



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana disseminada: revisão sistemática

Caio Franco Fontes

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(Elaborada pela Bibl. **SÔNIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Fontes, Caio Franco

F683 Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana disseminada: revisão sistemática/Caio Franco Fontes. Salvador: CF, Fontes, 2014.

viii; 36 fls. : il. [fig.]

Professor orientador: Nicolaus Albert Borges Schriefer.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Leishmaniose cutânea. 2. Epidemiologia. 3. *Leishmania braziliensis*. I. Schriefer, Nicolaus Albert Borges. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.928.5-036.22



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana disseminada: revisão sistemática

Caio Franco Fontes

Professor orientador: **Nicolaus Albert Borges Schriefer**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana disseminada: revisão sistemática*, de **Caio Franco Fontes**.

Professor orientador: **Nicolaus Albert Borges Schriefer**

COMISSÃO REVISORA

- **Nicolaus Albert Borges Schriefer** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Biointeração da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Marcus Miranda Lessa**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Paula Cristina Andrade Almeida**, Doutoranda do curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação de Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Nas grandes batalhas da vida, o primeiro passo para a vitória é o desejo de vencer.” (Mahatma Gandhi)

*À minha família, porto seguro
de todas as horas e fonte
insubstituível de ternura e
conhecimento.*

EQUIPE

- Caio Franco Fontes, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: caiofrancofontes@gmail.com
- Nicolaus Albert Borges Schriefer, Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (SIM-HUPES)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- | |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

AGRADECIMENTOS

- ❖ Ao professor **Nicolaus Albert Borges Schriefer**, pelo seu conhecimento, solicitude e paciência de ensinar-me a fazer pesquisa, por suas sugestões e críticas sempre pertinentes, e pela confiança depositada em mim para realização deste trabalho.
- ❖ À amiga **Izabella Moura**, pela paciência e disponibilidade ao ajudar-me desde o início deste trabalho até a sua finalização.
- ❖ Aos membros do Núcleo de Formação Científica da Faculdade de Medicina da Bahia, pela criticidade, dedicação e esforço para que haja excelência na elaboração das monografias de conclusão de curso.
- ❖ Aos colegas de turma que tornam o curso médico mais suave, permitindo o enfrentamento diário das dificuldades com mais força e doçura.
- ❖ À minha mãe **Cicely Fontes**, meu pai **Cezar Fontes** e meus irmãos **Cezar Filho**, **Cicely Maria** e **Tales Fontes**, por sempre confiarem e acreditarem no meu potencial, ajudando-me e apoiando-me em todas as situações, e participando ativamente da minha formação.
- ❖ Ao novo integrante da família, meu sobrinho **Pedro Fontes**, por trazer alegria e vivacidade à nossa casa.
- ❖ A todos os meus amigos e familiares, pela contribuição para o meu crescimento pessoal e profissional.
- ❖ À Deus, por guiar meus passos e mostrar-me o caminho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS	2
ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS E QUADROS	3
ÍNDICE DE ABREVIACÕES E SIGLAS	4
I. RESUMO	5
II. OBJETIVOS	6
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
III.1. Ecologia e ciclo biológico	8
III.2. Fisiopatogenia	9
III.3. Manifestações clínicas	10
III.3.1 Leishmaniose Cutânea	10
III.3.2. Leishmaniose Mucosa	11
III.3.3. Leishmaniose Disseminada	12
III.4. Diagnóstico e tratamento	15
III. 5. Epidemiologia, controle e prevenção	16
IV. METODOLOGIA	18
IV.1. Bases de dados referenciais	18
V. RESULTADOS	20
VI. DISCUSSÃO	26
VII. CONCLUSÕES	29
VIII. SUMMARY	30
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
X. ANEXOS	34
•ANEXO I: Lista dos artigos excluídos após leitura dos títulos	34
•ANEXO II: Lista dos artigos excluídos após leitura dos resumos	35
•ANEXO III: Artigos excluídos após leitura do texto completo	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I. LTA – Lesão ulcerada franca, única, arredondada, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso	11
Figura II. Destruição total do septo anterior do nariz	12
Figura III. LTA – Forma cutânea disseminada. Paciente com acometimento facial, apresentando múltiplas lesões ulceradas com envolvimento de pálpebra	13
Figura IV. LTA – Forma cutânea disseminada. Mesmo paciente da figura 3, apresentando múltiplas lesões papulares, algumas com ulceração superficial	14
Figura V. LTA – Forma cutânea disseminada. Polimorfismo lesional (lesões nódulo-infiltrativas, impetigóide, ulceradas pequenas) distribuídas na face posterior do tronco	14
Figura VI. LTA – Forma cutânea disseminada. Lesão na face posterior do tronco de aspecto verrucóide, com infiltração local e descamação	14
Figura VII. LTA – Forma cutânea disseminada. Lesões primárias ulceradas, com bordas elevadas e fundo granuloso	15
Figura VIII. LTA – Forma cutânea disseminada – Paciente com acometimento mucoso, envolvendo nariz e mucosa oral. Observar lesão na língua, que raramente é acometida na forma clínica da leishmaniose mucosa	15

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS E QUADROS

FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1. Seleção de artigos publicados no Scielo	20
Fluxograma 2. Seleção de artigos publicados no MEDLINE	21
Fluxograma 3. Seleção de artigos publicados no LILACS	22

QUADROS

Quadro 1. Aspectos epidemiológicos da LD	24
Quadro 2. Características clínicas da LD	25

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IDRM: Intradermorreação de Montenegro

IL: Interleucina

IFN: Interferon

LC: Leishmaniose Cutânea

LCD: Leishmaniose Cutânea Difusa

LD: Leishmaniose Disseminada

LM: Leishmaniose Mucosa

LTA: Leishmaniose Tegumentar Americana

NLM: National Library of Medicine

OMS: Organização Mundial de Saúde

Th: Linfócito T *helper*

UF: Unidades Federais

I. RESUMO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA DISSEMINADA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Introdução: A leishmaniose cutânea é uma doença infecciosa causada por um protozoário do gênero *Leishmania* e transmitida por insetos vetores. Constitui um problema de saúde pública mundial atingindo 88 países, sobretudo as regiões tropicais e subtropicais. Ela é dividida em Leishmaniose tegumentar do velho mundo e Leishmaniose tegumentar americana (LTA). A leishmaniose disseminada (LD) é uma forma emergente e rara da LTA, caracterizada por múltiplas lesões cutâneas que acometem duas ou mais áreas corporais. A LD ocorre sobretudo no Nordeste brasileiro, tem prognóstico desfavorável, entretanto seus aspectos clínicos e epidemiológicos merecem ser melhor estudados. **Objetivo:** Identificar os aspectos epidemiológicos da forma disseminada da LTA. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa nos bancos de dados LILACS, MEDLINE e Scielo, utilizando os termos de busca: “disseminated leishmaniasis” e “epidemiology”. Os critérios de inclusão foram: acesso livre através do portal de periódicos da Capes; escritos nos idiomas inglês, espanhol e português e entre os anos de 2004 e 2014. Os de exclusão foram: artigos publicados nos idiomas que não fossem português, espanhol ou inglês; que incluíssem animais; e que não estavam no período entre 2004 e 2014. Foi feita uma análise descritiva dos estudos, utilizando o *software Excel*. **Resultados:** Foram obtidos 19 artigos, sendo selecionados 10 para análise. Inferiu-se que a LD é mais incidente no sexo masculino, e acomete com mais frequência a faixa etária entre 20 e 40 anos. A profissão mais acometida é a de agricultor, e a maioria dos estudos foi realizada na região de Corte de Pedra, Nordeste do Brasil. As lesões eram mais frequentes no membro superior, tronco e membro inferior; e alguns artigos relataram acometimento mucoso. O Antimonial Pentavalente foi a droga de escolha para o tratamento nestes artigos; e apenas um trabalho relatou pacientes co-infectados com HIV/AIDS e LD. **Conclusões:** A elucidação dos aspectos clínicos e epidemiológicos da LD é importante para um melhor controle da doença, prevenção, diagnóstico precoce e tratamento; necessitando assim de mais estudos sobre o tema.

Palavras-chave: 1. Leishmaniose cutânea; 2. Epidemiologia; 3. *Leishmania braziliensis*.

II. OBJETIVO

Identificar os aspectos epidemiológicos da forma disseminada da leishmaniose tegumentar americana.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A leishmaniose é uma enfermidade que se manifesta sob duas formas principais, a Leishmaniose Visceral e a Leishmaniose Tegumentar, sendo esta subdividida em tegumentar americana e tegumentar do velho mundo, de acordo com sua distribuição geográfica. As espécies de protozoários envolvidas na sua ocorrência são diferentes, assim como as espécies de hospedeiros que as abrigam e as de insetos vetores que as transmitem^[1,2,3,4,5,6]. A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) possui três tipos clássicos de apresentação clínica: cutânea localizada, mucosa e disseminada^[1]. A epidemiologia dessa Leishmaniose Disseminada (LD) será o foco deste trabalho.

A leishmaniose tegumentar constitui um problema de saúde pública mundial, atingindo 88 países em quatro continentes (América, África, Europa e Ásia), com registro anual de aproximadamente 1,5 milhões de casos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 350 milhões de pessoas estão expostas ao risco de infecção. Trata-se de uma das seis doenças infecciosas mais importantes, pela sua grande abrangência no mundo e capacidade de produzir deformidades nos pacientes^[1,6].

A LTA é uma antropozoonose infecciosa, não-contagiosa, causada por diferentes espécies do protozoário do gênero *Leishmania*, de transmissão vetorial (*Lutzomyia sp.*) e que acomete pele e mucosas. Representa um complexo de doenças com importância clínica e grande diversidade epidemiológica^[1,2,6], sendo o gênero *Leishmania sp.* marcado por substancial variabilidade entre os agentes etiológicos, com ao menos 15 espécies causadoras de doenças humanas ou animais descritas^[7].

A LTA apresenta-se em expansão geográfica, acometendo pessoas que trabalham em florestas, zona rural e, agora, em áreas periurbanas. Associado a esse fato, observa-se mudanças do comportamento epidemiológico da doença, fruto do surgimento de atividades econômicas e condições de trabalho favoráveis à transmissão da doença, configurando-se assim como enfermidade ocupacional^[2].

A transmissão da doença vem sendo descrita em vários municípios de todas as unidades federadas (UF). Nas últimas décadas, as análises epidemiológicas da Leishmaniose Tegumentar Americana têm sugerido mudanças no padrão de transmissão da doença, inicialmente considerada zoonoses de animais silvestres, que acometia ocasionalmente pessoas em contato com as florestas. Posteriormente, a doença começou a ocorrer em zonas rurais, já praticamente desmatadas, e em regiões periurbanas^[7].

Em 1909, Lindenberg ao encontrar parasitos em indivíduos que trabalhavam em áreas de desmatamento na construção de rodovias no interior de São Paulo, confirmou a relação existente entre esses microorganismos e úlceras cutâneas e nasobucofaríngeas. Posteriormente, Gaspar Vianna denominou o parasito de *Leishmania braziliensis*. Aragão (1922) elucidou a transmissão da leishmaniose tegumentar ressaltando o papel do flebotomíneo como vetor^[1].

Os parasitas causadores da LTA podem ser subdivididos em dois subgêneros: *Viannia* e *Leishmania*. As espécies do complexo *Leishmania braziliensis* são do subgênero *Viannia*, ao passo que aquelas do complexo *Leishmania mexicana* são do subgênero *Leishmania*. A principal causadora de LTA na América do Sul é a *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Para simplificar, no resto do texto as espécies do parasita serão mencionadas omitindo-se a informação dos seus subgêneros, por exemplo *L. braziliensis*.

Em 1986, Marsden descreveu um novo tipo de apresentação da leishmaniose tegumentar americana, até então desconhecida, a leishmaniose disseminada. A LD é uma forma emergente e rara de LTA, causada geralmente pela *L. braziliensis*, caracterizada pela grande quantidade de lesões espalhadas pelo corpo^[8]. Enquanto em 1986 apenas 0,2% de todos os casos de infecção por *L. braziliensis*, em Corte de Pedra, eram LD, em 2000 essa taxa subiu para 2%^[8]. Essa forma clínica da LTA apresenta grande associação com HIV/AIDS^[1], e será melhor descrita posteriormente neste estudo.

III. 1. Ecologia e ciclo biológico

O ciclo de transmissão da LTA varia um pouco de acordo com a região geográfica, devido à diversidade de espécies de parasitos, vetores, reservatórios e hospedeiros. O agente etiológico é a *Leishmania*, protozoário da família Trypanosomatidae, que habita células do sistema fagocítico mononuclear. Somente nas Américas, são reconhecidas atualmente 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana^[1,6]. Os vetores são as fêmeas de insetos do gênero *Lutzomyia*, denominados flebotomíneos, que carregam as formas promastigotas (flageladas) do parasita nos seus tubos digestivos. Estes vetores são hematófagos e a

dependem da localização também são chamados popularmente como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros^[1]. Infecções por leishmanias que causam a LTA foram descritas em várias espécies de animais silvestres (roedores, marsupiais, edentados e canídeos silvestres) e domésticos (canídeos, felídeos e equídeos)^[1].

O modo de transmissão se dá através da picada da fêmea de insetos transmissores infectados, sendo o período de incubação no ser humano geralmente de dois a três meses^[1,6]. Ao picar roedores silvestres com o parasita (reservatórios), o flebotomíneo, agora infectado, carrega em seu tubo digestivo a forma flagelada do protozoário. O vetor transmite através de um novo repasto sanguíneo o parasito, que agora assume a forma aflagelada (amastigota), que habitará as células do sistema fagocítico mononuclear nos tecidos dos hospedeiros vertebrados^[1].

III. 2. Fisiopatogenia

Ao ser introduzida na pele do hospedeiro vertebrado, as leishmanias encontram as células do sistema imune da pele, composto por linfócitos T e B, macrófagos residentes, células de Langerhans e mastócitos. A partir de então, os protozoários são fagocitados por macrófagos e outros fagócitos, transformando-se na forma amastigota, e alguns (as que habitam as células de Langerhans) são levadas aos linfonodos de drenagem possibilitando sua migração e gerando um processo inflamatório. Nos macrófagos, os parasitos desenvolvem mecanismos de sobrevivência e multiplicam-se dentro dos fagolisossomas até a ruptura celular, quando são liberadas para infectar outros macrófagos, propagando a infecção e liberando partículas antigênicas que serão apresentadas ao sistema imune, gerando a resposta específica. É provavelmente neste momento que características como intensidade e qualidade da resposta imune são definidas, influenciando assim a evolução da doença para cura espontânea, formas autolimitadas ou formas progressivas^[1,6].

A localização das amastigotas no interior de macrófagos faz com que o controle da infecção seja dependente da resposta imune mediada por células. A principal célula efetora da eliminação das amastigotas é o próprio macrófago, após sua ativação por linfócitos T auxiliares (*helper*)^[1]. De acordo com as linfocinas que produzem após estimulação antigênica, os linfócitos T auxiliares (CD4+) podem ser separados em

duas subpopulações: T “helper” 1 (Th1) e T “helper” 2 (Th2). As células Th1 produzem IFN- γ , TNF α e IL-12 e são associadas à proteção contra os patógenos intracelulares, como as leishmanias, enquanto que as células Th2 produzem interleucinas IL-4, IL-5 e IL-10 e estão envolvidas nos processos alérgicos e na proteção contra agentes extracelulares. No caso das infecções por microrganismos intracelulares, a ativação das células Th2 leva ao agravamento. Portanto, a predominância da resposta imune celular do tipo 1 resulta na ativação de macrófagos, tornando-os capazes de eliminar o parasito e controlar a infecção^[1]. A diminuição do número de parasitos leva à redução do estímulo da resposta imune pelo menor aporte de antígenos, proporcionando, assim, a cicatrização através do controle do processo inflamatório, aumento da função dos fibroblastos, com produção de fibrose e tecido de cicatrização.

III. 3. Manifestações clínicas

A manifestação clínica da doença depende não somente da espécie envolvida, o estado imunológico do indivíduo infectado contribui bastante para a determinação do tipo de manifestação envolvido. Um amplo espectro de apresentações clínicas pode se desenvolver, a depender da resposta imune celular do hospedeiro, variando entre uma leishmaniose cutânea localizada, perpassando pela leishmaniose mucosa, e indo à forma disseminada da doença^[1, 5,9,10].

III. 3.1. Leishmaniose Cutânea

A leishmaniose cutânea (LC) é responsável pela maior parte dos casos de LTA, sendo caracterizada pela presença de lesões ulceradas, de formato arredondado, com bordas elevadas e bem delimitadas, fundo de cor eritematoviolácea com granulações grosseiras^[1,5,11] (**FIGURA 1**). Inicialmente, forma-se uma mácula, pápula ou nódulo no local da inoculação semelhantes à picada de inseto; posteriormente estas lesões evoluem aumentando de tamanho e profundidade, e podem estar recobertas por secreção serosa ou seropurulenta, devido à colonização por bactérias e leveduras^[1,3]. A úlcera típica é indolor, comumente é limitada a uma ou poucas lesões, e recebe o nome de “úlcera em

moldura”^[3,5,11], sendo restrita à derme e acometendo frequentemente áreas expostas como membros e pavilhões auriculares^[3,12]. Nesta forma da doença a resposta imune está preservada, como pode ser verificado com a intradermorreação de Montenegro (IDRM), e predomina o tipo Th1 (celular moderada), com grande resistência à infecção. A LC apresenta tendência à cura espontânea e boa resposta ao tratamento^[1].



Figura I. LTA – Lesão ulcerada franca, única, arredondada, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso. (*Fonte:* Brasil; 2007)

III. 3.2. Leishmaniose Mucosa

A leishmaniose mucosa (LM) é caracterizada por lesões destrutivas localizadas nas mucosas das vias aéreas superiores, com queixas de obstrução nasal, epistaxe, eliminação de crostas, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispneia e tosse^[1,6] (**FIGURA 2**). Acomete com mais frequência pacientes do sexo masculino e de idade superior do que a LC. Geralmente surge após a cura clínica da LC de evolução crônica, sem tratamento ou com tratamento inadequado, e estima-se que 3 a 5% dos casos de LC desenvolvam lesão mucosa^[1]. Nas lesões crônicas e avançadas pode haver mutilações com perda parcial ou total do nariz, lábios, pálpebras, causando deformidades e consequente estigma social^[1]. Essa variedade apresenta uma intradermorreação (IDRM) fortemente positiva e uma escassez parasitária, dificultando a confirmação parasitológica. Apresenta difícil resposta terapêutica, exigindo doses maiores de drogas e recidivando com mais frequência (7,5%) que a forma cutânea (4,5%)^[1].



Figura II. Destruição total do septo anterior do nariz.
(Fonte: Lessa HA; 2012)^[13]

III. 3.3. Leishmaniose Disseminada

Essa manifestação, denominada leishmaniose disseminada, é uma forma emergente e rara de LTA, que pode ser observada em até 2% dos casos, e deve ser diferenciada da leishmaniose cutânea difusa (LCD) que representa o polo anérgico da LTA, com deficiência específica na resposta imune celular a antígenos de *Leishmania*^[1, 8].

A leishmaniose disseminada é caracterizada pelo aparecimento de múltiplas lesões (até centenas), as quais podem ser pequenas lesões ulceradas eritematosas, pápulas, tubérculos ou nódulos, e que acometem vários segmentos corporais, envolvendo com frequência a face e o tronco^[1,2] (**FIGURAS 3, 4, 5, 6**). Essa forma de doença é definida por apresentar dez lesões ou mais, espalhadas por duas ou mais áreas do corpo^[8,10]. Manifestações sistêmicas, como febre, mal-estar geral, dores musculares, emagrecimento, anorexia, entre outros é comum nessa forma da doença^[1,8].

Após o desenvolvimento das lesões primárias (**FIGURA 7**), se inicia o processo de disseminação. Provavelmente por via hemática ou linfática, o parasito se dispersa e em poucos dias se estabelece em áreas distintas e distantes do local da picada, causando lesões nestes sítios^[1].

A adenomegalia satélite observada em mais da metade dos casos da LC, raramente é detectada nos pacientes com a forma disseminada da doença; já o acometimento mucoso concomitante é observado em até 30% dos casos^[1] (**FIGURA 8**). Apesar de que os indivíduos acometidos com a forma disseminada são capazes de

montar uma resposta imune celular contra *Leishmania*^[1], seu prognóstico não é favorável, pois essa afecção não responde adequadamente à terapêutica, necessitando séries adicionais de tratamento para alcançar a cura clínica^[1,2,8]. Os pacientes apresentam títulos elevados de anticorpos séricos anti-*Leishmania* e resposta variável na IDRM, enquanto que o encontro do parasito na lesão é difícil, quando comparado com a forma difusa da doença^[1,8].

Tem sido descritos casos de pacientes com HIV/AIDS e que apresentam a forma disseminada da LTA, entretanto, nesses indivíduos co-infectados as lesões são predominantemente úlceras e que não se enquadram perfeitamente na síndrome disseminada clássica descrita acima^[1,14]. Devido a estes relatos recentes, faz-se necessária a investigação da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana nos pacientes com a forma disseminada da doença.

A leishmaniose disseminada geralmente é causada pela *L. braziliensis*, a qual ocorre, sobretudo, no Nordeste do Brasil^[1,5,9,10], todavia também pode ser causada pela *L. amazonensis*. Apesar da sua raridade, a forma disseminada da leishmaniose é grave pela sua extensão e quantidade de lesões.

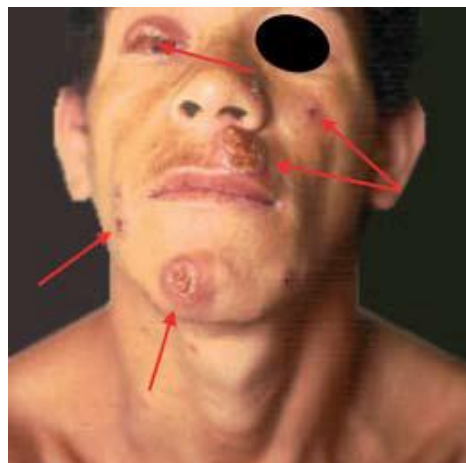


Figura III. LTA – Forma cutânea disseminada. Paciente com acometimento facial, apresentando múltiplas lesões ulceradas com envolvimento de pálpebra. (Fonte: Brasil; 2007)



Figura IV. LTA – Forma cutânea disseminada. Mesmo paciente da figura III, apresentando múltiplas lesões papulares, algumas com ulceração superficial. (*Fonte:* Brasil; 2007)



Figura V. LTA – Forma cutânea disseminada. Polimorfismo lesional (lesões nódulo-infiltrativa, impetigóide, ulceradas pequenas) distribuídas na face posterior do tronco. (*Fonte:* Brasil; 2007)



Figura VI. LTA – Forma cutânea disseminada. Lesão na face posterior do tronco, de aspecto verrucóide, com infiltração local e descamação. (*Fonte:* Brasil; 2007)



Figura VII. LTA – Forma cutânea disseminada. Lesões primárias ulceradas, com bordas elevadas e fundo granuloso. (*Fonte:* Brasil; 2007)



Figura VIII. LTA – Forma cutânea disseminada - Paciente com acometimento mucoso, envolvendo nariz e mucosa oral. Observar lesão na língua, que raramente é acometida na forma clínica da leishmaniose mucosa. (*Fonte:* Brasil; 2007)

III. 4. Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico da LTA é clínico e epidemiológico, principalmente na ocorrência de lesões típicas e se o paciente procede de áreas endêmicas. Este pode ainda ser complementado pela IDRM positiva e eventualmente pela resposta terapêutica. Entretanto, é de fundamental importância a confirmação desse diagnóstico por métodos parasitológicos, tendo em vista não apenas o número de doenças que fazem diagnóstico diferencial com a LTA, mas também a fim de fornecer importantes informações

epidemiológicas e identificação da espécie, orientando assim as medidas a serem adotadas^[1,6].

O diagnóstico laboratorial da LTA se constitui fundamentalmente de três grupos de exames: parasitológicos (demonstração direta do parasito, isolamento em cultivo *in vitro* e isolamento *in vivo*), exames imunológicos (IDRM e testes sorológicos) e exames moleculares (Reação de polimerase em cadeia)^[1,6].

Em relação à terapêutica, utiliza-se como droga de primeira escolha no tratamento das leishmanioses os antimoniais pentavalentes (Sb^{+5}), segundo a padronização da OMS. Estas drogas atuam como leishmanicidas, interferindo na bioenergética (glicólise e oxidação de ácidos graxos) das formas amastigotas de *Leishmania*^[1,6]. Existem algumas drogas de segunda escolha, nos casos em que não houver resposta satisfatória com o tratamento pelo antimonial pentavalente, são elas: Anfotericina B, Anfotericina B lipossomal e as Pentamidinas^[1].

Na leishmaniose, sabe-se que a incapacidade de montar uma resposta imune celular eficaz está associada à evolução clínica e resposta terapêutica menos favoráveis^[1].

III. 5. Epidemiologia, controle e prevenção

No Brasil, a LTA é uma das afecções dermatológicas que merece mais atenção, devido à sua magnitude, assim como pelo risco de ocorrência de deformidades que pode produzir no ser humano, e também pelo envolvimento psicológico, com reflexos no campo social e econômico^[1]. A partir da década de 80, verifica-se aumento no número de casos registrados, variando de 3.000 (1980) a 35.748 (1995). Observam-se picos de transmissão a cada cinco anos, apresentando tendências de aumento do número de casos, a partir do ano de 1985, quando se solidifica a implantação de ações de vigilância e controle da LTA no país. No período de 1985 a 2005, verifica-se uma média anual de 28.568 casos autóctones registrados e coeficiente de detecção médio de 18,5 casos/100.000 habitantes, verificando-se coeficientes mais elevados nos anos de 1994 e 1995, quando atingiram níveis de 22,83 e 22,94 casos por 100.000 habitantes, respectivamente^[1]. Mesmo sendo rara, a leishmaniose disseminada é uma doença emergente e tem acompanhado essa curva epidemiológica descrita para a LTA^[1,5,9,10].

A LTA ocorre em ambos os sexos e todas as faixas etárias, entretanto na média do país, predomina os maiores de dez anos, representando 90% dos casos, e o sexo masculino, 74%^[1].

A leishmaniose tegumentar apresenta ampla distribuição, com registro de casos em todas as regiões brasileiras. A região Nordeste vem contribuindo com o maior número de casos (cerca de 37% do total registrado), e a região Norte apresenta os maiores coeficientes (93,84 por 100.000 habitantes)^[2]. Segundo dados da vigilância epidemiológica, o Estado da Bahia figurou entre os cinco estados brasileiros com maior incidência de leishmaniose tegumentar americana nos anos de 1985 a 2005, ocupando a primeira posição por três vezes (1990, 1991 e 1998)^[2]. A região de Corte de Pedra, sudeste da Bahia, é composta por cerca de 450.000 habitantes e apresenta altos índices de incidência da LTA, motivo pelo qual foi construído um centro de referência para tratamento e estudo da leishmaniose^[10,15]. Pode-se observar nesta região a presença constante da emergente forma disseminada da leishmaniose^[9,10]. Além disso, observa-se também os três padrões epidemiológicos da LTA, bem como a presença constante do vetor, proporcionando assim a qualidade de área endêmica^[4,9,10].

No Brasil, a LTA é uma doença com diversidade de agentes, reservatórios e de vetores que apresenta diferentes padrões de transmissão e um conhecimento ainda limitado sobre alguns aspectos, o que a torna de difícil controle^[1]. Os três padrões epidemiológicos característicos da LTA existentes no Brasil são: o silvestre, no qual a transmissão ao ser humano é eventual e ocorre quando este adentra em área de vegetação primária; o padrão ocupacional e lazer, associado à exploração desordenada de floresta e derrubada de matas para construções de estradas, instalação de povoados, desenvolvimento de atividades agropecuárias, ecoturismo, etc.; e o padrão rural e periurbano, relacionado ao processo migratório, ocupação de áreas urbanas associadas a matas secundárias ou residuais^[1].

A leishmaniose disseminada é uma forma rara de LTA, todavia sua incidência vem aumentando nos últimos anos, principalmente na região Nordeste do Brasil. Infelizmente, na literatura médica ainda há pouco conhecimento sobre esse tema, fato este que justifica um incentivo às pesquisas sobre essa forma mutilante e até então misteriosa, para a ciência, de leishmaniose. Com a presente revisão, tenta-se elucidar um pouco a epidemiologia e os fatores que rodeiam a LD, para assim criar conhecimento necessário para intervir de forma ativa na prevenção dessa infecção.

IV. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através dos seguintes bancos de dados on-line: LILACS, em <http://lilacs.bvsalud.org/>; MEDLINE, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; e Scielo, em <http://www.scielo.org>.

A estratégia de busca se deu a partir do termo “disseminated leishmaniasis” nas bases de dados acima citadas. Os textos selecionados deveriam ser escritos nos idiomas inglês, português ou espanhol, e apresentar acesso livre através do portal de periódicos da Capes. Tais trabalhos deveriam estar relacionados ao tema de epidemiologia, utilizar como espécie apenas humanos e ser escritos entre os anos de 2004 e 2014.

A seleção foi baseada na leitura dos títulos e resumos dos estudos, e quando necessária, o texto completo.

Foram excluídos os artigos publicados em idiomas que não fossem inglês, espanhol ou português; que não estivessem no período dos últimos dez anos (2004 à 2014); e que incluíssem animais.

As referências e os dados relevantes de cada estudo foram obtidos e inseridos em um quadro criado através do *software Excel* (Microsoft; Redmond, WA) para serem analisados. Para a análise descritiva e elucidação do perfil epidemiológico da mesma foram utilizadas informações referentes ao número de indivíduos na amostra, ao sexo, idade, profissão, país/região, número de lesões, localização das lesões, presença de acometimento mucoso, drogas utilizadas no tratamento e presença de co-infecção HIV/AIDS.

Vale ressaltar que nem todos os trabalhos analisados foram citados, seja por não apresentar abordagem relacionada com o objetivo do trabalho, ou por não encontrar espaço no decorrer do texto. Todavia, foram fundamentais para a elucidação do tema.

IV. 2. Bases de dados referenciais

A base de dados consiste em fonte de informação, onde são agrupados e organizados referências de documentos técnicos e científicos, selecionados por critérios

muito bem definidos. O conceito de documento é amplo e inclui artigos, livros, teses, resumos de anais de congressos, publicações governamentais, entre outros. As bases de dados são: 1. Referenciais ou Bibliográficas - quando fornecem a referência para se encontrar o documento; 2. De Texto Completo – quando disponibilizam o documento na íntegra (BIREME, 2008; Amaral, 2009).

SciElo

Biblioteca eletrônica que abrange a coleção selecionada de periódicos científicos brasileiros e de outros países (esses com acessos eletrônicos específicos).

MEDLINE

É base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica, produzida pela NLM (National Library of Medicine, USA). Contém referências bibliográficas e resumos de mais de 5.000 títulos de revistas publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países. Contém referências de artigos publicados desde 1966 até o presente, que cobrem as áreas de: Medicina, Biomedicina, Enfermagem, Odontologia, Medicina Veterinária e ciências afins. A atualização dessa base de dados é mensal.

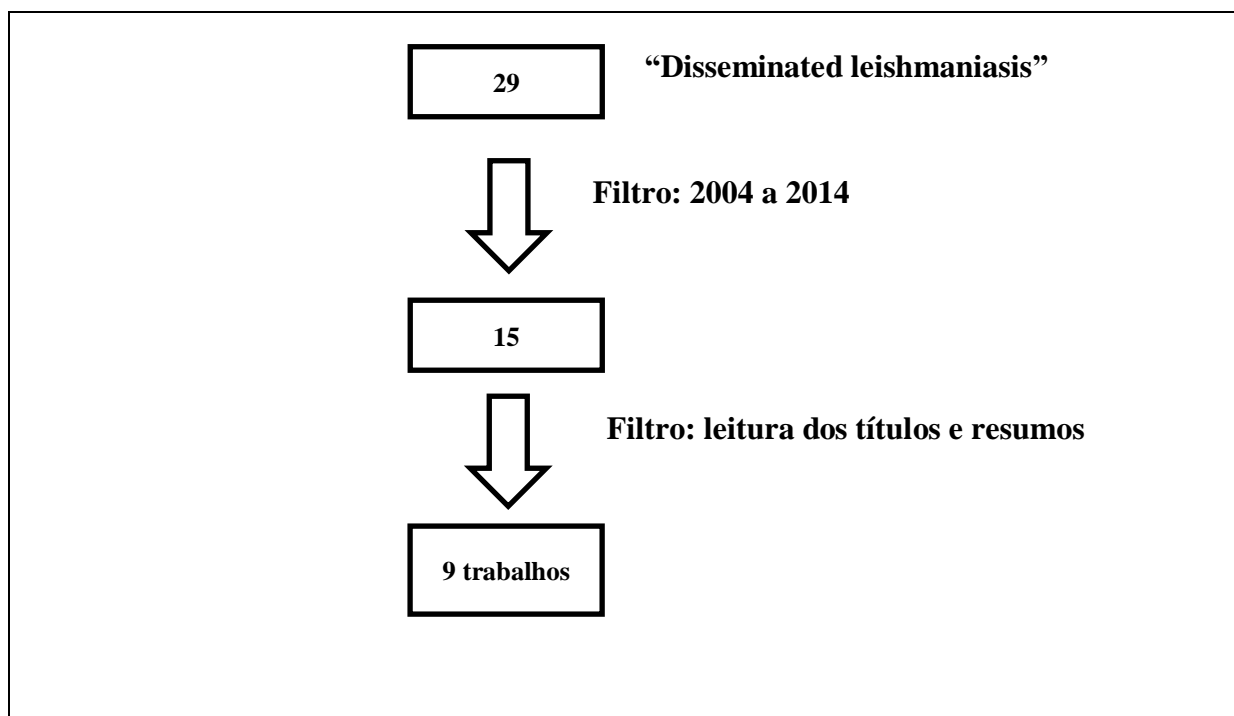
LILACS

Corresponde ao índice bibliográfico da literatura relativa às ciências da saúde, publicada nos países da América Latina e Caribe, a partir de 1982, sendo o produto cooperativo da Rede BVS (www.bireme.br). Em 2009, o LILACS atingiu 500.000 mil registros bibliográficos de artigos publicados em cerca de 1.500 periódicos em ciências da saúde, das quais aproximadamente 800 são indexadas. O sistema LILACS também indexa outros tipos de literatura científica e técnica como teses, monografias, livros e capítulos de livros, trabalhos apresentados em congressos, relatórios e publicações governamentais, e pode ser acessada para pesquisa bibliográfica no Portal Global da BVS.

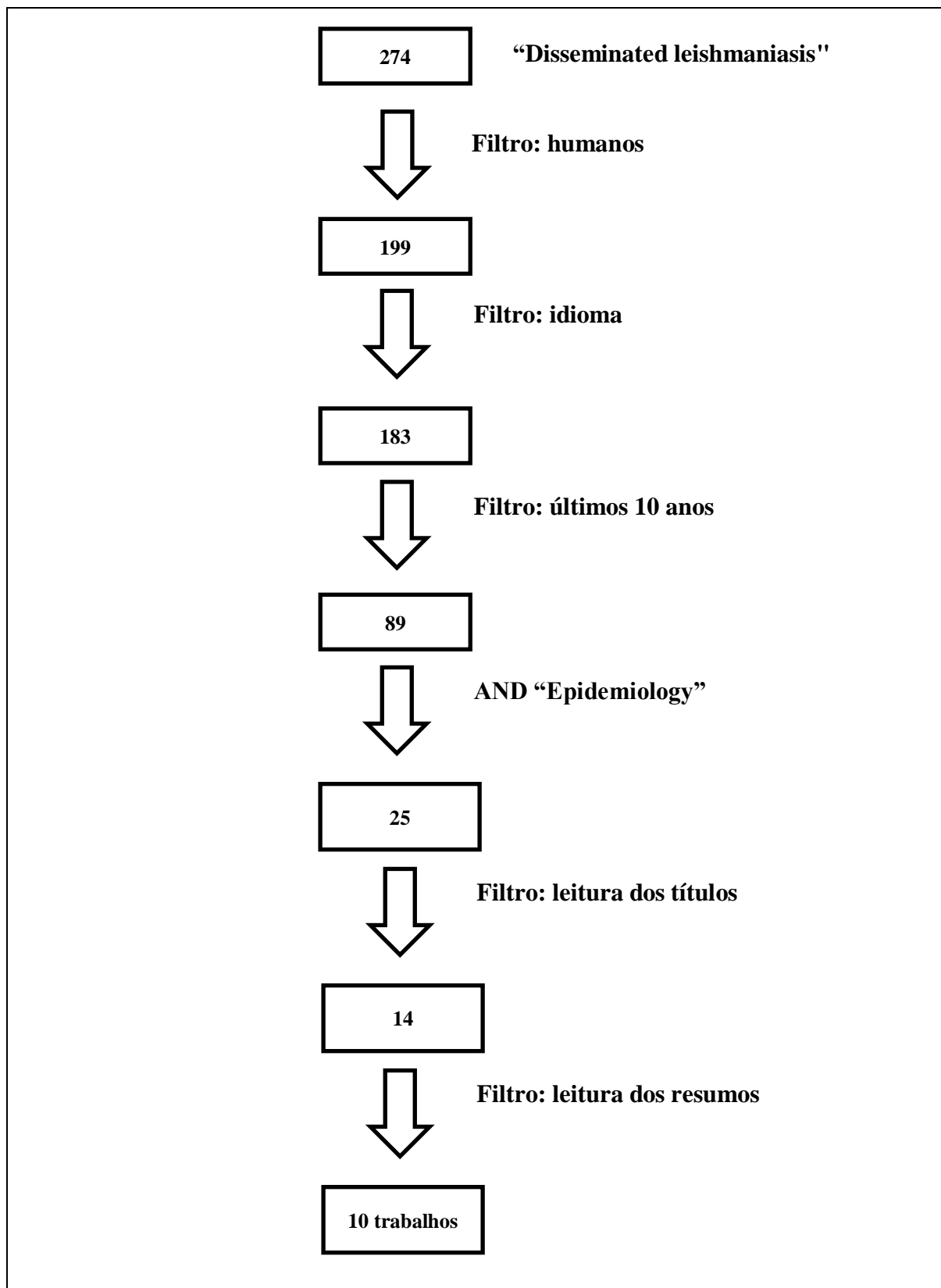
V. RESULTADOS

Na base de dados Scielo, encontrou-se 29 trabalhos utilizando-se o termo “disseminated leishmaniasis”, destes 15 artigos estavam no período de 2004 a 2014. Após a leitura dos títulos e resumos foram pré-selecionados 9 trabalhos (**Fluxograma 1**).

Fluxograma 1. Seleção de artigos publicados no Scielo

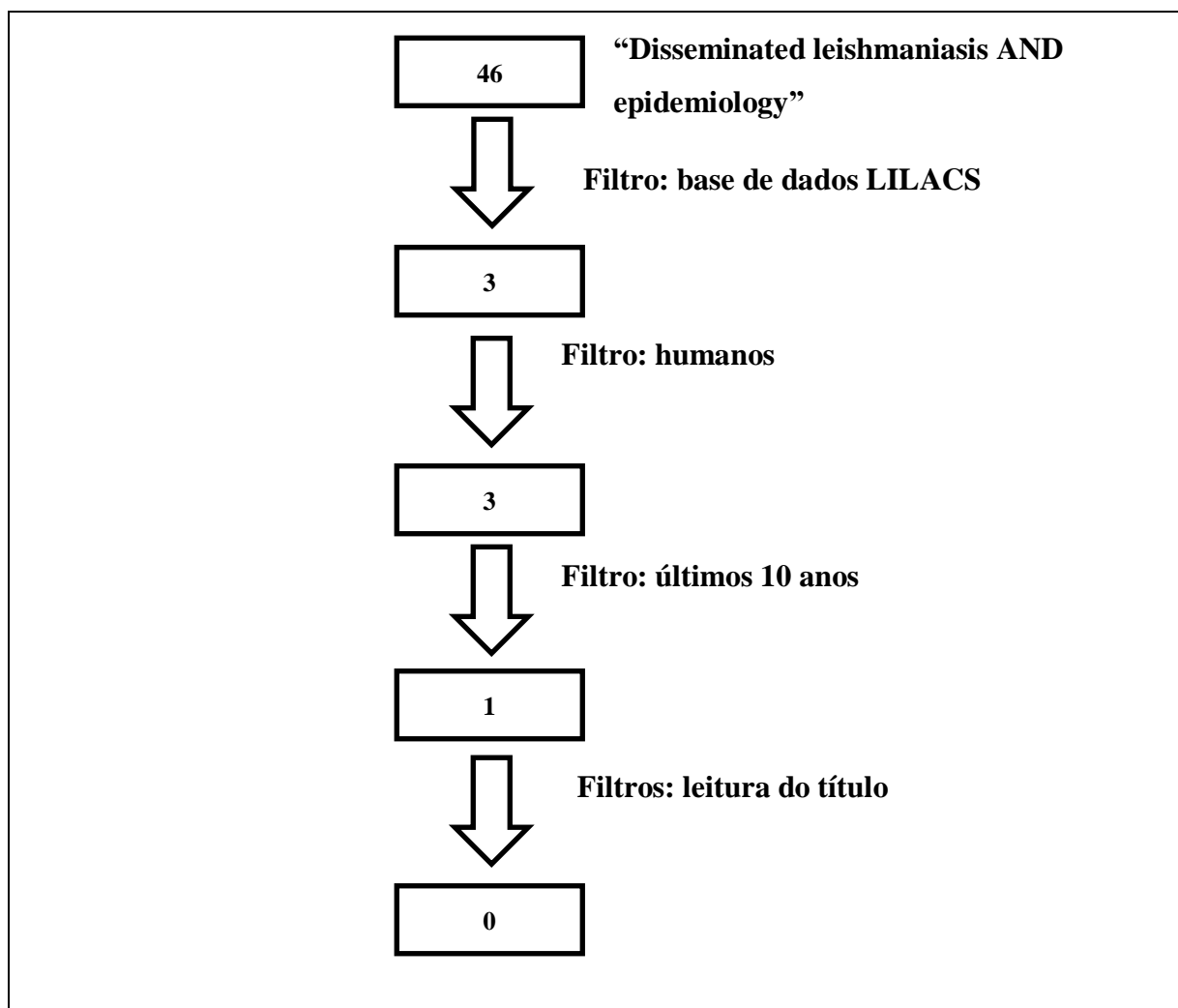


Através da busca no MEDLINE, utilizando-se o termo “disseminated leishmaniasis”, foram obtidos 274 estudos, destes apenas 199 eram em humanos, e destes, 183 estavam escritos nos idiomas português, inglês ou espanhol. Ao utilizar o filtro de tempo “últimos dez anos”, reduziu-se o número para 89 trabalhos, e colocando o termo “AND epidemiology” na estratégia de busca, obteve-se 25 artigos. Após a leitura dos títulos, eliminou-se 11 trabalhos por não apresentar adequação ao objetivo proposto, e através da leitura dos resumos, foram pré-selecionados 10 trabalhos. (**Fluxograma 2**).

Fluxograma 2. Seleção de artigos publicados no MEDLINE

A busca através do banco de dados LILACS, usando o termo “disseminated leishmaniasis AND epidemiology”, gerou 46 artigos, entretanto, ao selecionar os artigos da base de dados LILACS (excluindo-se os da base de dados MEDLINE), obteve-se três artigos. Todos os artigos encontrados eram em humanos, todavia ao utilizar o filtro de tempo “últimos dez anos”, encontrou-se apenas um trabalho, o qual foi excluído após a leitura do título por não apresentar conteúdo condizente com o objetivo proposto (**Fluxograma 3**).

Fluxograma 3. Seleção de artigos publicados no LILACS



Através da leitura dos títulos, conseguiu-se eliminar quinze artigos (**Anexo 1**), devido ao fato de não adequação ao objetivo da revisão, muitos por abordar a leishmaniose visceral como tema principal, outros por abordar a leishmaniose do velho mundo e/ou outras doenças infecciosas que não o objetivo deste trabalho, ou ainda por

abordar a leishmaniose tegumentar americana difusa. Vale ressaltar que um estudo incluído apresentava-se em duplicidade na base de dados Scielo. Através da leitura dos resumos, quatro artigos foram excluídos (**Anexo 2**), três destes por abordar a leishmaniose tegumentar do velho mundo e um por abordar a parte de diagnóstico e tratamento da leishmaniose tegumentar, sem especificar se trata-se da LTA ou da LT do velho mundo. Ao final da busca, foram obtidos 19 trabalhos que se adequavam ao objetivo da presente revisão sistemática. Os artigos abordavam aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana disseminada, assim como suas manifestações clínicas e imunológicas. Após a leitura destes 19 trabalhos na íntegra, foram excluídos nove estudos (**Anexo 3**), finalizando-se então a pesquisa com dez artigos.

Destes, foram utilizados dados importantes, os quais serviram para a construção de dois quadros onde as características epidemiológicas e clínicas da leishmaniose disseminada foram elucidadas a partir das seguintes variáveis: sexo (1), idade (2), profissão (3), país (região) (4) (**Quadro 1**), número de lesões (5), localização das lesões (6), acometimento mucoso (7), drogas utilizadas no tratamento (8) e co-infecção HIV/AIDS (9) (**Quadro 2**).

Através da análise do **Quadro 1**, pode-se inferir a partir de 9 artigos (cem por cento dos que incluíram essa variável) que a leishmaniose disseminada é mais incidente no sexo masculino. Em relação à idade, constatou-se que a faixa etária do indivíduo enfermo era predominantemente entre 20 e 40 anos, com o extremo de menor idade com 11 anos e o de maior com 76. A profissão mais acometida segundo o estudo é a de agricultor/ trabalhador rural, percebido em 100% dos artigos que abordam essa variável. Entre os dez trabalhos selecionados, 80% foram realizados no Brasil, sendo 50% destes realizados na área de Corte de Pedra, sudeste do Estado da Bahia.

A partir do **Quadro 2**, em relação à localização das lesões, geralmente todas as áreas corpóreas eram atingidas, com predomínio de membro superior, seguido de tronco e membro inferior. Seis, dos dez, artigos relataram a presença/ausência de acometimento mucoso em seus pacientes, e destes quatro tinham pacientes com lesões mucosas e numa faixa percentual acima de 40%. Constatou-se que setenta por cento dos trabalhos analisados abordavam a variável “drogas utilizadas no tratamento” dos casos de leishmaniose disseminada. Destes, 100% dos artigos relataram o uso do Antimonial Pentavalente como droga de primeira escolha, seguido por outras como Anfotericina B,

Pentoxifilina, Miltefosine®, Pentamidina associada à BCG e Leishvacin ®. Apenas metade dos artigos relataram co-infecção ou não com HIV/AIDS, sendo destes, apenas um artigo relatou pacientes (quatro) vivendo com a forma disseminada da leishmaniose tegumentar americana e HIV/AIDS.

Quadro 1. Aspectos epidemiológicos da LD

Autor/ Ano	Sexo (n)	Idade Média/ intervalo (anos)	Profissão (%)	País/ Região
Gonçalves RV/ 2008 ^[16]	————	————	————	Brasil (Paraty)
Guerra JAO/ 2011 ^[14]	♀: 0 ♂: 4	28 a 49	————	Brasil (Manaus)
Jirmanus L/ 2012 ^[17]	♀: 3 ♂: 26	22 a 44	Estudante (3,7), Doméstica (3,7), Desempregado (7,4), Não se aplica (7,4), Agricultor (77,8)	Brasil (Corte de Pedra)
Machado PR/ 2011 ^[18]	♀: 5 ♂: 27	Média de 34	————	Brasil (Corte de Pedra)
Dantas ML/ 2013 ^[19]	♀: 3 ♂: 7	Média de 45,6 (17 a 76)	————	Brasil (Corte de Pedra)
Sousa AQ/ 2006 ^[20]	♀: 0 ♂: 1	46	Agricultor	Brasil (Ceará)
Silveira FT/ 2005 ^[21]	♀: 0 ♂: 8	Média de 29 (11 a 57)	Estudante (25), Agricultor (75)	Brasil (Pará)
Mendes DS/ 2013 ^[22]	♀: 6 ♂: 12	Média de 29	————	Brasil (Corte de Pedra)
Rincón MY/ 2009 ^[23]	♀: 0 ♂: 2	Média de 27 (18 a 37)	Agricultor (50)	Colômbia (Santander)
González LM/ 2006 ^[24]	♀: 0 ♂: 1	26	————	Colômbia (Medellín)

Quadro 2. Características clínicas da LD

Autor/ Ano	Número de lesões	Local da lesão inicial	Local das lesões satélites	Acometimento mucoso (%)	Tratamento	Co-infecção HIV/AIDS (%)
Gonçalves RV/ 2008 ^[16]	—	MS, MI	MI, Face, Tronco, MS	1 (50%)	Antimonial	Zero
Guerra JAO/ 2011 ^[14]	> 20	—	Tronco, Pescoço, Face, MI, MS	—	Anfotericina, Antimonial, Pentoxifilina	4 (100)
Jirmanus L/ 2012 ^[17]	—	—	—	14 (48%)	—	—
Machado PR/ 2011 ^[18]	Média de 61 (15 – 412)	—	—	14 (44%)	Antimonial	Zero
Dantas ML/ 2013 ^[19]	Média de 30	Face, MS, MI	—	—	—	—
Sousa AQ/ 2006 ^[20]	—	—	Cabeça, Tronco, MS, MI, Genitália, Mucosa nasal	1 (100%)	Antimonial	Zero
Silveira FT/ 2005 ^[21]	Média de 6	MI, Tronco, MS	Face, MI, MS, Tronco	—	Antimonial, Pentamidina + Leishvacin ® + BCG	—
Mendes DS/ 2013 ^[22]	> 10	—	—	—	—	—
Rincón MY/ 2009 ^[23]	21	Tronco, MS	MI, MS, Tronco	0	Antimonial	Zero
González LM/ 2006 ^[24]	300	Pescoço	Todo corpo	0	Anfotericina B, Antimonial, Mitelfosine ®	—

VI. DISCUSSÃO

Percebe-se que ainda há poucos estudos realizados sobre o tema específico da leishmaniose disseminada, fato que limita o presente trabalho, entretanto justifica o incentivo a pesquisas neste campo da medicina tropical.

Concordando com a literatura, inclusive da LTA em geral, este trabalho mostrou um predomínio da leishmaniose disseminada em pacientes jovens e do sexo masculino. Segundo de Bustamente et al (2009)^[25], ocorre uma grande incidência da LTA em indivíduos entre 15 e 49 anos e do sexo masculino, possivelmente esta associação se dá pela maior exposição ocupacional, devido ao trabalho rural em lavouras, e/ou hábitos de vida como não usar camisa, dormir na varanda de casa e banho fora de casa, como corrobora Name et al (2005)^[26]. Apesar de apenas quatro artigos descreverem a profissão dos indivíduos selecionados, estes estão em conformidade com outros trabalhos ao descrever a profissão de agricultor/trabalhador rural como a classe mais acometida. Segundo Turetz et al (2002)^[10], 76% dos enfermos de leishmaniose disseminada trabalhavam como agricultores, sendo seguido por estudantes, 12%, como mostra também o presente estudo.

No que se refere à região na qual foi realizado o estudo, é de conhecimento científico que Corte de Pedra, sudeste da Bahia, é uma zona endêmica de leishmaniose tegumentar americana há anos como descrito por Costa (1986)^[9], fato este que justificou a criação de um Centro de Referência em Leishmaniose, para fins de estudo e tratamento da população, encabeçado por Marsden na década de 80. Essa endemicidade da região de Corte de Pedra, inclusive para a forma disseminada da leishmaniose tegumentar, pode ser mais bem analisada pelo trabalho de Schriefer et al (2009)^[4]. Outro fato importante é o de que 50% dos artigos analisados foram escritos na região Nordeste do Brasil, corroborando com o que foi esclarecido por Ministério da Saúde (2005)^[2] para a LTA em geral.

Como a definição de caso da leishmaniose disseminada é a presença de mais de dez lesões espalhadas por duas ou mais áreas do corpo, era de se esperar que o número de lesões fosse alto e que acometesse praticamente quase todas as zonas corporais. Entretanto, esta revisão mostra números bem inferiores aos descritos por Carvalho et al (1994)^[5]. Concordando com Turetz (2002)^[10], os locais mais acometidos foram membros superiores, inferiores, tronco e face, contudo praticamente todas as áreas

corporais são afetadas, permanecendo a dúvida de como ocorre essa disseminação parasitária.

O acometimento mucoso é algo visto nos pacientes com LD, entretanto, essa associação não teve um peso significativo no presente estudo devido ao fato de apenas seis dos dez artigos selecionados abordarem o tema. Entre esses trabalhos, quatro artigos relatavam lesões mucosas nestes pacientes, com uma média acima dos 40%, dado razoavelmente alto se comparado com artigos mais antigos, como o de Carvalho et al (1994)^[5] e Turetz (2002)^[10].

A droga utilizada para tratamento se encontra bem estabelecida por protocolos e diretrizes, inclusive pelo Ministério da Saúde (2007)^[11], logo se espera que os estudos administrem o Antimonial Pentavalente como droga de primeira escolha, como foi mostrado na presente revisão sistemática. Algumas outras drogas e associações, não tão comumente encontradas na literatura, foram usadas nos trabalhos, como a associação de Pentamidina com BCG e Leishvacin, carecendo de mais estudos para padronização desta forma terapêutica. Outros fármacos utilizados comumente como segunda linha também foram evidenciados, como a Anfotericina B e a Pentoxifilina, fármacos estes já testados e em uso corrente contra a parasitose em questão, segundo Ministério da Saúde (2005)^[2]. Em relação à forte associação entre leishmaniose disseminada e HIV/AIDS, mostrado por Guerra (2011)^[14] e Rabello (2003)^[27], não foram encontrados dados tão concordantes com a literatura, pois em apenas um, de cinco artigos que abordaram o tema, foi relatado casos dessa co-infecção. Tal discordância pode ter base em diversas explicações, inclusive durante a escolha dos pacientes para participação dos estudos acima descritos.

Faz-se necessário um conhecimento mais aprofundado sobre os aspectos epidemiológicos da leishmaniose disseminada. A presente revisão teve o objetivo de elucidar um pouco essa questão, afim de que possa aumentar a vigilância e o monitoramento dos casos em unidades territoriais, definidas como áreas de maior produção da doença, bem como análise das suas características ambientais, sociais e econômicas, buscando um conhecimento amplo e intersetorial. Propõe-se também que as ações estejam voltadas para o diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos detectados, além de estratégias de controle flexíveis, distintas e adequadas a cada padrão de transmissão.

Atividades educacionais nas comunidades de áreas endêmicas pode ser uma alternativa interessante para o controle e prevenção da LD. Medidas estruturais para reduzir o contato vetorial como o uso de mosquiteiros, telas em janelas e portas, moradias distantes de matas e florestas, uso de repelentes e roupas para proteger áreas expostas; bem como medidas em relação aos reservatórios, como cuidado com os animais peridomésticos e cuidado com o lixo próximo à residência para evitar a aproximação de roedores e mamíferos pequenos. Além destas, faz-se necessário uma capacitação dos profissionais de saúde da área, instruindo também para a busca ativa. Uma vacina eficiente contra a leishmaniose encontra-se em estudo, e terá uma grande importância caso consiga ser implementada.

VII. CONCLUSÕES

1. A LD é uma forma emergente e rara da LTA e que ocorre sobretudo no Nordeste brasileiro.
2. A LD acomete com mais frequência indivíduos do sexo masculino, com idade entre 20 e 40 anos, e a profissão mais afetada é a de agricultor. Estes fatores sugerem uma maior exposição desse grupo devido ao trabalho em lavouras.
3. As lesões acometem todas as regiões do corpo, todavia os membros e o tronco são mais acometidos, persistindo a dúvida de como ocorre essa disseminação parasitária.
4. O acometimento mucoso foi expressivo, entretanto a co-infecção com HIV/AIDS não foi tão marcante, como na literatura. O Antimonial Pentavalente continua sendo o tratamento de escolha da LD.

VIII. SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF DISSEMINATED AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS: SISTEMATIC REVIEW

Introduction: Cutaneous leishmaniasis is an infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania* and transmitted by insect vectors. Constitutes a public health problem worldwide reaching 88 countries, especially tropical and subtropical regions. It is divided into Old World Cutaneous Leishmaniasis and American Tegumentary Leishmaniasis (ATL). Disseminated Leishmaniasis (DL) is an emerging and rare form of ATL, characterized by multiple skin lesions that affect two or more body areas. The DL occurs mainly in northeastern Brazil, has an unfavorable prognosis, however its clinical and epidemiological aspects deserve further study. **Objective:** To identify the epidemiological aspects of disseminated form of ATL. **Methods:** A search was performed in LILACS, SciELO and MEDLINE databases using the search terms: “disseminated leishmaniasis” and “epidemiology”. Inclusion criteria were: free access through the portal journal Capes; written in English, Spanish and Portuguese languages and between the years 2004 and 2014. Exclusion criteria were: articles published in languages that were not Portuguese, Spanish or English; that includes animals; and who were not in the period between 2004 and 2014. A descriptive analysis of studies was performed using *Excel software*. **Results:** 19 articles were obtained, and 10 of them were selected for analysis. It was inferred that the DL is more common in males, and most frequently affects the age group between 20 and 40 years. The most affected profession is the agriculturist, and most studies were conducted in the area of Corte de Pedra, northeastern Brazil. The lesions were more frequent in the upper limb, trunk and lower limb; and some articles reported mucosal lesions. Pentavalent antimony was the drug of choice for treatment in these articles; and only one study reported patients coinfecting with HIV/AIDS and DL. **Conclusions:** Understanding the clinical and epidemiological aspects of DL is important for optimum disease control, prevention, early diagnosis and treatment; thus requiring more studies on the subject.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Ministério da saúde. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana*. 2ª Edição atualizada; 2007.
- [2] Ministério da saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*. 6ª Edição; 2005.
- [3] Silveira FT, Lainson R, Corbett CE. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil – A review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2004 May; 99(3): 239-51.
- [4] Schriefer A, Schriefer ALF, Góes-Neto A, Guimarães LH, Machado PRL, Lessa HA, Lessa M, Ritt G, Riley LW, Lago E, Carvalho EM. Geographic clustering of leishmaniasis in Northeastern Brazil. *Emerging infectious diseases*. 2009 Jun; 15 (6): 871-6.
- [5] Carvalho EM, Barral A, Costa JM, Bittencourt A, Marsden P. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop*. 1994 Apr; 56 (4): 315-25
- [6] Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saraiva NG. Advances in leishmaniasis. *The lancet*. 2005 Oct; 366 (9496): 1561-77.
- [7] Thomaz-Soccol V, Lanotte G, Rioux JA, Pratlong F, Martini-Dumas A, Serres E. Phylogenetic taxonomy of New World Leishmania. *Annales de parasitologie humaine et comparée*. 1993 Jan; 68 (2): 104-8.
- [8] Machado PR, Rosa MEA, Costa D, Mignac M, Silva JS, Schriefer A, et al. Reappraisal of the immunopathogenesis of disseminated leishmaniasis: in situ and systemic immune response. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene*. 2011 Jul; 105 (2011): 438-44.
- [9] Costa JM, Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Netto EM, Carvalho EM, Barral A, et al. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. *The journal of tropical medicine and hygiene*. 1986 Dec; 89 (6): 319-23.
- [10] Turetz ML, Machado PR, Ko AI, Alves F, Bittencourt A, Almeida PR, et al. Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in

northeastern Brazil. *The journal of infectious diseases*. 2002 Dec; 186 (12): 1829-34.

[11] Marsden PD and Jones TC. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of leishmaniasis. Coording ed, E. Chang and R.S. Bary.; *Elsevier Science Publisher, Amsterdam*. 1985.

[12] Bacellar O, Schriefer A, Machado P, Ribeiro de Jesus A, Dutra WO, Gollob KJ, and Carvalho EM. Up-regulation of Th1-type responses in mucosal leishmaniasis patients. *Infect. Immun*. 2002 Dec; 70: 6734-6740.

[13] Lessa HA, Lessa MM, Guimarães LH, et al. A proposed new clinical staging system for patients with mucosal leishmaniasis. *Trans. R. Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012 Jun; 106(6): 376-81.

[14] Guerra J, Coelho L, Pereira F, Siqueira A, Ribeiro R, et al. American tegumentary leishmaniasis and HIV-AIDS association in a tertiary care center in the brazilian amazon. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2011 Sep; 85 (3): 524-7.

[15] Lessa MM, Lessa HA, Castro TW, Oliveira A, Schriefer A, Machado P, Carvalho EM. Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2007 Nov-Dec; 73 (6): 843-7

[16] Gonçalves RV, Pirmez C, Jorge ME, et al. Clinical features of cutaneous and disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* in Paraty, Rio de Janeiro. *International Journal of Dermatology*. 2008 Sep; 47 (9): 926-32.

[17] Jirmanus L, Glesby MJ, Guimarães LH, et al. Epidemiological and clinical changes in American tegumentary leishmaniasis in an area of *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* transmission over a 20-year period. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012 Mar; 86 (3): 426-33.

[18] Machado PR, Rosa ME, Costa D, et al. Reappraisal of the immunopathogenesis of disseminated leishmaniasis: in situ and systemic immune response. *Trans. R. Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2011 Aug; 105 (8): 438-44.

[19] Dantas ML, Oliveira JC, Carvalho L, et al. CD8+ T cells *in situ* in different clinical forms of human cutaneous leishmaniasis. *Rev. Soc. Brasileira de Medicina Tropical*. 2013 Nov-Dec; 46 (6): 728-34.

- [20] Sousa AQ, Pompeu MM, Sólón FR, et al. Disseminated cutaneous leishmaniasis: a patient with 749 lesions. *Brazilian Journal Infectious Diseases*. 2006 Jun; 10 (3): 230.
- [21] Silveira FT, Lainson R, Corbett CE. Further observations on clinical, histopathological, and immunological features of borderline disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2005 Aug; 100 (5): 525-34.
- [22] Mendes DS, Dantas ML, Gomes JM, et al. Inflammation in disseminated lesions: an analysis of CD4+, CD20+, CD68+, CD31+ and vW+ cells in non-ulcerated lesions of disseminated leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013 Feb; 108 (1): 18-22.
- [23] Rincón MY, Silva SY, Dueñas RE, et al. A report of two cases of disseminated cutaneous leishmaniasis in Santander, Colombia. *Revista Salud Pública*. 2009 Jan-Feb; 11 (1): 145-50.
- [24] González LM, Vélez ID. Tratamiento com miltefosina de la leishmaniosis cutánea diseminada/Miltefosine for disseminated cutaneous leishmaniasis. *Biomédica*. 2006 Oct; 26 (1): 13-16
- [25] de Bustamante MC, Pereira MJ, Schubach O Ade, da Fonseca AH. Epidemiological profile of cutaneous leishmaniasis in an endemic region in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev. Bras. Parasitol Vet*. 2009 Jul-Sep; 18(3):34-40.
- [26] Name RQ, Borges KT, Nogueira LS, Sampaio JH, Tauil PL, Sampaio RN. Clinical, epidemiological and therapeutic study of 402 patients with American cutaneous leishmaniasis seen at University Hospital of Brasilia, DF, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(3):249-54.
- [27] Rabello A, Orsini M, Disch J. *Leishmania*/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann. Tropical Medicine and Parasitology*. 2003 Oct; 97 (1): 17-28.

X. ANEXOS

ANEXO I: Lista dos artigos excluídos após leitura dos títulos

Autor/Ano	Título do Artigo
Monge-Maillo B, López-Vélez R/2013	“Therapeutic options for visceral leishmaniasis”.
Costa DL et al/2013	“Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar”.
Abassi I et al/ 2013	“Evaluation of PCR procedures for detecting and quantifying <i>Leishmania donovani</i> DNA in large numbers of dried human blood samples for a visceral leishmaniasis focus in Northern Ethiopia”.
Salmon-Ceron D et al/2010	“Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French Ratio registry”.
Abellán-Martínez et al/ 2009	“Evolution of the incidence and aetiology of fever of unknown origin (FUO), and survival in HIV-infected patients after HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy)”.
Amato Neto V et al/ 2009	“False-positive results of a rapid k39-based strip test and Chagas disease”.
Soler-Palacín P et al/ 2007	“Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience”.
Mestre GL et al/ 2007	“The spread of the visceral leishmaniasis epidemic in the state of Mato Grosso, 1998 – 2005”.
Moosa-Kazemi SH et al/ 2007	“Deltamethrin-impregnated bed nets and curtains in an anthroponotic cutaneous leishmaniasis control program in northeastern Iran”.
Yaghoobi-Ershadi MR et al/ 2006	“Evaluation of deltamethrin-impregnated bed nets and curtains for control of zoonotic cutaneous leishmaniasis”.
Sharma SK et al/ 2004	“Spectrum of clinical disease in a series of 135 hospitalised HIV-infected patients from India”
Pérez C et al/ 2006	“Diffuse cutaneous leishmaniasis in a patient with AIDS”
Silva ED et al/ 2013	“Case study of a patient with HIV-AIDS and visceral leishmaniasis co-infection in multiple episodes”
Bhattacharya P et al/ 2013	“Involvement and interactions of different immune cells and their cytokines in human visceral leishmaniasis”
Gasparetto ND et al/ 2013	“Prevalence of non-neoplastic skin diseases of dogs in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil”

ANEXO II: Lista dos artigos excluídos após leitura dos resumos
--

Autor/Ano	Título do Artigo
Bari AU/ 2012	“Clinical spectrum of cutaneous leishmaniasis: an overview from Pakistan”.
Nissapatorn V et al/ 2011	“Parasitic infections in HIV infected individuals: diagnostic & therapeutic challenges”.
Gelaneu T et al/ 2011	“Disseminated cutaneous leishmaniasis resembling post-kala-azar dermal leishmaniasis caused by Leishmania donovani in three patients co-infected with visceral leishmaniasis with human immunodeficiency virus/ acquired immunodeficiency syndrome in Ethiopia”.
Schraner C et al/ 2005	“Succesfull treatment with miltefosine of disseminated cutaneous leishmaniasis in a severely immunocompromised patient infected with HIV-1”.

ANEXO III: Artigos excluídos após leitura do texto completo

Autor/Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão
Murray HW et al/ 2005	“Advances in leishmaniasis”.	Não trouxe dados originais.
Guimarães LH et al/ 2009	“Atypical manifestations of tegumentary leishmaniasis in a transmission area of <i>Leishmania braziliensis</i> in the State of Bahia, Brazil”.	Não descreve dados específicos de pacientes com LD.
Bualert L et al/ 2012	“Case report: autochthonous disseminated dermal and visceral leishmaniasis in an AIDS patient, southern Thailand, caused by <i>Leishmania siamensis</i> ”.	Trata-se de um tipo de leishmaniose tegumentar do velho mundo, e não Americana.
Schriefer A et al/ 2009	“Geographic clustering of leishmaniasis in northeastern Brazil”.	Não descreve os dados dos pacientes com LD.
Vendrame CMV et al/ 2010	“Insulin-like growth factor-I induced and constitutive arginase activity differs among isolates of <i>Leishmania</i> derived from patients with diverse clinical forms of <i>Leishmania braziliensis</i> infection”.	Não descreve os dados dos pacientes com LD.
Rotureau B et al/ 2006	“Molecular epidemiology of <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> in French Guiana”.	Não descreve dados específicos de pacientes com LD.
Silveira FT et al/ 2004	“Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil – a review”.	Não trouxe dados originais
Dantas ML et al/ 2014	“Comparative analysis of the tissue inflammatory response in human cutaneous and disseminated leishmaniasis”.	Trouxe dados dos mesmos pacientes de um artigo incluído previamente.
Martins ALGP et al/ 2014	“American tegumentary leishmaniasis: correlations among immunological, histopathological and clinical parameters”.	Não descreve dados específicos de pacientes com LD.