

Caroline Costa Baldow

Ludmila Ventura Torres

Luma de Abreu Viana

**TRATAMENTO INTRALESIONAL DE LEISHMANIOSE
CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NA
REGIÃO DO VALE DO AÇO, MG (2017 A 2021)**

IPATINGA

2021

**Caroline Costa Baldow
Ludmila Ventura Torres
Luma de Abreu Viana**

**TRATAMENTO INTRALESIONAL DE LEISHMANIOSE
CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NA
REGIÃO DO VALE DO AÇO, MG (2017 A 2021)**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a UNIVAÇO-
União Educacional do Vale do Aço S.A, como requisito parcial
à graduação no curso de Medicina.

Orientadora: Prfª Ana Carolina Vale Campos Lisbôa, PhD
Co-orientador: Médico Marcio Rodrigues de Castro, MSc

**IPATINGA
2021**

TRATAMENTO INTRALESIONAL DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NA REGIÃO DO VALE DO AÇO, MG (2015 A FEVEREIRO 2021)

Caroline Costa Baldow¹; Ludmila Ventura Torres¹; Luma de Abreu Viana¹; Marcio Rodrigues de Castro²; **Ana Carolina Vale Campos Lisbôa³**

1. Acadêmicas do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Médico, Mestre em Ensino em Saúde, Infectologista, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientador do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: O tratamento intralesional (IL) para Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) com antimoniatto de meglumina (AM), constitui-se em um promissor método terapêutico com menos efeitos colaterais, menor dose terapêutica e técnica de aplicação simples e segura; com redução na morbidade ocasionada pelo tratamento da forma cutânea da doença. **Objetivo:** Acompanhar e relatar a evolução dos pacientes em uso do tratamento intralesional para a doença supracitada, na Região Metropolitana do Vale do Aço-MG, nos anos de 2017 a 2021. **Método:** Estudo descritivo, observacional, do tipo coorte, retrospectivo e prospectivo de pacientes com a forma cutânea de LTA. O desfecho primário foi a cura e o valor de significância, 0,05. **Resultados:** No estudo, dos 40 pacientes, 50% eram do sexo masculino. 75% foram submetidos à pesquisa direta como forma de diagnóstico. 47,5% dos pacientes inferiu que o provável local de contágio ocorreu em domicílio. 57,5% encontraram-se na faixa etária entre 20 e 59 anos. Pacientes com 60 anos ou mais apresentaram risco 1,92 vezes maior de encontrar mais de uma lesão se comparados a indivíduos mais jovens. A taxa de conclusão e cicatrização, dentre os 38 pacientes com desfecho conhecido foi de 89,4%, sendo 5,25% a taxa de recidiva. Pacientes com recidiva apresentaram maior tamanho mediano da lesão. O tratamento superou as expectativas em grande parte dos pacientes, e não ocasionou intercorrências graves. A satisfação final se mostrou elevada, na ausência de anestésico local, em 100% dos casos. **Conclusão:** A presença de recidiva associada ao tamanho da lesão tornou-se um parâmetro direcionador para propedêutica e prognóstico da doença. O tratamento intralesional mostrou-se seguro e eficaz para todas as faixas etárias sendo animador o índice de satisfação ao fim da terapêutica. A ausência de anestésico local não comprometeu a satisfação final de 100% dos pacientes que realizaram IL sem anestesia local.

Palavras-chave: Leishmaniose Tegumentar Americana. Tratamento. Intralesional.

Introdução

As leishmanioses são antropozoonoses consideradas um problema de saúde pública e constituem um complexo de doenças com espectro clínico e diversidade epidemiológica, considerando presunção de 350 milhões de indivíduos expostos à leishmania, segundo Organização Mundial de Saúde (OMS), e cerca de dois milhões de casos novos ao ano (BRASIL, 2017).

A leishmaniose tegumentar americana é uma doença infecciosa que pode se apresentar de duas formas clínicas: cutânea e mucosa (cutâneo-mucosa) (SOUSA et al., 2019), sendo a cutânea a apresentação mais comum de leishmaniose, responsável por mais de 90% dos casos do Brasil (VASCONCELOS et al., 2018). Embora não seja uma doença letal, eventualmente as reações adversas associadas ao tratamento convencional contribuem para o aumento no índice da morbimortalidade dos pacientes (SCHUBACH; DUQUE, 2016).

O diagnóstico de LTA deve ser cogitado em pacientes que apresentem uma ou mais lesões cutâneas crônicas, comumente indolores, e com história de exposição em área endêmica da doença. Para diagnóstico definitivo, é necessária a demonstração do parasita em uma amostra clínica (geralmente pele) por cultura ou análise molecular via reação em cadeia da polimerase (PCR) (ARONSON, 2020). A pesquisa direta é atualmente o método de primeira escolha, rápido e com menor custo, enquanto a PCR é um método de alta sensibilidade e especificidade, contudo envolve maior custo e exige maior infraestrutura (BRASIL, 2017). Os diagnósticos diferenciais envolvem, principalmente: esporotricose, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, tuberculose cutânea, entre outros (VASCONCELOS et al., 2018; ARONSON, 2020).

O tratamento padrão no Brasil é realizado com antimoniato de meglumina na dose de 20 mg de antimônio pentavalente por quilograma de peso do paciente por dia por vias endovenosa (EV) ou intramuscular (IM) (SCHUBACH; DUQUE; VALETE, 2021). Porém, o tratamento com antimoniato de meglumina por via intralesional (IL) é uma técnica simples, eficaz e segura, que apresenta evidências para se tornar a primeira opção terapêutica, reduzindo a morbimortalidade, as reações adversas e a letalidade relacionadas ao tratamento convencional EV ou IM com o mesmo medicamento (SCHUBACH; DUQUE, 2016).

O tratamento IL foi amplamente difundido e implementado no Brasil pelo Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), Rio de Janeiro, para tratar pacientes impossibilitados de receber o tratamento EV ou IM pelos seus eventos adversos. Os resultados foram animadores, apresentando uma eficácia acima de setenta por cento, sem nenhum efeito colateral que levasse à interrupção do tratamento (SCHUBACH; DUQUE, 2016).

No ano de 2017, o Ministério da Saúde introduziu este tratamento que consta no protocolo exposto no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar, 2017 (MVLT-2017); abordando a possibilidade, inclusive, dessa terapêutica ser utilizada na rede de atenção básica à saúde (SCHUBACH; DUQUE, 2016).

Segundo o Ministério da Saúde, recomenda-se a aplicação IL em casos de lesão leishmaniótica de até três centímetros em seu maior diâmetro, localizada exceto em cabeça e região periarticular, via subcutânea, em torno de cinco mililitros, de uma a três aplicações, com intervalo de 15 dias entre elas. Recomenda-se ainda que, após a terceira e última aplicação, o paciente seja reavaliado a cada 15 dias, observando progressão contínua à epitelização por 90 a 120 dias, analisando necessidade de realizar novas aplicações IL (BRASIL, 2017).

Conforme o Manual de Vigilância de Leishmaniose Tegumentar (2017), a técnica de aplicação intralesional se inicia por antisepsia ao redor da lesão; escolha de agulha o mais grossa e calibrosa possível com posterior inserção da agulha em angulação de 45°, distando de 0,5 a 1,0 centímetros da borda da lesão, aspirando antes de iniciar a injeção, e injetar o antimoniato de meglumina, em todos os quadrantes, até que a lesão esteja com base elevada e intumescida. A aplicação de anestésico local anterior à aplicação IL pode ser realizada com Lidocaína 1% caso o paciente refira dor (BRASIL, 2017).

Sobre as vantagens econômicas e clínicas aos pacientes e ao sistema público de saúde em relação à adesão ao tratamento intralesional de leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina (AM), estudo promovido em 2017, no contexto da floresta boliviana, realizado em doze unidades públicas de saúde, revelam que pode haver diferença líquida de até \$248,2 (R\$1330,94)¹, por paciente (RODRÍGUEZ et al., 2019).

Isto posto, com o intuito de contribuir para a literatura acerca do tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana na sua forma cutânea, o trabalho visou descrever os resultados e a segurança do tratamento intralesional entre os anos de 2017 e 2021, na Região Metropolitana do Vale do Aço (RMVA). São abordados os resultados relacionados

¹ 1 dólar \$= 5,36, em 24 de maio de 2021.

aos dados epidemiológicos, ao diâmetro da lesão, ao tempo para cura, à presença de recidiva, à satisfação final frente à terapêutica e aos eventos adversos deste método terapêutico. Neste sentido, os parâmetros da pesquisa incluíram conhecer os dados pessoais e clínicos do paciente, informações acerca da lesão, infecções oportunistas, diagnóstico, tratamento, manifestações de eventos adversos e cura.

Método

Tratou-se de um estudo descritivo, observacional, do tipo coorte, retrospectivo e prospectivo, com dados primários e secundários de 40 pacientes, com a forma cutânea localizada de LTA, tratados com antimoníato de meglumina. Também foram incluídos casos para os quais houve resposta insuficiente ou recidiva; ou como alternativa ao tratamento sistêmico o qual resultou em eventos adversos. Os pacientes do estudo foram tratados no período entre 2017 e 2021, no Centro de Controle de Doenças Infecto-Parasitárias e na Clínica São Vicente presente na cidade de Ipatinga, MG e no Centro de Especialidades Médicas da Prefeitura de Timóteo e no Centro de Controle de Zoonoses e Endemias da Prefeitura de Coronel Fabriciano, sendo obtida amostra por conveniência de acordo com a aceitação do paciente frente ao convite em participar da pesquisa.

Os pacientes do estudo foram recrutados através de chamada telefônica realizada pela equipe de Vigilância Epidemiológica ou pelos próprios pesquisadores da equipe. A equipe de Vigilância Epidemiológica apresentou a pesquisa de forma breve e convidou o paciente a participar. Mediante aceitação prévia do paciente, a equipe lhe informou que os pesquisadores entrariam em contato por meio de ligação telefônica para maiores esclarecimentos e aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 1) ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice 2). Para aqueles pacientes que foram recrutados pelos próprios médicos participantes da pesquisa, o TCLE foi aplicado durante a consulta. Durante o período da pandemia pela COVID-19 alguns pacientes também foram recrutados pelos pesquisadores via contato telefônico. Os pesquisadores explicaram o objetivo da pesquisa por meio da leitura e interpretação do TCLE, sendo dessa forma garantido ao paciente a compreensão do estudo. O registro do aceite via telefônica foi feito mediante resposta do paciente através do aplicativo de mensagens eletrônicas WhatsApp®.

Os dados coletados (Apêndice 3), por meio de contato telefônico e através dos prontuários médicos, foram analisados com auxílio do Programa GraphPad Prism®

(versão 6.0). A análise descritiva das variáveis foi apresentada por meio de tabelas com as frequências simples das variáveis categóricas como: sexo; localização das lesões; comorbidades; eventos adversos; conclusão ou não do tratamento; ocorrência de recidiva e com as medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas discretas e contínuas como: idade; número de lesões; tamanho da lesão e número de aplicações IL realizadas.

Foi realizado o teste exato de Fisher para avaliar a associação entre as variáveis categóricas (localização das lesões antes do tratamento IL, motivo de retratamento, tipo de tratamento sistêmico inicial realizado) segundo número de tratamento (dois ou mais tratamentos) e cura (somente com IL ou outros medicamentos).

Foi realizado o teste de MannWhitney para a comparação da distribuição das variáveis contínuas (medida da maior lesão antes do tratamento sistêmico inicial, área da lesão e medida da maior lesão antes do tratamento IL) segundo número de tratamentos (dois ou mais tratamentos) e cura (somente com IL ou com outras medicações associadas ao IL ou posterior a tratamento sistêmico).

Para verificar a existência de diferença entre duas ou mais variáveis foi considerado um valor de $P < 0,05$ e um intervalo de confiança de 95%.

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unileste, Coronel Fabriciano, Minas Gerais sob o número CAAE: 15943019.5.0000.5095, em 24 de setembro de 2019.

Para a discussão foram utilizados trabalhos publicados em revistas de Qualis A1 a C, considerando ser esse um tema de doenças negligenciadas de países em desenvolvimento, muitos trabalhos de qualidade sofrem dificuldade para serem publicados em revistas de alto impacto (Apêndice 4).

Resultados

Foram objetos dessa análise 40 pacientes com LTA, com idade entre 8 e 90 anos, que tiveram o diagnóstico entre 2017 e 2021. 50% dos participantes eram do sexo masculino, a maioria (57,5%) pertencente à faixa etária entre 20 e 59 anos de idade e residentes na Região Metropolitana do Vale do Aço (85%) (Tabela 1).

Tabela 1: Dados sociodemográficos dos pacientes.

Parâmetro	N (%)
Sexo masculino	20 (50%)
Faixa Etária	
0 - 19 anos	4 (10,0%)
20 - 59 anos	23 (57,5%)
≥ 60 anos	13 (32,5%)
Residência	
Ipatinga	24 (60,0%)
Coronel Fabriciano	5 (12,5%)
Timóteo	2 (5,0%)
Santana do Paraíso	3 (7,5%)
Outras	6 (15%)

Quanto à infecção, 35% dos pacientes não souberam informar o município no qual provavelmente ocorreu a infecção, 47,5% em domicílio e 30% em atividades ocupacionais, lazer e escola. Para realização do diagnóstico a maioria dos pacientes foi submetida à pesquisa direta, correspondendo a 75% dos casos. Observou-se que 75% das coletas do material para diagnóstico ocorreu na cidade de Ipatinga (Tabela 2).

Tabela 2: Dados sobre infecção e diagnóstico

Parâmetro	N (%)
Infecção	
Local de Provável Infecção	
Ipatinga	10 (25,0%)
Coronel Fabriciano	3 (7,5%)
Timóteo	4 (10,0%)
Outras	9 (22,5%)
Não sabe informar	14 (35,0%)
Atividade durante contaminação	
Lazer	9 (22,5%)
Escola	1 (2,5%)
Trabalho	2 (5,0%)
Residência	19 (47,5%)
Não sabe informar /vazio	9 (22,5%)
Diagnóstico	
Método de Diagnóstico	
Biópsia	11 (27,5%)
Pesquisa direta	30 (75,0%)
Intradermorreação de Montenegro	1 (2,5%)
Ano do Diagnóstico	
2017	5 (12,5%)
2018	8 (20,0%)
2019	11 (27,5%)

2020	12 (30,0%)
Não sabe informar	4 (10,0%)
Cidade da Coleta	
Caratinga	2 (5,0%)
Timóteo	1 (2,5%)
Ipatinga	30 (75,0%)
Coronel Fabriciano	3 (7,5%)
Não informado	4 (10,0%)

A faixa etária mais acometida foi dos 20 aos 59 anos (57,5%); os idosos, aqueles com 60 anos ou mais, corresponderam a 32,5% (Tabela 1). 75% dos pacientes apresentaram lesão única, 15% duas lesões e 10% apresentaram mais de três lesões (Tabela 3). Um paciente apresentou a forma disseminada da doença, com cerca de 10 lesões. 37,5% apresentaram lesão entre 1,0 e 2,0 centímetros e 27,5% entre 3,1 e 7 centímetros. As lesões estavam localizadas principalmente nos membros, sendo 50% em membro superior e 40% em membro inferior.

A presença de adenopatia ocorreu em dois pacientes, linfangite em um paciente, e a associação entre ambas em um participante, sendo adenopatia e linfangite juntamente à lesão ao diagnóstico, 10%. 70% dos participantes desse estudo eram casos novos de LTA e 30% destes já haviam recebido tratamento prévio com Anfotericina B liposomal (dois pacientes) ou Glucantime (antimoniato de meglumina) EV (dez pacientes). Para esses casos a principal causa de retratamento foi recidiva (sete casos), e em cinco dos pacientes com tratamento prévio, não foi registrado motivo do retratamento (Tabela 3).

Tabela 3: Manifestações clínicas.

Parâmetro	N (%)
Número de lesões / paciente	
1	30 (75,0%)
2	6 (15,0%)
3	1 (2,5%)
4	2 (5,0%)
10	1 (2,5%)
Tamanho da maior lesão (em cm)	
< 1,0	3 (7,5 %)
1,0 e 2,0	15 (37,5%)
2,1 a 3,0	11 (27,5%)
3,1 a 4,0	5 (12,5%)
4,1 a 7,0	6 (15,0%)
Localização principal da lesão	
Face	1 (2,5%)
Membro inferior	16 (40,0%)
Membro superior	20 (50,0%)

Orelha	1 (2,5%)
Tronco	2 (5,0%)
Presença de adenopatia	2 (5,0%)
Presença de linfangite	1 (2,5%)
Presença de adenopatia e linfangite	1 (2,5%)
Caso novo (sem tratamento prévio)	28 (70,0%)
Tratamento prévio	12 (30,0%)
Anfotericina B Lipossomal	2 (16,66%)
Glucantime	10 (83,33%)
MOTIVOS DO RETRATAMENTO:	
Recidiva	7 (58,3%)
Não registrado	5 (41,7%)

Com base no desfecho conhecido de 38 dos 40 pacientes incluídos nesta pesquisa, a taxa de conclusão e cicatrização foi de 89,4%. Foram desconsiderados os desfechos de dois pacientes, sendo um o qual modificou de profissional e outro permaneceu com terapêutica em andamento ao final desta pesquisa. Isto posto, sobre o tratamento da doença, o número mediano de aplicações foi de três, variando de uma aplicação até a necessidade de dez aplicações (Tabela 4). Em 47,5% dos pacientes foram feitas até três aplicações, conforme preconizado no Manual de Vigilância de Leishmaniose Tegumentar (2017). O intervalo mediano entre as aplicações foi de 14 dias, com o intervalo mínimo de sete dias e máximo de 730 dias.

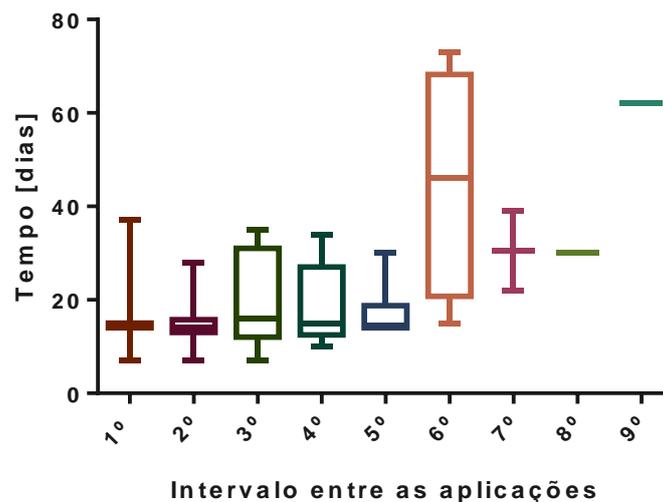
No gráfico 1, é possível observar o intervalo mediano para cada aplicação sequencial. Observa-se que entre a primeira e a segunda aplicação e entre a segunda e a terceira aplicação o tempo mediano foi de 14 dias, entretanto a medida que foram sendo necessárias novas aplicações esse intervalo mediano aumentou para 16; 15; 15,5; 46; 30,5; 30 e 62 dias, respectivamente. Para a apresentação desse gráfico foram excluídos cinco intervalos que ficaram acima de 100 dias, cada um referente a um paciente diferente, sendo os intervalos em dias: 133 (3º intervalo), 167 (3º intervalo), 253 (1º intervalo), 540 (5º intervalo) e 730 (4º intervalo).

Tabela 4: Tratamento

Parâmetro	N (%)
Número de aplicações (Mediana [MIN-MÁX])	3 (1 – 10)
1	3 (7,5%)
2	5 (12,5%)
3	11 (27,5%)
4	10 (25,0%)
5	4 (10,0%)
6	3 (7,5%)
7	2 (5,0%)

9	1 (2,5%)
10	1 (2,5%)
Intervalo médio entre as aplicações [dias]	
1ª e 2ª (excluído 253)	14,4 (±5,8)
2ª e 3ª	14,9 (±4,8)
3ª e 4ª	32,3 (±40,5)
4ª e 5ª	19,0 (±8,9)
5ª e 6ª (excluído 730)	17,0 (±6,4)
6ª e 7ª (excluído 540)	45,0 (±24,6)
7ª a 10ª	40,7 (±18,5)
Mediana entre as aplicações [dias – MIN-MAX]	
	14 (7-730)
Duração mediana dos tratamentos	
	36,5 (14-815)
Intercorrências	
	8 (20,0%)
Adenopatia periumbilical	1 (11,1%)
Celulite	2 (22,2%)
Infecção secundária	4 (44,4%)
Míiase	1 (11,1%)
Tontura	1 (11,1%)
Uso de anestésico local	
	25 (62,5%)
Tratamento concomitante	
	2 (5,0%)
Anfotericina B lipossomal	1 (2,5%)
Itraconazol	1 (2,5%)
Recidiva após intralesional	
	2 (5,25%)
Resposta insuficiente após intralesional	
	2 (5,25%)
Conclusão do tratamento	
	34 (89,4%)
Resolução ou cicatrização	
	34 (89,4%)

Gráfico 1: BoxPlot apresentando os intervalos entre as aplicações.



Oito pacientes apresentaram intercorrências do tratamento sendo as infecções secundárias e celulite as mais frequentes, em quatro e dois pacientes, respectivamente; mesmo após de realização de antissepsia cautelosa anterior a cada aplicação IL. O uso

do anestésico local conteceu em 25 (62,5%) dos pacientes. E em dois pacientes foi realizado o tratamento IL concomitante com anfotericina B lipossomal em um e itraconazol no outro. 38 dos 40 pacientes tiveram o tratamento concluído ao longo desse estudo e apresentaram cicatrização completa da lesão. Após o tratamento IL, dois (5,25%) dos pacientes apresentaram recidiva.

Foi encontrada uma associação significativa entre a faixa etária e o número de lesões, os pacientes idosos apresentaram um maior número de lesões quando comparado aos não idosos ($P = 0,042$) (Tabela 6). Entretanto a faixa etária acima de 60 anos não apresentou associação significativa em relação ao tamanho da lesão, presença de recidiva, número de aplicações necessárias e intercorrências.

Tabela 6: Correlação entre a faixa etária e os parâmetros da doença e do tratamento.

Parâmetro	Faixa etária		RR	Valor de P
	0 a 59 anos (N=27)	> 60 anos (N=13)		
Nº de lesões				
1	23	7	1,92 (0,88-4,20)	0,042*
2 ou mais	4	6		
Tamanho da lesão				
Até 2 cm	10	4	-	0,644*
> 2 cm	15	6		
Recidiva				
Não	25	11	-	0,392*
Sim	2	2		
Número de aplicações				
	3,78 ± 0,38	4,23 ± 0,58	-	0,505**
Intercorrências				
Não	21	10	-	1,000*
Sim	5	3		

*Teste exato de Fisher

** Teste t, não pareado

Ao considerar 38 pacientes com desfecho conhecido, dois (5,25%) pacientes apresentaram recidiva após tratamento intralesional, e fizeram uso posterior de terapêutica sistêmica. Entre os pacientes que apresentaram recidiva, não foi observada uma associação significativa entre o número de lesão e a recidiva. Quanto ao tamanho da lesão foi observada uma associação significativa entre o tamanho mediano da lesão e a presença recidiva, sendo que a mediana do diâmetro da maior lesão foi significativamente maior em pacientes que recidivaram ou apresentaram resposta insuficiente em relação à mediana de pacientes que evoluíram com cura (Gráfico 5; Tabela 7).

Tabela 7: Correlação entre a faixa etária e os parâmetros da doença e do tratamento.

Parâmetro	Recidiva		RR	Valor de P
	Sim (N=4)	Não (N=36)		
Nº de lesões				
2 ou mais	1	8		
1	3	27	-	1,000*
Tamanho da lesão (mediana)				
	4,5 cm	3,0 cm	-	0,025**
Tratamento prévio				
Sim	3	24		
Não	1	11	-	0,640*
Intervalo mediano entre as aplicações (excluídos intervalos acima de 100 dias)				
	15 (7-730)	14 (7-540)	-	0,196**
Número de aplicações (mediana)				
	4	3	-	0,130**
Número de aplicações				
1 a 3	1	18		
> 3	3	17	-	0,322*

*Teste exato de Fisher

** Teste de Mann-Whitney

Gráfico 4: BoxPlot apresentando os intervalos entre as aplicações em pacientes que tiveram recidiva após o tratamento IL e naqueles que não tiveram.

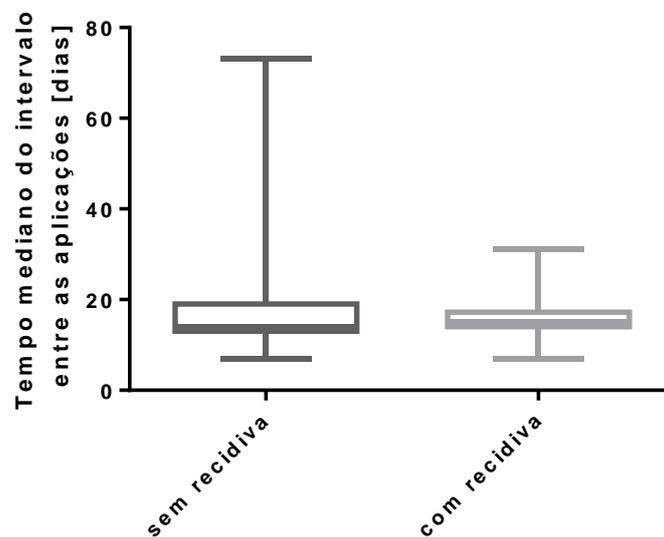
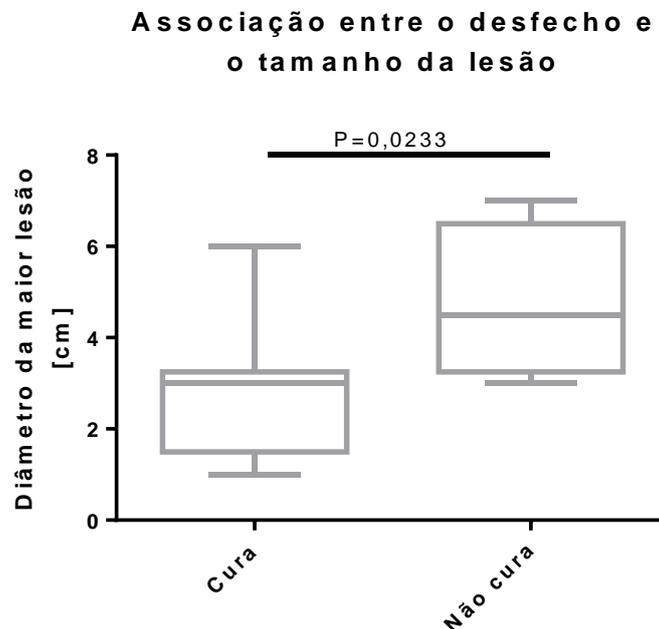


Gráfico 5: BoxPlot apresentando os diâmetros da maior lesão de pacientes que evoluíram para a cura e naqueles que não evoluíram para cura.



Com base nos casos inclusos nesta pesquisa, em suas características, evolução e desfecho foi desenvolvido fluxograma com intuito de esquematizar e apresentar, de maneira geral, os dados respectivos dos pacientes (Fluxograma 1).

Com o intuito de avaliar a expectativa do paciente em relação ao tratamento, bem como o comportamento desse sentimento após o procedimento, foi questionado a cada participante, por meio de questionário padronizado, qual foi o seu sentimento dentro de uma escala variando de 1 a 5, antes e após a IL. Como resultado pôde-se observar que a experiência do tratamento IL superou as expectativas de grande parte dos pacientes, 45% destes tiveram um sentimento de satisfação global após a aplicação IL maior do que esperava. Apenas 7,5% tiveram uma expectativa final menor que a inicial (Tabela 5) (Gráfico 2). 100% dos pacientes que não fizeram uso do anestésico local expressaram, após o tratamento, o sentimento de satisfeito ou muito satisfeito com o procedimento, enquanto 92% apresentaram esse mesmo sentimento quando administrado o anestésico (Gráfico 3).

Fluxograma 1: apresentação geral dos dados dos respectivos pacientes.

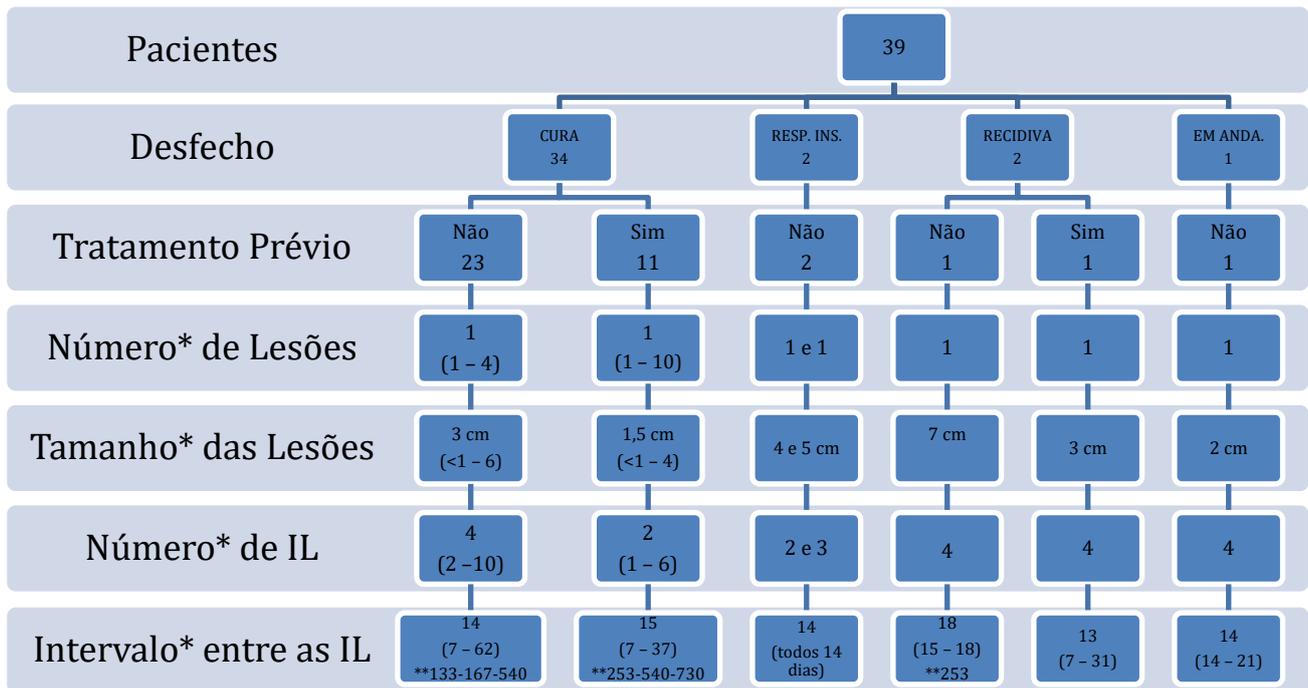


Tabela 5: Expectativa em relação ao tratamento.

Parâmetro	N (%)	
Expectativa	Antes	Após
Muito insatisfeito	5 (12,5%)	0 (0,0%)
Insatisfeito	2 (5,0%)	0 (0,0%)
Neutro	8 (20,0%)	2 (5,0%)
Satisfeito	8 (20,0%)	11 (27,5%)
Muito satisfeito	17 (42,5%)	27 (67,5%)
Análise		
Aquém das expectativas	3 (7,5%)	
Em linha com as expectativas	19 (47,5%)	
Além das expectativas	18 (45,0%)	

Gráfico 2: Expectativa do paciente em relação ao tratamento IL.

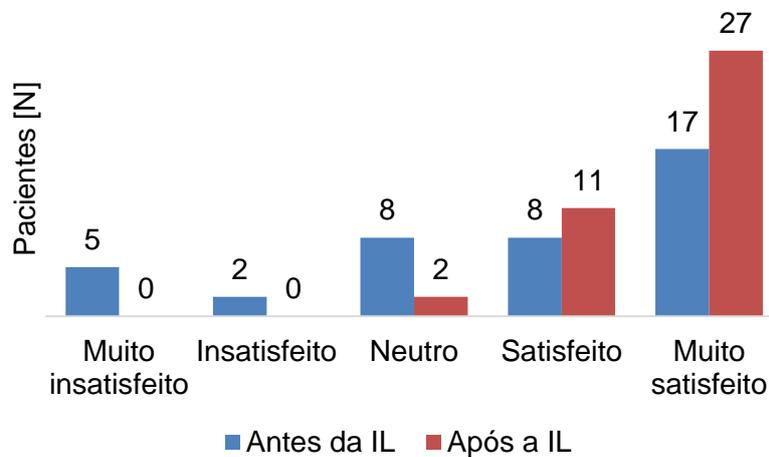
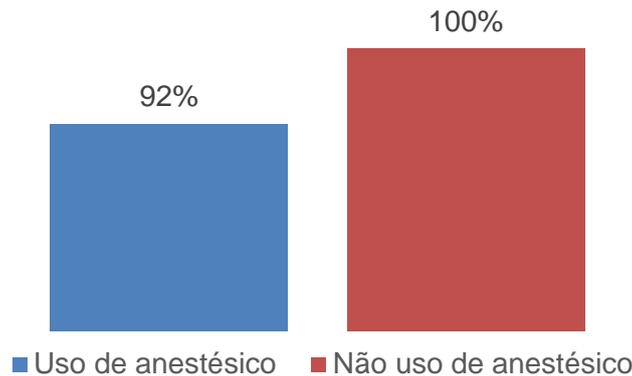


Gráfico 3: Expectativa do paciente após tratamento IL com ou sem o uso de anestésico local.

Discussão

Uma análise das características de base da população desse estudo, como sexo, idade e local provável de contaminação, demonstra que a maior parte dos pacientes pertencia a faixa etária correspondente àquela apontada pela literatura. No Brasil, observa-se que a maioria dos casos prevalece em indivíduos do sexo masculino em idade produtiva (TEMPONI et al., 2018). Ainda de acordo com o presente estudo, quase um terço dos pacientes acometidos são idosos. São muitos os idosos que residem e realizam atividades laborais em áreas endêmicas expostos ao risco de infecção pelo parasita (SILVA et al., 2020).

Entretanto, em relação ao provável local de contaminação, percebe-se que na Região Metropolitana do Vale do Aço há uma maior prevalência de contaminação em domicílio e indiferença do risco em relação ao sexo. Estudos nacionais apontam maior risco de contaminação em homens que trabalham em práticas agropecuárias e atividades de exploração florestal (TEMPONI et al., 2018). É válido ressaltar que a região do estudo possui uma grande parte das residências localizadas próximas à área de mata preservada pela indústria local, Usiminas. Acredita-se, portanto, que a não associação do risco com o sexo, idade e a maior prevalência de contaminação em domicílio pode ser resultado da maior exposição da população do estudo a regiões de mata preservada em seus domicílios ou atividade de lazer, por exemplo.

O método diagnóstico mais utilizado foi a pesquisa direta (75%). Cerca de 57,5% dos diagnósticos foram realizados nos anos de 2019 e 2020, período em que houve maior recrutamento dos participantes desta pesquisa.

Quanto ao número de lesões, a maioria dos pacientes apresentaram lesão única (75%); e apenas um paciente apresentou a forma disseminada da doença com mais de dez lesões. Devemos levar em consideração que o paciente desse estudo com a forma disseminada da doença teve tratamento sistêmico prévio, e o uso das injeções intralesionais foi realizado como complementação para as lesões residuais. No estudo de Silva et al. (2020), realizado com 31 pacientes residentes em Belo Horizonte, 70,9% apresentaram lesão única, e nenhum deles apresentaram mais de três lesões. O MVLT-2017 recomenda a utilização do tratamento intralesional para pacientes com lesão única, com exceção das localizadas em cabeça e regiões periarticulares. Entretanto, é válido ressaltar que em 25% dos pacientes, os quais possuíam mais de uma lesão, foi observada resolutividade do caso. Além disso, também para 52,5% dos casos foi necessário o uso de mais de três aplicações. No citado estudo de Silva et al. (2020), apenas 16,1% necessitaram de mais de 4 aplicações, contra 27,5% no presente estudo.

Foi encontrado um risco 1,92 vezes maior ($P = 0,042$) de encontrar mais de uma lesão em indivíduos acima de 59 anos em relação ao risco de encontrar mais de uma lesão em indivíduos mais novos. Dentre os pacientes com mais de 59 anos de idade, em especial, percebe-se que seis dos treze inclusos possuíam duas ou mais lesões ao diagnóstico de LTA. Este resultado deve ser interpretado com base na resposta imune da leishmaniose a qual é mediada por células T, Th1 e Th2, que vão determinar a resistência e o grau de acometimento pela infecção (ALMEIDA, 2013). Em pacientes idosos há tendência à queda de linfócitos T e à queda da capacidade funcional dessas células (EWERS; RIZZO; FILHO, 2008). Além disso, no estudo de Carvalho et al. (2015) foi evidenciado que indivíduos idosos com LTA possuíam lesões grandes com maior frequência quando comparado aos mais jovens. Esse fato explicaria o risco 1,92 vezes maior em pacientes acima de 59 anos de apresentarem duas ou mais lesões em relação àqueles com até 59 anos. Destaca-se que esse estudo incluiu tamanho amostral limítrofe para realização de análise estatística, ressaltando, portanto, a importância de estudos maiores para melhorar a confiança dessas afirmações.

Quanto à localização principal da lesão, 90% foram localizadas em membros (40%, membro inferior e 50%, superior) indo de encontro com os dados apresentados na literatura, no qual 80% das lesões também aconteceram em membros superior e inferior (DUQUE, 2019).

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde e o MVLT-2017, a recomendação para aplicação do IL é para lesões de até três centímetros em seu maior

diâmetro (FUCHS; PORTUGAL, 2016). Porém, em 27,5% dos pacientes desse estudo foi observada lesão maior que o recomendado, obtendo benefício desse tratamento IL.

Ao serem correlacionados a faixa etária ao diâmetro das lesões, nota-se que não foi obtida diferença significativa ($P = 0,644$), podendo ser justificado pela menor precisão quanto a dados clínicos no prontuário de alguns pacientes inclusos, os quais não tinham registrado o tamanho da lesão. Segundo Carvalho et al. (2015), com o aumento da idade e, conseqüente queda da imunidade, indivíduos idosos tendem a manifestar lesões com maior tamanho.

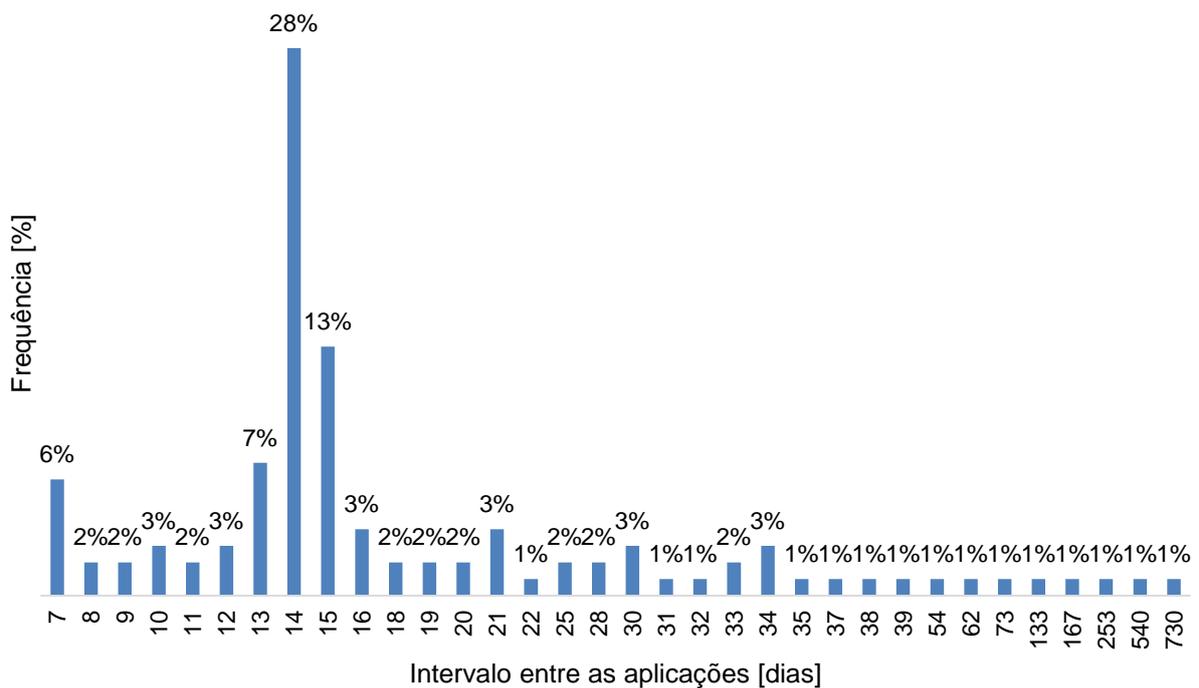
De acordo com o MVLT-2017, uma das opções de primeira escolha para tratamento da forma cutânea localizada de leishmaniose tegumentar é o antimonialo de meglumina (Glucantime) de uma a três aplicações, via subcutânea, com aproximadamente 5 ml por sessão, a cada 15 dias (BRASIL, 2017). Desta forma, considerando que a duração do tratamento sistêmico é de, no mínimo, 20 dias com possível extensão após reavaliação em 90 dias a partir da sua instauração, a abordagem terapêutica intralesional pode ser mais rápida em relação a terapia convencional, estimando-se um tempo médio, sob condições ideais, de 45 a 50 dias de duração de tratamento. A partir dessa reflexão, sugere-se que o tempo entre o diagnóstico e a última aplicação possa ser otimizado e reduzido. Para a discussão desse resultado, algumas considerações devem ser feitas, por exemplo, acerca dos intervalos entre as aplicações maiores do que o preconizado por interferências pessoais dos pacientes, como o abandono do tratamento com retorno após o intervalo de 15 dias, além dos casos em que três aplicações, conforme recomendado pelo MVLT-2017, não resultaram em cicatrização completa, sendo necessário instaurar novas aplicações com intervalo maior.

A mediana entre as aplicações foi de 14 dias, indo ao encontro do preconizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2017). Contudo, após a terceira aplicação, percebe-se aumento do intervalo utilizado entre as aplicações até que o tratamento fosse finalizado, especialmente entre a terceira e a quarta aplicações em que se nota aumento do intervalo para 32 dias, inferindo tempo maior para a instauração de mais de três aplicações intralesionais. Além disso, foi curioso observar o elevado número de desvio do protocolo para um intervalo entre as aplicações menor que 15 dias, correspondendo a 52% dos intervalos de 7 a 14 dias. Com exatos 15 dias de intervalo apenas 13% das injeções foram realizadas. Entre 16 dias e 73 dias, 31% das IL foram realizadas com esse intervalo. Apenas 4% foram acima de 100 dias (Gráfico 5).

Dessa forma, considerando que alguns casos utilizaram, com sucesso, intervalos

maiores que 15 dias entre as aplicações, além de um número maior de três aplicações como recomendado, levanta-se a hipótese de que para alguns casos possa ser recomendado ao paciente um número maior de aplicações para a cicatrização completa, uma vez que o índice de cura foi satisfatório (89,4%). Ainda, se não houver progressão contínua para a cicatrização total até o terceiro mês do término do tratamento, o mesmo esquema terapêutico poderá ser reiniciado (BRASIL, 2017).

Gráfico 5: Frequência de intervalo entre as aplicações.



Os intervalos entre as aplicações apresentou ampla variação devido a alguns fatores, como postura dos pacientes e condutas médicas diferentes, visto que tratou-se de um estudo observacional sem protocolo previamente acordado entre os integrantes da equipe. Em pacientes que possuíam mais de uma lesão, foram realizadas aplicações em dias alternados nas diferentes lesões, o que explicaria os intervalos curtos. Ainda, os intervalos longos ocorreram devido a perda de seguimento dos pacientes e diferenças na acessibilidade dos pacientes aos serviços público e privado.

É válido destacar que o intervalo mediano das injeções entre os pacientes que tiveram recidiva e não tiveram não foi significativamente diferente, 15 e 14 dias, respectivamente. Ou seja, o desvio nesse intervalo pode não ser um fator de risco para a manifestação de recidiva, entretanto, como o tamanho amostral para os pacientes com recidiva foi de apenas quatro, afirmações como essa ainda não podem ser feitas com

confiança. Todavia, é uma hipótese interessante de ser testada.

O número de aplicações recomendadas pelo protocolo adotado pela Fiocruz pode variar de acordo com cada paciente, entre uma a três aplicações. O paciente deve ser reavaliado a cada 15 dias, sendo que a segunda aplicação só é recomendada se não houver epitelização total da lesão em 15 dias, e a terceira é indicada quando essa epitelização não acontecer em 30 dias (DUQUE et al., 2016). Os dados desse trabalho demonstram que o número máximo de aplicações pode ser maior do que o preconizado sem prejuízo para a segurança do procedimento.

Dentre os pacientes inclusos nesta pesquisa, a mediana do número de aplicações foi ao de encontro à recomendação do MVLT-2017 sendo três aplicações, variando entre uma e dez. Entre os demais, 52,5% dos pacientes necessitaram de quatro ou mais aplicações, variando de acordo com a evolução e as características de cada caso.

Em dois pacientes desta pesquisa, sem dados claros quanto às escolhas instauradas, foram utilizados tratamento concomitante, sendo em um Anfotericina B lipossomal, e em outro, Itraconazol.

Da população total de pacientes inclusos, 70% representam casos novos sem tratamento prévio. 30% dos pacientes possuíam diagnóstico e tratamento anteriores à terapêutica intralesional, sendo que a maioria destes recebeu Glucantime e os demais, Anfotericina B lipossomal. Ressalta-se que o Glucantime ou Antimoniato pentavalente, na dose sistêmica padrão, não é recomendado como primeira escolha para pacientes acima de 50 anos, alérgicos a componentes da sua fórmula, cardiopatas, hepatopatas e nefropatas, justificando, assim, a escolha de Anfotericina B lipossomal em 16,66% dos pacientes (BRASIL, 2017).

Ao diagnóstico, um pequeno percentual de pacientes apresentou uma das possíveis alterações encontradas juntamente com a lesão, estando dentro do esperado, de acordo com a literatura, em que 12 a 30% dos casos apresenta adenopatia e linfangite associadas à lesão (DUVANEL; NICOLI; VALENTIM, 2017).

Dos pacientes participantes da pesquisa, oito apresentaram intercorrências as quais são adenopatia periumbilical, miíase, vertigem, celulite e infecção secundária. Ressalta-se que algumas das intercorrências registradas nesta pesquisa podem ser comuns dentro da própria evolução natural da leishmaniose, sem estarem necessariamente associadas ao tratamento intralesional, podendo ocorrer independente da terapêutica utilizada. Ainda, infecção secundária e celulite são complicações que podem ser evitadas se for realizada higienização prévia à aplicação IL e assepsia da pele

ao redor da lesão antes do procedimento.

Em 2006, Rodrigues et al. (2006), propuseram que, em indivíduos que foram picados diversas vezes pelo inseto infectado, podem ocorrer lesões tipo pápula eritematosa com evolução para nódulo associado a adenopatia regional relacionada ou não a linfangite. Já o MVL-2017 cita que podem surgir intercorrências que por vezes exigem cuidados, por exemplo, infecção secundária e miíase como complicações de úlceras (BRASIL, 2017). Dessa forma, o que precisa ser ressaltado é que o tratamento intralesional, com base na literatura disponível e nos dados coletados nesta pesquisa, não tem apresentado intercorrências e efeitos colaterais graves, enquanto os demais tratamentos disponíveis podem ocasionar desde artralgia a alterações cardíacas, insuficiência renal aguda e até mesmo óbito. Nesta pesquisa, não foi demonstrada associação significativa das intercorrências com a faixa etária ($P = 1,000$).

Dentre os dados que valorizam a terapêutica em discussão, a taxa de recidiva após sua instauração é uma das mais animadoras. Dos 40 pacientes participantes da pesquisa, apenas dez por cento apresentaram recidiva com posterior necessidade de tratamento sistêmico. Além disso, a taxa de 89,4% de conclusão do tratamento com cicatrização das lesões favorece o uso desta terapêutica.

Dentre os pacientes que receberam terapêutica prévia, mais da metade apresentou recidiva da lesão.

A mediana do tamanho da lesão nos pacientes que apresentaram recidiva foi de 4,5 cm; e nos pacientes que não apresentaram recidiva foi de 3 cm, obtendo-se diferença significativa com valor de P de 0,025, inferindo-se que quanto maior a lesão, maior o risco de ocorrência de recidiva.

O número mediano de aplicações nos pacientes que apresentaram recidiva foi superior se comparado ao dos pacientes que não recidivaram. Assim como vale ressaltar que, dos dois pacientes que apresentaram recidiva, um deles havia sido submetido à realização de tratamento prévio. Ainda, dos quatro pacientes inclusos que apresentaram recidiva, três realizaram mais de quatro aplicações. Segundo uma série de relato de casos realizado na Colômbia, em pacientes que não atingirem a cura com três aplicações, mais sessões podem ser feitas sem ser considerada falha terapêutica (ARBOLEDA et al., 2019).

Ao correlacionar a faixa etária com o número de recidivas e a presença ou ausência de recidiva, espera-se que pacientes com mais de 60 anos tenham tendência de ter mais recidiva. Contudo, não houve diferença significativa durante análise de dados,

devendo ser considerado erro beta por tamanho amostral insuficiente, além de que o seguimento mais longo desses pacientes poderia assegurar melhor os dados relativos à recidiva para esse tratamento.

Vale ressaltar que, recidiva ou reinfeção, especialmente se ocorrer um ano ou mais após a cura clínica, são condições que sugerem comportamento oportunista da leishmaniose tegumentar e podem sugerir coinfeção com HIV (BRASIL, 2017). Logo, é recomendada a realização de sorologia para HIV para todos os pacientes com LTA (VASCONCELOS et al., 2018).

O resultado do tratamento, em linhas gerais, superou as expectativas dos pacientes inclusos nesta pesquisa. Com base nas respostas pessoais ao questionário aplicado individualmente acerca das expectativas anteriores e posteriores à terapêutica, a minoria dos pacientes revelou expectativa final aquém da expectativa inicial, não inferindo que estes pacientes se sentiram insatisfeitos ao tratamento. Com o intuito de propiciar maior conforto, de acordo com cada caso e autonomia dos pacientes, 62,5% deles fizeram uso de anestesia local antes da aplicação intralesional, sendo esta uma ferramenta alternativa para maior tranquilidade do paciente quanto à utilização desta terapêutica. Entretanto, a não aplicação de anestésico local não interferiu no grau de satisfação após a injeção, uma vez que 100% dos pacientes que não receberam anestésicos locais demonstraram-se satisfeitos ou muito satisfeitos após o procedimento. Dentre os dados estimulantes desta pesquisa, as taxas que representam pacientes com expectativas neutras e além dos anseios quanto à terapêutica intralesional serem animadoras, podendo ser utilizadas pelos profissionais de saúde como incentivo à adesão e à realização de tratamento via intralesional.

Alguns estudos apresentaram informações quanto à dor relatada pelos pacientes submetidos ao tratamento intralesional. Dentre 1030 pacientes de um estudo realizado em 2004, o tratamento intralesional foi bem tolerado assim como a dor foi tolerável para a maioria dos pacientes (UZUN et al., 2004). E em um estudo realizado a partir de 21 ensaios clínicos recuperados da literatura, 72% dos pacientes classificaram a dor como leve (SILVA et al., 2018). A partir dos dados expostos, especialmente quando se compara aos eventos adversos relacionados ao tratamento sistêmico, estimula-se o encorajamento à aceitação da terapêutica intralesional.

Conclusão

As evidências deste estudo denotam que pacientes com mais de 60 anos de idade acometidos pela Leishmaniose Tegumentar Americana apresentaram maior número de lesões quando comparado aos mais jovens. Em relação ao método diagnóstico, a pesquisa direta foi a mais utilizada nos casos observados.

O Ministério da Saúde, segundo o Manual de vigilância de Leishmaniose Tegumentar propõe um total de três aplicações de intralesional, com intervalo de 15 dias, em lesão que tenha até três centímetros em seu maior diâmetro. Entretanto, em mais de 50% dos casos foi necessário realizar mais de três aplicações (independentemente da idade); o intervalo entre as três primeiras aplicações seguiu o preconizado pelo Manual, porém foi maior que 15 dias após a terceira aplicação; e 27,5% dos pacientes apresentaram lesão com diâmetro maior que três centímetros e obtiveram benefício com o uso do IL.

Quanto à recidiva, notou-se que a taxa de ocorrência foi baixa. O número de lesões, o número de aplicações e o intervalo entre elas não interferiram na ocorrência de recidiva, nesse estudo. Além disso, as intercorrências não foram graves. A terapia superou as expectativas na análise subjetiva, segundo a maioria dos pacientes inclusos nesta pesquisa. A eficácia do tratamento foi de aproximadamente 90%. Desse modo, a abordagem intralesional nesse estudo se apresentou como uma alternativa viável para o tratamento da doença, porém, com a necessidade de ajustes ao protocolo apresentado pelo MVLT-2017.

APÊNDICE 1



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DESTINADO AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Titulo da pesquisa: Tratamento Intralesional de Leishmaniose Tegumentar Americana: uma série de casos

Pesquisador (a) Responsável: Ana Carolina Vale Campos Lisbôa

Telefone(s) de contato: (31) 99393-6446

Email: acvclisboa@gmail.com

Período total de duração da pesquisa: 01/03/2015 a 01/01/2021

- Eu, _____, estou sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa coordenada pela pesquisadora professora Dra. Ana Carolina Vale Campos Lisbôa e pelos pesquisadores médicos Dr. Márcio de Castro e Dra. Gabriela Ferreira Vieira Machado e pelas estudantes de medicina Caroline Costa Baldow, Ludmila Ventura Torres, Luma de Abreu Viana e Mariane Gomes de Castro;
- O propósito dessa pesquisa é aprender mais sobre o resultado do tratamento intralesional de pacientes com leishmaniose tegumentar que foram ou serão tratados no período entre os anos de 2018 a 2021, na Região Metropolitana do Vale do Aço. Esse tratamento vem sendo estudado há mais de 15 anos e no ano de 2017 o Ministério da Saúde o colocou como tratamento de escolha no Manual de Vigilância Epidemiológica, o que quer dizer que as pesquisas realizadas confirmaram que é um tratamento seguro e com bom resultado. Porém, esse tratamento apesar de causar menos danos ao paciente, por ser novo, ainda é pouco indicado pelos médicos e por isso essa pesquisa objetiva relatar mais casos que usaram esse tratamento, para ajudar na divulgação do resultado dessa escolha terapêutica. Será dessa forma importante para gerar mais informações e enriquecer o conhecimento científico, bem como para ajudar os portadores da doença e os profissionais de saúde na escolha dessa via de administração do medicamento;

- Minha participação envolverá em assinar esse termo consentindo aos pesquisadores o acesso às minhas informações relacionadas à esse tratamento como sexo, idade, características da lesão, exames laboratoriais e tratamento. Também me comprometo a buscar esse centro de referência se apresentar qualquer alteração na lesão até o ano de 2022 e/ou comunicar o pesquisador principal via celular ou e-mail;
- Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar do estudo, são possíveis constrangimento, desconfiança de ser esse um tratamento experimental e medo de exposição da sua identidade, e estes serão minimizados pela garantia aos participantes de que seus dados de identificação serão mantidos em sigilo, de que não haverá publicação de quaisquer informações que permitam o seu reconhecimento e de que esse tratamento já foi aceito como um tratamento padrão pelo Ministério da saúde, esse estudo consiste apenas em observar e contar para a comunidade científica e médica o resultado desse tratamento;
- Os possíveis benefícios de minha participação na pesquisa são contribuir para o crescimento do conhecimento científico a cerca desse tratamento intralisional e dessa forma melhorar a adesão a ele, o qual apresenta menos riscos à saúde do paciente com leishmaniose tegumentar, e auxiliar na escolha da melhor terapêutica para os futuros casos;
- Minha participação na pesquisa não acarretará em nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
- Os resultados deste estudo podem ser publicados, mas meu nome ou identificação não serão revelados;
- Não haverá remuneração pela minha participação;
- Quaisquer dúvidas que eu tiver em relação à pesquisa ou à minha participação, antes ou depois do consentimento, serão respondidas pela pesquisadora Dra. Ana Carolina Vale Campos Lisbôa;
- Concordo com a utilização de imagens feitas a partir de minha participação, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem identificação pessoal;
- Esta pesquisa foi aprovada sob registro de Protocolo nº _____ pelo Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos do Unileste que funciona no Bloco U, sala 107, Campus I do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, localizado à Avenida Presidente Tancredo Neves, 3500 - Bairro Universitário – Coronel Fabriciano – MG – CEP 35170-056 – Telefone: 3846-5687. Assim, este termo está de acordo com a Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. Qualquer dúvida quanto aos meus direitos como participante em pesquisas, ou se sentir que foi colocado em riscos não previstos, eu poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa para esclarecimentos;

Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar este termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma cópia deste termo me foi dada.

Assinatura do participante _____

Data _____

Documento: _____

Assinatura do pesquisador _____

Data _____

Documento: _____

APÊNDICE 2



TERMO DE ASSENTIMENTO

Título da pesquisa: TRATAMENTO INTRALESIONAL DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NA REGIÃO DO VALE DO AÇO, MG (2015 A FEVEREIRO 2021).

Pesquisadora Responsável: Dra. Ana Carolina Vale Campos Lisbôa

Telefone(s) de contato: (31) 99393-6446

E-mail: acvclisboa@gmail.com

Olá, eu sou pesquisadora e estou realizando uma pesquisa sobre o tratamento da doença que você teve que se chama leishmaniose tegumentar.

Já conversamos com o seu pai e qualquer dúvida pode perguntar para ele, ok?

Esse é um documento que se chama Termo de Assentimento, um termo que nós, pesquisadores, utilizamos quando convidamos uma pessoa da sua idade (criança) para participar de um estudo.

Algumas informações sobre o tratamento utilizado por você serão mostradas a professores, a médicos, a alunos e a toda pessoa que queira aprender a respeito do tratamento intralesional o qual você fez uso.

A forma como você foi tratado é considerada inovadora e obteve sucesso. Por isso, queremos mostrar a mais pessoas para ajudá-las!

Nós te asseguramos que você terá todos os seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre o estudo, por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado Termo de Assentimento Livre e Esclarecido contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao seu pai para te explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo ou aos riscos relacionados a ele, você deve ligar para o pesquisador principal pelo telefone 31-993936446. Ou também pode ligar para o Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos do Unileste que funciona no Bloco U, sala 107, Campus I do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, localizado à Avenida Presidente Tancredo Neves, 3500 - Bairro Universitário – Coronel Fabriciano – MG – CEP 35170-056 – Telefone: 3846-5687.

Saiba que este termo está de acordo com a Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE

Eu li e conversei com o pesquisador responsável sobre este estudo e os detalhes deste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar e que posso sair do estudo qualquer hora sem precisar explicar. Eu concordo que as informações coletadas para o estudo sejam usadas para o objetivo dessa pesquisa.

Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste documento.

Ipatinga, 02 de agosto de 2018.

Escreva aqui o seu nome completo.

Assinatura do Pesquisador Responsável

APÊNDICE 3



FORMULÁRIO

PESQUISA QUALITATIVA

Local _____ da _____ entrevista: _____

Data: ____/____/____ Horário de Início: _____ Horário de término: _____

Entrevistador: _____

I- Dados obtidos por meio do paciente:

1- Iniciais do nome: _____

2- Sexo: Masculino Feminino

3- Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

4- Naturalidade: _____

Residência (bairro, cidade): _____

5- Local de provável contágio? _____

Motivo de ter se dirigido a esse local: _____

6- Qual exame foi realizado para diagnóstico? _____

Data do diagnóstico: _____

Onde? _____

7- Foi realizado o tratamento intralesional? Sim Não

8- Qual foi a sua expectativa no início do tratamento?



9- Qual o seu grau de satisfação após o término do tratamento?



10- Observações:

II- Dados obtidos por meio do médico ou do prontuário:

1- Sobre a lesão:

Número de lesões	Diâmetro	Local (is)

2- Desenvolveu adenopatia? Sim Não

3- Desenvolveu linfangite? Sim Não

4- Foram utilizados outros esquemas terapêuticos anteriormente?

Sim Não

Se sim:

4.1 Anfotericina lipossomal, convencional ou complexo lipossomal de anfotericina

Data da aplicação	Dose	Diâmetro

Se _____ houve _____ intercorrência, _____ qual _____ (is)?

Houve recidiva? Sim Não

Se sim:

Quantas recidivas? _____

4.2 Glucantime intramuscular ou endovenoso

Data da aplicação	Dose	Diâmetro

Se _____ houve _____ intercorrência, _____ qual _____ (is)?

Houve recidiva? Sim Não

Se sim:

Quantas recidivas? _____

5- Desenvolveu insuficiência renal após utilização de medicamento endovenoso ou intramuscular?

Sim Não

6- Sobre a aplicação do tratamento intralesional:

Data da aplicação	Diâmetro da lesão	Volume	Número de aplicações	Intervalo entre aplicações

Houve intercorrência? Sim Não

Se _____ houve _____ intercorrência, _____ qual(is)?

7- Foi utilizado anestésico local concomitante ao tratamento intralesional?

Sim Não

8- Foi realizado outro tratamento concomitante ao tratamento intralesional?

Sim Não

Se sim:

8.1 Anfotericina lipossomal, convencional ou complexo lipossomal de anfotericina

Data da aplicação	Dose	Diâmetro

8.2 Glucantime intramuscular ou endovenoso

Data da aplicação	Dose	Diâmetro

Outro(s)? _____ Se _____ sim, _____ qual(is)?

9- Houve recidiva após o tratamento intralesional? Sim Não

Se sim:

Quantas recidivas? _____

10- Foram utilizados outros esquemas terapêuticos posteriormente?

Sim Não

Se sim:

10.1 Anfotericina lipossomal, convencional ou complexo lipossomal de anfotericina

Data da aplicação	Dose	Diâmetro

Se houve intercorrência, qual (is)?

Houve recidiva? Sim Não

Se sim:

Quantas recidivas? _____

10.2 Glucantime intramuscular ou endovenoso

Data da aplicação	Dose	Diâmetro

Se houve intercorrência, qual (is)?

Houve recidiva? Sim Não

Se sim:

Quantas recidivas? _____

11- Desenvolveu insuficiência renal após utilização de medicamento endovenoso ou intramuscular?

Sim Não

12- Houve conclusão do tratamento? Sim Não

Se o tratamento está em andamento, evolução:

13- Houve resolução ou cicatrização da lesão? Sim Não

Se sim, há quanto tempo é considerada como lesão resolvida? _____

14-

Observações:

APÊNDICE 4

Quadro 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

Título da Revista	Dados da revista
Acta Tropica	Qualis B1
Brazilian Journal of Health Review	Qualis B3
Cadernos de Saúde Pública	Qualis A1
Memórias do Instituto Oswaldo Cruz	Fator de impacto 2.196
Revista Brasileira de Análises Clínicas	Qualis C
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	Qualis A2
Revista de Medicina e Saúde de Brasília	Qualis B5

Agradecimentos

Agradecemos à professora e orientadora Ana Carolina Vale Campos Lisbôa pelo empenho e pela dedicação para que esta pesquisa se tornasse realidade.

Ao co-orientador e médico Marcio Rodrigues de Castro, agradecemos pelo incentivo, pela confiança e pelo interesse em compor a equipe.

Às médicas Gabriela Ferreira Vieira Machado e Juliana Abreu Nascimento pela participação e pelo apoio na construção deste trabalho.

Ao Centro de Controle de Doenças Infectoparasitárias e à Clínica São Vicente, Ipatinga (MG); ao Centro de Especialidades Médicas da Prefeitura de Timóteo, Timóteo (MG); e ao Centro de Controle de Zoonoses e Endemias da Prefeitura de Coronel Fabriciano, Coronel Fabriciano (MG) agradecemos pela receptividade e por tornarem os ambientes propícios à realização da pesquisa.

INTRALESIONAL TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIOSIS WITH MEGLUMIN ANTIMONIATE IN THE REGION OF VALE DO AÇO, MG (2015 TO FEBRUARY 2021)

Abstract

Intralesional treatment for American cutaneous leishmaniasis (ATL) with meglumine antimoniate is a promising therapeutic method with fewer side effects, shorter treatment times and a simple and safe application technique; with a reduction in morbidity caused by the treatment of the cutaneous form of the disease. **Objective:** To monitor and report the evolution of patients using intralesional treatment for the aforementioned pathology, in the Metropolitan Region of Vale do Aço-MG, in the years 2015 to 2021. **Method:** Descriptive, cohort, retrospective and prospective study of patients with the cutaneous form of ATL. **Result:** In the study, of the 40 patients, 50% are male. 75% were submitted to direct research. 47.5% of the patients inferred that the probable place of contagion occurred at home. 57.5% are in the age group between 20 and 59 years. Patients aged 60 years or older had a higher number of injuries ($P = X$). The median duration of treatment was 36.5 days. 10% of the patients had recurrence. Patients who presented recurrence obtained a larger median size of the lesion. In general, the treatment exceeded expectations in most patients, and did not cause serious complications. **Conclusion:** Intralesional treatment proved to be safe and effective for all age groups, and the risk of recurrence was associated with the size of the lesion, making this parameter a driver for propaedeutics and prognosis of the disease.

Keywords: American Cutaneous Leishmaniasis. Treatment. Intralesional.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. F. **Avaliação da produção de citocinas Th17, Th1 e Th2 por linfócitos T em pacientes com leishmaniose tegumentar Americana**. 2013. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife.

ARBOLEDA, M. et al. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate: A case series. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019.

ARONSON, N. Cutaneous leishmaniasis: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, 2020.

ARRAES, S. M. A. A. et al. Serological investigation of subclinical cutaneous leishmaniasis cases following an outbreak in an endemic area. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 2, p. 205–208, 2008.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância em saúde**, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2017.

CARVALHO, A.M. et al. Age modifies the immunologic response and clinical presentation of American tegumentary leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 92, n. 6, p. 1173-7, 2015.

COVRE, L.P. et al. Circulating Senescent T Cells Are Linked to Systemic Inflammation and Lesion Size During Human Cutaneous Leishmaniasis. **Frontiers in Immunology**, n. 9, p. 3001, 2018.

COVRE, L.P. et al. The role of senescent T cells in immunopathology. **Aging Cell**, v. 19, n. 12, e. 13272, 2020.

DUQUE, M. C. O. et al. Standardization of intralesional meglumine antimoniate treatment for cutaneous leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 9, p. 774-776, 2016.

DUQUE, M.C.O. **Tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina intralesional na Unidade de Saúde Primavera, Timóteo, MG.** 2017.Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro.

DUVANEL, R. P.; NICOLI, B. M.; VALENTIM, V. P. A. Leishmaniose tegumentar americana - Relato de caso. In: III SEMINÁRIO CIENTÍFICO DO UNIFACIG, 2017, Manhuaçu. UNIFACIG – Centro Universitário, 2017, v.0.

EWERS, I.; RIZZO, L. V.; FILHO, J. K. Imunologia e envelhecimento. **Einstein**, v. 6, p. 13-20, 2008.

MILLING, S. Ageing dangerously; homing of senescent CD8 T cells in cutaneous Leishmaniasis.**Immunology**, v. 159, n. 4, p. 355-356, 2020.

RODRIGUES, A. M. et al. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 2, p. 139–145, 2006.

SCHUBACH, A. O.; DUQUE, M. C. O. O tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana com antimoniato de meglumina intralesional. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 5, n. 3, p. 183-185, 2016.

SCHUBACH, A. O.; DUQUE, M. C. O.; VALETE, C. M. Relato de caso: Antimoniato de meglumina por via intralesional ou sistêmica 5 mg Sb5+/kg/dia?. **Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2021.

SILVA, R. E. et al. Towards a standard protocol for antimony intralesional infiltration technique for cutaneous leishmaniasis treatment. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 2, p. 71–79, 2018.

SILVA, G. C. S. et al. Perfil epidemiológico da leishmaniose tegumentar americana em idosos no Brasil – 2016 a 2018. In: VII CONGRESSO INTERNACIONAL DE ENVELHECIMENTO HUMANO, 2020, Campina Grande. Disponível em:<<https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/73419>>. Acesso em: 10 mar. 2021.

SOUSA, A. C. et al. Plano terapêutico farmacêutico para pacientes com leishmaniose tegumentar americana e visceral com foco na segurança do paciente. **Brazilian Journal of health Review**, v. 2, n. 5, p. 4502 - 4518, 2019.

TEMPONI, A. O. D. et al. Ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar americana: uma análise multivariada dos circuitos espaciais de produção, Minas Gerais, Brasil, 2007 a 2011. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, 2018.

UZUN, S. et al. Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey. **The Journal of Parasitology**, v. 90, n. 4, p. 853–859, ago. 2004.

VASCONCELOS, J. M. et al. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2018.