

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

SUELLEN RAMOS BARBOZA

**ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS RELACIONADOS À RECIDIVA NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA**

Dissertação de Mestrado

**VITÓRIA
2021**

**ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS RELACIONADOS À RECIDIVA NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientadora: RACHEL VICENTE
Coorientador: ALOÍSIO FALQUETO

**VITÓRIA
2021**

Dedico este trabalho ao meu filho, Heitor.

AGRADECIMENTOS

Ao meu filho Heitor, minha mãe, meu irmão Williams e meus amigos Rodrigo e Luciano por serem minha principal fonte de inspiração que impulsionaram-me para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Á professora Rachel Vicente, minha orientadora. Serei eternamente grata por sua disponibilidade, paciência e tempo a mim ofertados.

Ao meu coorientador, professor Aloísio Falqueto, esse exemplo de profissional e ser humano.

Aos professores e colegas do curso, pela dedicação, ensinamentos e parceria.

Á FAPES, pela bolsa de estudos.

RESUMO

A leishmaniose tegumentar americana é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania* que acomete pele e mucosas. O tratamento adequado reduz sequelas e auxilia no seu controle. No entanto, existem poucos estudos sobre a associação de fatores demográficos e clínicos com o desfecho de recidiva. O Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM) é um centro de referência no diagnóstico e tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA) no Espírito Santo e possui dados fidedignos à realidade dos casos, agrupando elevado número de pacientes. O estudo teve como objetivo avaliar se a recidiva teve associação com os aspectos demográficos e clínicos em pacientes com LTA, segundo forma clínica, atendidos no HUCAM no período de 1978 a 2005. Foram incluídos nas análises 1.145 pacientes, dos quais 1.018 apresentavam leishmaniose cutânea localizada (LCL), 26 leishmaniose cutaneomucosa (LCM) e 101 leishmaniose mucosa (LM). A maioria dos pacientes eram do sexo masculino, brancos, lavradores e sem parentes com LTA. As lesões cutâneas foram principalmente ulceradas e localizadas nos membros. Já as lesões mucosas ocorreram principalmente no nariz. A frequência de recidiva foi de 7,8%, 15,4% e 8,9% para LCL, LCM e LM, respectivamente. O único grupo de pacientes que apresentou associação das variáveis com a recidiva foi o de LCL. Neste grupo as maiores prevalências de recidiva foram em pacientes de cor preta (13,75%), com lesões disseminadas (28,57%) e do tipo infiltrada (15,71%). As chances de recidiva de um paciente de cor preta ou parda foram 2,3 e 1,9 vezes maiores que em pacientes de cor branca, respectivamente, 4,9 vezes maiores em pacientes com lesões disseminadas comparados aos com uma lesão, e 2,5 vezes maiores em pacientes com lesão infiltrada em relação aos que não tinham esse tipo de lesão. A recidiva é um desfecho raro em todos os grupos, sendo mais frequente nas formas com manifestações em mucosa, como LCM e LM. Alguns fatores demográficos, como cor da pele, e clínicos, como número e tipo de lesões, podem influenciar na ocorrência de recidiva na LCL. Estudos prospectivos com número maior de pacientes são necessários.

Palavras-chave: Leishmaniose cutânea, leishmaniose mucocutânea, sinais e sintomas, terapêutica, prognóstico.

ABSTRACT

American cutaneous leishmaniasis is a disease caused by protozoa of the genus *Leishmania* that affects skin and mucous membranes. Proper treatment reduces sequelae and assists in its control. However, there are few studies on the association of demographic and clinical factors with the outcome of relapse. The Cassiano Antonio de Moraes University Hospital (HUCAM) is a reference center in the diagnosis and treatment of American cutaneous leishmaniasis (ACL) in Espírito Santo and has reliable data on the reality of the cases, grouping a high number of patients. The study aimed to assess whether relapse was associated with demographic and clinical aspects in patients with ACL, according to clinical form, treated at HUCAM from 1978 to 2005. 1,145 patients were included in the analysis, of whom 1,018 had localized cutaneous leishmaniasis (LCL), 26 cutaneomucosal leishmaniasis (CML) and 101 mucosal leishmaniasis (ML). Most of the patients were male, white, farm workers and without relatives with ACL. Skin lesions were mainly ulcerated and located on the limbs. Mucous lesions, on the other hand, occurred mainly on the nose. The frequency of recurrence was 7.8%, 15.4% and 8.9% for LCL, CML and ML, respectively. The only group of patients that showed an association of variables with recurrence was LCL. In this group, the highest prevalence of relapse was in black patients (13.75%), with disseminated lesions (28.57%) and infiltrated lesions (15.71%). The chances of recurrence of a black or brown patient were 2.3 and 1.9 times greater than in white patients, respectively, 4.9 times greater in patients with disseminated injuries compared to those with an injury, and 2, 5 times higher in patients with infiltrated lesion compared to those who did not have this type of lesion. Relapse is a rare outcome in all groups, being more frequent in forms with mucosal manifestations, such as CML and ML. Some demographic factors, such as skin color, and clinical factors, such as the number and type of lesions, can influence the occurrence of recurrence in LCL. Prospective studies with a larger number of patients are needed.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, mucocutaneous leishmaniasis, signs and symptoms, treatment result.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição dos novos casos de leishmaniose tegumentar reportados no mundo em 2018.....	11
Figura 2 – Distribuição dos novos casos de leishmaniose tegumentar americana reportados nas Américas em 2018.....	12

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – A: Descrição das características demográficas e clínicas dos pacientes com LTA atendidos na HUCAM no período de 1978 a 2005, por forma clínica . . .	25
Tabela 2 – Descrição das características demográficas e clínicas dos pacientes com LTA atendidos na HUCAM no período de 1978 a 2005, por forma clínica	28
Tabela 3 – Associação das características demográficas e clínicas e ocorrência de recidiva nos pacientes com LTA atendidos na HUCAM no período de 1978 a 2005, por forma clínica.....	29
Tabela 4 – Associação das características demográficas e clínicas e ocorrência de recidiva nos pacientes com LTA atendidos na HUCAM no período de 1978 a 2005, por forma clínica.....	31
Tabela 5 – Associação das características demográficas e clínicas e ocorrência de recidiva nos pacientes com leishmaniose cutânea atendidos na HUCAM no período de 1978 a 2005.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAAE	Certificado De Apresentação Para Apreciação Ética
CEP	Código de Endereçamento Postal
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Conselho Nacional de Pesquisa
D.P.	Desvio Padrão
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IFI	Imunofluorescência indireta
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LCL	Leishmaniose Cutânea Localizada
LCM	Leishmaniose Cutâneo-mucosa
LM	Leishmaniose Mucosa
LT	Leishmaniose Tegumentar
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
RM	Ranking Médio
S.I.	Sem Informação
SPSS	Statistical Parckage for the Social Sciences

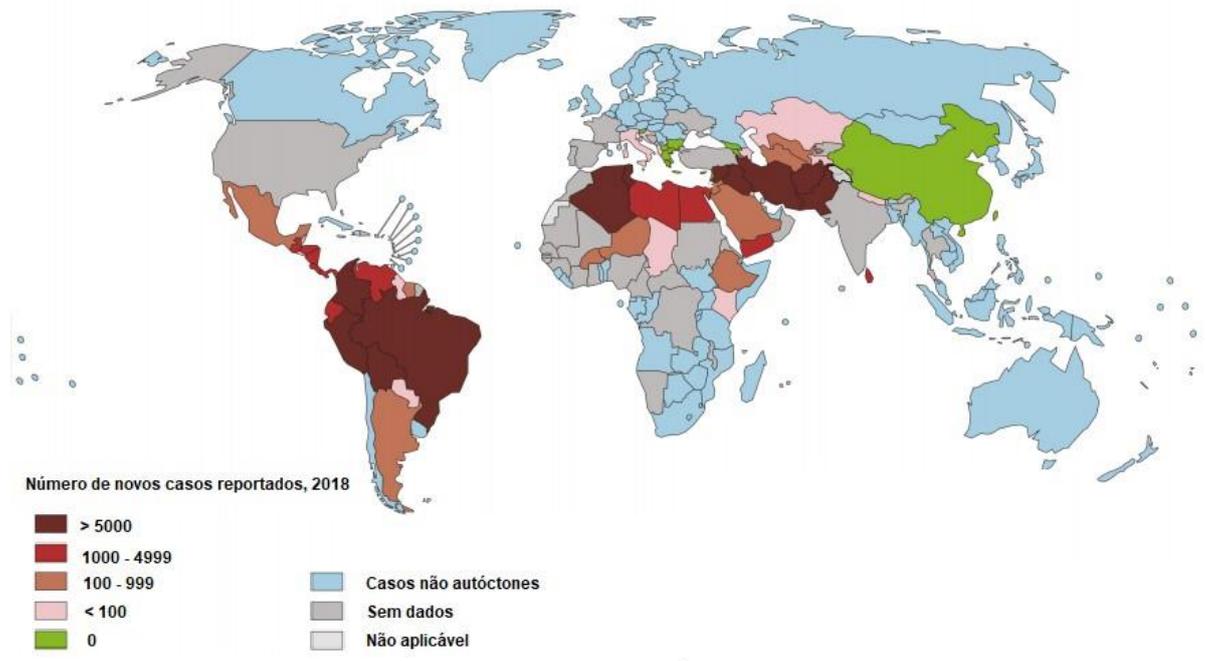
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	19
2.1	Objetivo Geral.....	19
2.2	Objetivos específicos	19
3	JUSTIFICATIVA	20
4	MÉTODOS	21
4.1	Delineamento de Estudo	21
4.2	Crítérios de Inclusão e Exclusão	21
4.3	Variáveis de Estudo.....	21
4.4	Análises	22
4.5	Considerações Éticas	22
5	RESULTADOS	24
6	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41
	ANEXOS	56
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	57

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença presente em todos os continentes, exceto Antártica e Oceania, e teve uma incidência global de mais de 250 mil casos em 2018 (Figura 1) (1,2).

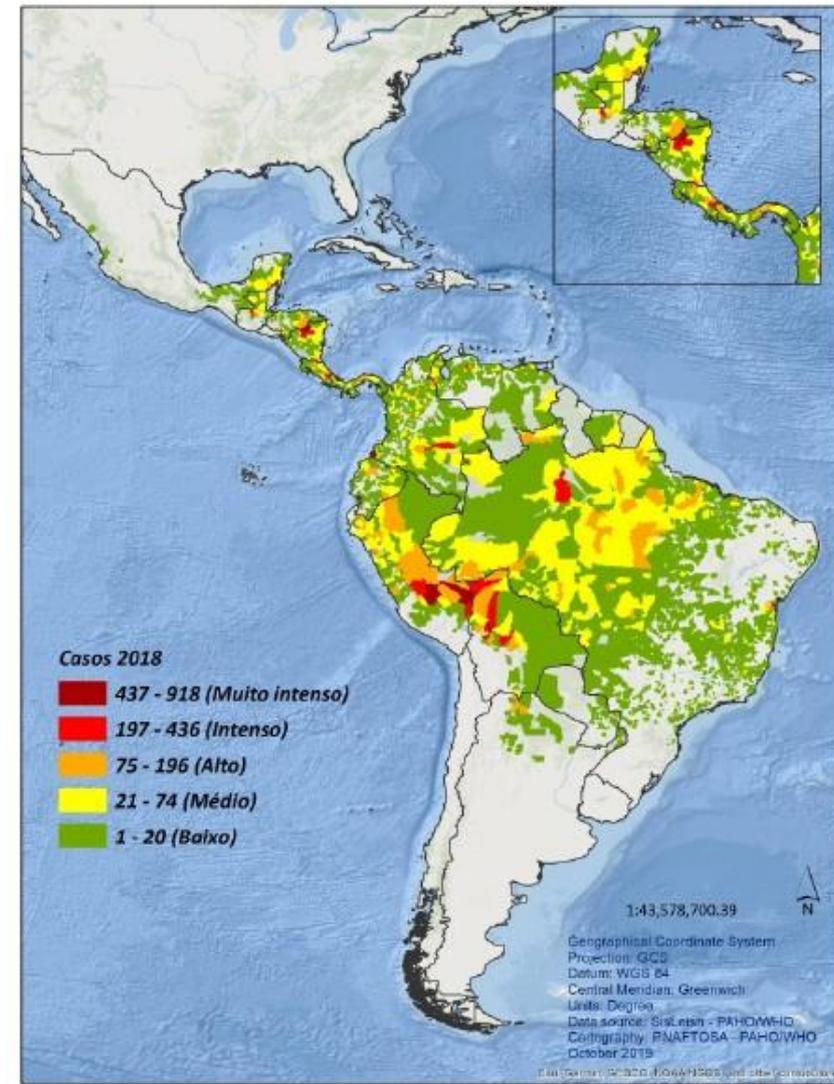
Figura 1 – Distribuição dos novos casos de leishmaniose tegumentar reportados no mundo em 2018



Fonte: Organização Mundial de Saúde (2020) - Adaptada

Nas Américas, a LT é denominada leishmaniose tegumentar americana (LTA), sendo também conhecida no Brasil como “úlcer de Bauru”, “ferida brava” ou “nariz de anta”. Ela apresenta ampla distribuição no continente, desde o Sul dos Estados Unidos até a Argentina (3). Entre 2001 e 2017, foram quase 1 milhão de casos novos de LTA foram reportados por 17 dos 18 países endêmicos americanos. Na região, de quase 50 mil casos registrados em 2017, 72,6% ocorreram no Brasil, Colômbia, Peru e Nicarágua, havendo um aumento de mais de 17% na incidência em relação ao ano anterior (FIGURA 2) (4).

Figura 2 – Distribuição dos novos casos de leishmaniose tegumentar americana reportados nas Américas em 2018



Fonte: Organização Pan Americana de Saúde (2019)

O Brasil possui registros de LTA em todas as regiões e é o país com maiores números de novos casos da doença na América Latina. Entre 2003 e 2018, reportou mais de 300 mil casos, com média de mais de 21 mil por ano (2). A doença teria surgido no território brasileiro primeiramente na região amazônica, se expandido para outras áreas durante os sucessivos ciclos econômicos. Até a década de 1950 a LTA disseminou-se praticamente por todo o país, coincidindo com o desmatamento provocado pela construção de estradas e desenvolvimento de aglomerados populacionais (5), entrando em declínio a partir dos anos 50 até a década de 1960 (6). A partir da década de 1980 houve aumento no número de casos, que variou de 3 mil em 1980 a quase 36 mil em 1995 (7). A partir da década de 2000, devido a medidas de prevenção e controle, o número de casos de LTA vem decrescendo (4).

O estado do Espírito Santo é uma área endêmica de LTA, com quase 3 mil casos confirmados entre 2001 e 2018 (8). Entre os anos de 1978 a 2013, foram atendidos no Hospital

Universitário Antônio Cassiano Moraes (HUCAM), hospital referência para doenças infecciosas no Espírito Santo, quase 1.5 mil casos autóctones de LTA (9).

O agente etiológico das leishmanioses é o protozoário do gênero *Leishmania*, parasito intracelular obrigatório de células do sistema fagocítico mononuclear, principalmente as localizadas na pele e mucosas dos hospedeiros. A multiplicação do protozoário determina a morte da célula e a infecção de novas células (10, 11). Por serem heteroxenos, só completam o seu ciclo evolutivo ao infectarem pelo menos dois hospedeiros. Além disso, são dimórficos, passando pelas formas promastigota (extracelular, com corpo alongado e flagelo livre, medindo de 14 mm a 20 mm) e amastigota (intracelular, sem movimentos, ovoide, com flagelo interno, medindo de 2,1 mm a 3,2 mm) (12).

As manifestações clínicas da LTA dependem da espécie de *Leishmania* envolvida. A leishmaniose cutânea (LCL) é atribuível principalmente a *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis*, *Leishmania (Leishmania) mexicana*, *Leishmania (Viannia) panamensis*, *Leishmania (Viannia) naiffi*, *Leishmania (Leishmania) venezuelensis*, *Leishmania (Viannia) lainsoni* e *Leishmania (Viannia) shawi*. A leishmaniose mucosa (LM) e cutaneomucosa (LCM) são causadas especialmente por *L. (V.) braziliensis* e mais raramente pelo complexo *L. (V.) guyanensis* (13, 14). No Brasil, oito espécies de *Leishmania* estão relacionadas à LTA (15), sendo as principais *L. (L.) amazonensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (V.) braziliensis* (16). No estado do Espírito Santo, a principal espécie do agente etiológico é a *L. (V.) braziliensis* (17).

O protozoário é transmitido por meio da picada de fêmeas infectadas de flebotomíneos, conhecidos popularmente como mosquito-palha, tatuquira, birigui, entre outros (1, 18). No Brasil, as principais espécies de flebotomíneos vetores são *Bichromomyia flaviscutellata*, *Nyssomyia whitmani*, *Nyssomyia umbratilis*, *Nyssomyia intermedia*, *Psychodopygus wellcomei* e *Migonemyia migonei* (7). Em estudos no Espírito Santo, as espécies mais abundantes do vetor da LTA foram *Nyssomyia intermedia*, *Migonemyia migonei*, *Psychodopygus davisi* e *Pressatia choti* (19, 20, 21). As fêmeas adultas usam sangue para produzir ovos e se infectam durante o repasto sanguíneo em indivíduos ou reservatórios infectados (1), como animais mamíferos silvestres, sinantrópicos e domésticos (16, 22).

As infecções por espécies de *Leishmania* estão associadas a alguns fatores como a residência na área periurbana, o baixo status socioeconômico, a moradia precária e a presença de cães, considerados os principais reservatórios da doença (16, 22) e que devem ser considerados quando da implementação de estratégias de prevenção e controle (23). Nas últimas décadas ocorreram mudanças no padrão de transmissão da doença, inicialmente acometendo ocasionalmente pessoas em contato com as florestas e atualmente ocorrendo também em zonas rurais desmatadas e em regiões periurbanas.

Observa-se a existência de três perfis epidemiológicos: o silvestre, que ocorre em áreas de vegetação primária, envolvendo animais silvestres; o ocupacional ou de lazer, que está associado à exploração da floresta; e o rural ou periurbano, em áreas de colonização com matas residuais, em que houve adaptação do vetor ao peridomicílio (7).

A urbanização da doença foi observada em algumas cidades do Brasil (24, 25, 26) e vários estudos sugeriram uma possível alteração em seu perfil epidemiológico com presença de vetores adaptados ao peridomicílio (27, 28, 29). Além da domesticação do ciclo de transmissão, urbanização, desmatamento, novos assentamentos, desenvolvimento agrícola, construção de barragens e novos esquemas de irrigação e culturas podem favorecer a transmissão do parasito devido à proximidade de humanos com animais hospedeiros e à expansão territorial do vetor (22, 30, 31, 32, 33).

A LTA pode ser de difícil tratamento, sendo a resposta imunológica do hospedeiro e a patogenicidade da espécie de *Leishmania* envolvidas responsáveis pela gravidade das manifestações clínicas (34, 13). Após a inoculação do parasito, este é fagocitado por células do sistema fagocítico mononuclear. Em seguida, vários setores do sistema imunológico são ativados em decorrência da disseminação das células infectadas para áreas vizinhas, que alcançam os vasos linfáticos e os linfonodos regionais. O controle final da infecção é determinado pela resposta imune celular (35, 36). A imunidade específica na LTA é basicamente mediada por células T CD4+, que apresentam um perfil de citocinas Th1 ou Th2. Mesmo não sendo garantia de proteção, se a resposta for do tipo Th1, os macrófagos são ativados e os parasitos destruídos. Porém, se a resposta for do tipo Th2, a ativação macrofágica é inibida e as formas clínicas aparecerão. Associado a isso, a *Leishmania* pode direcionar a diferenciação de células T para uma resposta do tipo Th2, levando à persistência da infecção (37, 38). Além da resposta celular, também há a resposta humoral em todas as formas clínicas da LTA, não estando, necessariamente, associada à proteção do hospedeiro (36). O sistema imunológico pode ser capaz de controlar o parasito e impedir danos teciduais, como é observado em áreas endêmicas, onde a infecção assintomática é o resultado mais comum. No entanto, ele também pode ser o responsável pelas mesmas lesões em alguns casos (39).

Em decorrência da interação parasito-hospedeiro, o espectro clínico da LTA é variável, podendo-se classificá-la como doença espectral: no pólo anérgico estaria a LCD, e no pólo hiperérgico, a LM (36). O aparecimento das lesões ocorre principalmente nas partes descobertas do corpo, mais expostas às picadas, surgindo entre três e 10 semanas após a inoculação do parasito. Porém, é incomum que a moléstia seja detectada na fase inicial. As lesões cutâneas são tipicamente úlceras infiltradas de consistência firme, bem delimitadas, bordas elevadas, fundo avermelhado, com granulações grosseiras, eritematosas e indolores (3, 40). A ferida persistente no local da picada aumenta, podendo chegar a vários centímetros de diâmetro e se desenvolver por meses. A resolução da lesão envolve migração leucocitária e isolamento da área infectada, levando à rápida necrose dos tecidos infectados e à formação de um granuloma. A cura natural sem tratamento é a regra, mas o tempo necessário varia muito com o parasito e o local da lesão (13, 18).

De acordo com a localização das lesões, a doença pode ser classificada em três formas clínicas: LCL, LCM ou cutânea disseminada, e LM. A LCL ocorre nos pacientes que desenvolvem uma resposta imunológica eficiente (até 75% dos indivíduos), através da ativação de linfócitos Th1, com adequada resposta celular e fraca imunidade humoral. A lesão é frequentemente localizada no local da picada, com lesões satélites em áreas próximas (3, 13). São ulcerações únicas ou múltiplas, geralmente auto cicatrizantes com boa resposta ao tratamento. Todas as espécies de *Leishmania* relacionadas ao comprometimento cutâneo podem ocasionar a LCL, podendo haver diferentes prevalências entre as espécies. A lesão pode ser acompanhada de linfadenopatia regional e linfangite nodular (3, 41).

A LCM é uma forma rara, que pode ser observada em até 2% dos casos de LTA e é causada pela *L. (V.) braziliensis*. Nessa forma clínica a resposta humoral é adequada e a resposta celular baixa. Devido a este tipo de resposta imunológica específica, o parasito é disseminado através do sangue ocasionando múltiplas lesões que acometem várias partes do corpo. As lesões se caracterizam por úlceras rasas com base endurecida, pápulas e tuberosidades. A doença inicia-se com uma ou várias lesões localizadas e ulceradas. Posteriormente, ocorre um fenômeno agudo de disseminação do parasito, formando-se lesões distantes do local da picada, inclusive com o comprometimento mucoso concomitante, na maioria das vezes. O processo de disseminação ocorre nos três primeiros meses, com lesões distribuídas principalmente na face e membros superiores (3). Pacientes HIV positivos podem desenvolver a forma grave da doença, com acometimento visceral concomitante (41). O encontro do parasito através de exames laboratoriais nesta forma clínica é baixo, já que os pacientes apresentam títulos altos de anticorpos anti-*Leishmania*. Os pacientes respondem precariamente ao tratamento preconizado, necessitando de uma terapêutica mais intensa e prolongada (3, 41).

A LM ocorre quando a doença se manifesta unicamente nas mucosas, sem vestígios aparentes na pele. Nesse caso, é possível que a manifestação cutânea tenha sido inaparente ou imperceptível ao paciente. Frequentemente, a lesão cutânea aparece perto de uma superfície mucosa e após sua cura, mesmo após muitos anos, lesões metastáticas aparecem na mucosa oral ou nasal. Em pacientes em que houve a cura espontânea e que não trataram a lesão cutânea, as chances de desenvolvimento da LM são maiores (3). Na LM, as lesões ulceradas afetam principalmente as vias aéreas superiores e áreas adjacentes, sendo geralmente indolores (42). Na fase inicial da doença são observadas hiperemia, erosão, infiltração, tumefação e rugosidade na mucosa (3). A mucosa e a cartilagem associada são gradualmente corroídas até que a maior parte da face seja destruída, raramente evoluindo para a cura espontânea. Também pode ocorrer aumento de tecidos moles e sinais clínicos que simulam rinite alérgica ou mesmo sintomas como disfagia, dispneia e rouquidão (3, 42). Esta forma de doença é caracterizada por uma resposta imunológica celular exacerbada, escassez parasitária nas lesões, satisfatória resposta terapêutica, independentemente da gravidade ou tempo de evolução das lesões (3). Também existe a possibilidade de complicações, principalmente infecciosas, que evoluem para o óbito em 1% dos casos (7).

O diagnóstico da LTA é sugerido na anamnese, baseando-se nas características da lesão e nos dados epidemiológicos do paciente (36, 43). Em seguida, se processa o diagnóstico laboratorial da LTA, que pode ser feito por meio de exames parasitológicos, imunológicos e moleculares. (7, 44). A demonstração direta do parasito é o procedimento de primeira escolha, por ser mais rápido, de menor custo e de mais simples execução. No entanto, pode ocorrer falso negativo. Para a coleta da amostra de pele, pode-se usar a escarificação, a biópsia com impressão por aposição e a punção aspirativa. O sucesso no encontro do parasito é inversamente proporcional ao tempo de evolução das lesões (45). Outros métodos diagnósticos são sugeridos quando o resultado deste teste não é conclusivo.

O cultivo *in vivo* ou *in vitro*, que são métodos de confirmação da presença do agente etiológico, permitem a identificação posterior da espécie de *Leishmania* envolvida. Outras opções são o exame histológico e a reação em cadeia da polimerase (PCR). Este último é um método de boa sensibilidade e especificidade, mas de alto custo, com necessidade de infraestrutura laboratorial e pessoal especializado, além do risco de contaminação. Há também o teste imunológico chamado intradermorreação de Montenegro (IDRM), que se fundamenta na resposta de hipersensibilidade celular tardia. Este teste é rápido, simples, pouco oneroso e acessível em áreas remotas. O IDRM consiste na injeção intradérmica de um antígeno preparado com promastigotas de *Leishmania* sp. que avalia o grau de sensibilização do hospedeiro contra o parasito. São consideradas positivas as reações em que houver formação de pápula superior a 5 mm, no prazo de 48 a 72 horas (7, 46). Mesmo com todos os seus benefícios, a produção de antígeno para a IDRM foi descontinuada, devido a alterações nas exigências para sua produção pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (47).

Existem vários tipos de tratamento disponíveis para LTA, como os antimoniais pentavalentes, pentamidina, paromicina, anfotericina B lipossomal, cetoconazol, fluconazol e miltefosina administrados de forma sistêmica. Como também podem ser usados no tratamento local, intralesional ou associados à termoterapia e crioterapia (48). De acordo com recomendações da Organização Pan Americana de Saúde, o uso de antimoniais pentavalentes por via parenteral é fortemente recomendado para tratamento de LCL, LCM e LM causadas por *L. (V.) braziliensis*. Enquanto que o uso dos demais fármacos deve ser feito em caso de falha terapêutica do antimonial ou em situações especiais como em gestantes, lactantes, nefropatas, hepatopatas, cardiopatas, tuberculosos, HIV positivos, imunossuprimidos e maiores de 50 anos, pois as evidências de sucesso terapêutico são inferiores (49).

Devido ao crescente número de casos que apresentam resistência às drogas indicadas, alguns fármacos têm sido testados para terapêutica da LT, como a substância 2-Hidroxiflavanona, que obteve resultados positivos na inibição da proliferação da *L. (L.) amazonensis* mesmo nas cepas resistentes ao antimônio (50). O setor de infectologia do HUCAM utiliza antimoniato de N-metil-glucamina em dose única diária de 10 a 20 mg/kg de peso, limitando a dose máxima a 850 mg para pessoas com mais de 50 kg. As aplicações são feitas por 10 dias, com intervalos entre as séries de mesma duração, até a cura clínica das lesões.

Nos casos em que não se enquadram o uso do antimônio ou quando não há resposta terapêutica, é usado anfotericina-B na dose de 1 mg/kg de peso em dias alternados, limitando-se a dose máxima diária a 50 mg (3). O sucesso do tratamento envolve vários fatores, como a genética, a resposta imunológica e a clínica no hospedeiro, a qualidade do medicamento, a dosagem, a duração e a conclusão da terapia, a sensibilidade intrínseca da espécie e a falta de resistência do parasito à medicação (15). Após o tratamento, recomenda-se o acompanhamento clínico por 12 meses e até a normalização dos exames laboratoriais que foram alterados durante o tratamento para avaliação de efeitos adversos (7).

O mau prognóstico observado em pacientes com LTA pode estar relacionado, entre outros fatores, à resistência parasitária aos medicamentos (51). Alguns estudos que avaliaram preditores de falha terapêutica indicaram sua associação com estadias curtas na área de contágio, inferiores a 72 meses (52), e profissões de baixa exposição à picadas de insetos (53). Em uma investigação envolvendo casos de LCL causada por *L. (V.) braziliensis* e tratados com antimoniatto de meglumina, foram apontados como fatores clínicos associados ao mau prognóstico a presença de lesões acima da cintura, o acometimento linfático antes da lesão cutânea, a ocorrência de qualquer sintoma nas lesões cutâneas, o diâmetro da IDRМ menor ou igual a 15 mm e a área ulcerada de lesões maiores de 2,5 cm² (54). No entanto, outros trabalhos sugeriram que o tamanho menor da lesão e o tratamento precoce possam ser fatores relacionados a maior falha da quimioterapia (38, 52, 53, 55, 56). Desta forma, no estudo de Antonio *et al.* (2014), pacientes com LTA apresentaram aproximadamente cinco vezes mais chances de falha terapêutica quando as lesões tinham menos de dois meses de evolução na data da primeira consulta (55).

Molinet (2013), Antonio *et al.* (2014) e Morato Filho (2016) constataram que o menor diâmetro do IDRМ esteve associado à falha terapêutica em pacientes com LTA (54, 55, 57). Além disso, o IDRМ negativo foi relacionado à recidiva em pacientes tratados com antimoniais pentavalentes, no estudo de Passos *et al.* (2000) (58). Hora *et al.* (2020), que estudaram o gene FLI1 associado à susceptibilidade a LTA e sua relação com o IDRМ, constataram que os pacientes que responderam ao tratamento como antimonial apresentaram uma resposta mais forte à IDRМ quando comparados aos refratários ao tratamento. Além disso, observaram associação entre o genótipo FLI1 CC e um aumento no tamanho das úlceras, sugerindo que o resultado do teste de IDRМ possa ser uma ferramenta preditiva para o resultado terapêutico (59).

Outros fatores foram associados ao insucesso terapêutico com o antimonial, como o histórico de tratamento prévio para LTA, o peso maior que 68 kg, a irregularidade no tratamento, e o número igual ou superior a três lesões cutâneas (60). A ocorrência de lesões múltiplas foi apontada como preditor de falha terapêutica (52), e foi demonstrado que pacientes com mais de três lesões tratados com pentamidina apresentaram menor probabilidade de serem curados do que aqueles com menos lesões, havendo igualmente associação entre a presença de lesões satélites e o aumento significativo das chances de falha terapêutica (61). Além disso, constatou-se que pacientes com lesões distantes e concomitantes tiveram 30,5 vezes mais chances de insucesso no tratamento quando comparados a outros pacientes (53).

A idade dos pacientes também demonstrou interferir no desfecho da LTA. Crianças abaixo de 10 anos apresentaram maior chance de falha terapêutica após o primeiro tratamento com antimoniais pentavalentes (57), corroborando o estudo de Llanos Cuentas *et al.* (2008),

que também encontrou associação entre ser jovem (mediana de 12 anos) e a falha na terapia (52). Entretanto, outra investigação demonstrou que pacientes adultos tiveram maior risco de falha terapêutica que pacientes com menos de 18 anos de idade (62).

A presença do Leishmaniavírus (LRV), um vírus citoplasmático que pode infectar a *L. (V.) braziliensis*, também tem sido associada ao desenvolvimento de formas mais graves da LTA e recidivas após tratamento medicamentoso em humanos (63, 64). Porém, o LRV é mais frequente na região amazônica, sendo incomum no sudeste do Brasil (65).

Métodos que preveem o resultado do tratamento da LTA podem ser uma ferramenta eficiente, trazendo vantagens práticas e econômicas (51). Um escore prognóstico em pacientes com lesões por LTA tratados com antimônio, com base em características clínicas como descrição da lesão, espécie de *Leishmania*, tempo de doença, lesões concomitantes em outro seguimento do corpo e demográficas como idade, sexo, índice de massa corporal, ocupação principal, foi capaz de prever falha no tratamento com alta especificidade e sensibilidade (53).

A identificação dos fatores relacionados à recidiva na LTA pode auxiliar a equipe médica a antecipar o desfecho mais provável do paciente, permitindo implementar medidas mais adequadas ao seu manejo clínico, aumentando o sucesso no tratamento. Desta forma, o presente estudo buscou responder se há associação entre a recidiva e os fatores demográficos e clínicos na LTA. A hipótese é que alguns destes fatores influenciam a ocorrência de recidiva em algumas formas clínicas da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre a recidiva e os aspectos demográficos e clínicos nos pacientes com LTA atendidos no HUCAM entre 1978 e 2005, com intuito de auxiliar a equipe médica na antecipação do desfecho do paciente.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever as características demográficas e clínicas segundo a forma clínica da LTA;
- Identificar as características demográficas e clínicas que estão associadas à recidiva em cada forma clínica de LTA.

3 JUSTIFICATIVA

A LTA é uma doença que acomete milhões de indivíduos anualmente e pode causar deformações importantes no seu portador, gerando impactos psicológicos, econômicos e sociais relevantes. É uma doença negligenciada, afetando principalmente os mais pobres (22). A morbidade por LTA vem crescendo e seu tratamento tem demonstrado grandes restrições (50, 51, 52). Um dos maiores desafios na abordagem dos pacientes com LTA é estabelecer o prognóstico, utilizando informações de fácil acesso, tais como os aspectos demográficos e clínicos da doença. Este conhecimento é importante para a implementação de medidas que melhorem o manejo dos pacientes, influenciando na redução de sequelas, no incremento da cura e no controle da transmissão. No entanto, existem poucos estudos sobre a associação entre essas variáveis e o desfecho clínico, sendo ainda mais raros trabalhos com elevado número de pacientes que associe esses aspectos com a recidiva da LTA em suas diversas formas clínicas. Estes resultados podem contribuir para a redução do tempo e dos custos de tratamento, impactando os serviços de saúde e a qualidade de vida dos infectados.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento de Estudo

Trata-se de um estudo transversal incluindo dados de casos de LTA atendidos no HUCAM no período de 1978 a 2005. Não foram incluídos pacientes após esse período devido à descentralização dos atendimentos que passaram a ser realizados nos municípios de origem dos pacientes. De acordo com Costa e Denadai (2019) o perfil epidemiológico manteve-se o mesmo no Espírito Santo durante o período do seu estudo (2007 a 2015). O HUCAM possui um serviço de referência para diagnóstico e tratamento de leishmaniose, atendendo pacientes oriundos de todo o estado do Espírito Santo e estados vizinhos.

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo casos de LTA confirmados laboratorialmente de acordo com os critérios do Ministério da Saúde (16): exame parasitológico por esfregaço da lesão ou de fragmentos de tecido do paciente, testes imunológicos por IDRМ ou sorologia por imunofluorescência indireta (IFI) ou ensaio imunoenzimático (ELISA), e teste molecular por PCR. Foram excluídos os casos confirmados apenas por critério clínico-epidemiológico, pacientes que abandonaram o tratamento e pacientes sem informações sobre desfecho (cura ou recidiva).

4.3 Variáveis de Estudo

Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a forma clínica apresentada (LCL, LCM e LM). Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, cor da pele, profissão, parentes com LTA, reatividade e medida do IDRМ antes do tratamento, número de lesões, número de lesões segundo tipo (úlceras, infiltradas e verrucosas), número de lesões por local (membros, cabeça e tronco), tempo de evolução (em meses), resultado da pesquisa do parasito, número de séries de tratamento, desfecho (cura e recidiva).

A cor da pele foi classificada como branca, preta, amarela, parda e indígena, de acordo com os critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (66).

A reatividade e medida de IDRМ foi tomada no período entre 48 a 72 horas após a injeção intradérmica do antígeno preparado com promastigotas de *Leishmania* sp., sendo considerada positiva quando havia formação de pápula superior a 5 mm (46).

Quanto ao número total de lesões, a expressão “disseminada” foi utilizada quando o paciente apresentava seis ou mais lesões.

O tipo de lesão cutânea foi classificado pela equipe médica da HUCAM como ulcerada, verrucosa e infiltrada. A lesão era considerada ulcerada quando havia perda da epiderme e às vezes parte da derme com possível cobertura por crosta; verrucosa quando apresentava superfície irregular, seca, rugosa ou granular; e infiltrada quando havia pele íntegra, eritematosa, induração subcutânea, pápulas coalescentes e formação de placas.

A coleta da amostra de pele para a pesquisa do parasito foi realizada por meio de esfregaço da lesão ou imprint de fragmentos. O material obtido foi distendido em lâminas limpas e secas e fixado com metanol, corado e observado ao microscópio óptico para pesquisa de formas amastigotas (7).

O tratamento realizado no HUCAM utilizou antimoníato de N-Metil-Glucamina em dose única diária que varia de 10 a 20 mg/kg de peso, limitando a dose máxima a 850 mg para pessoas com mais de 50 kg. As aplicações foram feitas em séries de 10 dias, com intervalos entre as séries de mesma duração, até a cura clínica das lesões. Nos casos em que não se enquadraram o uso do antimônio ou quando não houve adequada resposta terapêutica, foi usado anfotericina-B como segunda opção na dose de 1 mg/kg de peso três a cinco vezes por semana, limitando-se a dose máxima diária a 50 mg (3).

O critério de cura das lesões cutâneas, utilizado pela equipe médica da HUCAM foi clínico, definido pela epitelização completa de todas as lesões e o desaparecimento de crosta, descamação, infiltração e eritema. Além disso, a pigmentação melânica ao redor da cicatriz, que só ocorre quando há resolução do processo inflamatório, também foi utilizada como critério de cura. O número de séries de tratamento foi dependente da resposta clínica individual do paciente, conforme os aspectos citados acima. Os pacientes foram tratados com tantas séries quanto fossem necessárias para a completa remissão das lesões.

O critério de cura da forma mucosa envolve a ausência de crostas hemorrágicas, rugosidades na superfície mucosa e quaisquer sinais clínicos relacionados à doença em curso. A recidiva pode ocorrer em até doze meses após a cura clínica, e é definida pela reativação de lesões prévias, já que o aparecimento de novas lesões pode ser sinal de reinfecção.

4.4 Análises

O programa utilizado para a realização das análises estatísticas foi o IBM SPSS Statistics Version 24. A descrição dos dados foi apresentada na forma de frequência observada, porcentagem, mediana, média e desvio padrão. Para a comparação quanto ao desfecho, o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher foram utilizados para as variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas. A regressão logística múltipla com método de seleção de variáveis *Backward* avaliou associação dos fatores com o desfecho, sendo que a força de associação foi determinada pelo cálculo do *odds ratio* e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O nível alfa de significância utilizado em todas as análises foi de 5% (p-valor = 0,05).

4.5 Considerações Éticas

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (CEP-CCS-

UFES) (número do parecer: 3.713.414) (Anexo A).

5 RESULTADOS

Foram avaliados 1.292 casos de LTA atendidos no HUCAM no período de 1978 a 2005. Abandonaram o tratamento um total de 115 e 32 não possuíam informação de desfecho, sendo então excluídos das análises (130 LCL, seis LCM e 11 LM). Desta forma, foram incluídos nas análises 1.145 pacientes.

Dos 1.018 pacientes com LCL, a maioria era do sexo masculino (59,1%), com mediana da idade de 21 anos, brancos (47,9%), lavradores (26,2%), não possuíam parentes com LTA (55,4%) e o principal município de contágio foi Cariacica (36,1%). Além disso, apresentavam uma mediana de tempo de evolução de dois meses, com apenas uma lesão (66,2%), geralmente do tipo ulcerada (92,8%) e principalmente localizadas nos membros (68%). Em relação aos métodos diagnósticos, 84,6% tiveram resultado do IDRМ reativo antes do tratamento (mediana do tamanho da reação = 1,5 cm), 26,5% apresentaram pesquisa do parasito positiva e 1,34% fizeram isolamento de cepa. Neste grupo, a mediana de séries de tratamento foi igual a 2 e 92,2% foram curados clinicamente (Tabelas 1 e 2). Além disso, as variáveis que demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os desfechos foram cor, número de lesões e tipo de lesão. Os aspectos com maiores prevalências de recidiva foram a cor preta (13,75%), apresentar lesões disseminadas (28,57%) e lesão do tipo infiltrada (15,71%) (Tabelas 3), sendo que o número de lesões do tipo infiltrada foi maior nos pacientes com recidiva (Tabela 4). As chances de recidiva de um paciente de cor preta ou parda foram 2,3 e 1,9 vezes maiores que em pacientes de cor branca, respectivamente, 4,9 vezes maiores em pacientes com lesões disseminadas comparados aos com uma lesão, e 2,5 vezes maiores em pacientes com lesão infiltrada em relação aos com outros tipos de lesão (Tabela 5).

Dos 26 pacientes com LCM, a maioria era do sexo masculino (88,5%), com mediana da idade de 36 anos, brancos (42,3%), lavradores (65,4%), não possuíam parentes com LTA (80,8%) e os principais municípios de contágio foram Cariacica (19,2%) e Santa Leopoldina (19,2%). Além disso, apresentavam uma mediana de tempo de evolução de três meses, com lesões cutâneas disseminadas (42,3%), geralmente do tipo ulcerada (50%) e principalmente localizadas nos membros (42,3%). As lesões mucosas se apresentavam principalmente no nariz (73,1%). Em relação aos métodos diagnósticos, 76,9% tiveram resultado do IDRМ reativo antes do tratamento (mediana do tamanho da reação = 1,1 cm), 30,8% apresentaram pesquisa do parasito positiva e nenhum paciente do grupo realizou o isolamento de cepa. Neste grupo, com mediana de três séries de tratamento, 84,6% foram curados clinicamente (Tabelas 1 e 2). Nenhuma variável apresentou associação significativa com a recidiva (Tabelas 3 e 4).

Dos 101 pacientes com LM, a maioria era do sexo masculino (70,3%), com mediana da idade de 52 anos, brancos (54,5%), lavradores (40,6%), não possuíam parentes com LTA (92,1%) e o principal município de contágio foi Afonso Cláudio (10,9%). Além disso, apresentavam uma mediana de tempo de evolução de 24 meses, com lesões mucosas localizando-se principalmente no nariz (95%). Em relação aos métodos diagnósticos, 97% tiveram resultado do IDRМ reativo

antes do tratamento (mediana do tamanho da reação = 2,2 cm), 5,0% apresentaram pesquisa do parasito positiva e nenhum paciente do grupo realizou o isolamento de cepa. Neste grupo, com mediana de quatro séries de tratamento, 91,1% foram curados clinicamente (Tabelas 1 e 2). Nenhuma variável apresentou associação significativa com a recidiva (Tabelas 3 e 4)

Tabela 1 – Descrição das características demográficas e clínicas dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos na HUCAM no período de 1978 a 2005, por forma clínica

Variáveis	Cutânea	Cutâneomucosa (n = 26)	Mucosa (n = 101)
	Localizada (n = 1.018)		
	n (%)	n (%)	n (%)
Município			
Viana	233 (22,9)	3 (11,5)	9 (8,9)
Cariacica	367 (36,1)	5 (19,2)	7 (6,9)
Santa Leopoldina	43 (4,2)	5 (19,2)	4 (4,0)
Guarapari	46 (4,5)	1 (3,8)	4 (4,0)
Afonso Cláudio	89 (8,7)	3 (11,5)	11 (10,9)
Outros	240 (23,6)	9 (34,8)	66 (65,3)
Sexo			
Feminino	416 (40,9)	3 (11,5)	30 (29,7)
Masculino	602 (59,1)	23 (88,5)	71 (70,3)
Cor			
Branco	488 (47,9)	11 (42,3)	55 (54,5)
Preto	80 (7,9)	3 (11,5)	3 (3,0)
Pardo	318 (31,2)	9 (34,6)	26 (25,7)
S.I.	132 (13)	3 (11,5)	17 (16,8)

Variáveis	Cutânea Localizada (n = 1.018) n (%)	Cutâneomucosa (n = 26) n (%)	Mucosa (n = 101) n (%)
Profissão			
Do lar	206 (20,2)	3 (11,5)	25 (24,8)
Estudante	227 (22,3)	2 (7,7)	8 (7,9)
Lavrador	267 (26,2)	17 (65,4)	41 (40,6)
Outros	140 (13,8)	2 (7,7)	22 (21,7)
S.I.	178 (17,5)	2 (7,7)	5 (5,0)
Parentes Afetados			
Não	564 (55,4)	21 (80,8)	93 (92,1)
Sim	380 (37,3)	5 (19,2)	8 (7,9)
S.I.	74 (7,3)	0 (0)	0 (0)
IDRM antes			
Não reativo	66 (6,5)	5 (19,2)	1 (1,0)
Reativo	861 (84,6)	20 (76,9)	98 (97,0)
S.I.	91 (8,9)	1 (3,8)	2 (2,0)
Nº de lesões			
Uma	674 (66,0)	6 (23,1)	-
Duas	193 (19)	3 (11,5)	-
Três	76 (7,5)	4 (15,4)	-
Quatro	28 (2,8)	0 (0)	-
Cinco	20 (2,0)	1 (3,8)	-
Seis	7 (0,7)	1 (3,8)	-
Disseminada	20 (2,0)	11 (42,3)	-

Variáveis	Cutânea Localizada (n= 1.018) n (%)	Cutâneomucosa (n = 26) n (%)	Mucosa (n = 101) n (%)
Tipo de lesão			
Ulcerada	945 (92,8)	13 (50)	-
Infiltrada	70 (6,9)	5 (19,2)	-
Verrucosa	16 (1,6)	2 (7,7)	-
Local da lesão cutânea			
Membros	692 (68)	11 (42,3)	-
Cabeça	270 (26,5)	7 (26,9)	-
Tronco	138 (13,6)	1 (3,8)	-
Local da lesão mucosa			
Nariz	-	19 (73,1)	96 (95,0)
Faringe	-	7 (26,9)	25 (24,8)
Boca	-	9 (34,6)	14 (13,9)
Laringe	-	1 (3,8)	2 (2,0)
Pesquisa do parasito			
Positiva	270 (26,5)	8 (30,8)	5 (5,0)
Negativa	16 (1,6)	0 (0)	3 (3,0)
S.I.	732 (71,9)	18 (69,2)	93 (92,1)
Isolamento de Cepa			
	14 (1,34)	0 (0)	0 (0)
Desfecho			
Recidiva	79 (7,8)	4 (15,4)	9 (8,9)
Cura	939 (92,2)	22 (84,6)	92 (91,1)

Tabela 2 – Descrição das características demográficas e clínicas dos pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana atendidos na HUCAM no período de 1978 a 2005, por forma clínica

Variáveis	Cutânea Localizada (n = 1018)		Cutâneomucosa (n = 26)		Mucosa (n = 101)	
	Mediana (mín. – máx.)	Média (DP)	Mediana (mín. – máx.)	Média (DP)	Mediana (mín. – máx.)	Média (DP)
Idade	21 (1,0 – 91)	26,2 (18,9)	36 (1,0 – 69,0)	37,9 (16,9)	52 (8,0 – 84,0)	49,4 (18,3)
Medida IDRM cm	1,5 (0,0 – 60,0)	2,1 (3,1)	1,1 (0,5 – 7,0)	1,5 (1,5)	2,2 (0,5 – 35,0)	4,3 (6,3)
Nº Ulcerada	1,0 (0,0-11,0)	1,4 (1,1)	0,0 (0,0 – 5,0)	0,9 (1,3)	-	-
Nº Infiltrada	0,0 (0,0 – 5,0)	0,1 (0,4)	0,0 (0,0 – 2,0)	0,2 (0,5)	-	-
Nº Verrucosa	0,0 (0,0 – 2,0)	0,0 (0,2)	0,0 (0,0 – 1,0)	0,1 (0,3)	-	-
Nº Membros	1,0 (0,0 – 10,0)	1,0 (1,0)	0,0 (0,0 – 3,0)	0,6 (0,8)	-	-
Nº Cabeça	0,0 (0,0 – 6,0)	0,3 (0,6)	0,0 (0,0 – 3,0)	0,5 (0,9)	-	-
Nº Tronco	0,0 (0,0 – 5,0)	0,2 (0,5)	0,0 (0,0 – 3,0)	0,1 (0,6)	-	-
Tempo de evolução (meses)	2,0 (0,0 – 96,0)	3,4 (5,5)	3,0 (1,0 – 36,0)	6,0 (6,9)	24 (0 - 600)	69,2 (110,3)
Séries de tratamento	2,0 (0,0 – 8,0)	2,5 (0,9)	3,0 (2,0 – 6,0)	3,2 (1,0)	4,0 (1,0 – 7,0)	3,7 (1,2)

Tabela 3 – Associação das características demográficas e clínicas e ocorrência de recidiva nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos na HUCAM no período de 1978 a 2005, por forma clínica

Variáveis	Cutânea Localizada (n = 79)		Cutâneomucosa (n = 4)		Mucosa (n = 9)	
	Recidiva n (%)	p valor*	Recidiva n (%)	p valor*	Recidiva n (%)	p valor*
Sexo						
Masculino	53 (8,80)	0,153	4 (17,39)	0,999	5 (7,04)	0,445
Cor						
Branco	30 (6,15)	0,01	2 (18,18)	0,77	7 (12,73)	0,123
Preto	11 (13,75)		1 (33,33)		0 (0,0)	
Pardo	35 (11,01)		1 (11,11)		0 (0,0)	
Profissão						
Do Lar	9 (4,37)	0,106	0 (0,00)	0,999	4 (16)	0,602
Estudante	17 (7,49)		0 (0,00)		0 (0,00)	
Lavrador	20 (7,49)		3 (17,65)		3 (7,32)	
Outros	16 (11,43)		0 (0,00)		2 (9,09)	
Parentes LTA	31 (8,16)	0,902	2 (40)	0,155	0 (0,0)	0,999
IDRM reatividade	62 (7,20)	0,086	3 (15)	0,999	9 (9,18)	0,999
Nº de Lesões						
Uma	47 (6,97)	0,046	0 (0,00)	0,539		
Duas	18 (9,33)		1 (33,33)			
Três	5 (6,58)		0 (0,00)		N.A.	N.A.
Quatro	1 (3,57)		0 (0,00)			
Cinco	1 (5,26)		0 (0,00)			
Seis	1 (14,29)		0 (0,00)			
Disseminada	6 (26,57)		3 (27,27)			

Variáveis	Cutânea Localizada (n = 79)		Cutâneomucosa (n = 4)		Mucosa (n = 9)	
	Recidiva n (%)	p valor [*]	Recidiva n (%)	p valor [*]	Recidiva n (%)	p valor [*]
Tipo de Lesão						
Ulcerada	69 (7,30)	0,065	1 (7,69)	0,593		
Infiltrada	11 (15,71)	0,015	1(20)	0,999	N.A.	N.A.
Verrucosa	0 (0,00)	0,628	0 (0,0)	0,999		
Local da Lesão Cutânea						
Membros	51 (7,37)	0,531	1 (9,09)	0,614	N.A.	N.A.
Cabeça	24 (8,89)	0,427	1(14,29)	0,999		
Tronco	10 (7,25)	0,867	0 (0,0)	0,999		
Local da Lesão Mucosa						
Nariz	N.A.	N.A.	3 (15,79)	0,999	9 (9,38)	0,999
Faringe			1(14,29)	0,999	0 (0,0)	0,108
Boca			1 (11,11)	0,999	0 (0,0)	0,354
Laringe			0 (0,0)	0,999	0 (0,0)	0,999
Pesquisa do Parasito	28 (10,37)	0,381	1 (12,5)	-	0 (0,0)	-

(*) Teste Exato de Fisher; (-) Estatística não computada porque só há casos em uma categoria; N.A.: Não se aplica; Estatisticamente significativo se $p < 0,05$; o número de pacientes que faltam para completar o número total do grupo (forma clinica) é composto pelos pacientes que não tiveram esta informação descrita no banco de dados.

Tabela 4 – Associação das características demográficas e clínicas e ocorrência de recidiva nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos na HUCAM no período de 1978 a 2005, por forma clínica (Pacientes com Recidiva)

	Cutânea Localizada (n =79)			Cutâneomucosa (n = 4)			Mucosa (n = 9)		
	RM	Média (DP)	p-valor*	RM	Média (DP)	p-valor*	RM	Média (DP)	p-valor*
Idade	483,1	24,7 (18,7)	0,431	8,4	25,5 (16,6)	0,153	39,6	43,8 (16,1)	0,261
Medida IDRМ antes (cm)	332,5	1,6 (0,9)	0,137	9,3	1,3 (0,7)	0,985	45,7	2,7 (1,4)	0,884
Nº ulceradas	493,3	1,3 (0,9)	0,568	9,5	0,3 (0,5)	0,137	-	-	-
Nº infiltradas	542,8	0,2 (0,7)	0,016	14,1	0,3 (0,5)	0,999	-	-	-
Nº verrucosas	500,5	0,0 (0,0)	0,393	12,5	0,0 (0,0)	0,999	-	-	-
Nº membros	489,7	0,9 (1,0)	0,501	10,8	0,3 (0,5)	0,513	-	-	-
Nº cabeça	526,7	0,3 (0,6)	0,473	12,9	0,3 (0,5)	0,741	-	-	-
Nº tronco	502,0	0,1 (0,3)	0,717	13,0	0,0 (0,0)	0,999	-	-	-
Tempo de evolução (meses)	454,8	2,8 (2,7)	0,084	12,9	3,8 (1,7)	0,882	56,1	67,4 (66)	0,594
Séries de Tratamento	537,9	2,6 (1,0)	0,272	12,5	3,0 (0,0)	0,932	51,1	3,8 (1,1)	0,950

(*) Teste de Mann-Whitney; Estatisticamente significativo se $p < 0,05$; RM - *Ranking* médio; DP - Desvio padrão

Tabela 5 – Associação das características demográficas e clínicas e ocorrência de recidiva nos pacientes com leishmaniose cutânea localizada atendidos na HUCAM no período de 1978 a 2005

Variáveis	Valor de p*	OR (IC 95%)
Cor		
Branco	1	1
Preto	0,033	2,270 (1,068 – 4,825)
Pardo	0,015	1,904 (1,132 – 3,202)
Número de lesões		
Uma	1	1
Duas	0,271	1,390 (0,773 - 2,499)
Três	0,531	0,708 (0,240 - 2,088)
Quatro	0,392	0,406 (0,052 - 3,197)
Cinco	0,671	0,637 (0,080 - 5,095)
Seis	0,446	2,327 (0,265 - 20,418)
Disseminada	0,003	4,880 (1,736 - 13,716)
Lesão infiltrada	0,015	2,499 (1,197 – 5,215)

(*) Regressão logística múltipla com método de seleção de variáveis *Backward*; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confiança; (1) Categoria de referência; Estatisticamente significativo se $p < 0,05$. Variáveis incluídas no modelo inicial - Município, sexo, cor, profissão, parentes afetados, .IDRM “antes”, medida IDRMs “antes”, nº de lesões, lesão ulcerada (presença e número), lesão infiltrada (presença e número), lesão verrucosa (presença e número), lesão em membros (presença e número), lesão na cabeça (presença e número), lesão no tronco (presença e número), tempo de evolução, pesquisa do parasito, isolamento de cepa e séries de tratamento.

6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo realizado no estado do Espírito Santo a identificar características demográficas e clínicas associadas à ocorrência de recidiva em pacientes com LTA. O perfil dos pacientes com diagnóstico de LTA atendidos no HUCAM corrobora ao de outros locais em relação ao sexo, idade e profissão (67 - 72). No norte do Espírito Santo foram descritas características semelhantes ao do presente estudo em casos de LTA ocorridos entre 2006 e 2011 (72), sugerindo a permanência do perfil demográfico dos afetados pela doença no estado. A predominância de homens adultos pode ser justificada pela influência dos hormônios sexuais no sistema imunológico. O estradiol, um hormônio sexual feminino, é capaz de conduzir uma resposta do tipo Th1, favorecendo imunologicamente as mulheres. Já a testosterona, hormônio masculino, estimula a resposta do tipo Th2, expondo os homens mais frequentemente à LTA que as mulheres, inclusive em suas formas mais severas (73 - 75). A maior frequência de lavradores entre os pacientes com LTA se deve ao tipo de economia predominante nos municípios com maior número de pacientes (76 - 79).

A maioria dos atendidos no HUCAM era da cor branca, como também foi observado na região do Triângulo Mineiro (80). Contudo, este resultado diverge de outros locais do Brasil, onde a cor de pele dos pacientes foi predominantemente parda (68, 69 e 72). Provavelmente a predominância de casos em brancos no HUCAM deve-se às características étnicas da população dos municípios de origem dos pacientes. A maioria dos atendidos foi infectada em Cariacica, Santa Leopoldina e Afonso Cláudio, cidades com colonização europeia. Cariacica foi colonizada por alemães, Afonso Cláudio por italianos e Santa Leopoldina por suíços, luxemburgueses, alemães e italianos (76 - 79). Segundo dados do Ministério da Saúde, entre 2001 e 2018, os casos de LTA notificados em moradores destes municípios totalizaram 207, 143 e 224, respectivamente, sendo que os três apresentaram a maior frequência de notificações do estado entre 2001 e 2006 (81). Com isso, pode-se observar que estas são áreas endêmicas representativas no Espírito Santo. Cariacica, Santa Leopoldina e Afonso Cláudio caracterizam-se como locais de colonização antiga, com poucas florestas remanescentes, grandemente modificadas pela ação antrópica, onde a LTA ocorre em áreas periurbanas (82). Os três municípios possuem áreas com predominância de atividades agrícolas próximas à mata residual, sendo esses aspectos importantes no processo de transmissão (76 - 79). Entretanto, no Espírito Santo o cão é o principal responsável pela manutenção da endemia (83). Barros *et al.* (1985) constataram que Cariacica já se comportava como um foco autóctone de LTA desde a década de 1970 e, juntamente com o município de Viana, registrou entre as décadas de 1970 e 1980 as maiores prevalências da doença no estado (84, 85). Além da alta frequência da doença, a proximidade destes municípios com o HUCAM pode ter favorecido sua maior representatividade no serviço.

A maioria dos pacientes do HUCAM não possuía parentes com LTA. Contudo, uma vez que esta informação foi auto relatada durante anamnese, pode ter ocorrido viés de informação, influenciando no resultado encontrado. Em outros locais o percentual de pacientes com parentes afetados foi superior a 70%, o que sugere transmissão peridomiciliar e a possibilidade do envolvimento de fatores genéticos (86, 87). Quanto a estes fatores, Alcáiz *et al.* (1997) apresentaram evidências da influência genética no controle do surgimento da lesão cutânea primária ao investigarem famílias de uma região da Bolívia (88). Castellucci *et al.* (2005) pesquisaram a influência de fatores familiares no desenvolvimento de LM e seus achados apontaram uma associação de fatores genéticos com a resposta imunológica à *Leishmania* sp. e o desenvolvimento da LTA (89). Em relação aos pacientes do HUCAM, para a obtenção de dados mais fidedignos seria necessária a avaliação clínica dos demais familiares, o que contribuiria adicionalmente para a detecção e controle da doença.

O tempo de evolução da LTA em pacientes do HUCAM foi semelhante ao de outros locais para LCL (70, 90 - 92), LM (70, 90, 93) e LCM (94, 95), sendo menor em casos de LCL e maior na LM, com mediana variando de dois a 24 meses, respectivamente. O tempo de evolução da doença depende de alguns aspectos inerentes a cada forma clínica. Na LCL os pacientes apresentam pouca ou nenhuma sensação dolorosa e pequeno número de lesões, sendo até três em mais de 90% dos casos (3, 96), corroborando com o presente estudo. Estas lesões tem seu diâmetro estabilizado em até quatro meses, propiciando uma tendência ao adiamento da procura pelo atendimento médico (3, 96). Contudo, o aspecto visual chamativo da lesão pode repercutir na procura pelo tratamento, em geral, mais precoce que nas demais formas clínicas. Os pacientes com a LCM apresentam múltiplas lesões, na maioria das vezes com acometimento de mucosa, chamando mais atenção que em outras regiões do tegumento. Os sinais clínicos associados ao acometimento mucoso, principalmente os relacionados ao trato respiratório, costumam ser muito incômodos, levando a uma procura relativamente mais precoce que na LM. A disseminação e acometimento de mucosas na LCM são muito rápidos, podendo ocorrer em até três meses (3), como encontrado para esta forma clínica no presente estudo. Já os pacientes acometidos pela LM tendem a ter uma evolução mais lenta e prolongada, que pode seguir por muitos anos, com lesões mais discretas e em áreas menos visíveis. Em muitos casos, mesmo profissionais de saúde podem confundir os sinais clínicos da LM com rinite alérgica durante muitos meses, devido à ausência de lesões graves. Em algumas situações, pode ocorrer apenas o aumento de volume de partes moles sem destruição importante. Nessa forma clínica, a extensão das lesões não se relaciona com o tempo de acometimento (3).

No HUCAM, a maioria dos pacientes com LCL possuía apenas uma lesão, corroborando os estudos de Oliart-Guzmán *et al.* (2013), Dantas *et al.* (2014) e Oliveira-Ribeiro *et al.* (2017) (69, 97, 98). O percentual de casos encontrados com lesões disseminadas nos pacientes com LCM foi semelhante a outras investigações (94, 97, 99). Esses resultados são esperados, já que na LCL a boa resposta imunológica do hospedeiro faz com que a lesão normalmente se restrinja ao local da picada e eventualmente, havendo poucas lesões satélites.

De forma contrária, a LCM é caracterizada por uma falha da resposta imunológica celular, que repercute na disseminação do parasito e conseqüente formação de múltiplas lesões (3).

A maioria das lesões cutâneas observadas em pacientes do HUCAM com LCL e LCM era do tipo ulcerada e localizada nos membros. Estes resultados corroboram com a literatura, tanto em relação ao tipo de lesão (56, 62, 91, 100) quanto ao local das lesões (91, 101 - 104). No trabalho de Salomon *et al.* (2001) a média do número de lesões ulceradas foi igual a 2,5 e, portanto, maior que a encontrada presente estudo (105). De acordo com Guimarães *et al.* (2005) a úlcera é a manifestação mais comum na LTA (106). A lesão inicial na LTA ocorre no local da picada e quando aparecem outras, elas comumente ocorrem próximas a este local (3). Como os membros são as áreas menos cobertas e mais expostas, frequentemente são picadas pelo inseto (106). Existe grande dificuldade de comparar os resultados obtidos neste estudo com os de outros trabalhos, pois, em geral, os tipos de lesão são classificados em ulcerada ou não-ulcerada (56, 62, 91, 100, 105). Além disso, os trabalhos descrevem os casos com tipo e local da lesão apenas por percentual de pacientes afetados (56, 62, 91, 100 - 105). De acordo com Guimarães *et al.* (2005) (96) as lesões em mucosas ocorrem principalmente na região nasal, o que é explicado pela temperatura mais baixa neste local, que favorece a instalação do parasito e diminui a capacidade dos macrófagos em destruir a *Leishmania* sp. (107). Os resultados observados neste trabalho, nos pacientes com LCM e LM, corroboram com os achados de Silva (2011) e Ruas (2014), e também com Vicente e Falqueto (2018) no HUCAM (42, 108, 109).

Quanto à reatividade do IDRМ, no presente estudo observou-se elevados percentuais de positividade nos pacientes das três formas clínicas, variando de 76,9% na LCM a 97% na LM. Alguns trabalhos que estudaram uma forma clínica em particular observaram resultados semelhantes a este, como Antonio *et al.* (2014) com a LCL, Vernal *et al.* (2015) com a LCM e Cincurá *et al.* (2017) com a LM (55, 95, 110). Cada forma clínica da LTA possui um perfil de resposta imunológica distinto. Os pacientes com LCL apresentam alta prevalência de positividade no IDRМ (3), porém pacientes com LCM, possuem resposta imunológica retardada, repercutindo em um percentual menor de positividade do teste. No caso da LM, há uma alta positividade do teste, inclusive com exacerbada reação, devido à resposta imune celular própria desta forma clínica (3). Dessa forma, nossos resultados corroboram com a descrição do autor. No estudo de Grangeiro Júnior *et al.* (2018), que não avaliou as três formas clínicas da LTA separadamente, foi observada uma positividade à IDRМ de 46,3%, inferior ao encontrado no HUCAM (111).

Os estudos de Gonçalves e Costa (2018) e Martins *et al.* (2014) não considerarem as formas clínicas separadamente, embora as médias da IDRM encontradas tenham sido muito similares às obtidas no HUCAM (112, 113).

A presença do parasito na pesquisa parasitária variou de 5% na LM a 30,8% na LCM. Pereira (2017) obteve resultados mais elevados de testes parasitológicos positivos em seu estudo com pacientes com LCL (39,1%) e LCM (38,5%) (113). Theodoro (2016) observou resultados similares ao deste estudo em pacientes com LCL (31,3%) e superiores no grupo com LM (20,8%), porém sua classificação das formas clínicas foi diferente da utilizada neste estudo, pois considerou qualquer lesão em mucosas, acompanhadas ou não de lesão dermatológica, como LM (103).

Viana *et al.* (2012) encontraram resultado semelhante ao presente trabalho, porém o autor não estratifica os pacientes segundo a forma clínica (68). Resultados muito superiores foram encontrados em outros trabalhos, como os de Passos *et al.* (2001), Peloso (2007) e Balian (2014), que também não consideraram as formas clínicas da LTA (70, 115, 116).

Resultados muito diferentes podem refletir aspectos inerentes a este método diagnóstico, tais como a resposta imunológica do paciente, a experiência dos profissionais de saúde e o tempo de evolução da lesão, sendo que é muito comum o resultado falso negativo devido à escassez parasitária (3, 36). Sendo assim, espera-se que a detecção de parasitos seja baixa nas três formas clínicas, mas a maior escassez parasitária é esperada na LM devido à exacerbada resposta imunológica celular que desenvolve (7).

De acordo com Falqueto e Sessa (2010), normalmente são necessárias duas a quatro séries para o tratamento das lesões cutâneas e de três a cinco para as de mucosa, corroborando com os resultados obtidos neste estudo (3). Nos trabalhos de Llanos-Cuentas *et al.* (1984) e Toledo *et al.* (2001), que utilizaram protocolos terapêuticos semelhantes ao do HUCAM, constatou-se que uma média de 4,2 e duas séries de terapia regular, respectivamente, foram suficientes para a cura na grande maioria dos casos (100, 116). Porém, os autores destes estudos não estratificaram os resultados por forma clínica. Quanto mais severo o quadro clínico, mais séries são necessárias (3). As formas com acometimento de mucosas, como LCM e LM, são mais graves e de mais prolongado tratamento. Portanto, o número de séries encontrado pelos autores pode ser tendencioso para o grupo mais numeroso. Estudos como o de Vernal *et al.* (2015), com pacientes com LCM, obtiveram resultados similares a este, porém utilizaram o protocolo recomendado pela OMS (95). Este protocolo é diferente do realizado no HUCAM, e utiliza antimoniais pentavalentes na dose de 20 mg Sb⁵⁺/kg por dia pela via intramuscular por 20 ou 30 dias, dependendo da forma clínica apresentada. A ausência de cicatrização completa em 12 semanas após o término do tratamento incorre na possibilidade de nova série de tratamento (22). A recidiva é um desfecho raro na LTA e no presente estudo variou de 7,8% na LCL a 15,4% na LCM.

A cura clínica foi observada na grande maioria dos pacientes, assim como nos estudos de Vargaz-Gonzales *et al.* (1999) e Schubach *et al.* (2005), com pacientes com LCL e que utilizaram protocolos semelhantes ao da HUCAM (118, 119). Lima *et al.* (2007) também obtiveram resultados parecidos em seu estudo com pacientes com LTA, que utilizou o protocolo terapêutico da OMS (120).

Entretanto, utilizando o protocolo da OMS, Rodrigues *et al.* (2006) e Senna *et al.* (2019) observaram cura clínica em apenas 53% e 79%, respectivamente, dos pacientes afetados pela *L. (V.) braziliensis*, após uma única série de tratamento (60, 62). Porém, os autores acima não consideraram as formas clínicas dos pacientes, comprometendo a comparação com os resultados deste trabalho. Em pacientes com LCL causada por *L. (V.) braziliensis* foram encontrados os percentuais de cura de 81,3% (121) e 61,2% (54) após uma série de tratamento com antimoniato de meglumina, seguindo o protocolo da OMS (54, 121).

No estudo de Vernal *et al.* (2015), que também seguiu protocolo da OMS em pacientes com LCM causada por *L. (V.) braziliensis*, também foi encontrada elevada proporção de cura, de 72,22% (95). Entretanto, Turetz *et al.* (2002) encontraram uma proporção menor, de 40% de cura, em pacientes com LCM em seu estudo utilizando o protocolo da OMS, enquanto Amato *et al.* (2009) obtiveram 91% de cura, ambos com o agente etiológico *L. (V.) braziliensis* (94, 122).

No presente trabalho, apenas nos pacientes com LCL foram encontradas diferenças estatisticamente significativas com relação à cor, número de lesões e tipo de lesões, quando comparados os desfechos cura e recidiva. A recidiva é um desfecho raro em todas as formas clínicas e que, devido ao fato da LCM e LM não serem frequentes dificulta a avaliação da associação devido ao tamanho insuficiente da amostra.

Na LCL, a variável cor da pele demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os desfechos cura clínica e recidiva, sendo a preta mais prevalente entre os pacientes com recidiva. As chances de que os pacientes de cor preta e parda tenham recidiva foram 2,27 e 1,904 vezes maiores que os de cor branca, respectivamente. A recidiva pode ocorrer tanto devido à reativação de uma população de parasitos resistentes após o tratamento (123) quanto devido à fraca resposta imunológica do paciente (58). A possibilidade de que este resultado esteja ligado a mecanismos genéticos relacionados aos processos imunológicos foi estudada por Almeida *et al.* (2015) em seu trabalho sobre genes de cicatrização de feridas e a susceptibilidade à LTA em famílias no Brasil (124). Neste estudo constatou-se que variações genéticas podem ser fatores de risco para LTA em humanos. Além disso, vários trabalhos identificaram genes humanos de susceptibilidade e proteção à LT, inclusive aumentando as chances de agravamento do quadro clínico e recidiva (125 - 129) que poderiam ser mais ou menos frequentes em determinado grupo étnico. Outra possibilidade é a existência de diferenças farmacogenéticas entre as etnias na resposta às drogas (130).

Portanto, de acordo com os autores acima citados, os pacientes das etnias com menos recidiva neste trabalho, ou seja, os de cor da pele branca podem possuir genes de proteção ou podem não ter genes de susceptibilidade à LTA.

Arruda (2016) observou a existência de significativa correlação entre a etnia e o abandono do tratamento da tuberculose em comunidades carentes do estado do Rio de Janeiro, em que pacientes de cor preta e parda demonstraram maiores chances de abandono que os de cor branca (131).

No estudo de Cechinel (2009) com LTA no Sudeste do Brasil, o abandono do tratamento pelos pacientes foi associado à cor preta, assim como a recidiva e o deslocamento de seu domicílio até o local de tratamento (132). Dessa forma, percebe-se que além do aspecto genético deve-se considerar o aspecto socioeconômico dessa parcela populacional. Na população autodeclarada como preta do Brasil, observa-se que existem desvantagens na qualidade de vida, alimentação, educação, acesso a bens, serviços e em suas condições de saúde, quando comparada às outras etnias (133, 134).

Além disso, esses grupos podem estar mais expostos a substâncias tóxicas e em ambientes menos saudáveis, acentuando ainda mais essa desigualdade e impactando a saúde (135). Sendo assim, integrar esses grupos menos favorecidos pode influenciar o perfil de morbimortalidade, quando comparados a outros grupos sem essas desvantagens (136).

Houve diferença estatisticamente significativa entre os desfechos de cura e recidiva quando avaliada a variável “número de lesões”. Além disso, os pacientes com LCL que apresentaram recidiva tiveram mais frequentemente lesões disseminadas. As chances de um paciente com lesões disseminadas ter recidiva foram 4,88 vezes maiores que os pacientes com uma lesão. Porém, esta associação foi fraca. Além disso, a categorização em seis grupos desta variável fez com que o número de observações fosse baixo em cada um deles, afetando a visualização de sua associação para este desfecho raro. Nos estudos de Antonio *et al.* (2014) e Castro *et al.* (2017) não houve relação entre o número de lesões e o desfecho nos pacientes com LTA tratados com antimoníato de meglumina (55, 56). Porém, no trabalho de Rodrigues *et al.* (2006) houve associação entre o número de lesões superior a três e o insucesso na terapia com antimoníato de meglumina. Segundo Martínez-Valencia *et al.* (2017), é possível que as respostas imunes protetoras adquiridas possam contribuir para um melhor controle do parasito durante a intervenção terapêutica, reduzindo assim a carga e a persistência do parasito, além da falha no tratamento (137). Sendo assim, a maior prevalência de recidiva encontrada em pacientes com mais de seis lesões pode ser resultado de uma resposta imunológica menos eficiente e, conseqüentemente, menor capacidade de eliminar de forma adequada e definitiva o parasito, aumentando assim as chances de recidiva da doença. Segundo Falqueto e Sessa (2010), mesmo sendo mais comum a presença de uma a três lesões iniciais na LCL, se o sistema imunológico dos pacientes reagir à infecção de forma inadequada, estes desenvolverão lesões secundárias na pele e nas mucosas (3). Além disso, a LCM ocorre após a disseminação do parasito através da via hematogênica quando a resposta imune celular não é eficiente.

Sendo assim, esses pacientes com mais de seis lesões podem representar pacientes que estavam em processo de disseminação da doença. A forma disseminada da LTA, também conhecida como LCM, não responde bem ao tratamento e possui uma maior tendência a recidivas (3, 138).

No presente estudo, as lesões do tipo infiltrada foram mais prevalentes entre os pacientes com LCL que tiveram recidiva. As chances de um paciente com lesões infiltradas terem recidiva foram 2,499 vezes maiores que pacientes com outros tipos de lesões, porém com uma fraca associação. O tipo de lesão de placa infiltrada é incomum e ocorre mais frequentemente na LCM, que é uma forma clínica mais propensa a recidivas (3).

Possivelmente estes pacientes também se encontravam em processo de disseminação, evoluindo da LCL para a LCM. Outra possibilidade a ser considerada seria que o preenchimento do banco de dados possa ter sido feito de maneira incorreta, já que foi realizado por vários profissionais ao longo dos anos.

O termo “lesão infiltrada” pode ter sentido ambíguo, variando de placa infiltrada a úlcera com bordas infiltradas, causando confusão no momento do preenchimento da informação no banco de dados. Dessa forma, estaríamos impossibilitados de fazer esta associação.

O desenho de estudo transversal, utilizado neste trabalho, possui limitações inerentes que podem ter dificultado a observação de associações entre as variáveis e o desfecho de recidiva. Neste tipo de estudo há dificuldade de investigar condições de baixa prevalência, como no caso da LCM e LM (139). Também há a possibilidade de ter ocorrido viés durante a anamnese dos pacientes, principalmente devido ao sistema de coleta e armazenamento de dados empregados na época, geralmente questionários e fichas de papel armazenados em arquivos físicos. Contudo, esse fato não invalida a importância dos resultados obtidos. Estudos sobre prognóstico sugeriram que, para cada variável candidata a preditor estudada, são necessários pelo menos 10 eventos (140 - 143) e em determinadas circunstâncias, poderia ser um número até menor (144). Em vista da raridade do desfecho de recidiva, sugere-se um estudo com um número maior de pacientes para entender a real força de associação de algumas variáveis com o desfecho, o que poderia ser viabilizado com uma abordagem multicêntrica. Além disso, recomenda-se um estudo prospectivo mais atual, com informações mais completas e seguras, armazenadas em sistemas computacionais atualmente empregados, para a obtenção de maior número de variáveis preditivas.

Mesmo com as limitações existentes este trabalho possui enorme valor, pois trata-se de 27 anos de aquisição de informação de um centro de referência no tratamento de LTA no estado do Espírito Santo, um local endêmico e com grande importância epidemiológica no cenário brasileiro. O fato destes pacientes terem sido atendidos no HUCAM é de muita relevância, tanto por ser um centro de referência com profissionais altamente capacitados e experientes nesta afecção, quanto por terem sido atendidos pacientes oriundos de todo o estado durante o período de estudo.

As formas clínicas apresentadas pelos pacientes foram categorizadas conforme suas particularidades, o que confere maior refinamento dos resultados, o que não é observado em vários estudos. Outro fator importante é que o tipo de tratamento que foi empregado é diferente do protocolo recomendado pela OMS e da maioria dos estudos realizados, o que confere maior grau de exclusividade aos resultados e potencial de comparação com os demais trabalhos.

7 CONCLUSÃO

A população estudada foi composta por pacientes atendidos entre os anos de 1978 e 2005 no HUCAM, que é referência no atendimento de LTA no estado do Espírito Santo. Durante esse longo período, houve uma maior prevalência de pacientes do sexo masculino, adultos, de cor branca e que trabalhavam como lavradores. Estes eram provenientes ou exerciam atividades de trabalho e lazer em municípios predominantemente rurais. A maioria apresentou a LCL, que é a forma mais comum da LTA. O tempo de evolução na LCL, LCM e LM foi de dois, três e 24 meses, respectivamente. O tipo de lesão ulcerada foi o mais frequentemente observado, apresentando-se em forma de lesão única na LCL e disseminada na LCM. As lesões cutâneas estavam localizadas principalmente nos membros e as lesões em mucosa principalmente no nariz. A maioria dos pacientes teve cura clínica, sendo necessárias para isso duas, três e quatro séries de tratamento na LCL, LCM e LM, respectivamente. A recidiva é um desfecho raro em todos os grupos, sendo mais frequente nas formas com acometimento de mucosas, como LCM e LM.

Somente os pacientes com LCL apresentaram associação entre algumas variáveis e o desfecho de recidiva. As variáveis que demonstraram associação estatisticamente significativa quanto à recidiva foram cor, número e tipo de lesão. A recidiva foi mais frequente entre os pacientes de cor preta, sendo que apresentar a cor preta ou a cor parda aumentou as chances de ter o desfecho de recidiva, quando comparado a cor branca. A presença de lesões disseminadas em pacientes com LCL, também teve associação com a recidiva, podendo estar relacionada a fatores imunológicos dos pacientes que contribuíram com o processo de formação de maior número de lesões. Com relação à relevância da associação estatística entre o tipo de lesão infiltrada e a recidiva após tratamento com antimoniato de meglumina, não podemos afirmar com certeza, já que não há relação na literatura que a comprove e também devido a características de coleta dos dados.

Desta forma, os resultados de associação de cor e número de lesões aqui apresentados, mostram-se capazes de ser utilizados como ferramenta complementar para o direcionamento da conduta terapêutica e prognóstico dos pacientes. Estudos prospectivos adicionais com envolvimento de um número de pacientes mais elevado são necessários para a confirmação destes achados.

REFERÊNCIAS

- 1 DAWIT, G.; GIRMA, Z.; SIMENEW, K. A Review on Biology, Epidemiology and Public Health Significance of Leishmaniasis. **Journal of Bacteriology and Parasitology**, v. 4, 2013.
- 2 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly Epidemiological Record**. [S.l.], 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9525>. Acesso em: 25 de Julho de 2020.
- 3 FALQUETO, A.; SESSA, P. A. Leishmaniose tegumentar americana. In: FOCACCIA, R. (ed.). **Tratado de Infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2010. v. 2, cap. 95, p. 1692 – 1706.
- 4 ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas**. [S.l.], 2019.
- 5 MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F. Leishmanioses tegumentar e visceral no Brasil - antroponose emergente e possibilidades de controle. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 10, Julho 1994. ISSN 1678-4464.
- 6 FURTADO, T. A. Leishmaniose tegumentar americana. In: MACHADO-PINTO, J. (ed.). **Doenças infecciosas com manifestações dermatológicas**. Rio de Janeiro: [s.n.], 1994. p. 319 – 336.
- 7 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana**. 2. ed. Brasília: [s.n.], 2017. 21 p.
- 8 SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO. **Leishmaniose Tegumentar Americana: Casos Confirmados Notificados em 2018 – Brasil**. 2020. Internet. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/ltabr.def>. Acesso em: 05 de Março de 2020.
- 9 MENEGUZZI, V. C.; SANTOS, C. B.; LEITE, G. R.; FUX, B.; FALQUETO, A. Environmental Niche Modelling of Phlebotomine Sand Flies and Cutaneous Leishmaniasis Identifies *Lutzomyia intermedia* as the Main Vector Species in Southeastern Brazil. **PLOS ONE**, v. 11, n. 10, Outubro 2016.
- 10 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Parasites – Leishmaniasis: Biology**. 2019. Internet. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>. Acesso em: 24 Outubro de 2019.
- 11 FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **As Leishmanioses: Ciclo Biológico**. 2020. Internet. Disponível em: http://www.dbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/ciclo_biol_gico.htm. Acesso em: 17 de março de 2020.
- 12 PESSÔA, S. B.; MARTINS, A. **Parasitologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.

- 13 HIDE, M.; BUCHETON, B.; KAMHAWI, S.; BRAS-GONÇALVES, R.; SUNDAR, S.; LEMESRE, J. L.; BANULS, A. L. Understanding Human Leishmaniasis: The Need for an Integrated Approach. In: TIBAYRENC, M. (ed.). **Encyclopedia of Infectious Diseases: Modern methodologies**. [S.l.: s.n.], 2007. cap. 6.
- 14 GRAMICCIA, M.; GRADONI, L. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. **International Journal for Parasitology**, v. 35, n. 11, p. 1169 – 1180, Novembro 2005.
- 15 ANVERSA, L.; TIBURCIO, M. G. S.; RICHINI-PEREIRA, V. B.; RAMIREZ, L. E. Human leishmaniasis in Brazil: a general review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, n. 3, p. 281 – 289, 2018.
- 16 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de vigilância em saúde**. 3. ed. Brasil, 2019.
- 17 FALQUETO, A.; SESSA, P. A.; FERREIRA, A. L.; VIEIRA, V. P.; SANTOS, C. B.; VAREJÃO, J. B. M.; CUPOLILLO, E.; PORROZZI, R.; CARVALHO-PAES, L. E.; JR, G. G. Epidemiological and Clinical Features of Leishmania (Viannia) braziliensis American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis in the State of Espírito Santo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 8, 2003.
- 18 ASHFORD, R. W. The leishmaniasis as Emerging and Reemerging Zoonoses. **International Journal for Parasitology**, v. 30, p. 1269 – 1281, 2000.
- 19 GALATI, E. A. B. Morfologia e taxonomia: classificação de phlebotominae. In: GALATI, E. A. B. (Ed.). **Flebotomíneos do Brasil**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2003. ISBN 8575410202.
- 20 FERREIRA, A. L.; SESSA, P. A.; VAREJÃO, J. B. M.; FALQUETO, A. Distribuição de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) em diferentes altitudes em uma região endêmica da leishmaniose tegumentar americana no Estado do Espírito Santo, Brasil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 8, Novembro 2001.
- 21 VIRGENS, T. M.; SANTOS, C. B.; PINTO, I. S.; SILVA, K. S.; LEAL, F. C.; FALQUETO, A. Phlebotomine sand flies (Diptera, Psychodidae) in an American tegumentary leishmaniasis transmission area in northern Espírito Santo State, Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2969 – 2978, Dezembro 2008.
- 22 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Control of the leishmaniasis**: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva, 2010.
- 23 EDER, M.; CORTES, F.; FILHA, N. T. de S.; FRANÇA, G. V. A. de; DEGROOTE, S.; BRAGA, C.; RIDDE, V.; MARTELLI, C. M. T. Scoping review on vector-borne diseases in urban areas: transmission dynamics, vectorial capacity and co-infection. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 7, n. 90, p. 1 – 24, 2018.
- 24 SILVA, L. M. R. da; CUNHA, P. R. Urbanization of American Cutaneous Leishmaniasis in Campinas – Sao Paulo (SP) and region: problems and challenges. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 6, p. 515 – 519, Dezembro 2007.

- 25 CERINO, D. A.; TEODORO, U.; SILVEIRA, T. G. V. Sand Flies (Diptera: Psychodidae) in the Urban Area of the Municipality of Cianorte, Paraná State, Brazil. **Neotropical Entomology**, v. 36, n. 6, p. 853 – 858, 2009.
- 26 CARNEIRO, F. R. O.; AMIN, G. A.; CRUZ, L. de B. P.; DAHER, B. A. Urban American Cutaneous Leishmaniasis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 1, p. 156 – 158, Fevereiro 2018.
- 27 APARÍCIO, C.; BITENCOURT, M. D. Análise Espacial de Leishmaniose Tegumentar Americana. **Anais do XI Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto**, INPE, Belo Horizonte, p. 1247 – 1254, Abril 2003.
- 28 NEGRÃO, G. N.; FERREIRA, M. E. M. C. Circuitos Espaciais da Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado do Paraná. **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde.**, v. 9, n. 17, p. 74 – 94, Dezembro 2013.
- 29 MOREIRA, C.; SEGUNDO, A. S.; CARVALHOS, A. A.; ESTEVAM, L. S.; PEREIRA, S. A.; AGUILAR, A. M. M. Comportamento Geoespacial da Leishmaniose Tegumentar Americana no Município de Tangará da Serra – MT. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 18, n. 3, p. 171 – 176, 2016.
- 30 FALQUETO, A.; SESSA, P. A. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: VERONESI (Ed.). **Doenças infecciosas e parasitárias**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 750 – 762.
- 31 DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene.**, v. 95, p. 239 – 243, 2001.
- 32 CORTES, S.; ODETE, A. M.; ALVES-PIRES, C.; CAMPINO, L. Stray dogs and leishmaniasis in urban areas, Portugal. **Emerging Infectious Diseases.**, v. 13, p. 1431 – 1432, 2007.
- 33 NAVA, A.; SHIMABUKURO, J. S.; CHMURA, A. A.; LUZ, S. L. B. The Impact of Global Environmental Changes on Infectious Disease Emergence with a Focus on Risks for Brazil. **ILAR Journal**, v. 58, n. 3, p. 393 – 400, 2017.
- 34 LAINSON, R.; SHAW, J. J. Evolution, classification and geographical distribution. In: PETERS, W.; KILLICK-KENDRICK, R. (Ed.). **The Leishmaniasis in Biology and Medicine**. London: Academic Press, 1987. v. 1, p. 1 – 120.
- 35 SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; BRITO, A. C.; OLIVEIRA, M. R. F.; PAES, M. G.; SOUZA, A. A. A.; SILVA, B. M. Leishmaniose tegumentar americana. In: LEÃO, R. N. Q.; BICHARA, C. N. C.; MIRANDA, E. C. B. M.; CARNEIRO, I. C. R. S.; ABDON, N. P.; VASCONCELOS, P. F. C.; SILVA, B. M.; PAES, A. L. V.; MARSOLA, L. R. (coord.). **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque amazônico**. Belém: [s.n.], 1997. p. 619 – 630.
- 36 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atlas de leishmaniose tegumentar americana: Diagnósticos clínico e diferencial**. 1. ed. Brasília: [s.n.], 2006. 136 p. ISBN 85-334-0949-4.
- 37 REIS, L. C.; BRITO, M. E. F.; SOUZA, M. A.; PEREIRA, V. R. Mecanismos imunológicos na resposta celular e humoral na leishmaniose tegumentar americana. **Revista de Patologia Tropical**, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 103 – 115, Agosto 2006.

- 38 UNGER, A.; O'NEAL, S.; MACHADO, P. R.; GUIMARAES, L. H.; MORGAN, D. J.; SCHRIEFER, A.; BACELLAR, O.; GLEBY, M. J.; CARVALHO, E. M. Association of treatment of American cutaneous leishmaniasis prior to ulcer development with high rate of failure in northeastern Brazil. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 80, p. 574 – 579, 2009.
- 39 ANDRADE-NARVAEZ, F. J.; LORÍA-CERVERA, E. N.; SOSA-BIBIANO, E.; WYNSBERGHE, N. R. V. Asymptomatic infection with American cutaneous leishmaniasis: epidemiological and immunological studies. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 111, n. 10, p. 599 – 604, Outubro 2016.
- 40 SCORZA, B. M.; CARVALHO, E. M.; WILSON, M. E. Cutaneous Manifestations of Human and Murine Leishmaniasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, Junho 2017.
- 41 COSTA, J. M. L.; SALDANHA, A. C. R.; NASCIMENTO, D.; SAMPAIO, G.; CARNEIRO, F.; LISBOA, E.; SILVA, L. M.; BARRAL, A. Modalidades Clínicas, Diagnóstico e Abordagem Terapêutica da Leishmaniose Tegumentar no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 79, p. 70 – 83, 2009.
- 42 VICENTE, C. R.; FALQUETO, A. Differentiation of mucosal lesions in mucocutaneous leishmaniasis and paracoccidioidomycosis. **PLOS ONE**, Novembro 2018.
- 43 COSTA, J. M. L. **Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Brasília, 2000.
- 44 TIRELLI, F.; VERNAL, S.; ROSELINO, A. M. Final diagnosis of 86 cases included in differential diagnosis of American tegumentary leishmaniasis in a Brazilian sample: a retrospective cross-sectional study. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 5, p. 642 – 648, Julho 2016.
- 45 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 5. ed. Brasília, 2000.
- 46 MELO, M.; MAYRINK, W.; COSTA, C.; MAGALHAES, P.; DIAS, M.; WILLIAMS, P.; ARAÚJO, F.; COELHO, M.; BATISTA, S. Padronização do antígeno de Montenegro. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 19, n. 3, p. 161 – 164, 1977.
- 47 BRAZ, L. M. A. Tegumentary Leishmaniasis Diagnosis: what happened MST (Montenegro Skin Test) in Brazil? **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 61, n. 11, Março 2019. ISSN 1678-9946.
- 48 BLUM, J.; NEUMAYR, A.; LOCKWOOD, D. Treatment of Tegumentary Forms of Leishmaniasis. In: BRUSCHI, F.; GRADONI, L. (ed.). **The Leishmaniasis: Old neglected tropical diseases**. Pisa: Springer, 2018. p. 191 – 225.
- 49 PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis in the Americas:: Treatment recommendations**. Washington, D.C., 2018.
- 50 GERVAZONI, L. F. O.; GONÇALVES-OZÓRIO, G.; ALMEIDA-AMARAL, E. E. 2'-Hydroxyflavanone activity in vitro and in vivo against wild-type and antimony-resistant Leishmania amazonensis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, 2018.

- 51 TORRES, D. C.; RIBEIRO-ALVES, M.; ROMERO, G. A. S.; DÁVILA, A. M. R.; CUPOLILLO, E. Assessment of drug resistance related genes as candidate markers for treatment outcome prediction of cutaneous leishmaniasis in Brazil. **Acta Tropica**, v. 126, n. 2, p. 132 – 141, 2013.
- 52 LLANOS-CUENTAS, A.; TULLIANO, G.; ARAUJO-CASTILLO, R.; MIRANDA-VERASTEGUI, C.; SANTAMARIA-CASTRELLON, G.; RAMIREZ, L.; LAZO, M.; DONCKER, S. D.; BOELAERT, M.; ROBAYS, J.; DUJARDIN, J.; AREVALO, J.; CHAPPUIS, F. Clinical and Parasite Species Risk Factors for Pentavalent Antimonial Treatment Failure in Cutaneous Leishmaniasis in Peru. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 2, p. 223 – 231, 2008.
- 53 VALENCIA, C.; ARÉVALO, J.; DUJARDIN, J. C.; LLANOS-CUENTAS, A.; CHAPPUIS, F.; ZIMIC, M. Prediction Score for Antimony Treatment Failure in Patients with Ulcerative Leishmaniasis Lesions. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 6, Junho 2012.
- 54 MOLINET, F. J. L. **Desenvolvimento de uma regra de prognóstico para pacientes com leishmaniose cutânea localizada tratada com antimoniato de meglumina**. 2013. 91 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília.) — Universidade de Brasília.
- 55 ANTONIO, L. de F.; FAGUNDES, A.; OLIVEIRA, R. V. C.; PINTO, P. G.; BEDOYAPACHECO, S. J.; VASCONCELLOS, E. de Camargo Ferreira e; VALETE-ROSALINO, M. C.; LYRA, M. R.; PASSOS, S. R. L.; PIMENTEL, M. I. F.; SCHUBACH, A. de O. MONTENEGRO SKIN TEST AND AGE OF SKIN LESION AS PREDICTORS OF TREATMENT FAILURE IN CUTANEOUS LEISHMANIASIS. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 5, p. 375 – 380, Outubro 2014.
- 56 CASTRO, M. del M.; COSSIO, A.; VELASCO, C.; OSORIO, L. Risk factors for therapeutic failure to meglumine antimoniate and miltefosine in adults and children with cutaneous leishmaniasis in Colombia: A cohort study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, Abril 2017.
- 57 MORATO FILHO, G. B. **Influência da Idade sobre o Prognóstico da Leishmaniose Cutânea Tratada com Antimonial Pentavalente em Área de Transmissão de Leishmania (Viannia) braziliensis**. 2016. 38 p. Dissertação (Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília) — Universidade de Brasília.
- 58 PASSOS, V. M.; BARRETO, S. M.; ROMANHA, A. J.; KRETTLI, A. U.; VOLPINI, A. C.; COSTA, M. F. F. L. e. American cutaneous leishmaniasis: use of a skin test as a predictor of relapse after treatment. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 78, n. 8, p. 968 – 974, 2000.
- 59 HORA, A. S. da; ALMEIDA, L. F. de; LAGO, T. S. do; MACHADO, P. R.; CASTELLUCCI, L. C. FLI1 gene influences lesion size and skin test may predict therapeutic response in cutaneous leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 115, Janeiro 2020.
- 60 RODRIGUES, A. M.; HUEB, M.; SANTOS, T. A. R. R. dos; FONTES, C. J. F. Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 2, p. 139 – 145, Abril 2006.

- 61 NACHER, M.; CARME, B.; MARIE, D. S.; COUPPIÉ, P.; CLYTI, E.; GUIBERT, P.; PRADINAUD, R. Influence of clinical presentation on the efficacy of a short course of pentamidine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 95, n. 4, p. 331 – 336, 2001.
- 62 SENNA, T. C. R.; PIMENTEL, M. I. F.; OLIVEIRA, L. F. A.; LYRA, M. R.; SAHEKI, M. N.; SALGUEIRO, M. M.; VALETE-ROSALINO, C. M.; MARTINS, A. C. C.; SCHUBACH, A. O.; BEDOYA-PACHECO, S. J. Clinical features and therapeutic response in adult and pediatric patients with American tegumentary leishmaniasis in Rio de Janeiro. **Transactions of Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, p. 1 – 6, 2019.
- 63 CASTIGLIONI, P.; HARTLEY, M.; ROSSI, M.; PREVEL, F.; DESPONDS, C.; UTZSCHNEIDER, D. T.; EREN, R.; ZANGGER, H.; BRUNNER, L.; COLLIN, N.; ZEHN, D.; KUHLMANN, F. M.; BEVERLEY, S. M.; FASEL, N.; RNET, C. Exacerbated Leishmaniasis Caused by a Viral Endosymbiont can be Prevented by Immunization with Its Viral Capsid. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, Janeiro 2017.
- 64 ROSSI, M.; CASTIGLIONI, P.; HARTLEY, M.; EREN, R. O.; PRÉVEL, F.; DESPONDS, C.; UTZSCHNEIDER, D. T.; ZEHN, D.; CUSI, M. G.; KUHLMANN, F. M.; BEVERLEY, S. M.; RNET, C.; FASEL, N. Type I interferons induced by endogenous or exogenous viral infections promote metastasis and relapse of leishmaniasis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 19, p. 4987 – 4992, Maio 2017.
- 65 MACEDO, D. H.; NETO, A. M.; RUGANI, J. M.; C.ROCHA, A.; SILVA, S. O.; MELO, M. N.; LYE, L. F.; BEVERLEY, S. M.; M.GONTIJO, C.; SOARES, R. P. Low frequency of LRV1 in Leishmania braziliensis strains isolated from typical and atypical lesions in the State of Minas Gerais, Brazil. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 210, n. 2, p. 50 – 54, Dezembro 2016.
- 66 OSÓRIO, R. G. A classificação de cor ou raça do IBGE revistada. In: PETRUCCELLI, J. L.; SABOIA, A. L. (org.). **Características Étnico-raciais da População: Classificações e identidades**. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. p. 83 – 99.
- 67 JIRMANUS, L.; GLESBY, M. J.; GUIMARÃES, L. H.; LAGO, E.; ROSA, M. E.; MACHADO, P. R.; CARVALHO, E. M. Epidemiological and Clinical Changes in American Tegumentary Leishmaniasis in an Area of Leishmania (Viannia) braziliensis Transmission Over a 20-Year Period. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 3, p. 426– 433, 2012.
- 68 VIANA, A. G.; SOUZA, F. V. de; PAULA, A. M. B. de; SILVEIRA, M. F.; BOTELHO, A. C. de C. Aspectos clínico-epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana em Montes Claros, Minas Gerais. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 22, n. 1, p. 48 – 52, 2012.
- 69 OLIART-GUZMÁN, H.; MARTINS, A. C.; MANTOVANI, S. A. S.; BRAÑA, A. M.; DELFINO, B. M.; PEREIRA, T. M.; SANTOS, A. P.; FILGUEIRA JÚNIOR, J. A.; BRANCO, F. L. C. C.; CAMPOS, R. G.; OLIVEIRA, C. S. M. de; MUNIZ, P. T.; SILVA-NUNES, M. da. Epidemiological profile of American cutaneous leishmaniasis in the amazonian frontier: a retrospective study in Assis Brasil, Acre, Brazil. **Revista de Patologia Tropical**, v. 42, n. 2, p. 187 – 200, Junho 2013.

- 70 BALIAN, R. P. M. **Leishmaniose Tegumentar Americana na região Centro-Oeste: avaliação de dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e moleculares.** 2014. 76 p. Dissertação (Mestrado em Biologia das Relações Parasito-Hospedeiro) — Universidade Federal de Goiás.
- 71 LEATTE, E. P.; BRAGA, L. D. S.; ROCHA, T. N.; CIUPA, L.; SKRABA, C. M.; SILVEIRA, T. G. V.; SILVA, R. C. R. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM UMA REGIÃO ENDÊMICA DO SUL DO BRASIL. **Revista Uningá Review**, v. 19, n. 1, Julho 2014.
- 72 COSTA, M. S.; DENADAI, W. Análise ecoepidemiológica sobre Leishmaniose Tegumentar Americana em São Mateus/ES, Brasil. **Revista Científica Foz**, v. 1, n. 3, p. 72 – 85, Março 2019.
- 73 ROBERTS, C. W.; WALKER, W.; ALEXANDER, J. Sex-Associated Hormones and Immunity to Protozoan Parasites. **CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS**, v. 14, n. 3, p. 476 – 488, Julho 2001.
- 74 SNIDER, H.; LEZAMA-DAVILA, C.; ALEXANDER, J.; SATOSKAR, A. R. Sex Hormones and Modulation of Immunity against Leishmaniasis. **Neuro Immunomodulation**, v. 16, p. 106 – 113, Fevereiro 2009.
- 75 BERNIN, H.; LOTTER, H. Sex Bias in the Outcome of Human Tropical Infectious Diseases: Influence of Steroid Hormones. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 209, p. 107 – 113, 2014.
- 76 RIBEIRO-GOMES, F. L.; PETERS, N. C.; DEBRABANT, A.; SACKS, D. L. Efficient capture of infected neutrophils by dendritic cells in the skin inhibits the early anti-Leishmania response. **PLoS Pathogens**, v. 8, 2012.
- 77 INSTITUTO CAPIXABA DE PESQUISA, ASSISTÊNCIA TÉCNICA E EXTENSÃO RURAL. PROGRAMA DE ASSISTÊNCIA TÉCNICA E EXTENSÃO RURAL PROATER 2011 - 2013: CARIACICA. **PLANEJAMENTO E PROGRAMAÇÃO DE AÇÕES - 2011**, Cariacica, 2011. Disponível em: https://incaper.es.gov.br/media/incaper/proater/municipios/Centro_cerrano/Cariacica.pdf. Acesso em: 25/06/2020.
- 78 SECRETARIA DE DESENVOLVIMENTO. GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO. **Santa Leopoldina**. 2020. Site. Disponível em: <https://sedes.es.gov.br/santa-leopoldina>. Acesso em: 16 de setembro de 2020.
- 79 PREFEITURA DE AFONSO CLÁUDIO. **História e Cultura**. 2020. Internet. Disponível em: <http://www.afonsoclaudio.es.gov.br/site/index.php/municipio/historia>. Acesso em: 25 de Junho de 2020.
- 80 BERNARDES, H. C.; SANTOS, A. F. F. dos; GOHM, D.; DIAS, L. F.; VILGES, K. M. de A.; OLIVEIRA, S. V. de. Análise epidemiológica dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana em um município do Triângulo Mineiro. **Resultados da pesquisa Resultado da Web com links de sites Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social**, v. 8, n. 1, p. 67 – 77, Fevereiro 2020.

- 81 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA - CASOS CONFIRMADOS NOTIFICADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRA- VOS DE NOTIFICAÇÃO - ESPÍRITO SANTO**. 2020. Site. Disponível em: [http:// tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanwin/cnv/ltaes.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanwin/cnv/ltaes.def). Acesso em: 21 de Julho de 2020.
- 82 VIEIRA, V. P.; FERREIRA, A. L.; SANTOS, C. B. dos; LEITE, G. R.; FERREIRA, G. E. M.; FALQUETO, A. Peridomiliary Breeding Sites of Phlebotomine Sand Flies (Diptera: Psychodidae) in an Endemic Area of American Cutaneous Leishmaniasis in Southeastern Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, n. 6, p. 1089 – 1093, Dezembro 2012.
- 83 FALQUETO, A.; COURA, J. R.; BARROS, G. C.; GRIMALDI FILHO, G.; SESSA, P. A.; CARIAS, V. R. D.; JESUS, A. C. D.; ALENCAR, J. T. A. D. Participação do cão no ciclo de transmissão da Leishmaniose Tegumentar no município de Viana, estado do Espírito Santo, Brasil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 81, n. 2, p. 155 – 163, Junho 1986.
- 84 BARROS, G. C.; SESSA, P. A.; MATTOS, E. A. de; CARIAS, V. R. D.; MAYRINK, W.; ALENCAR, J. T. A. de; FALQUETO, A.; JESUS., A. C. de. Foco de leishmaniose tegumentar americana nos municípios de Viana e Cariacica, Estado do Espírito Santo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 146 – 153, Abril 1985.
- 85 SESSA, P. A.; BARROS, G. C.; MATTOS, E. A. de; CARIAS, V. R. D.; ALENCAR, J. T. A. de; DELMAESTRO, D.; COELHO, C. C.; FALQUETO, A. Distribuição geográfica da leishmaniose tegumentar americana no estado do Espírito Santo. Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 18, n. 4, p. 237 – 241, Dezembro 1985.
- 86 GUERRA, J. A. de O.; BARBOSA, M. das G. V.; OUREIRO, A. C. de S. P.; COELHO, C. P.; ROSA, G. G.; COELHO, L. I. de Aguiar da C. R. Leishmaniose tegumentar americana em crianças: aspectos epidemiológicos de casos atendidos em Manaus, Amazonas, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 9, Setembro 2007.
- 87 FOLLADOR, I.; ARAUJO, C.; CARDOSO, M. A.; TAVARES-NETO, J.; BARRAL, A.; MIRANDA, J. C.; BITTENCOURT, A.; CARVALHO, E. M. Surto de leishmaniose tegumentar americana em Canoa, Santo Amaro, Bahia, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 5, Outubro 1999.
- 88 ALCAIS, A.; ABEL, L.; DAVID, C.; TORREZ, M. E.; FLANDRE, P.; DEDET, J. P. Evidence for a Major Gene Controlling Susceptibility to Tegumentary Leishmaniasis in a Recently Exposed Bolivian Population. **American Society of Human Genetics**, v. 61, p. 968 – 979, 1997.
- 89 CASTELLUCCI, L.; CHENG, L. H.; ARAÚJO, C.; GUIMARÃES, L. H.; LESSA, H.; MACHADO, P.; ALMEIDA, M. F.; OLIVEIRA, A.; KO, A.; JOHNSON, W. D.; WILSON, M. E.; CARVALHO, E. M.; JESUS, A. R. D. FAMILIAL AGGREGATION OF MUCOSAL LEISHMANIASIS IN NORTHEAST BRAZIL. **American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 73, n. 1, p. 69 – 73, 2005.

- 90 BUSTOS, M. F. G.; GONZÁLEZ-PRIETO, G.; RAMOS, F.; MORA, M. C.; HASHIGUCHI, Y.; PARODI, C.; BASOMBRÍO, M. A.; SONIA MORENO; MONROIG, S.; BECKAR, J.; JAIME, D.; SAJAMA, J.; YEO, M.; MARCO, J. D.; LOCATELLI, F. M.; BARRIO, A. Clinical and epidemiological features of leishmaniasis in northwestern-Argentina through a retrospective analysis of recent cases. **Acta Tropica**, v. 154, 2016.
- 91 RAMALHO, D. B.; SILVA, R. E. da; SENNA, M. C. R. de; MOREIRA, H. S. A.; PEDRAS, M. J.; AVELAR, D. M. de; SARAIVA, L.; RABELLO, A.; COTA, G. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 113, n. 9, Junho 2018.
- 92 LORÍA-CERVERA, E. N.; SOSA-BIBIANO, E. I.; WYNSBERGHE, N. R. V.; TORRESCASTRO, J. R.; ANDRADE-NARVÁEZ, F. J. Epidemiologia preliminarfiachados deLeishmani- ainfecção emo município de Tinum, Estado de Yucatan, México. **Parasite Epidemiology and Control**, v. 4, Janeiro 2019.
- 93 DINIZ, J. L. C. P.; COSTA, M. O. da R.; GONÇALVES, D. U. Mucocutaneous Leishmaniasis: clinical markers in presumptive diagnosis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 77, n. 3, p. 380 – 384, Junho 2011.
- 94 TURETZ, M. L.; MACHADO, P. R.; KO, A. I.; ALVES, F.; BITTENCOURT, A.; ALMEIDA, R. P.; MOBASHERY, N.; JOHNSON, J. W. D.; CARVALHO, E. M. Disseminated Leishmaniasis: A New and Emerging Form of Leishmaniasis Observed in Northeastern Brazil. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 34, p. 1829 – 1834, Maio 2002.
- 95 VERNAL, S.; PAULA, N. A. D.; GOMES, C. M.; ROSELINO, A. M. Disseminated Leishmaniasis by Leishmania viannia Subgenus: A Series of 18 Cases in Southeastern Brazil. **Open Forum Infectious Diseases**, Novembro 2016.
- 96 GUIMARÃES, L. H.; MACHADO, P. R. L.; LESSA, H. A.; LESSA, M.; JR, A. D.; CARVALHO, E. M. Aspectos Clínicos da Leishmaniose Tegumentar. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 75, n. 1, p. 66 – 74, 2005.
- 97 DANTAS, M. L.; OLIVEIRA, J. M. G. C. de; CARVALHO, L.; PASSOS, S. T.; QUEIROZ, A.; GUIMARÃES, L. H.; MACHADO, P.; CARVALHO, E.; ARRUDA, S. Comparative analysis of the tissue inflammatory response in human cutaneous and disseminated leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, p. 1 – 8, 2014.
- 98 OLIVEIRA-RIBEIRO, C.; PIMENTEL, M. I. F.; OLIVEIRA, R. de V. C.; FAGUNDES, A.; MADEIRA, M. de F.; MELLO, C. X.; MOUTA-COMFORT, E.; VALETE-ROSALINO, C. M.; VASCONCELLOS, E. de C. F.; LYRA, M. R.; QUINTELLA, L. P.; ANTONIO, L. de F.; SCHUBACH, A.; CONCEIÇÃO-SILVA, F. Clinical and laboratory profiles of patients with early spontaneous healing in cutaneous localized leishmaniasis: a historical cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 559, Agosto 2017.
- 99 MACHADO, P. R. L.; ROSA, M. E. A.; GUIMARÃES, L. H.; PRATES, F. V. O.; QUEIROZ, A.; SCHRIEFER, A.; CARVALHO, E. M. Treatment of Disseminated Leishmaniasis With Liposomal Amphotericin B. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 6, p. 945 – 949, Junho 2015.
- 100 LLANOS-CUENTAS, E. A.; MARSDEN, P. D.; LAGO, E. L.; BARRETO, A. C.; CUBA, C. C.; JOHNSON, W. D. HUMAN MUCOCUTANEOUS LEISHMANIASIS IN TRÊS BRAÇOS, BAHIA - BRAZIL. AN AREA OF LEISHMANIA BRAZILIENSIS BRAZILIENSIS TRANSMISSION. II. CUTANEOUS DISEASE. PRESENTATION AND EVOLUTION. **Revista**

da **Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 17, p. 169 – 177, Dezembro 1984.

- 101 PEREZ-FRANCO, J. E.; CRUZ-BARRERA, M. L.; ROBAYO, M. C. L. M. L.; DAZA, C. D.; BEDOYA, A.; MARIÑO, M. L.; SAAVEDRA, C. H.; ECHEVERRY, M. C. Clinical and Parasitological Features of Patients with American Cutaneous Leishmaniasis that Did Not Respond to Treatment with Meglumine Antimoniate. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 5, Maio 2016.
- 102 SILVA, R. E. da; TOLEDO JÚNIOR, A.; SENNA, M. C.; RABELLO, A.; COTA, G. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 111, n. 8, p. 512 – 516, Agosto 2016.
- 103 THEODORO, F. C. E. T. **Diferenciação entre as formas cutânea e mucosa da Leishmaniose Tegumentar Americana a partir de características clínico epidemiológicas e exames imunológicos em área endêmica de L. (V.) braziliensis**. 2016. 109 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) — Universidade de Brasília.
- 104 PINHEIRO, A. B. S. **Uso Simultâneo da Intradermoreação de Montenegro e da Reação em Cadeia da Polimerase em Indivíduos Suspeitos de Leishmaniose Tegumentar Americana: Uma Estratégia Acurada?** 2019. 83 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) — Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.
- 105 SALOMON, O. D.; ZAIDENBERG, M.; BURGOS, R.; HEREDIA, V. I.; CAROPRESI, S. L. AMERICAN CUTANEOUS LEISHMANIASIS OUTBREAK, TARTAGAL CITY, PROVINCE OF SALTA, ARGENTINA, 1993. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, n. 2, p. 105 – 108, Abril 2001.
- 106 MARZOCHI, M. C. de A. Course: infecto-parasitic diseases: leishmaniasis in Brazil: the cutaneous leishmaniasis. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 63, n. 5, p. 82 – 104, Dezembro 1992.
- 107 LESSA, M. M.; LESSA, H. A.; CASTRO, T. W. N.; OLIVEIRA, A.; SCHERIFER, A.; MACHADO, P.; *et al.* Leishmaniose mucosa: aspectos epidemiológicos e clínicos. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. 2007; 73 : 843–847.
- 108 SILVA, J. S. F. e. **Ensaio Clínico do Miltefosine no Tratamento de Pacientes com Leishmaniose Mucosa**. 2011. 106 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) — Universidade de Brasília.
- 109 RUAS, A. C. N. **ESTUDO PROSPECTIVO INTERVENCIONAL DE TERAPIA FONOAUDIOLÓGICA VOCAL NA LEISHMANIOSE MUCOSA**. 2014. 82 p. Tese (Doutorado em Ciências) — Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - FIOCRUZ.
- 110 CINCURÁ, C.; LIMA, C. M. F. de; MACHADO, P. R. L.; OLIVEIRA-FILHO, J.; GLESBY, M. J.; LESSA, M. M.; CARVALHO, E. M. Mucosal leishmaniasis: A Retrospective Study of 327 Cases from an Endemic Area of Leishmania (Viannia) braziliensis. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 3, p. 761 – 766, 2017.

- 111 GRANGEIRO JÚNIOR, C. R. P.; PIMENTEL, J. V. C.; TEIXEIRA JÚNIOR, A. G.; JESUS, A. F. de; GALVÃO, T. C. F.; SOUZA, L. A. A. de; GADELHA, M. do S. V.; DAMASCENO, K. S.; ROLIM NETO, M. L.; LIMA, M. A. P. de; NASCIMENTO, V. B. do; SILVA, C. G. L. da. American cutaneous leishmaniasis in a northeast Brazilian city: clinical and epidemiological features. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 5, n. 6, p. 837 – 842, Dezembro 2018.
- 112 GONÇALVES, S. V. C. B.; COSTA, C. H. N. Treatment of cutaneous leishmaniasis with thermotherapy in Brazil: an efficacy and safety study. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 3, p. 347 – 355, 2018.
- 113 MARTINS, A. L. G. P.; BARRETO, J. A.; LAURIS, J. R. P.; MARTINS, A. C. G. P. Leish- maniose tegumentar americana: correlações entre parâmetros imunológicos, histopatológicos e clínicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 1, Fevereiro 2014.
- 114 PEREIRA, R. P. E. **ESTUDO COMPARATIVO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DA RESPOSTA IMUNE IN SITU ENTRE PACIENTES COM FORMA CUTÂNEA LOCALIZADA E FORMA CUTÂNEA DISSEMINADA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA ATENDIDOS NO LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES, 1989 A 2014.** 2017. 95 p. Dissertação (MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS) - INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS.
- 115 PASSOS, V. M. A.; BARRETO, S. M.; ROMANHA, A. J.; KRETTLI, A. U.; VOLPINI, A. C.; GONTIJO, C. M.; FALCÃO, A. L.; LIMA-COSTA, M. F. F. Cutaneous leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte: clinical, laboratorial, therapeutic and prospective aspects. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 1, Fevereiro 2001.
- 116 PELOSO, E. D. F. **LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: ANÁLISE EPI- DEMIOLÓGICA DE PACIENTES DE DIFERENTES REGIÕES DE MINAS GERAIS E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DO GÊNERO LEISHMANIA.** 2007. 79 p. Dissertação (Programa de Mestrado em Ciências Farmacêuticas) — UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS.
- 117 TOLEDO, V. P. C. P.; MAYRINK, W.; GOLLOB, K. J.; OLIVEIRA, M. A. P.; COSTA, C. A. da; GENARO, O.; PINTO, J. A.; AFONSO, L. C. C. Immunochemotherapy in American Cutaneous Leishmaniasis: Immunological Aspects before and after Treatment. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 1, p. 89 – 98, Janeiro 2001.
- 118 VARGAS-GONZALEZ, A.; CANTO-LARA, S. B.; DAMIAN-CENTENO, A. G.; ANDRADE-NARVAEZ, F. J. Response of cutaneous leishmaniasis (chiclero's ulcer) to treatment with meglumine antimoniate in Southeast Mexico. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 61, n. 6, Dezembro 1999.
- 119 SCHUBACH, A. de O.; MARZOCHI, K. B. F.; MOREIRA, J. S.; SCHUBACH, T. M. P.; ARAÚJO, M. L.; VALE, A. C. F. do; PASSOS, S. R. L.; MARZOCHI, M. C. de A. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 3, p. 213 – 217, 2005.

- 120 LIMA, E. B. de; PORTO, C.; MOTTA, J. O. C. da; SAMPAIO, R. N. R. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 2, Abril 2007.
- 121 DEPS, P. D.; VIANA, M. C.; FALQUETO, A.; DIETZE, R. Evaluation of the efficacy and toxicity of N-methyl-glucamine vs BP88® Sodium Stibogluconate in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 6, p. 535 – 543, Dezembro 2000.
- 122 AMATO, V. S.; TUON, F. F.; IMAMURA, R.; CAMARGO, R. A. de; DUARTE, M. I.; A. NETO, V. Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 23, p. 1026 – 1034, 2009.
- 123 PEARSON, R. D.; WHEELER, D. A.; HARRISON, L. H.; KAY, H. D. The Immunobiology of Leishmaniasis. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 5, n. 5, p. 907 – 927, Setembro 1983. ALMEIDA, L.; OLIVEIRA, J.; GUIMARÃES, L. H.; CARVALHO, E. M.; BLACKWELL, J. M.; CASTELLUCCI, L. Wound healing genes and susceptibility to cutaneous leishmaniasis in Brazil: Role of COL1A1. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 30, p. 225 – 229, Janeiro 2015.
- 124 CABRERA, M.; SHAW, M. A.; SHARPLES, C.; WILLIAMS, H.; CASTES, M.; CON- VIT, J.; BLACKWELL, J. M. Polymorphism in tumor necrosis factor genes associated with mucocutaneous leishmaniasis. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 182, n. 5, p. 1259 – 1264, Novembro 1995.
- 125 CASTELLUCCI, L.; MENEZES, E.; OLIVEIRA, J.; MAGALHÃES, A.; GUIMARÃES, L. H.; LESSA, M.; RIBEIRO, S.; REALE, J.; NORONHA, E. F.; WILSON, M. E.; DUGGAL, P.; BEATY, T. H.; JERONIMO, S.; JAMIESON, S. E.; BALES, A.; BLACKWELL, J. M.; JESUS, A. R. de; CARVALHO, E. M. IL6 174 G/C Promoter Polymorphism Influences Susceptibility to Mucosal but Not Localized Cutaneous Leishmaniasis in Brazil. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 194, n. 4, p. 519 – 527, Agosto 2006.
- 126 KAMALI-SARVESTANI, E.; RASOULI, M.; MORTAZAVI, H.; GHARESI-FARD, B. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to cutaneous leishmaniasis in Iranian patients. **Cytokine**, v. 35, n. 3, p. 159 – 165, Agosto 2006.
- 127 SALHI, A.; JR, V. R.; SANTORO, F.; DESSEIN, H.; ROMANO, A.; CASTELLANO, L. R.; SERTORIO, M.; RAFATI, S.; CHEVILLARD, C.; PRATA, A.; ALCAÏS, A.; ARGIRO, L.; DESSEIN, A.) Immunological and genetic evidence for a crucial role of IL-10 in cutaneous lesions in humans infected with *Leishmania braziliensis*. **Journal of Immunology**, v. 180, n. 9, p. 6139 – 6148, Maio 2008.
- 128 RIBAS-SILVA, R. C.; RIBAS, A. D.; SANTOS, M. C. G. dos; SILVA, W. V. da; LONARDONI, M. V. C.; BORELLI, S. D.; SILVEIRA, T. G. V. Association between HLA genes and American cutaneous leishmaniasis in endemic regions of Southern Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 198, 2013.
- 129 SHAH, R. R.; GAEDIGK, A. Precision medicine: does ethnicity information complement genotype-based prescribing decisions? **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 9, n. 1, p. 45– 62, Outubro 2017.

- 130 ARRUDA, S. P. **FATORES ASSOCIADOS AO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE DE PACIENTES RESIDENTES NAS COMUNIDADES DA ROCI-NHA E MANGUINHOS, RIO DE JANEIRO, BRASIL.** 2016. 99 p. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) — Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.
- 131 CECHINEL, M. P. **Fatores Associados aos Desfechos Desfavoráveis do Tratamento da Leishmaniose Tegumentar:** uma análise de situação na região sudeste, 2002 a 2006. 2009. 133 p. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de Saúde Pública) — Fundação Oswaldo Cruz.
- 132 PAVÃO, A. L. B.; COELI, C. M.; LOPES, C. de S.; FAERSTEIN, E.; WERNECK, G. L.; CHOR, D. Uso de serviços de saúde segundo posição socioeconômica em trabalhadores de uma universidade pública. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 1, p. 98 – 103, 2012.
- 133 DANTAS, M. N. P. **INIQUIDADES NOS SERVIÇOS DE SAÚDE BRASILEIROS: UMA ANÁLISE DO ACESSO E DA DISCRIMINAÇÃO RACIAL A PARTIR DA PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE (PNS), 2013.** 2019. 72 p. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- 134 KRIEGER, N. Does Racism Harm Health? Did Child Abuse Exist Before 1962? On Explicit Questions, Critical Science, and Current Controversies: An Ecosocial Perspective. **American Journal of Public Health**, v. 93, n. 2, p. 194 – 199, Fevereiro 2003.
- 135 ARAYA, M. C.; ARAYA, A. L.; SUBRAMANIAN, S. V. Inequalities in health: definitions, concepts, and theories. **Global Health Action**, Junho 2015.
- 136 MARTÍNEZ-VALENCIA, A. J.; DAZA-RIVERA, C. F.; CHILAMA, M. R.; COSSIO, A.; RINCÓN, E. J. C.; DESAI, M. M.; SARAVIA, N. G.; ADELAIDA GÓMEZ, M. Clinical and parasitological factors in parasite persistence after treatment and clinical cure of cutaneous leishmaniasis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 7, Julho 2017.
- 137 CONCEIÇÃO-SILVA, F.; LEITE-SILVA, J.; MORGADO, F. N. The Binomial Parasite- Host Immunity in the Healing Process and in Reactivation of Human Tegumentary Leishmaniasis. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, Junho 2018.
- 138 BASTOS, J. L. D.; DUQUIA, R. P. Um dos delineamentos mais empregados em epidemiologia: estudo transversal. **Scientia Medica**, v. 17, n. 4, p. 229 – 232, Dezembro 2007.
- 139 LAUPACIS, A.; SEKAR, N.; STIELL Ian G. Clinical Prediction Rules: A Review and Suggested Modifications of Methodological Standards. **JAMA Network**, v. 277, n. 6, p. 488 – 494, Fevereiro 1997.
- 140 PEDUZZI, P.; CONCATO, J.; FEINSTEIN, A. R.; HOLFORD, T. R. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. Accuracy and precision of regression estimates. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 48, n. 12, p. 1503 – 1510, Dezembro 1995.
- 141 CONCATO, J.; PEDUZZI, P.; HOLFORD, T. R.; FEINSTEIN, A. R. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis I. Background, goals, and general strategy. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 48, n. 12, p. 1495 – 1501, Dezembro 1995.
- 142 HARRELL JR., F. E.; LEE, K. L.; MARK, D. B. MULTIVARIABLE PROGNOSTIC MODELS: ISSUES IN DEVELOPING MODELS, EVALUATING ASSUMPTIONS AND ADEQUACY, AND MEASURING AND REDUCING ERRORS. **Statistics in Medicine**, v. 15, n. 4, p. 361 – 387, Fevereiro 1996.

143 VITTINGHOFF, E.; MCCULLOCH, C. E. Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. **American Journal of Epidemiology**, v. 165, n. 6, p. 710–718, Março 2007.

Anexos

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Aspectos demográficos e Clínicos Relacionados aos Resultados do Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana

Pesquisador (a): Creuza Rachel Vicente

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16343319.1.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.713.414

Apresentação do Projeto:

Estudo com dados secundários, a saber, investigação de 1292 prontuários de sujeitos atendidos no lapso de 1978 a 2004 no HUCAM/UFES. A pesquisa propõe avaliar aspectos demográficos e clínicos relacionados aos resultados do tratamento da leishmaniose tegumentar americana.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os aspectos demográficos e clínicos relacionados aos resultados do tratamento da LTA em pacientes atendidos no HUCAM entre 1978 e 2004.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e Benefícios atendem à RES. CNS 466/2012

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

-

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Anuência do HUCAM apresentada

Todos os demais Termos foram apresentados

Recomendações:

Toda pesquisa deve sempre atender à RES CNS 466/2012

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram resolvidas

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1379940.pdf	10/10/2019 10:58:11		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_obrigatorio_termo_perquisador.pdf	10/10/2019 10:56:32	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_anuencia_hucam.pdf	10/10/2019 10:52:41	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Leishmaniose_CEP_10_10_19.pdf	10/10/2019 10:50:18	Creuza Rachel Vicente	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Dispenza_TCLE.pdf	17/06/2019 17:03:31	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada.pdf	17/06/2019 17:02:21	Creuza Rachel Vicente	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 19 de Novembro de 2019

Assinado por: KARLA DE MELO BATISTA

(Coordenador(a))