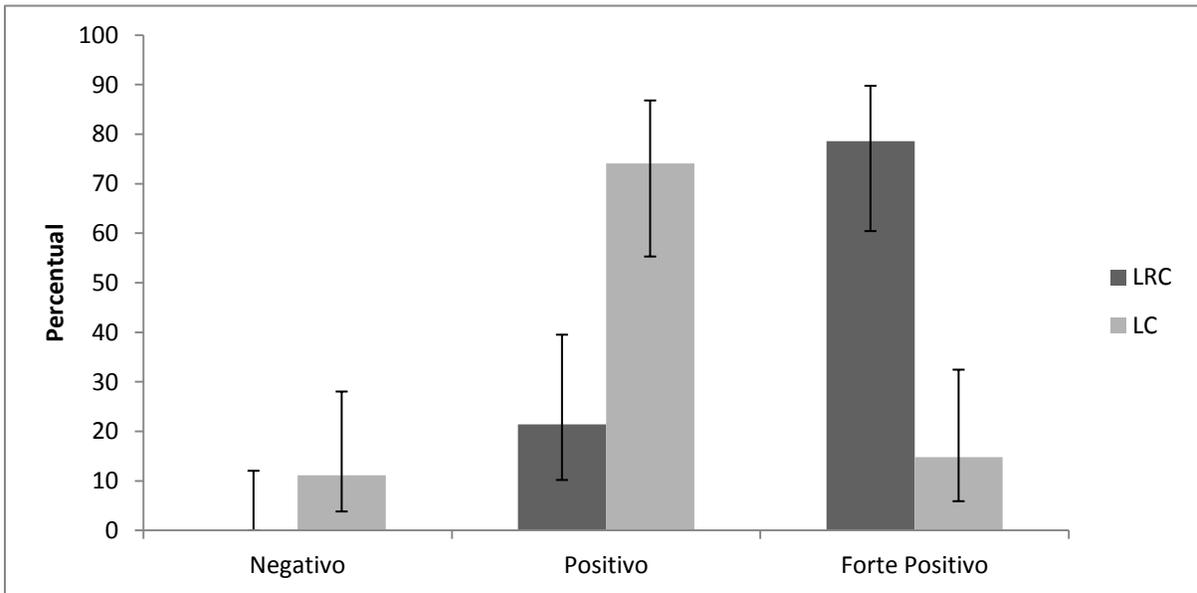


Gráfico 5: Distribuição dos pacientes LC/LRC que realizaram IDRM pós-cicatrização total das lesões.

A Tabela 4 demonstra resultados de IDRM realizados pós-cura da LC e LRC e o tempo de cura das lesões. Observamos que os casos de LC apresentaram 3 (21,4%) dos casos com IDRM >10mm (forte positivo) com tempo de cura (lesões

sem sinais de atividade) até 15 meses e 1 (7,7%) de casos com IDRM >10 mm com tempo de cura acima de 16 meses enquanto os casos de LRC apresentaram 11 (91,7%) com tempo de cura até 15 meses e 11 (68,8%) com tempo de cura acima de 16 meses.

Tabela 4: Proporção (IC 95%) de pacientes LC e LRC classificados através dos critérios de mensuração da endureção cutânea da IDRM de acordo com o tempo de cura.

Tempo de cura	N	IDRM <5mm		IDRM 5 até 10 mm		IDRM > 10 mm	
		n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)
0 - 15 meses							
LC	14	1	7,1 (1,3 - 31,5)	10	71,4 (45,4 - 88,3)	3	21,4 (7,6 - 47,6)
LRC	12	0	0 (0 - 24,3)	1	8,3 (1,5 - 35,4)	11	91,7 (64,6 - 98,5)
≥16 meses							
LC	13	2	15,4 (4,3 - 42,2)	10	76,9 (49,8 - 91,8)	1	7,7 (1,4 - 33,3)
LRC	16	0	0 (0 - 19,4)	5	31,3 (14,2 - 55,6)	11	68,8 (44,4 - 85,8)

O Gráfico 6 demonstra a distribuição de pacientes com LC/LRC que realizaram IDRM pós-cura das lesões de acordo com tempo de cura (inatividade das lesões). Observamos que os casos de LRC têm valores de IDRM maiores do que pacientes LC e estratificar os pacientes com base no tempo de cura (estratificando na mediana) não alteram este achado.

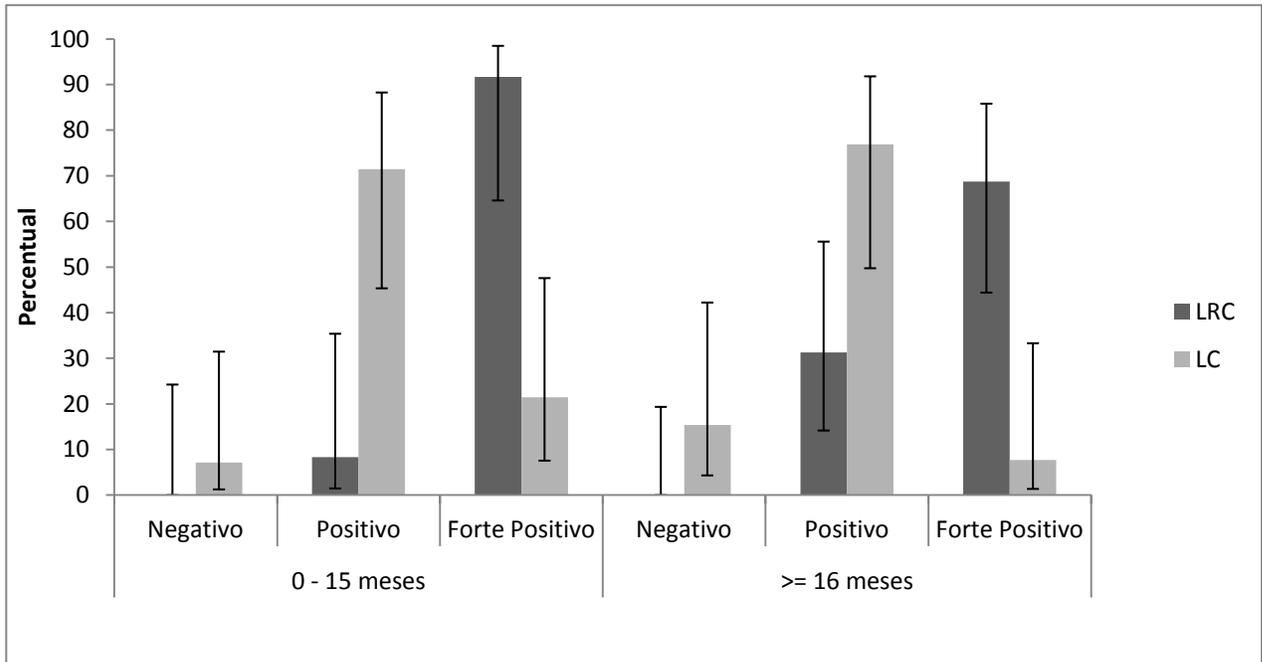


Gráfico 6: Distribuição dos pacientes LC/LRC que realizaram IDRm pós-cura das lesões de acordo com tempo de cura.

5.4 AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM LRC

No nosso estudo (casos novos) usou-se como terapia a associação de drogas - Sb^{5+} + Azitromicina (500mg) + Pentoxifilina (400 mg) (1ª escolha), no caso de falha terapêutica instituiu-se Anfotericina B (2ª escolha).

Observou-se que com a associação de drogas (1ª escolha), 14 (21,5%) pacientes obtiveram cura com tempo médio de 2,6 meses enquanto 12 (18,5%) pacientes que obtiveram resposta insatisfatória foram incluídos no grupo de falha terapêutica, sendo submetidos à terapia com a Anfotericina B (2ª escolha) com cicatrização total com tempo médio de 1,6 meses e apenas 2 (3%) pacientes com cicatrização parcial no final do estudo (Figura 5).

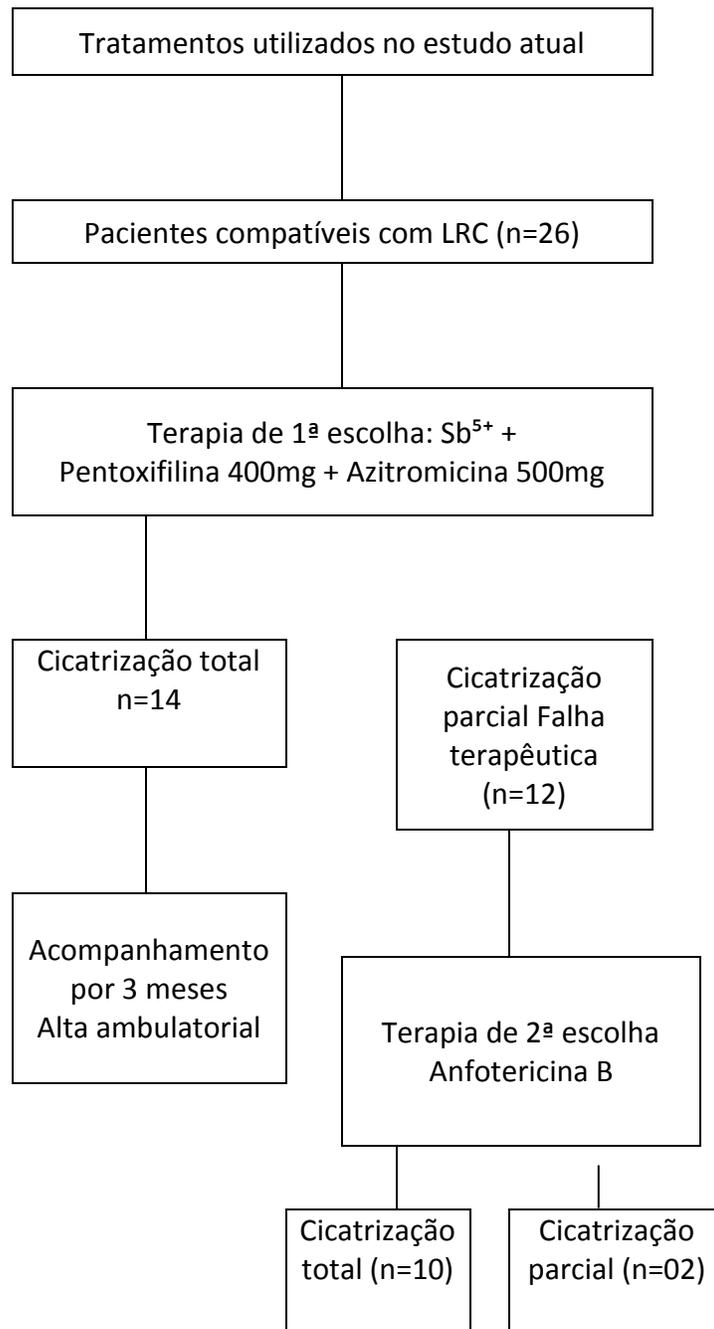


Figura 5: Algoritmo dos esquemas terapêuticos utilizados nos pacientes com diagnóstico de LRC realizados no estudo atual.

5.5 EFEITOS ADVERSOS COM O USO DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Quando avaliamos os efeitos adversos relacionados a esquemas terapêuticos utilizados em nossa casuística, notou-se que os sinais e sintomas relacionados ao uso da associação - Sb^{5+} + Pentoxifilina (400mg) + Azitromicina (500mg), foram: mialgia, artralgia, pirexia, cefaléia, náuseas, dor epigástrica. Em relação à terapia com Anfotericina B, os efeitos adversos foram responsáveis por 8 (12%) dos abandonos de tratamento (tratamento irregular) devido aos sinais e sintomas relatados pelos pacientes como: calafrios, tremores, pirexia, náuseas, vômitos, mialgias, dispepsia, dor epigástrica e dispnéia.

5.6 DESCRIÇÃO DA EFICÁCIA DOS ESQUEMAS DE TRATAMENTO

Em relação à análise comparativa entre os grupos de pacientes curados e não curados, observou-se que: 63 (97%) pacientes não apresentavam sinais de atividade das lesões na última avaliação (fevereiro de 2013), enquanto que 2 (3%) pacientes encontravam-se com as lesões em atividade e em tratamento. O tempo médio de duração da doença foi de 8,5 meses para o grupo considerado curado na casuística anterior SILVA (2011) e 2,1 meses para o estudo atual.

As respostas clínicas aos esquemas utilizados em nosso estudo se mostraram eficazes, sendo importante ressaltar que não realizamos ensaio terapêutico. O tratamento dos pacientes foi determinado de acordo com as melhores respostas terapêuticas aplicadas durante estudo realizado por Silva (2011). Assim, todos os casos cadastrados como novos, foram submetidos primeiro ao tratamento com a associação (Sb^{5+} + Azitromicina + Pentoxifilina) e os casos com resposta insuficiente, classificados como falha terapêutica e submetidos à Anfotericina B, não foi possível correlacionar o tempo de cicatrização aos medicamentos utilizados.

6. DISCUSSÃO

6.1 ESTUDO CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO

Alguns estudos citam a LRC como o resultado de uma reação peculiar do sistema imune do hospedeiro contra a presença do parasito *Leishmania spp*, (ao qual é capaz de abrigá-lo por um longo período). STRICK; BOROK; GASIOROWSKI, (1983), relataram uma relação sazonal em alguns pacientes com LRC, uma vez que pioravam seus quadros clínicos no verão. Quando avaliamos os nossos casos, não observamos predomínio em relação ao aspecto sazonal, talvez em função de não existir estações sazonais bem definidas nas áreas de procedência de nossos pacientes.

Quando procuramos na literatura casos de LRC nas Américas, observamos poucos estudos, de um modo geral relato de casos, representando entre 2 a 5% da casuística de LC em nosso Continente. Na América do Sul, a LRC é considerada uma forma rara da LC, tendo sido relatada por autores como OLIVEIRA (1977), OLLIARO; BRYCESON (1993), COSTA et al. (1996) no Brasil, RODRIGUEZ et al. (1988) na Bolívia, CALVOPIÑA et al. (2003) na Colômbia e STEFANIDOU et al. (2008) no Panamá. Todos os estudos citados apresentam pequenas casuísticas. Portanto, necessitando de maior conhecimento desta forma clinica entre os pediatras e clínicos que trabalham nas áreas endêmicas de LT. Nos 13 anos de estudo sobre LT na região do Vale de Jiquiriçá, tivemos a oportunidade de cadastrar 1491 pacientes com LC, destes 65 (4,3%) evoluíram para a forma LRC, demonstrando a baixa freqüência de casos. Esta escassez provoca o desconhecimento da doença pela maioria dos profissionais que trabalham em área de campo.

O Centro de Referencia em Doenças Endêmicas do Vale de Jiquiriçá/CERDEJJC tem um papel importante no estudo, pois, o acompanhamento mensal por profissionais (médico e enfermeira) facilitou o diagnóstico precoce da doença, havendo uma melhor decisão em relação à terapêutica.

Em nossa casuística, não houve retardo no diagnóstico da LRC, perdas do seguimento no acompanhamento dos pacientes, porcentagens altas na regularidade do tratamento, o que contradiz algumas hipóteses encontradas na literatura sobre as possíveis causas para o surgimento dos casos de LRC (BERLIN, 1940; A. L. BITTENCOURT et al., 1993; CALVOPIÑA et al., 2003). Alguns pacientes evoluíram para LRC após no mínimo três meses da cicatrização total da LC e outros evoluíram para a forma LRC com cicatrização parcial da lesão. Talvez o tipo de cepa de *Leishmania*, e a resposta imune do hospedeiro sejam outras hipóteses a serem avaliadas nessa população, como possíveis eventos causais.

No Velho Mundo, a LRC acomete principalmente crianças, fato não observado em nossa casuística, pois os adultos jovens foram os mais freqüentes, apesar de também haver casos em crianças. (GILTELZON, 1932; DOSTROVSKY, 1934; BERLIN, 1940). Em relação à distribuição dos pacientes por faixa etária, não houve predomínio ou diferença significativa, fato observado em outros relatos de LRC (COSTA et al., 1996; CALVOPIÑA et al., 2003).

No que diz respeito ao gênero houve uma diminuição do número de mulheres acometidas (42%) em relação ao masculino (58%) contradizendo a casuística anterior, onde SILVA (2011) relatou um número significativo de pessoas do gênero feminino que evoluíram para LRC. Segundo a literatura, o gênero masculino sempre é mais acometido (COSTA et al., 1996), porém, no relato de BERLIN (1940), o gênero feminino também foi maior que o masculino (11 mulheres/2 homens). Não há relatos na literatura de alterações hormonais em pacientes com LRC.

Em relação à evolução clínica dos pacientes, os mesmos foram classificados como LRC segundo os critérios de BERLIN (1940) e SILVA (2011) já referidos. Adicionalmente a esses aspectos observamos em nosso estudo presença de nódulos infiltrados, pápulas, exsudato visível, descamação em torno da cicatriz prévia de LC e relatos de prurido local.

Há uma tendência dos autores considerarem a LRC como uma forma hiperérgica da LC, não havendo, porém consenso em sua forma de apresentação inicial (GILTELZON, 1932; BERLIN, 1940; OLIVEIRA-NETO et al., 1998). Dos 65 casos analisados do ponto de vista de terapêutico-evolutivo, observou-se que 11 (16%) deles já se apresentaram com LRC, em 38 (57%) os casos surgiram após lesão prévia e evoluíram diretamente para LRC e 16 (25%) surgiu após lesão de LT prévia com cicatrização total e média de três meses após a cura, o que configura claramente a LRC como uma forma evolutiva.

No Velho Mundo, as lesões de LRC foram mais comuns na face, diferenciando do estudo realizado por SILVA (2011), onde os segmentos mais acometidos foram na porção superior do corpo (cabeça, tronco e MMSS), sendo cabeça (couro cabeludo e face) e MMSS os mais freqüentes. Na continuação do estudo até 2013, observamos lesões em vários segmentos do corpo (cabeça, tronco, MMSS e MMII) com maior freqüência nos MMSS (GILTELZON, 1932; BERLIN, 1940).

A grande maioria dos pacientes dos estudos do Oriente evoluiu para cura clínica, assim como, em nosso estudo. Em nossos casos novos cadastrados apenas 2 (3%) encontravam-se em atividade no final do estudo. Considerando a questão localização das lesões não podemos sugerir que lesões de LT refratárias ao tratamento pode ser um fator preditor de LCR, pois podem surgir em qualquer segmento do corpo.

6.2 INTRADERMORREAÇÃO DE MONTENEGRO

Na literatura a LRC é considerada uma forma hiperérgica porque os pacientes apresentam uma resposta forte ao teste intradérmico com o antígeno *Leishmania ssp* e histologicamente os parasitas são escassos ou ausentes e um granuloma bem organizado é sempre observado (BERLIN, 1940; BITTENCOURT et al., 1993; D. OLIVEIRA-NETO et al., 2000).

BITTENCOURT et al. (1993) em estudo realizado com três pacientes com LRC, provenientes da Bahia (Brasil) com LRC avaliados através de exame clínico, biópsias,

exames de pele com antígeno *Leishmania ssp*, sorologia e cultura, os resultados obtidos mostraram que a doença causada pelas *L. amazonensis* e *L. braziliensis*, apresentavam na histologia e imunologia diferentes aspectos dos referidos na literatura. Em um paciente foi observado ausência de resposta das células T a antígenos de *Leishmania ssp*, foi observada na primeira avaliação com a restauração da resposta após a cura. Nos outros dois, o grau da resposta proliferativa específica foi inferior ao que geralmente é observado em pacientes com LC clássica. Os autores concluíram que no Novo Mundo LRC não pode ser considerada uma forma hiperérgica da LC. No que diz respeito aos seus aspectos clínicos e resposta ao tratamento, a LRC deve ser considerada como uma entidade diferente da LC clássica.

A refratariedade aos esquemas terapêuticos é uma característica marcante na LRC, essa deficiência na resposta a terapia tem sido atribuída a uma deficiência específica da imunidade celular apresentada pelos pacientes consistindo num grande desafio para o manejo clínico (BARRAL et al., 1995; COSTA et al., 1996; COSTA et al., 2009).

Os esquemas terapêuticos utilizados em nosso estudo foram baseados nas melhores respostas obtidas por SILVA (2011). Todos os casos que evoluíram para a forma LRC foram submetidos ao tratamento com a associação de Sb⁵⁺ +Pentoxifilina (400mg) + Azitromicina (500mg). Nos casos de falha terapêutica, foi instituída a terapia com Anfotericina B.

O tempo de cicatrização da doença no estudo anterior foi em média de 8,5 meses, em nossa casuística tratada com definição dos esquemas de tratamento obtivemos uma média de 2,1 meses para cura total. A razão homem /mulher mantém a similaridade observada por SILVA (2011), tanto no grupo dos curados, quanto nos pacientes em atividade, demonstrando, portanto, que o gênero parece não interferir na duração do tratamento, o que difere do estudo de BERLIN (1940) em que os 13 casos relatados 11 eram mulheres e dois homens.

Os efeitos adversos mais relatados pelos pacientes foram dor epigástrica, náusea, mialgia, artralgia, pirexia e cefaléia, reações típicas do uso de Glucantime[®], porém potencializada com a associação da Azitromicina + Pentoxifilina. Em nosso estudo a utilização da terapia com desoxilato de Anfotericina B, obteve menor dificuldade para administração devido ao apoio das secretarias de saúde na disponibilização de exames laboratoriais e treinamento dos profissionais dos hospitais locais, porém seu potencial tóxico foi o fator de maior relevância para a interrupção dos tratamentos realizados com essa droga.

7. CONCLUSÕES

A LRC constitui-se como uma forma hiperérgica da LT, pouco diagnosticada pela raridade e por baixa suspeição clínica. Como fatores predisponentes no surgimento da LRC em nossa casuística, observou-se: idade adulta, IDRМ positiva, lesões no segmento superior (face, tórax, MMSS), com aumento da incidência nos MMII. Todas as lesões tiveram seu surgimento em indivíduos com cicatrizes de lesão leishmaniótica anterior e resposta satisfatória ao tratamento de 1ª escolha (Sb⁵⁺ associado à Pentoxifilina 400 mg + Azitromicina 500mg) sendo que 14 (21,% dos pacientes obtiveram cura com tempo médio de 2,6 meses e nos casos de falha terapêutica 12 (18,5%) dos pacientes que fizeram o uso da Anfotericina B obtiveram cura com tempo médio de 1,6 meses.

8. PERSPECTIVAS

No estudo tivemos a oportunidade de avaliar a evolução clínica, epidemiológica e o estado atual dos pacientes da casuística inicial e avaliação da possível atividade das cicatrizes da LRC. Cadastrou-se novos casos, com realização de IDR em 28 pacientes após cura da LCR em idades e tempos variados e instituímos como terapia de 1ª escolha a associação de antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) + Pentoxifilina (400mg) (1 comprimido/12/12 hs/20 dias), Azitromicina (500mg) (1 comprimido /1 vez ao dia / 10dias) e de 2ª escolha Anfotericina B obtendo resposta terapêutica satisfatória com os dois esquemas.

A partir da difusão deste conhecimento para profissionais da área de saúde, mais casos de LRC podem ser detectados e o subdiagnóstico evitado além de instituir terapia mais efetiva com melhora no tempo de cura.

Baseado nesse estudo encontra-se em andamento dois projetos de pesquisas:

1º - desenvolvido no Laboratório Integrado de Microbiologia e Imunorregulação (LIMI) sob a responsabilidade do Dr. Jorge Clarêncio Souza Andrade tendo como objetivo: caracterizar os subtipos de células TCD4 e CD8 de memória imunológica no sangue e de citocinas no sobrenadante de células mononucleares de pacientes pós-tratamento com LCL e LRC, visando compreender os mecanismos imunológicos na LCL e LCR o que poderá orientar no desenvolvimento de tratamentos ainda mais eficazes, menos invasivos, ou no desenvolvimento de vacina.

2º - desenvolvido no Laboratório de Imunoparasitologia sob a responsabilidade da Drª Aldina Barral com o objetivo de aperfeiçoar o tratamento das formas de LT que apresentam dificuldade no diagnóstico e tratamento (título: Leishmaniose Recidiva Cútis e Leishmaniose Mucosa) visando à reavaliação de casos antigos e detecção de casos novos, avaliar positividade em biomarcadores de inflamação (citocinas e quimiocinas), efetividade do exame otorrinolaringológico e diagnosticar casos recentes de LM comparado com o exame clínico de rotina e comparar a sorologia tradicional com

antígeno bruto realizado com o antígeno recombinante HSP70 como método auxiliar no diagnóstico de LM e de LRC.

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como limitações deste estudo podem referir:

- Dificuldades de transporte e acesso as áreas rurais que compreendem os municípios do Vale do Jiquiriçá para realização busca ativa dos pacientes obtiveram cura ou melhora clínica no estudo anterior;
- Escassez de recursos financeiros para atividades no campo;
- Desatualização dos profissionais de saúde das Unidades situadas na região com manejo clínico e terapêutico da Leishmaniose em especial nas Unidades hospitalares onde foram realizadas administração da Anfotericina B;

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, R. P. et al. Evaluation of cellular immune responses in patients with different clinical forms of tegumentary leishmaniasis. **Allergy Immunol.**, v. 14, p. 1-9, 1995.

ALTOUNIAN, A. Aleppo button-j. **Cut. Dis**, v. 3, p. 161, 1885.

BACCAN, G. C. et al. Hormone levels are associated with clinical markers and cytokine levels in human localized cutaneous leishmaniasis. **Brain Behav. Immunol.**, v. 25, n. 3, p. 548-554, 2011.

BARRAL, A. et al. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: Clinical and immunopathologic aspects. **Int. J. Dermatol.**, v. 34, n. 7, p. 474-479, 1995.

BERLIN, C. Leishmaniasis recidiva cutis; leishmanid. **Arch. Dermatol. Syphilol.**, v. 41, n. 5, p. 874-886, 1940.

BERMAN, J. Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. **Clin. Infect. Dis.**, v. 24, n. 4, p. 684-703, 1997.

BITTENCOURT, A.; BARRAL-NETTO, M. Leishmaniasis. In: DOERR W.; SEIFERT, G. (Eds.). **Trop. Pathol.**, p. 597-651, 1995.

BITTENCOURT, A. L. et al. Leishmaniasis recidiva cutis in american cutaneous leishmaniasis. **Int. J. Dermatol.**, v. 32, n. 11, p. 802-805, 1993.

CALVOPIÑA, H. M. et al. Comparison of two single-day regimens of triclabendazole for the treatment of human pulmonary paragonimiasis. **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 97, n. 4, p. 451-454, 2003.

CALVOPINA, M. et al. Leishmaniasis recidiva cutis due to leishmania (viannia) panamensis in subtropical ecuador: Isoenzymatic characterization. **Int. J. Dermatol.**, v. 45, n. 2, p. 116-120, 2006.

CARVALHO, E. M. et al. Immunoregulation in leishmaniasis. **Ciênc. Cult.**, v. 46, n. 5/6, p. 441-445, 1994.

CHULAY, J. D.; SPENCER, H. C.; MUGAMBI, M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 34, n. 4, p. 702-709, 1985.

CONVIT, J.; KERDEL-VEGAS, F.; GORDON, B. Disseminated anergic cutaneous leishmaniasis. **Br. J. Dermatol.**, v. 74, n. 4, p. 132-135, 1962.

- CONVIT, J. et al. Immunotherapy versus chemotherapy in localised cutaneous leishmaniasis. **The Lancet**, v. 329, n. 8530, p. 401-405, 1987.
- COSTA, J. M. Epidemiologia das leishmanioses no Brasil. **Gaz. Méd. Bahia**, v. 74, n. 1, 2008.
- COSTA, J. M. et al. Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da leishmaniose tegumentar no Brasil. **Gaz. Méd. Bahia**, v., n. 79, 2009.
- COSTA, J. M. L. et al. Leishmaniose recidiva cútis causada por leishmania (viannia) braziliensis. **An. Bras. Dermatol.**, v. 7, n., p. 329-333, 1996.
- DE ALMEIDA, M.; CARDOSO, S.; BARRAL-NETTO, M. *leishmania* (*leishmania*) *chagasi* infection alters the expression of cell adhesion and costimulatory molecules on human monocyte and macrophage. **Int. J. Parasitol.**, v. 33, n. 2, p. 153-162, 2003.
- DESJEUX, P. Human leishmaniasis: Epidemiology and public health aspects. **World Health Stat. Quart. Rapp. Trim. Stat. Sanit. Mond.**, v. 45, n. 2-3, p. 267-275. 1991.
- DIAZ, N. et al. Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: Leukocyte immunophenotypes and cytokine characterisation of the lesion. **Exp. Dermatol.**, v. 11, n. 1, p. 34-41, 2002.
- DOSTROVSKY, A. Leishmania recidiva of the skin. **Harefuah**, v. 8, n. 118, p. 1, 1934.
- GILTELZON, I. Atypical forms of cutaneous leishmaniasis. **Sovet Derm Vedtnik**, v. 2, n., p. 23-24. 1932.
- GONTIJO, B.; CARVALHO, M. D. L. R. D. American cutaneous leishmaniasis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 1, p. 71-80, 2003.
- GONTIJO, B.; DE CARVALHO MDE, L. American cutaneous leishmaniasis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 1, p. 71-80, 2003.
- GRIMALDI JUNIOR, G.; TESH, R. B.; MCMAHON-PRATT, D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 41, n. 6, p. 687-725, 1989.
- HEPBURN, N. et al. Hepatotoxicity of sodium stibogluconate therapy for american cutaneous leishmaniasis. **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 88, n. 4, p. 453-455, 1994.

HERWALDT, B. L.; BERMAN, J. D. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (pentostam) and review of pertinent clinical studies. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 46, n. 3, p. 296-306, 1992.

KOPF, M. et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. v., n., p. 1994.

KOPKE, L. et al. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo antimoniato de n-metil-glucamina: Um estudo duplo-cego com doses de 14 mg/kg/dia e 28 mg/kg/dia de antimônio. **An. Bras. Dermatol.**, v. 66, n., p. 87-94, 1991.

LAINSON, R. et al. **Evolution, classification and geographical distribution.** Academic Press., 1987.

LESSA, H. A. et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 65, n. 2, p. 87-89, 2001.

LIMA, J. B. P. et al. Detection of leishmania from phlebotomine in a cutaneous leishmaniasis endemic area of mato grosso, brasil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 92, Suppl. I, 320, 1997.

MACHADO, P. R. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções immune response mechanisms to infections. **An. Bras. Dermatol.**, v. 79, n. 6, p. 647-664, 2004.

MAROVICH, M. A. et al. Leishmaniasis recidivans recurrence after 43 years: A clinical and immunologic report after successful treatment. **Clin. Infect. Dis.**, v. 33, n. 7, p. 1076-1079, 2001.

MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis ("espundia" escomel, 1911). **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 80, n. 6, p. 859-876, 1986.

_____. Mucosal leishmaniasis due to leishmania (viannia) braziliensis I (v) b in três braços, bahia-brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 27, n. 2, p. 93-101, 1994.

MASCHKILEISSON, L.; NERADOV, L.; RAPOPORT, R. Étude clinique et histologique de la leishmaniose cutanee boutonneuse (leishmaniose lupoide). **Ann. Dermatol. Syphil.**, v. 6, n. 229, p. 48, 1935.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília, 182p. 2007a. MS. Deve ter algum assunto para cada referência

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília, 182p. 2007b. MS.

ODOM, R. B.; JAMES, W. D.; BERGER, T. G. **Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology**. Saunders, 2000.

OLIVEIRA-NETO, D. et al. American tegumentary leishmaniasis (atl) in rio de janeiro state, brazil: Main clinical and epidemiologic characteristics. **Int. J. Dermatol.**, v. 39, n. 7, p. 506-514, 2000.

OLIVEIRA-NETO, M. P. et al. Leishmaniasis recidiva cutis in new world cutaneous leishmaniasis. **Int. J. Dermatol.**, v. 37, n. 11, p. 846-849, 1998.

OLIVEIRA, M. Leishmaniasis recidiva cutis. **An. Bras. Dermatol.**, v. 52, n., p. 353-359, 1977.

OLIVEIRA, M. R. F. D. et al. Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7 a 17 anos de seguimento) causada por leishmania (viannia) braziliensis em três braços, bahia. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 28, n. 4, p. 325-332, 1995.

OLLIARO, P.; BRYCESON, A. Practical progress and new drugs for changing patterns of leishmaniasis. **Parasitol. Today**, v. 9, n. 9, p. 323-328, 1993.

PAHO. Pan American Health Organization. World Health Organization . **The 49th directing council (cd49.R19). Elimination of neglected diseases and other poverty-related infections**. Washington dc 2009.

PETIT, J. Leishmaniasis recidiva. British journal of dermatology. **Br. J. Dermatol.**, v. 74, n., p. 127-132, 1962.

PRENDIVILLE, J. Granuloma annulare. In: Wolff k, goldsmith la, katz si, gilchrest ba, paller as, leffell dj, eds. New york: Mcgraw-hill. **Fitzpatrick's Dermatol. Gen. Med.**, p. 369-373, 2008.

RIBEIRO, F.; LOPES FILHO, O. Doenças ulcerogranulomatosas em otorrinolaringologia. In: OTACÍLIO e CAMPOS. **Tratado de Otorrinolaringologia**. 1994. v. 8, p. 555-558.

RODRIGUEZ , L. et al. Leishmaniose cutânea recidivante com alterações ósseas- relato de um caso. **An. Bras. Dermatol.**, v. 63, p. 31-41, 1988.

SAGHER, F. Leishmania vaccine test in leishmaniasis of the skin (oriental sore): Quantitative experiments. **Arch. Dermatol. Syphilol.**, v. 55, n. 5, p. 658-663, 1947.

SAGHER, F. et al. International. **J. Lepr.**, v. 21, p. 459-461, 1953.

SILVA, L. **Aspecto clínico-evolutivo e anatomopatológico da leishmaniose recidiva cútis (Irc) em pacientes procedentes da região do vale do Jiquiriçá, Bahia.** 2011. 128 f. Centro de Pesquisa Goçalo Moniz, Salvador, 2011.

SOKAL, J. E. Editorial: Measurement of delayed skin-test responses. **New Engl. J. Med.**, v. 293, n. 10, p. 501-502, 1975.

SPITHILL, T. W.; GRUMONT, R. J. Identification of species, strains and clones of *Leishmania* by characterization of kinetoplast DNA minicircles. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 12, n. 2, p. 217-236, 1984.

STEFANIDOU, M. P. et al. A rare case of leishmaniasis recidiva cutis evolving for 31 years caused by *Leishmania tropica*. **Int. J. Dermatol.**, v. 47, n. 6, p. 588-589, 2008.

STRICK, R. A.; BOROK, M.; GASIOROWSKI, H. C. Recurrent cutaneous leishmaniasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 9, n. 3, p. 437-443, 1983.

WEIGLE, K. et al. Recurrences of tegumentary leishmaniasis. **The Lancet**, v. 326, n. 8454, p. 557-558, 1985.

WHO. **Control of the leishmaniases: Report of a who expert committee.** Meeting. Geneva, from 6 to 10 february 1990.

_____. Control of leishmaniasis: Report of the meeting of the who expert committee on the control of leishmaniasis. Geneva: **World Health Organization Technical Report.** 2010.

ANEXOS**ANEXO I****FICHA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA****PROGRAMA DE CONTROLE DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA)****PARTE CLÍNICA**

1. Data de Preenchimento _____ N° de Registro _____

2. Identificação

Nome: _____

Apelido: _____ Idade: _____

Sexo: _____ Cor: _____ Ocupação: _____ Peso _____

Local de Nascimento: _____

Local Provável de contágio: _____

Última procedência: _____

Residência atual: _____

Tempo de moradia: _____ Residência(s) anterior (es): () 1-Sim () 2- Não () 9- NSI

Onde: _____ Há quanto tempo: _____ meses

Local onde reside (ou contágio) tem alguém com LTA: () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Número de familiares em casa (Excluir paciente): _____

Número de familiares que tiveram LTA: _____ Ano _____

3. ANTECEDENTES MÉDICOS

Já teve LTA: () 1- Sim () 2-Não () 9-NSI

Foi tratado: () 1- Sim () 2- Não () 9-NSI

Natureza do tratamento () 1- Tópico () 2-Sistêmico () 9-NSI

Droga usada: _____ Dose: _____

Ano de tratamento: _____ Onde foi tratado: _____

4. ANTECEDENTES FAMILIARES

Algum caso de LTA na família: () 1- Sim () 2- Não () 9-NSI

Nome: _____ **Idade:** _____

Ano da doença: _____ Localidade: _____

Grau de parentesco com o caso índice: _____

Nome: _____ **Idade:** _____

Ano da doença: _____ Local: _____

Grau de parentesco com o caso índice: _____

Nome: _____ **Idade:** _____

Ano da doença: _____ Local: _____

Grau de parentesco com o caso índice: _____

Nome: _____ **Idade:** _____

Ano da doença: _____ Local: _____

Grau de parentesco com o caso índice: _____

5. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Localização do domicílio: () 1. área urbana () 2. área rural () 3. Peri-urbana () 9. NSI

Quantas pessoas residem no domicílio: _____ N^o de cômodos: _____

Instalações sanitárias: () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Caso sim:

() 1- Dentro do domicílio () 2- Fora do domicílio

() 3- Fora do domicílio e comum a vários domicílios () 9-NSI

Cria animais no quintal: () 1- Sim () 2-Não () 9-NSI

Caso sim, qual (is):

Galinha () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Cavalos () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Porcos () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Cabras () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Carneiros () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Jumentos () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Bois () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Outros () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI Qual _____

Renda familiar mensal (sal. Mínimos) () < 1 () 1 a 2 () 3 a 4 () > 4

6. EXAME FÍSICO

A. Presença de Linfonodos: () 1.Sim () 2.Não () 9.NSI

9.NSI

Caso sim, localização: () 1. EpitrocLEAR () 2.Tibial posterior () 3. Axilar
() 4. Crural () 5.Cervical () 6.Suboccipital () 7.Submandibular
() 8.Inguinal () 9. Outros

Tamanho do gânglio (cm) _____

B.Lesão de Pele:() 1.Sim () 2. Não () 9. NSI ()

Nº Total de Lesão (es): _____

Nº Lesão (es) ulceradas: _____

Duração: _____ (meses)

Localização(es): _____

Tamanho(s): _____ (cm)

Característica(s):

() 1.úmida () 2.vegetante () 3.mínima

() 4. seca () 5.Disseminada () 6.Verucoíde

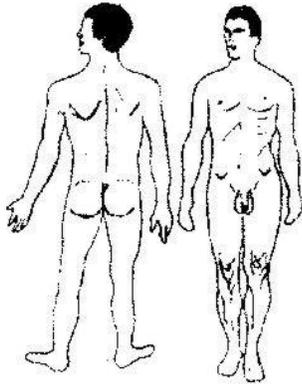
() 7.Outras () 9.NSI

Nº de Lesão (es) não ulcerada(s) _____

Duração: _____ (meses)

Localização (es): _____

Tamanho: _____ (cm)



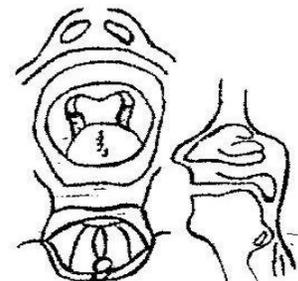
Cicatriz antiga: () 1.Sim () 2.Não () 9.NSI

Nº Total: _____ Duração _____ (meses)

Localização (es): _____

Tamanho: _____ (cm)

C. Lesão Mucosa: () 1.Sim () 2.Não () 9.NSI



Queixa Principal: _____

Queixas associadas: () 1.Prurido () 2.Dor

() 3.Febre () 4.Adenite satélite () 9.NSI

Formas:

() 1.mucosa tardia () 2. mucosa primária () 3.mucosa indeterminada

() 4.mucosa contígua () 5.mucosa concomitante () 6.Outras () 9.NSI

C.1-Mucosa Nasal Ativa: () 1.Sim () 2.Não () 9.NSI

Queixas nasais: () 1.Dor () 2.Secreção () 3.Sangramento () 4.Crostras

() 5.Ferimento () 6.Deformidade () 7. Outras () 9.NSI

Secreção Nasal: () 1.Sim () 2.Não () 9.NSI

Crostras: () 1.Sim () 2.Não () 9.NSI

Tipo: _____

Mucosa nasal (Tipo): () 1. Infiltração () 2.Ulceração () 3.Erosão

() 4.Hiperemia () 5.Edema () 9.NSI

Localização: () 1.Septo anterior () 2. Cabeça de concha inferior

() 3. Outras () 9.NSI

Lesão Mucosa cicatricial: () 1.Sim () 2.Não () 9.NSI

Tipo: () 1.Cicatriz atrófica () 2.Retração cicatricial () 3.Perfuração
() 4.Destruição parcial () 5.Destruição total

Localização: () 1.Septo anterior () 2.Cabeça da concha inferior () 3.Outras

C.2- Mucosa bucal: () 1.Sim () 2.Não () 9.NSI

Queixas associadas:() 1.Dor a deglutição () 2.Roquidão prolongada () 3.Outros

Localização: () 1. Palato () 2. Lábios () 3.Úvula () 4.Faringe
() 5. Laringe () 6.Cordas Vocais () 7. Gengiva

3. Outras mucosas: () 1. Sim () 2. Não () 9.NSI

Qual(ais): _____

Protusão abdominal: () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Hepatomegalia: () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Caso Sim: _____ cm RCD _____ cm Apêndice Xifóide

Esplenomegalia: () 1-Sim () 2-Não () 9-NSI

Caso Sim: _____ cm RCE

7- DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A. Exames Imunológicos

IDRM		Sorologia: Ano(S)			
Data	Leitura	I.F.I./Data	Título	ELISA/Data	N. Absorbância

B. Exames Parasitológicos

Esfregaço		Cultura		Inoculação Hamster	
Data	Resultado	Data	Resultado	Data	Resultado

Biópsia: () 1.Sim () 2.Não () 9.NSI **Foto:** () 1.Sim () 2.Não () 9.NSI

Laudo Anexo: () Sim () 2.Não () 9.NSI

C. Exames Laboratoriais Inespecíficos

Exames	Dia (0)	Dia (20)	1 Mês	3 Meses
Hemácias				
Hemoglobina				
Hematócrito				
Leucocitos				

Meta				
Bastões				
Segmentados				
Eosinófilos				
Linfócitos				
Monócitos				
Plaquetas				
Tgo/Tgp	/	/	/	/
Uréia				
Creatinina				
Glicemia /Jejum				
Sorologia-IFI/ELISA	/	/	/	/
Leishmanina				
Ecg				
Vel. Hemossed.				
E. Paras. Fezes				
Amilase/Lipase	/	/	/	/

8- Tratamento

Terapêutica atual:

Droga Empregada: _____

Dosagem Diária: _____

Data Início: _____ Data Término: _____

Parâmetro Evolutivo	Dias De Evolução					
	Dia (0)	Dia 10	Dia 20	01 M	02 M	03 M
Tamanho da lesão (L1)/cm						
Reepitelização parcial						
Reepitalização total						
Edema						
Eritema						
Descamação						
Aparecimento nova lesão						
Cura clínica						

Segunda Série (Caso Necessário)

Parametro Evolutivo	Dias De Evolução						
	Dia (0)	Dia 10	Dia 20	Dia 30	01 M	02 M	03 M
Tamanho da lesão (L1)/cm							
Reepitelização parcial							
Reepitalização total							
Edema							
Eritema							
Descamação							
Aparecimento nova lesão							
Cura clínica							

9- EFEITOS COLATERAIS

Efeitos Adversos	Dias De Tratamento	
	Dia 10	Dia 20
Artralgia		
Mialgia		
Dor Abdominal		
Anorexia		
Náuseas		
Vômitos		
Palpitações		
Febre		
Outros		

Dia de Evolução	DIA 0	DIA 10	DIA 20	DIA 50	DIA 75	DIA 150
Parâmetro evolutivo						
Tamanho da lesão (L1) cm						
Reepitalização parcial						
Reepitalização total						
Edema						
Eritema						
Descamação						
Aparecimento de nova lesão						
Cura clínica						
Aplicação do medicamento						
Exames laboratoriais						
Alta ambulatorial						
Avaliação final						

Efeitos colaterais

Dia de Evolução	DIA / 0	DIA / 10	DIA / 20	DIA / 50	DIA / 75	DIA / 150
Parâmetro evolutivo						
Sudorese						
Parestesia						
Dispneia						
Tontura						
Salivação						
Cefaléia						
Náuseas						
Vômitos						
Síncope						
Letargia						
Taquicardia						
Prurido						
Amargo na Boca						
Anorexia						
Dor Abdominal						
Febre						
Fenômenos Alérgicos						

Anexo II**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Projeto: Aspectos clínico-imunológicos da Leishmaniose Recidiva Cútis (LRC) causada por *Leishmania Viannia braziliensis*

Investigador Principal: Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa

Telefones: Local de Trabalho: 71-31762351 /Residencial 71-33476423

Você está participando de algum outro estudo clínico? _____ Sim _____ Não

Sua Participação é Voluntária

Este consentimento informado lhe dá informações sobre o estudo que será discutido com você. Uma vez, você tenha compreendido o estudo, e caso você concorde em participar, você será solicitado a assinar este consentimento informado. Você receberá uma cópia para guardar.

Antes de você aprender sobre este estudo, é importante que saiba o seguinte:

- Sua participação é completamente voluntária.
- Você pode decidir não participar ou retirar-se do estudo em qualquer momento sem perder os benefícios do seu tratamento no ambulatório.

Objetivos do Estudo

Você está sendo convidado/a para participar de um estudo de pesquisa cujo nome é “Aspectos clínico-imunológicos da Leishmaniose Recidiva Cútis (LRC) causada por *Leishmania Viannia braziliensis*”, tendo como objetivo tratar a LRC conhecida como “ferida brava”. Nós esperamos estabelecer qual é o mais seguro e ótima dose de Glucantime® + Azitromicina + Pentoxifilina que deve ser usada

no tratamento da LRC “ferida brava”. Caso não haja cura pretendemos usar a medicação Anfotericina B, ambas são drogas consideradas leishmanicidas (drogas que matam o parasita *Leishmania*, responsável pela doença ferida brava), atuando em fases diferentes do metabolismo do parasito (fases do ciclo de vida) do mesmo;

- Estudos anteriores já demonstraram que os esquemas usados têm poder leishmanicida, incluindo o que nós pretendemos realizar, o que estes estudos foram criticados, foi em sua amostra de pacientes, sempre com pequenos grupos, impossibilitando uma conclusão definitiva sobre sua eficácia. Com o nosso estudo deveremos ter um numero de pessoas satisfatórias para termos certeza quanto à importância da dose e tempo de tratamento com estes medicamentos;
- As drogas usadas neste estudo para tratar a LRC são as mesmas drogas que você usaria para tratar esta doença caso não estivesse participando deste estudo. O Glucantime[®] com esta dose, é considerada 1^a escolha no tratamento da leishmaniose tegumentar e a Anfotericina B[®] de 2^a escolha (na impossibilidade do uso da 1^a, devemos usar a 2^a medicação). Não sabemos ainda, qual a melhor dose e o melhor tempo de tratamento com a associação Glucantime[®] + Azitromicina + Pentoxifilina na LRC no Brasil. Portanto, as doses que usaremos é a indicada pelo Ministério da Saúde, porém, o tempo de uso da mesma é maior, correspondendo à dose considerada experimental (não foram ainda aprovadas pelo consenso brasileiro).
- Você foi selecionado/a para participar deste estudo, porque em você houve diagnóstico de LRC (ferida brava) e precisa iniciar o tratamento da doença.
- Esta pesquisa irá estudar 65 pessoas com o diagnóstico de LRC na região do Vale do Jiquiriçá (Região Sudoeste do estado da Bahia) e todos serão recrutados no Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá/CERDEJJC (localizado no Município de Jiquiriçá).

Procedimentos

- Se você decidir participar do estudo, Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa (que é o coordenador do estudo) e sua equipe de pesquisadores vão coletar amostras de sangue para ter certeza de que você não tem nenhuma lesão no fígado, rins, pâncreas que limite o uso das drogas para o tratamento da LRC. Você usará uma das seguintes drogas mostradas na tabela abaixo:

Drogas	Formulação	Freqüência	Via de administração	Número de Doses
Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime [®])	15mg/kg	1xaodia	Endovenosa	30
Azitromicina	500mg	1 x ao dia	Oral	10
Pentoxifilina	400mg	3 x ao dia	Oral	30
Anfotericina B [®]	1mg/kg	2/2dias	E,V	20

- Um exame clínico será realizado para ter certeza de que você não tem nenhum problema clínico ou dos nervos e que você preenche ou não os critérios para participar deste estudo;
- Se você for mulher, realizará um teste de gravidez antes de ser incluída no estudo e em ocasiões em que exista a suspeita de gravidez. Durante o curso deste estudo você deve concordar em usar um método para evitar a gravidez;

- Após você ser escolhido de acordo com os critérios de inclusão do estudo e aceitar participar, se todos os exames e resultados estiverem dentro dos limites do normal, você iniciará o esquema com Glucantime® + Azitromicina + Pentoxifilina, em caso de não resposta faremos Anfotericina B (tratamento para LRC);
- Uma vez por mês (a cada 4 semanas por 6 meses) você visitará o ambulatório para realizar avaliação clínica para confirmar que você está clinicamente curado e que não está tendo nenhum efeito adverso às medicações;
- Todos os resultados dos exames laboratoriais lhe serão fornecidos caso você solicite. As visitas no ambulatório durarão aproximadamente 1 hora. Você pode ser solicitado a vir ao ambulatório mais frequentemente, caso seja necessário (apresentar efeitos colaterais a alguma das medicações usadas).
- Ao completar 6 meses após ter tomando as medicações, você será informado que seu tratamento foi completado e deverá ser acompanhado por um período de 12 meses, pela equipe coordenada por Dr. Jackson Costa.

Gravidez

- Se você é uma mulher sexualmente ativa, será necessário que durante sua participação neste estudo você use um método anticoncepcional eficiente para prevenir que um feto seja exposto a uma medicação potencialmente perigosa e de risco para a criança;
- Se você estiver grávida, você talvez não possa participar deste estudo. Você deve entender que se estiver grávida, ou ficar grávida durante o estudo, ou se estiver amamentando, você ou seu bebê podem ser expostos a um risco tanto para você como seu filho.
- Para confirmar que você não está grávida, você realizará um teste de gravidez antes de iniciar este estudo. Você deve concordar, em evitar relações sexuais ou usar pelo menos dois dos métodos anticoncepcionais (um dos quais tem que ser o

uso da camisinha) julgado eficiente por esta equipe de pesquisa e que não interferirá com este estudo (exemplo: camisinha e pílula anticoncepcional).

- Você deve entender que uma gravidez pode ocorrer a despeito do uso correto de um método anticoncepcional. Sendo assim, você deverá notificar seu médico no CERDEJJC o mais rápido possível, caso você perceba que tenha ocorrido falha no método anticoncepcional ou se você ficar grávida. Em qualquer uma dessas situações você pode vir a ser retirada do estudo.

Responsabilidades do Paciente

Você deve:

- Tomar sua medicação prescrita seguindo a orientação do seu médico;
- Sempre comparecer as consultas marcadas. Caso não seja possível comparecer a uma consulta marcada, você deve entrar imediatamente em contato com a enfermeira do estudo para remarcar sua consulta;
- Contar ao médico/a ou enfermeira que lhe atende neste estudo qualquer efeito colateral que você apresente, visita a outro médico ou hospitalização que aconteça no decorrer deste estudo;
- Contar ao médico/a ou enfermeira que lhe atende neste estudo se você ficar ou estiver grávida;
- Manter os medicamentos que você está tomando em um lugar seguro, longe do alcance de crianças e não deve compartilhar sua medicação com mais ninguém;
- Preencher os questionários seguindo as instruções;
- Perguntar ao seu médico/a ou enfermeiro/a qualquer pergunta que você tenha;
- Dizer ao seu médico/a ou enfermeiro/a se você decidir sair do estudo;
- Enquanto você estiver participando deste estudo, você não pode participar de nenhum outro estudo médico sem ter a aprovação do diretor deste estudo. Esta determinação foi criada para proteger você de possíveis danos causados por excesso de coleta de sangue, exposição a excesso de radiação de raios-X,

possível interação entre medicações que possam prejudicar seu tratamento, ou outros perigos semelhantes.

Saída Prematura ou Retirada Precoce do Estudo

- Se você mudar de opinião depois de ter concordado em participar deste estudo, você tem toda a liberdade de retirar seu consentimento e deixar de participar a qualquer momento. Sua decisão não vai afetar seu direito de receber cuidados médicos para sua doença e você não perderá nenhum benefício ao qual você tenha direito;
- Você será retirado do estudo caso apresente evidências de mau funcionamento do fígado, rins, coração; pâncreas identificado através de sinais e sintomas, ou alterações nos exames laboratoriais que serão usados para monitorar o funcionamento destes órgãos. Caso você decida sair do estudo antes do seu término, lhe será solicitada uma visita ao ambulatório para fazer um exame físico e observar como esta evoluindo;
- Caso você decida sair do estudo, ou se você precisar parar de tomar a medicação por alguma razão, você será avaliado/a pelo diretor do estudo em consulta com o seu médico para reavaliar sua condição médica e determinar qual será a melhor maneira de tratar sua doença;

O coordenador deste estudo também pode retirar você do estudo sem seu consentimento pelas seguintes razões:

- O diretor deste estudo pode determinar que sua participação neste estudo possa ser lesiva para você;
- Você precisa usar um tratamento não permitido por este estudo;
- Você não pode vir às consultas marcadas ou não consegue tomar as drogas do estudo como instruído;
- Você apresenta um efeito colateral a uma das drogas do estudo e conseqüentemente não pode continuar tomando esta droga;

- Você ficou grávida ou está amamentando;
- O estudo será cancelado pelo patrocinador (Ministério da Saúde), ou caso o Comitê de Ética do CPqGM, que avaliará resultados parciais do estudo, determine: 1) que uma específica dose é muito mais eficaz que a outra e que não ha dúvidas de que todos devem usar esta dose; 2) que ambas as doses das medicações apresentem resultados tão semelhantes que a análise final dos 180 pacientes não apresentará significativa diferença; 3) que esteja ocorrendo significativa toxicidade em um dos grupos.

Riscos, Desconforto e Inconveniências.

- Toda pesquisa médica esta associada a risco, desconforto e inconveniente. Você deve conversar com o coordenador deste estudo caso tenha alguma dúvida ou pergunta;
- Sua participação neste estudo tem como inconveniência múltiplas visitas ao ambulatório, pois é necessário que se faça um acompanhamento cuidadoso dos seus sintomas e se obtenha várias avaliações clínicas;

Riscos das drogas (Glucantime®) e (Anfotericina B®) para o tratamento da LRC

Glucantime®: É uma droga comumente prescrita como 1ª escolha para tratar a ferida brava no Brasil, e em geral é bem tolerada. Efeitos colaterais menos comuns são:

- Hepatite (inflamação do fígado). Estes efeitos colaterais podem causar a morte de quem já tiver doença no fígado ou em quem estiver tomando outras drogas que também são tóxicas para o fígado;
- Alteração nos resultados de testes que medem o funcionamento do fígado;
- Aumento de bilirrubinas, o que pode causar amarelamento dos olhos;
- Problemas digestivos, vômitos e diarréia;
- Dor abdominal;
- Diminuição do número de células sanguíneas;

- Dor de cabeça;
- Erupção na pele (rash) e coceira;
- Febre;
- Falência do funcionamento do rim.

Riscos de drogas para o tratamento da LRC

- As drogas usadas neste estudo podem apresentar alguns dos efeitos colaterais descritos abaixo. Note que a lista abaixo não inclui todos os efeitos colaterais vistos com estas drogas. Apenas inclui os efeitos colaterais mais sérios ou comuns, sabidamente ou possivelmente relacionados ao uso destas drogas. Se você quiser perguntar sobre os outros efeitos colaterais, por favor, pergunte ao seu médico no ambulatório.

Sudorese (Suor)	Vômitos	Febre
Parestesia (Formigamento)	Síncope (Desmaio)	Fenômenos Alérgicos
Dispnéia (Falta de ar)	Letargia (Sonolência)	Confusão Mental
Tontura	Taquicardia (Coração acelerado)	Dor local da injeção
Salivação	Prurido (Coceira)	Outros
Cefaléia (Dor de cabeça)	Amargo na Boca	Urinar frequentemente
Náuseas (Enjôo)	Anorexia (Falta de Apetite)	Ter sede intensa

Riscos causados pela coleta de sangue

- A retirada de sangue pode causar algum desconforto, sangramento, equimose, e/ou edema quando a agulha picar sua pele, e em casos raros, pode resultar em desmaio. Este procedimento pode causar tontura ou vertigem.

Riscos relacionados com gravidez

- Não se sabe o efeito do uso das drogas usadas neste estudo, se pode causar danos aos fetos. Portanto, durante a sua participação neste estudo você deve concordar em não ficar grávida e não engravidar sua parceira;
- Para evitar a gravidez você e seu parceiro/a devem concordar em utilizar pelo menos dois métodos de controle de natalidade. Pelo menos um deve ser um método de barreira (camisinha). Você deve continuar usando dois métodos por pelo menos 6 semanas após o término de sua participação neste estudo. Você deve escolher com o auxílio de seu médico, dois dos métodos de controle de natalidade descrito abaixo:
 - Anticoncepcionais hormonais em forma de pílulas, injeções, adesivos, ou injetados sob a pele;
 - Camisinha feminina ou masculina com ou sem creme ou gel que mate os espermatozoides;
 - Diafragma com creme ou gel que mate os espermatozoides;
 - Dispositivo intra-uterino (DIU).

Durante o processo de seleção para participar deste estudo, se houver a possibilidade de você estar grávida, você fará um teste de gravidez que deve resultar negativo. Durante sua participação neste estudo, em qualquer momento que haja suspeita de gravidez você deve comunicar ao seu médico ou a enfermeira do estudo, eles discutirão com você sobre as suas opções.

Benefícios

- Um potencial benefício é que você pode ser sorteado para o grupo da pentamidina e receber apenas 5 doses da medicação, isto pode resultar num melhor controle da doença, eliminando efeitos colaterais da medicação.
- Você pode não receber nenhum benefício deste estudo. Contudo, o conhecimento obtido com este estudo pode no futuro ajudar outros que sofram com a leishmaniose tegumentar.

ALTERNATIVAS PARA A PARTICIPAÇÃO

- Você tem a alternativa de não participar deste estudo. Você será tratado e monitorizado pelo programa de controle da leishmaniose tegumentar do Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá/CERDEJJC com a medicação e o tratamento padrão.

Direitos do Voluntário

- Você não deve se sentir obrigado a participar deste estudo. Suas perguntas devem ser respondidas com clareza para que você compreenda;
- Caso você decida não participar diga isto ao coordenador do protocolo. Você ainda receberá os cuidados médicos necessários para tratar a sua doença e não perderá nenhum benefício ao qual tenha direito;
- Você será informado sobre qualquer nova informação aprendida durante esta pesquisa, que possa afetar sua condição ou seu desejo de continuar participando deste estudo;
- Ao término deste estudo, o Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá/CERDEJJC e o Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/CPqGM continuarão fornecendo a você as avaliações que forem necessárias da continuidade de seu acompanhamento clínico.

Confidencialidade

- O sigilo e confidencialidade serão preservados, em cumprimento à legislação brasileira. Somente nos casos previstos em Lei será possível a quebra do sigilo e confidencialidade. Você será identificado por um código único numérico, e as informações pessoais de seu prontuário não serão liberadas sem a sua permissão por escrito;
- Informações sobre o seu código serão mantidas em lugar seguro com acesso limitado apenas ao grupo de pesquisadores. Os resultados desta pesquisa pode ser apresentados em encontros médicos ou publicados em jornais científicos. Mas você não será pessoalmente identificado em nenhuma publicação sobre este estudo;
- Seus registros podem ser revisados, sob as orientações da lei de privacidade federal, coordenado pelo Comitê de ética, e/ou os monitores do estudo sempre em cumprimento à legislação Brasileira. Somente nos casos previstos em Lei será possível quebra do sigilo e confidencialidade.

Considerações Financeiras

PAGAMENTO

- Você não receberá nenhum pagamento para participar deste estudo;

CUSTOS

- Você não terá que pagar nada pelas drogas do estudo, pelas consultas clínicas relacionadas ao estudo, exame físico ou exames laboratoriais neste estudo. Os custos médicos para o tratamento fora deste estudo serão confiados a você ou a seu plano de saúde. Os custos com qualquer medicação não fornecida pelo estudo ou para o melhor tratamento disponível nos casos de interrupção

permanente do estudo deverão ser pagos por você, seu plano de saúde ou terceiros;

- O patrocinador deste estudo fornecerá vales transporte para que você compareça às suas consultas e um lanche no dia da consulta;

PATROCINADOR

- Este estudo é financiado pelo Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz (FIOCRUZ) e Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), sendo coordenado pelo CPqGM.

Informações para Contato

- Caso você precise mudar a data de sua consulta médica, por favor, entre em contato com a enfermeira no telefone: (71) 31762351;
- Caso você venha a ter questões sobre este estudo ou no caso de danos relacionados à pesquisa, você deve contatar o diretor do estudo, Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa nos telefones: (71) 33476423 ou (71) 31762351.
- Caso você ache que esteja apresentando algum problema causado pela sua participação neste estudo telefone para a enfermeira no telefone: (71) 3347 64 23;
- Caso você tenha dúvidas sobre “os direitos dos pacientes em pesquisas” você poderá procurar Dra. Fernanda Grassi, coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/CPqGM-FIOCRUZ-Bahia, no telefone (71) .

Compensação por Danos Relacionados à Pesquisa

- Todas as formas de diagnóstico médico e tratamento - feitos de rotina ou experimentais – tem algum risco de causar danos à saúde. A despeito de todas as precauções que estamos tomando, você pode ainda assim desenvolver complicações por estar participando deste estudo. Caso alguma complicação

aconteça, o diretor deste estudo e o grupo de pesquisa do CPqGM lhe ajudará a receber o tratamento médico apropriado mas este estudo não fornecerá assistência financeira para pagar tratamentos médicos adicionais ou custear outras necessidades do participante. Ao assinar este documento você não estará renunciando aos seus direitos legais caso você sofra alguma injúria por participar deste estudo.

- O CERDEJJC lhe fornecerá o atendimento médico imediato gratuitamente. Além da assistência médica mencionada acima. Você não estará renunciando ou abrindo mão de qualquer direito legal de obter indenização por danos eventuais ao assinar este termo de consentimento.

AUTORIZAÇÃO

Após ter lido e entendido as informações deste documento (ou caso você tenha sido esclarecido sobre ele), se você decidiu participar voluntariamente deste estudo, por favor, assine seu nome abaixo.

Nome do voluntário

Assinatura do voluntário

Data

(datilografado ou impresso)

Representante legal do
voluntário

Assinatura
do
Representante legal

Data

Descreva qual o relacionamento do representante legal com o paciente

Pessoa que Obteve o Consentimento

Atesto que foram satisfeitos todos os requerimentos do consentimento informado para este projeto de pesquisa médica – e que o participante recebeu quando apropriado, cópia dos direitos do voluntário em pesquisa médica, e que eu discuti este projeto de pesquisa com este indivíduo explicando para ele/a em termos não técnicos todas as informações contidas neste documento, incluindo riscos e reações adversas que podem razoavelmente ocorrer. Eu certifico que encorajei o indivíduo a fazer perguntas e que todas as questões perguntadas foram respondidas.

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento

Data

ANEXO III

FIGURAS A,B,C,D,E,F – Evolução da LRC em pacientes cadastrados e acompanhados no CERDEJJC, durante a realização do estudo.



Figura A: Lesão gigante (11x6 cm) cicatrização central e bordas com lesões abertas confluentes, infiltração, edema, eritema, descamação exsudato e relato de dor e ardor local; LRC II - Lesão em franco processo de cicatrização, diminuição do eritema, edema e infiltração, presença de pápulas pustulosas confluentes, nódulos e cicatriz central com aspecto queloidforme; LRC III- Lesão totalmente cicatrizada. Tempo de cicatrização de dois meses pós-tratamento com Anfotericina B.



Figura B: LRC IV - Lesão com atividade na borda superior: pequenas úlceras, infiltração, descamação e relato de prurido LRC V - Lesão em franco processo de cicatrização, diminuição da infiltração, lesões, rasas e descamativas na borda superior; LRC VI - Lesão totalmente cicatrizada, lisa atrófica, hiperpigmentada na borda superior. Tempo de cicatrização de um mês pós-tratamento com Anfotericina B.



Figura C: LRC VII - Lesão com sinais iniciais de recidiva: centro cicatrizado, bordas com infiltração, eritema e edema, formação de crostas na borda externa; LRC VIII - ulceração nas bordas, crostas densas, infiltração, eritema, descamação e centro totalmente cicatrizado; LRC IX - Lesão obteve cicatrização total após 28 meses do diagnóstico clínico da LRC. Primeiro paciente identificado com LRC no Vale do Jiquiriçá (2001). A figura IX é referente à revisão realizada 14 anos após cicatrização total, permanece atrófica, hiperpigmentada e sem sinais de atividade.



Figura D: LRC X e XI - Tempo de evolução de 3 meses, bordas ulceradas com descamação, infiltração e eritema, cicatriz central e relato de prurido e dor. LRC XII- Lesão cicatrizada 1 mês após a terapia com Anfotericina B.



Figura E: LRC XII- Lesões com sinais e sintomas iniciais da recidiva cútis: descamação, infiltração, prurido e cicatrização central; LRC- XIV – Lesões totalmente cicatrizadas 2 meses após uso da terapia com associação de Sb^{5+} , Azitromicina 500 mg e Pentoxifilina 400mg, hiperpigmentadas.



Figura F: LRC XV, XVI e XVII lesões que não cicatrizaram totalmente e evoluíram para recidiva cútis com bordas em atividade e cicatriz central.

ANEXO IV

TRABALHOS REALIZADOS DURANTE O CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO

1-Título: Projeto Estudo das Formas de difícil tratamento de Leishmaniose Tegumentar; Leishmaniose Mucosa e Leishmaniose Recidiva Cutis

Autora: Dra Aldina Barral

Vínculo: colaboradora

Período: 07/2013 a 12/ 2015.

2-Título: Estudo comparativo entre o Antimoniato N-metilglucamina (Glucantime) e o Isotonato de Gentamicina em lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar.

Autor: Dr. Jackson Maurício Lopes Costa

Vínculo: Colaboradora

Período: 03 /2010 a 03 /2013

3-Título: Leishmaniose Recidiva Cútis: caracterização fenotípica e funcional de células de memória.

Autor: Dr. Jorge Clarêncio de Souza Andrade

Vínculo: Colaboradora

Período: 10/2013 a 10/2016

4-Título: II Oficina de Produção de Científica, “Escrevendo e Publicando Artigos Eficientemente.

Coordenador do Evento: Dr. Edson Duarte Moreira Jr.

Período: 14 a 17 de abril de 2014.