

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO BRASIL: ANÁLISE DOS ASPECTOS MOLECULARES, CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS, TERAPÊUTICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma zoonose de animais silvestres, sobretudo de roedores, sendo transmitida por certas espécies de flebotomíneos de florestas tropicais (AMATO, 1996). Esta doença infecciosa e não contagiosa apresenta manifestação polimórfica de pele e mucosas causada por diversas espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, sendo as mais comuns no Brasil *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis*, *L. (Viannia) braziliensis*, e *L. (Leishmania) amazonenses* (MURBACK, 2011). Estes são transmitidos pela picada de insetos do gênero *Lutzomya*, em quem se desenvolve na forma de promastigotas, enquanto no hospedeiro mamífero sua morfologia corresponde à do amastigota, parasita macrófago intracelular (AMATO, 1996).

Consoante o Ministério da Saúde do Brasil em 2017, “A Leishmaniose Tegumentar (LT) tem ampla distribuição mundial e no continente Americano há registro de casos desde o extremo sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção do Chile e do Uruguai”. A LT é uma doença que acompanha o homem desde a antiguidade, existindo relatos e descrições encontrados na literatura desde o século I d.C. Atualmente, a LT 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, uma vez que, na maioria dos casos, pode ser considerada uma doença ocupacional (GONTIJO et al. 2003). No Brasil, observa-se uma expansão geográfica da LT, sendo que no início da década de 1980 foram registrados casos autóctones em 19 unidades federadas e em 2003 foi confirmada autoctonia em todos os Estados (BRASIL, 2017).

A doença pode apresentar-se nas formas cutânea localizada (LC), cutânea disseminada (LD), cutânea difusa (LCD) e mucosa (LM), com ou sem lesões na pele. A leishmaniose mucosa (LM) ocorre em percentual que varia de três a 5% dos casos de infecção por *L. (V) braziliensis*, é mais grave e pode deixar sequelas (GARCIA, 2005). Em ordem de frequência, as lesões mucosas se manifestam, principalmente, no nariz, palato duro, faringe e laringe, onde podem se apresentar com aspecto eritemato-infiltrado, granuloso, ulcerado ou polipoide com superfície grosseiramente mamelonada (OLIVEIRA NETO, 2006). Podem complicar por infecções como rinite, sinusite, meningite e broncopneumonia, sendo esta última a principal responsável pelo óbito (MENESES, 2007). Esse comprometimento pode levar à perfuração do septo nasal, destruição da mucosa nasal, labial, do palato mole, da faringe e da laringe (OLIVEIRA NETO, 2006).

Outrossim, populações específicas tendem a apresentar maior vulnerabilidade às ocorrências desta patologia, representando a contribuição do ambiente no processo

saúde-doença(RIGOTTO & AGUIAR, 2017). Historicamente, o perfil de morbimortalidade indígena no Brasil tem sido desenhado pelas doenças infecciosas e parasitárias até um passado recente, chegavam a dizimar milhares de indivíduos em curto intervalo de tempo, o que comprometia a continuidade cultural e social dos grupos atingidos. A raridade de tais eventos hodiernamente não restringe a contribuição das doenças infecciosas na vivência da grande maioria as populações indígenas. Apesar das evoluções no monitoramento da saúde da população indígena nos últimos anos, os registros de LTA ainda são escassos, mesmo sendo esta considerada uma doença típica de ambientes silvestres, gerando uma maior vulnerabilidade para as comunidades indígenas(COIMBRA et al. 2005).

2. OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo de revisão sistemática com meta-análise descrevendo as características epidemiológicas, clínicas, moleculares, terapêuticas e diagnósticas da Leishmaniose Tegumentar Americana no período de 2008 a 2019.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Selecionar artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais a partir das bases de dados on-line;
- b) Realizar o mapeamento das informações obtidas nos últimos dez anos, destacando as principais ocorrências de Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil;
- c) Apresentar as estimativas oriundas de cada estudo com aplicação de programas estatísticos de meta-análise;
- d) Verificar as relações moleculares da LTA e suas contribuições fisiopatológicas e genômicas no contexto Brasileiro
- e) Analisar o perfil epidemiológico da LTA no Brasil consoante o período estudado
- f) Verificar os métodos diagnósticos de LTA relatados na literatura e disponíveis na prática clínica no Brasil
- g) Analisar as apresentações clínicas de LTA no Brasil
- h) Verificar as propostas terapêuticas relatadas na literatura e disponíveis na prática clínica de LTA no Brasil
- i) Analisar os resultados apresentados nos estudos fazendo uma correlação entre dos dados;

4. METODOLOGIA

Com uma duração total de 12 meses, a proposta de pesquisa será desenvolvida na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, situada no município de Barbalha – CE.

A revisão sistemática de literatura com meta-análise que será realizada apresenta uma coletânea de informações publicadas em um período de tempo, abordando um tema específico de forma objetiva de acordo com critérios de seleção pré-definidos que determinam a cientificidade da pesquisa. Seguindo este princípio, o protocolo da pesquisa será desenhado consoante critérios descritos em Muñoz et al. (2002).

4.1. Pergunta da revisão

QUAIS OS ASPECTOS MOLECULARES, CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS DA LTA NO BRASIL?

A coleta das informações será realizada em bases de dados eletrônicos, busca manual em periódicos brasileiros não indexados, busca específica por autores e contato com pesquisadores. A busca eletrônica será conduzida no período 2008 – 2019 utilizando as seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Acervo da Biblioteca da Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e WHOLIS (Sistema de Informação da Biblioteca da OMS).

Quanto à estratégia de busca, será adotada uma pesquisa avançada por meio de resumos com base nas palavras-chave representativas dos descritores da área da saúde. Serão utilizados os seguintes descritores, em idioma português e sua correspondência em inglês ou espanhol: “leishmaniose tegumentar americana”, “epidemiologia”, “terapêutica”, “fisiopatologia”, “aspectos clínicos”. No cruzamento das palavras será adotada a expressão booleana: “AND” (inserção de duas ou mais palavras).

4.2. Critérios de inclusão

A priori, uma análise será efetuada com base nos títulos dos trabalhos científicos e/ou nos resumos que se enquadrem nos critérios de inclusão ou que necessitem de uma avaliação mais seguinte para confirmação de sua exclusão. Após esta etapa, todos os artigos selecionados serão obtidos na íntegra e posteriormente examinados consoante os critérios de inclusão estabelecidos.

Os critérios de inclusão deverão abranger todos os seguintes parâmetros:

- a) Artigos completos publicados no período de 2008 a 2019;
- b) Digitalizados nos idiomas português, inglês ou espanhol;
- c) Descrição da metodologia empregada;

d) Apresentação consistente dos resultados encontrados.

4.3. Critérios de exclusão

Serão excluídos do estudo os artigos que apresentarem erros de metodologia, apresentação insuficiente dos resultados, estudos de revisão e relatos de caso ou comunicação.

4.4. Estratégia para a busca do universo de pesquisa

A coleta dos dados será organizada em três etapas distintas e complementares, conforme descrição abaixo:

TESTE DE RELEVÂNCIA I

Esta etapa visa um trabalho inicial que selecionará os artigos objeto de estudo. A atividade será realizada através de questionário de perguntas objetivas, definidas a partir dos critérios de inclusão e exclusão, resultando em resposta afirmativa ou negativa (MACÊDO et al., 2012).

PROJETO DE PESQUISA: COLETA DE INFORMAÇÕES	TESTE DE RELEVÂNCIA I	
	SI M	NÃO
PERGUNTAS		
O estudo está de acordo com o tema investigado?		
O estudo foi publicado dentro do período estipulado no projeto?		
O estudo foi publicado no idioma estipulado no projeto?		
O estudo aborda a solução do problema que está sendo investigado?		
O estudo foi incluso?		

TESTE DE RELEVÂNCIA II

Este teste terá por finalidade verificar a objetividade da metodologia empregada no estudo. Nesta fase os estudos serão avaliados na íntegra, analisando se a metodologia foi suficientemente descrita e estava adequada ao alcance dos objetivos proposto na pesquisa. Além disso, será verificado se os resultados apresentados estão compatíveis com a metodologia empregada

PROJETO DE PESQUISA: COLETA DE INFORMAÇÕES	TESTE DE RELEVÂNCIA II	
PERGUNTAS	SIM	NÃO
O problema de pesquisa está claro?		
Os objetivos do estudo têm relação com a questão que está sendo estudada?		
A metodologia está descrita com clareza e abrange todos os objetivos?		
Os resultados são compatíveis com a metodologia empregada?		
Existe acurácia nos resultados empregados?		
O estudo foi incluso?		

TESTE DE RELEVÂNCIA FINAL

Na etapa final serão extraídas informações detalhadas de cada artigo selecionado, distribuídos em uma planilha que deverão conter as seguintes questões: (a) Tema principal; (b) Tipo de pesquisa; (c) Amostra de estudo; (d) Metodologia adotada; (e) Análise estatística; (f) Resultados; (g) Conclusão.

4.5. Orientação para a seleção do material

Após interpretação dos dados, será aplicado aos resultados à força de evidência adotada por Hicks (2004). Este parâmetro revela as características das fontes em que foram geradas e pode ser categorizada em cinco níveis, conforme descrição a seguir:

	CARACTERÍSTICA
I	Pelo menos uma revisão sistemática de estudos pertinentes ao tema bem delineados ao literature laboratorial
II	Pelo menos um ensaio teórico bem delineado na interface literature laboratorial e saúde pública
III	Evidência a partir de estudos não experimentais por mais de um centro ou grupo de pesquisa.
IV	Evidência a partir de uma revisão bem delineada, de estudos que envolvam apenas literature laboratorial e Saúde Pública.

V	Opiniões de autoridades, estudos descritivos ou relatórios de comitês de especialistas.
---	---

4.6. Análise e síntese dos dados

Os dados serão compilados no programa computacional Microsoft Office Excel e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados.

Os dados coletados nos artigos selecionados serão processados em programas de software gratuito, como o disponível no endereço eletrônico http://www.hrc.es/investigacion/metadisc_en.htm (ZAMORA et al., 2006), Revman, R ou Bioestat.

PASSOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE
1. Definir claramente a questão a ser formulada.
2. Buscar em diversas literaturas todos os estudos confiáveis, abordando a questão.
3. A partir de critérios de inclusão e de exclusão, selecionar os estudos e avaliar sua qualidade.
4. Coletar os dados de cada estudo e apresentá-los de forma clara.
5. Avaliar a heterogeneidade entre os estudos.
6. Calcular os resultados de cada estudo (e combiná-los, se apropriado), estimando as variáveis do estudo.
7. Avaliar o efeito da variação da validade de cada estudo nas estimativas de desempenho das variáveis.
8. Interpretar os resultados, avaliando o quanto se pode iterature da revisão e/ou meta- análise, conforme as características apresentadas.

Fonte: Muñoz (2002)

O processo de síntese dos dados será realizado por meio de uma análise descritiva dos estudos selecionados, sendo o produto final da análise apresentado de forma narrativa.

5. PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS E DE INOVAÇÃO

Estudos de prevalência são necessários para se mensurar o problema das altas taxas de morbidade associadas a Leishmaniose Tegumentar Americana, gerando dados para o planejamento de ações governamentais. As informações coletadas poderão fornecer orientações sobre o ciclo de transmissão, processo fisiopatológico, aspectos

moleculares e genéticos, apresentações clínicas, possibilidades terapêuticas e descrições epidemiológicas da Leishmaniose Tegumentar Americana.

Pela análise dos resultados encontrados nas diferentes bases de dados no intervalo de tempo, espera-se realizar um estudo retrospectivo e prospectivo da patologia estudada no contexto da saúde pública brasileira. Neste interim, será possível descrever um prisma de fatores atualizados quanto ao tema em estudo, assim como discutir quais os fatores socioeconômicos comuns que ocorrem de forma sequencial ou sazonal, vieses importantes para a persistência do ciclo epidemiológico e a permanência da enfermidade no Brasil.

6. CRONOGRAMA

MÊS	ATIVIDADE
1	Revisão de Literatura nas bases de dados
2	Seleção dos artigos correspondente à busca com as palavras-chaves do projeto
3	Aplicação do Teste de Relevância I e II
4	Aplicação do Teste de Relevância Final
5	Seleção e análise dos estudos encontrados
6	Análise e síntese dos dados
7	Redação das informações coletadas
8	Processamento de meta-análise dos dados
9	Redação das informações coletadas
10	Redação final das informações coletadas
11	Redação de artigos científicos para congressos e revistas
12	Relatório final dos resultados da pesquisa.

7. REFERÊNCIAS

MUÑOZ S. I. S. et al. Revisão sistemática de literatura e metanálise: noções básicas sobre seu desenho, interpretação e aplicação na área da saúde. In: Anais do 8º Simpósio

Brasileiro de Comunicação em Enfermagem; 2002, nov 6-11; São Paulo, Brasil [CD-ROM]. São Paulo:Universidade de São Paulo; 2002

AMATO, Valdir Sabbaga et al . Tratamento da Leishmaniose tegumentar americana, com lesão em mucosa, por meio do isotionato de pentamidina. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba , v. 29, n. 5, p. 477-481, out. 1996 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821996000500011&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 25 out. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821996000500011>.

RIGOTTO, Raquel Maria; AGUIAR, Ada Cristina Pontes. Por que morreu VMS? Sentinelas do des-envolvimento sob o enfoque socioambiental crítico da determinação social da saúde. *Saúde em Debate*, [s.l.], v. 41, n. 112, p.92-109, mar. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0103-1104201711208>

MURBACK, N. D. N. et al. Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Campo Grande, v. 86, n. 1, p.55-63, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. Brasília, DF, 2017. p.9

GONTIJO, Bernardo; CARVALHO, Maria de Lourdes Ribeiro de. Leishmaniose tegumentar americana. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 36, n. 1, p. 71-80, Jan. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000100011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 Nov. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822003000100011>.

GARCIA, Flávio C. Barbosa et al . Métodos subsidiários para o diagnóstico da Leishmaniose tegumentar americana (LTA): comparação dos resultados do sequenciamento de DNA e da PCR-RFLP para determinação da espécie de leishmania em amostras cutâneo-mucosas. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro , v. 80, supl. 3, p. S339-S344, Dec. 2005 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005001000013&lng=en&nrm=iso>. access on 26 Oct. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962005001000013>.

OLIVEIRA-NETO, Manoel Paes de; MATTOS, Marise da Silva. An alternative antimonial schedule to be used in cutaneous leishmaniasis when high doses of antimony are undesirable. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba , v. 39, n. 4, p. 323-326, Aug. 2006 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000400001&lng=en&nrm=iso>. access on 26 Oct. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822006000400001>.

MENESES, Andréa Morais de. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico dos pacientes com a forma mucosa de leishmaniose tegumentar americana, atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, no período de 1989 a 2004. Rio de Janeiro; s.n; 2007. 114 p. graf., 2007. Available from <http://157.86.8.8/reports/mestrado_bibcb/andrea_meneses_ipeec_mest_2007.pdf>. access on 26 Oct. 2018. <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/lil-762318>.

COIMBRA Jr. et al., orgs. Epidemiologia e saúde dos povos indígenas no Brasil [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; Rio de Janeiro: ABRASCO, 2005. 260 p. ISBN: 85-7541-022-9 <https://doi.org/10.7476/9788575412619>

MACÊDO G. S. et al. Para além das grades e punições: uma revisão sistemática sobre a saúde penitenciária. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.. 17, n. 5, pág. 1235-1246, 2012.

HICKS, N. Assessment criteria. *Bandolier J*, 39(9), 2004.

ZAMORA J, ABRAIRA V, MURIEL A, KHAN K, COOMARASAMY A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol.*, v.6, n.31, 2006.