



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

FREDERICO PEREIRA BOM BRAGA

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CLÍNICO E LABORATORIAL ENTRE
LEISHMANIOSE MUCOSA, PARACOCCIDIOIDOMICOSE, TUBERCULOSE E
HANSENÍASE COM ACOMETIMENTO DAS VIAS AÉREAS E DIGESTIVAS
SUPERIORES**

Rio de Janeiro

2019

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CLÍNICO E LABORATORIAL ENTRE
LEISHMANIOSE MUCOSA, PARACOCCIDIOIDOMICOSE, TUBERCULOSE E
HANSENÍASE COM ACOMETIMENTO DAS VIAS AÉREAS E DIGESTIVAS
SUPERIORES**

FREDERICO PEREIRA BOM BRAGA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Doutor em Ciências, sob a orientação da Dr.^a Cláudia Maria Valete Rosalino e co-orientação da Dr.^a Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira

Rio de Janeiro

2019

FREDERICO PEREIRA BOM BRAGA

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CLÍNICO E LABORATORIAL ENTRE
LEISHMANIOSE MUCOSA, PARACOCCIDIOIDOMICOSE, TUBERCULOSE E
HANSENÍASE COM ACOMETIMENTO DAS VIAS AÉREAS E DIGESTIVAS
SUPERIORES**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação
em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas,
do Instituto Nacional de Infectologia Evandro
Chagas, para obtenção do grau de Doutor em
Ciências.

Orientação: Dr.^a Cláudia Maria Valete Rosalino

Co-orientação: Dr.^a Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira

BANCA EXAMINADORA

Dr.^a Ana Cristina Costa Martins (Presidente)

Dr.^a Tânia Salgado de Sousa Torraca

Dr. Leonardo Pereira Quintella

Dr. Marcelo Rosandiski Lyra

Dr. Cleber Nascimento do Carmo

Dr. Benivaldo Ramos Ferreira Terceiro (Suplente)

DEDICATÓRIA

À MINHA FAMÍLIA.

Aos meus pais, Dr. Walmir Bom Braga e Heloisa Helena Pereira Braga e minha família Flavia Carolina Leite Borges, Eduardo Borges Bom Braga (Dudu) e Maria da Conceição Leite Borges por todo apoio.

Aos meus irmãos, Mateus Pereira Bom Braga e Gabriela Pereira Bom Braga que participam ativamente desse crescimento e realização.

AGRADECIMENTOS

À Dr.^a Cláudia Maria Valete-Rosalino por ter me acolhido nessa sua equipe extremamente competente e talentosa. Por caminhar comigo nesse período de grande dificuldade para realização dessa pesquisa e mais que Professora, uma amiga.

A Dr.^a Raquel Vasconcellos pela orientação fundamental desde a estruturação, execução e finalização dessa tese.

Ao Dr. Armando de Oliveira Schubach sempre uma referência como profissional e ser humano.

A Dr.^a Ana Cristina Costa Martins sempre presente nos momentos mais importantes dessa caminhada pelo conhecimento.

A Dr.^a Tania S. de Sousa Torraca minha primeira Professora de Otorrinolaringologia e Dr. Benivaldo R. F. Terceiro, ambos colegas de turma e hoje contribuindo nessa ilustre banca.

Ao Dr. Marcelo R. Lyra um gigante como profissional, por sempre dividir seu enorme conhecimento e pelo humor fora de série.

Dr. Maurício Naoto Saheki cuja discussões dos casos acrescentaram muito na minha formação.

In memoriam, a Juliana Bom Braga, Ivo Borges, “Vó Diva”, “Vô Santo”, “Vó Creusa”, “Vô Cerafin”, “Tio Walter”, por participarem da minha formação.

Aos componentes da banca, Dr.^a Ana Cristina Costa Martins, Dr. Marcelo R. Lyra, Dr. Leonardo P. Quintella, Dr.^a Tânia S. de Sousa Torraca, Dr. Cleber Carmo, Dr. Benivaldo R. F. Terceiro, que aceitaram participar deste momento, contribuindo para a efetivação deste trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses, pela colaboração e empenho na aquisição de dados laboratoriais e clínicos para a composição deste trabalho.

A toda equipe multidisciplinar formada pelos colegas que compõem a área de saúde do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

Aos amigos de especialidade, os Otorrinolaringologistas Dr. João Soares Moreira, precursor nos estudos da forma mucosa da LTA, Dr. Mateus Pereira Bom Braga, otorrinolaringologista e companheiro no atendimento dos pacientes.

As Fonoaudiólogas Dr.^a Márcia M. Lucena e Ananda Dutra pelo companheirismo e trabalho em equipe.

A Dra Maria Inês Pimentel que compõem essa equipe.

Aos pacientes deste estudo, a gratidão pela confiança que em mim depositaram como médico e aprendiz.

A todos que de maneira direta e indireta, me auxiliaram nesta travessia

“Faça algo hoje que torne amanhã melhor que hoje”. (Matt – Demolition Ranch)

RESUMO

Introdução: As doenças infecciosas granulomatosas (DIG) podem acometer as vias aéreas e digestivas superiores (VADS), causando lesões de aspecto granuloso e/ou ulcerado e, por vezes, com erosão parcial ou total das estruturas anatômicas atingidas, com achados clínico-endoscópicos das lesões variáveis, não havendo até o momento a descrição de uma característica única específica que forneça o diagnóstico clínico definitivo da infecção. No Brasil, dentre as DIG das VADS de maior incidência estão a hanseníase (MH), a tuberculose (TB), a paracoccidiodomicose (PCM) e a leishmaniose mucosa (LM). **Objetivo:** Comparar o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial das diferentes DIG das VADS. **Métodos:** Estudo observacional do tipo transversal em pacientes com diagnóstico confirmado de DIG das VADS no ambulatório de Otorrinolaringologia do INI - FIOCRUZ num período de 14 anos, entre janeiro de 2004 e dezembro de 2018. Os resultados da anamnese, exames clínico, otorrinolaringológico e laboratorial (sorologias, *imprint*, culturas, anatomopatológico, testes intradérmicos, exames de imagem e PCR) foram tabulados. Para a associação das variáveis com as diferentes doenças foi empregada uma técnica de redução de dimensionalidade denominada análise de correspondência múltipla. **Resultados:** A PCM foi mais comum na laringe e cavidade oral, sendo os sítios mais comuns a epiglote e a mucosa jugal; o principal sintoma específico foi odinofagia e o inespecífico foi emagrecimento; a lesão era comumente infiltrada e o aspecto moriforme foi praticamente exclusivo; o teste de maior positividade foi a sorologia e o RX de tórax apresentava alteração peri-hilar; a celularidade foi predominantemente composta por células de Langhans e linfócitos. A TB foi mais comum na laringe, em especial nas pregas vocais; o principal sintoma específico foi disfonia e o inespecífico foi tosse produtiva; a lesão era comumente infiltrada e/ou granulosa; o teste de maior positividade foi a cultura e o RX de tórax apresentava alteração apical; a celularidade foi predominantemente composta por células de Langhans e necrose. A MH foi mais comum na cavidade nasal, em especial no septo nasal; o principal sintoma específico foi o ressecamento nasal e o inespecífico foi emagrecimento; a lesão mais comumente observada foi a púrpura; o teste de maior positividade foi a baciloscopia, seguido do histopatológico com celularidade predominantemente composta por linfócitos e histiócitos. A LM foi mais comum na cavidade nasal, em especial nas conchas inferiores e médias; o principal sintoma específico foi obstrução nasal e o inespecífico foi dor no local da lesão; o teste de maior positividade foi à sorologia e a celularidade predominantemente composta por plasmócitos e linfócitos. **Conclusão:** Os principais diagnósticos diferenciais devem ser feitos entre lesões laríngeas de PCM e de TB e entre lesões nasais de MH e de LM. Nas lesões laríngeas, a cultura do escarro para fungos e micobactérias e o RX de tórax, associados à sorologia para PCM, permitem o diagnóstico diferencial. Nas lesões nasais, o aspecto clínico das lesões, com mucosa ressecada, crostas melicéricas e púrpura na MH, e aspecto infiltrado, granuloso e com ulcerações na LM, associado à sorologia na LM, facilitam o diagnóstico diferencial. Em todos os casos, a confirmação etiológica é sempre desejável.

Palavras-chaves: doenças infecciosas granulomatosas, leishmaniose mucosa, tuberculose, hanseníase, paracoccidiodomicose, vias aéreas e digestivas superiores.

ABSTRACT

Introduction: Granulomatous infectious diseases (GID) can affect the upper airway and digestive tract (UADT), causing lesions with granulomatous and / or ulcerated appearance and sometimes with partial or total erosion of the affected anatomical structures. With variable clinical-endoscopic findings, so far there is no description of a single specific feature that provides the definitive clinical diagnosis of the infection. In Brazil, among the most prevalent UADT GID are leprosy (LP), tuberculosis (TB), paracoccidioidomycosis (PCM) and mucosal leishmaniasis (ML). **Objective:** To compare the epidemiological and clinical and laboratory profile of the different UADT GID. **Methods:** Observational cross - sectional study in patients with confirmed diagnosis of UADT GID at the INI - FIOCRUZ Otorhinolaryngology outpatient clinic over a 14 - year period, between January 2004 and December 2018. (serology, imprint, cultures, pathology, intradermal tests, radiologic exams and PCR) were tabulated. To associate the variables with different diseases, a dimensionality reduction technique called multiple correspondence analysis was employed. **Results:** PCM was more common in the larynx and oral cavity, with the most common sites being the jugal and epiglottis mucosa; the main specific symptom was odynophagia and nonspecific was weight loss; the lesion was commonly infiltrated and the moriform aspect was practically unique; the highest positivity test was serology and chest X-ray showed perihilar alteration; Cellularity was predominantly composed of Langhans cells and lymphocytes. TB was more common in the larynx, especially in the vocal chords; the main specific symptom was dysphonia and the nonspecific one was productive cough; the lesion was commonly infiltrated and / or granular; the highest positivity test was culture and the chest X-ray presented apical alteration; Cellularity was predominantly composed of Langhans cells and necrosis. MH was more common in the nasal cavity, especially in the nasal septum; the main specific symptom was nasal dryness and the nonspecific one was weight loss; The most commonly observed lesion was purpura; The most positive test was bacilloscopy, followed by histopathology with cellularity predominantly composed of lymphocytes and histiocytes. LM was more common in the nasal cavity, especially in the lower and middle turbinate; the main specific symptom was nasal obstruction and the nonspecific symptom was pain at the lesion site; The highest positivity test was serology and cellularity predominantly composed of plasma and lymphocytes. **Conclusion:** The main differential diagnoses should be made between laryngeal lesions of PCM and TB and between nasal lesions of MH and LM. In laryngeal lesions, sputum culture for fungus and mycobacteria and chest X-ray, associated with PCM serology, allow differential diagnosis. In nasal lesions, the clinical appearance of the lesions, with dry mucosa, yellow crusts and purpura in the MH, and infiltrated, granular and ulcerated aspect in the ML, associated with the serology in the ML, facilitates the differential diagnosis. In all cases, etiological confirmation is always desirable.

Keywords: Granulomatous infectious diseases, mucosal leishmaniasis, tuberculosis, leprosy, paracoccidioidomycosis, upper airway and digestive tract.

LISTA DE ABREVIATURAS

AC - Anticopo
ACM - Análise de correspondência múltipla
AG - Antígeno
AE - Agente etiológico
AIDS – Acquired immune deficiency syndrome
ENL – Eritema nodoso lepromatoso (hansênico)
AP – Antimoniais pentavalentes
BK - Bacilo de Koch
CEP - Comitê de ética e pesquisa
CI - Corneto inferior
CIE - Contraimuno eletroforese
CM - Corneto médio
DIG - Doença infecciosa granulomatosa
DD - Diferenciação diagnóstica
E - Etambutol
ELISA - Ensaio Imunoenzimático
EUA - Estados Unidos da América
H - Isoniazida
HDD - Hanseníase dimorfos-dimorfos
HDT - Hanseníase dimorfos-tuberculóides
HDV - Hanseníase dimorfos-virchowianos
HI - Hanseníase indeterminada
HT - Hanseníase tuberculóide
HV - Hanseníase virchowiana
IB - Imunoblot
ID - Imunodifusão dupla
IDRM - Intradermorreação de Montenegro
ICG - Impressão clínica global
IFI - Imunofluorescência indireta
IFN- γ - Interferon gama

IL – Interleucina
INI – Instituto Nacional de Infectologia
L - *Leishmania*
LC - Leishmaniose cutânea
LM - Leishmaniose mucosa
LP - Leprosy
LTA - Leishmaniose tegumentar americana
MBE - Medicina baseada em evidências
MB - Multibacilares
MH - Hanseníase (Mal de Hansen)
MS - Ministério da Saúde
NOS – Óxido nitroso
OMS - Organização Mundial da Saúde
ORL - Otorrinolaringologista
PB - Paucibacilares
PCM - Paracoccidiodomicose
PCR - Reação de cadeia de polimerase
PIC - Processo inflamatório crônico
PP - Pontos percentuais
PPT - Probabilidade pré-teste
PPD - Purified protein derivative
PQT - Polioquimioterapia
R – Rifampicina
SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida
TB - Tuberculose
TFN- α - Fator de necrose tumoral alfa
VADS - Vias aéreas e digestivas superiores
WHO – World health organization
ZN - Ziehl-Neelsen
Z - Pirazinamida

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

- Figura 1 - Videoendoscopia nasal em paciente com leishmaniose mucosa – observamos ampla perfuração septal (elipse), infiltração e granulação intensas (seta), pontos hemorrágicos e crostas hemáticas (estrela amarela) e melicéricas (estrela). INI-FIOCRUZ.....21
- Figura 2 - Videoendoscopia nasal em paciente com Hanseníase Virchowiana. Observamos uma vasculíte intensa, mucosa friável (seta azul), ressecada, crostas melicéricas (seta verde) e sem destruição, nas paredes septais, concha média (CM) e lateral da fossa nasal direita. INI-FIOCRUZ.....21
- Figura 3 – Videorofaringoscopia em um paciente com paracoccidiodomicose oral. Identificadas infiltração e granulação intensas (seta verde) com pontos de vasculite (aspecto moriforme de Aguiar Pupo – seta amarela) no lábio e mucosa jugal superiores. INI-FIOCRUZ.....22
- Figura 4 - Videolaringoscopia em um paciente com tuberculose laríngea. Presença de infiltração e granulação difusa de pregas ariepiglóticas (seta verde), aritenóides, pregas vocais (seta amarela) e infiltração da epiglote. INI-FIOCRUZ.....22
- Figura 5 – Videorofaringoscopia com sequelas evidenciadas pela presença de fibras provenientes de cicatrização em palatos duro e mole (seta verde), após tratamento de paracoccidiodomicose. INI-FIOCRUZ.....23
- Figura 6 – Videoendoscopia nasal. Fossa nasal direita com mucosa septal e concha inferior (CI), normal. INI-FIOCRUZ.....24
- Figuras 7 e 8 (respectivamente) - Videoendoscopia nasal de fossa nasal esquerda. À esquerda em um paciente com Leishmaniose mucosa e à direita com Hanseníase. Observamos com algumas características comuns como a intensa vasculíte septal (seta verde), mucosa friável ocasionando hemorragias, infiltração e granulações (seta amarela). INI-FIOCRUZ.....25

- Figuras 9 e 10 – Videorofaringoscopia. À esquerda lesões de palatos duro, mole e mucosa jugal com características de granulação e infiltração intensas (seta verde), ulceração/placas de fibrina (seta amarela) em um paciente com leishmaniose mucosa à esquerda e à direita lesões nas mesmas localizações em um paciente com paracoccidiodomicose, sendo a última associada a estomatite moriforme de Aguiar Pupo (seta azul). INI-FIOCRUZ.....25
- Figuras 11 e 12 – Videolaringoscopia. À esquerda paracoccidiodomicose e à direita tuberculose. Ambas com aspecto infiltrativo e granuloso intensos das mesmas estruturas. Observamos lesões na epiglote (ulceração e destruição parcial – seta azul), pregas ariepiglóticas e aritenóides. INI-FIOCRUZ.....26
- Figuras 13 e 14 – À esquerda, orofaringoscopia com fonte de luz e abaixador de língua e à direita laringoscopia indireta (seta verde), com fonte de luz e espelho de Garcia (seta azul). (HUNGRIA, 1995; Modificada BOM-BRAGA, 2019).....27
- Figura 15 – O papel dos exames complementares na tomada de decisão diagnóstica e início do tratamento (STERN, 2007).....29
- Figuras 16 e 17 – Foto de cicatriz cutânea na região cervical em uma paciente que apresentou lesões nasais após 65 anos de cicatrização da lesão cutânea. INI-FIOCRUZ.....32
- Figuras 18 e 19 (respectivamente) - Videoendoscopia nasal. Presença de lesões mucosas em graus variados. À esquerda a presença infiltração e granulação (setas azuis), associado a crostas (seta verde), à direita lesão destrutiva septal (seta branca), vasculite (seta amarela) e crostas melicéricas difusas (seta verde). INI-FIOCRUZ.....33
- Figuras 20 e 21 (respectivamente) - Videoendoscopia orofaríngea. Presença de lesões mucosas. Observamos à esquerda presença de infiltração, granulação intensa de palato mole e úvula e ulceração (seta verde), associado a infiltração (seta verde) em palato duro, à direita. INI-FIOCRUZ.....34
- Figuras 22 e 23 (respectivamente) - Videlaringoscopia. À direita presença de infiltração moderada de epiglote (seta verde), à esquerda, hiperemia, granulações e infiltração, difusas, com predomínio na parede posterior (seta azul). INI-FIOCRUZ.34

Figura 24 - Perda de projeção nasal com alargamento da base devido à perda das estruturas de sustentação nasal. Nariz de Tapir. INI-FIOCRUZ.....	35
Figuras 25 e 26 (respectivamente) - Videlaringoscopia. À direita presença de infiltração e granulação intensa de epiglote (seta azul), associado à destruição parcial, à esquerda granulações, infiltração, com comprometimento infraglótico/pregas vocais (setas verdes). INI-FIOCRUZ.....	40
Figura 27 - Videonasofibrosopia. Presença de infiltração, granulação intensos de parede septal e lateral de fossa nasal esquerda (seta amarela), associado a ressecamento com vasculíte (seta verde) crostas hemáticas e melicéricas (seta azul). INI-FIOCRUZ.....	41
Figuras 28 - Videlaringoscopia. Presença de infiltração, granulação (seta verde) e lesões pontilhadas de aspecto moriforme em palatos duro (seta azul), mole e úvula. INI-FIOCRUZ.....	46
Figuras 29 - Videlaringoscopia. Presença de infiltração e granulação intensas de úvula e epiglote. INI-FIOCRUZ.	47
Figura 30 – Espectro clínico e epidemiológico da hanseníase. Adaptado por Bom-Braga, 2019 de Briton, 2004.....	50
Figuras 31 e 32 - Videonasofibrosopia. À esquerda presença de infiltração, granulação e vasculíte (seta amarela) nas paredes septal e lateral da fossa nasal. À esquerda, presença de infiltração e granulação de septo nasal (seta verde) e crosta melicérica (seta azul) na parede lateral na fossa nasal esquerda, INI-FIOCRUZ.....	52
Figura 33 - Gráfico de dispersão das duas primeiras dimensões da Análise de correspondência múltipla dos sinais e sintomas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro.....	86

- Figura 34 - Análise de cluster hierárquica das coordenadas obtidas na Análise de correspondência múltipla dos sinais e sintomas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019..... 87
- Figura 35 - Gráfico de dispersão das duas primeiras dimensões da Análise de correspondência múltipla da localização específica das lesões mucosas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro.....88
- Figura 36 - Análise de cluster hierárquica das coordenadas obtidas na Análise de correspondência múltipla da localização específica das lesões mucosas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019.....89
- Figura 37 - Gráfico de dispersão das duas primeiras dimensões da Análise de correspondência múltipla do aspecto das lesões mucosas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro.....90
- Figura 38 - Análise de cluster hierárquica das coordenadas obtidas na Análise de correspondência múltipla do aspecto das lesões mucosas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019.....91
- Figura 39 - Gráfico de dispersão das duas primeiras dimensões da Análise de correspondência múltipla da análise histopatológica dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro.....92
- Figura 40 - Análise de cluster hierárquica das coordenadas obtidas da análise histopatológica dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro.....93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características epidemiológicas e hábitos de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019. n(%) – número (percentual)/IC – Intervalo de confiança.	64
Tabela 2 – Características clínicas de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019.....	65
Tabela 3– Sintomas inespecíficos de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.....	66
Tabela 4 – Sinais e sintomas nasais de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.....	67
Tabela 5 – Sinais e sintomas orais, faríngeos e laríngeos de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.....	68
Tabela 6 – Localização de lesões mucosas e número de sítios anatômicos envolvidos em 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.....	69
Tabela 7 – Descrição da localização específica das lesões em mucosa nasal de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.....	72

Tabela 8 – Descrição da localização das lesões em mucosa oral de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.....	73
Tabela 9 – Descrição da localização das lesões em mucosa laríngea de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.....	74
Tabela 10 – Descrição das características macroscópicas das lesões mucosas de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.....	79
Tabela 11 – Descrição dos resultados dos testes diagnósticos imunológicos utilizados em 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.....	83
Tabela 12 – Descrição dos resultados dos testes diagnósticos imunológicos utilizados em 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.....	84
Tabela 13 – Descrição dos resultados dos testes diagnósticos histopatológicos utilizados em 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores.....	85

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Percentual de lesões mucosas, relacionando a doença e a localização das lesões mucosas.....	70
Gráfico 2 – Percentual de lesões mucosas, relacionando a doença e a localização isolada das lesões mucosas.	70
Gráfico 3 – Percentual de lesões mucosas, relacionando a doença e a localizações associadas das lesões mucosas.	71
Gráfico 4 – Frequência de comprometimento de sítio específico de vias aéreas e digestivas superiores nas DIG.....	77
Gráfico 5 – Aspecto macroscópico descrito pelo examinador das lesões granulomatosas infecciosas das vias Aéreas e digestivas superiores.....	80
Gráfico 6 – Aspecto macroscópico descrito pelo examinador das lesões granulomatosas infecciosas das vias aéreas e digestivas superiores.....	81
Gráfico 7 – Aspecto macroscópico descrito pelo examinador das lesões mucosadas vias aéreas e digestivas superiores.....	82

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	LEISHMANIOSE MUCOSA.....	30
1.2	TUBERCULOSE.....	38
1.3	PARACOCCIDIOIDOMICOSE	43
1.4	HANSENÍASE	49
2	JUSTIFICATIVA.....	54
3	OBJETIVOS.....	56
3.1	OBJETIVO GERAL	56
3.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	56
4	MÉTODOS E PROCEDIMENTOS.....	57
4.1	Desenho do estudo	57
4.2	Casuística.....	57
4.2.1	População do estudo	57
4.2.2	Tamanho amostral	57
4.2.3	Crítérios de Elegibilidade.....	57
4.3	Materiais, Procedimentos e Técnicas Utilizadas	58
5	PLANO DE ANÁLISE	61
6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	63
7	RESULTADOS.....	64
8	DISCUSSÃO.....	94
9	CONCLUSÕES.....	110
10	BIBLIOGRAFIA.....	112
11	ANEXO 1.....	128
	TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE	128
12	ANEXO 2.....	129
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	129

1 INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas granulomatosas (DIG) são doenças infecciosas que podem acometer as vias aéreas e digestivas superiores (VADS), que correspondem a todas as estruturas mucosas do nariz, boca, faringe, e laringe, causando lesões de aspecto granuloso e/ou ulcerado, por vezes, com destruição parcial ou total das estruturas anatômicas atingidas (VICENTE, 2018). As lesões mucosas têm o potencial de causar comprometimento funcional, estético e social dos pacientes (BYRON, 2006). No Brasil, dentre as DIG das VADS de maior incidência estão a tuberculose (TB), a paracoccidiodomicose (PCM), hanseníase (MH) e a leishmaniose mucosa (LM) (SILVA et al., 2008).

O granuloma é um processo inflamatório crônico resultado uma resposta imunopatológica de defesa. Após a falha da destruição do agente etiológico (AE), precedido de fagocitose pelos macrófagos, a célula se torna imóvel (epitelióide – aspecto de tecido epitelial – as células parecem estar aderidas), se transformando em uma célula multinucleada gigante de Langhans, relativamente sem função, com linfócitos e eosinófilos ao seu redor. Segue-se a proliferação de fibroblastos que envolvem essas células, formando um granuloma. (ADAMS 1976, COTRAN 2005, JOHNSON 2014).

Os sintomas das DIG das VADS estão relacionados à localização, extensão, tempo de evolução e a resposta do sistema imune do paciente (Figuras 1 a 4). Também variam em intensidade, dependendo do grau de acometimento da estrutura infectada. Sintomas nasais como rinorréia, obstrução nasal, ressecamento, epistaxe, anosmia, hiposmia e dor local, assim como perfuração septal, deformidades e sinusite podem estar presentes. Quando a laringe apresenta infecção os sintomas relacionados às suas funções estão presentes e usualmente são relatadas queixas de odinofagia, disfagia, disfonia, tosse, globus faríngeo, pigarro e em alguns casos, dispnéia, que pode apresentar risco de vida. Essas doenças não se limitam ao comprometimento das mucosas das VADS. Com frequência estão presentes lesões em outros órgãos como a pele no caso da hanseníase, paracoccidiodomicose, tuberculose e leishmaniose tegumentar americana (LTA), e pulmonar nos casos de tuberculose e paracoccidiodomicose (MS, 2017).

Figura 1 - Videoendoscopia nasal em paciente com leishmaniose mucosa – observamos ampla perfuração septal (elipse), infiltração e granulação intensas (seta), pontos hemorrágicos (púrpura) e crostas hemáticas (estrela amarela) e melicéricas “cor de mel” (estrela). INI-FIOCRUZ

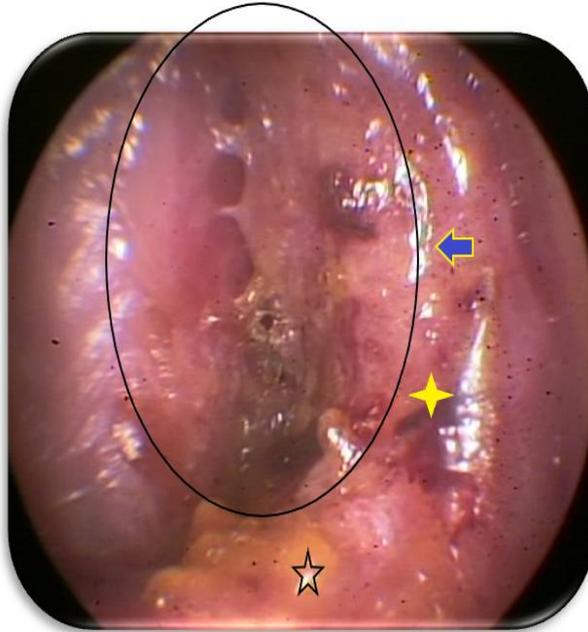


Figura 2 - Videoendoscopia nasal em paciente com hanseníase virchowiana. Observamos a presença de púrpura, mucosa friável (seta azul), ressecada, crostas melicéricas (seta verde) e sem destruição, das parede septal, concha média (CM) e lateral da fossa nasal direita. INI-FIOCRUZ.

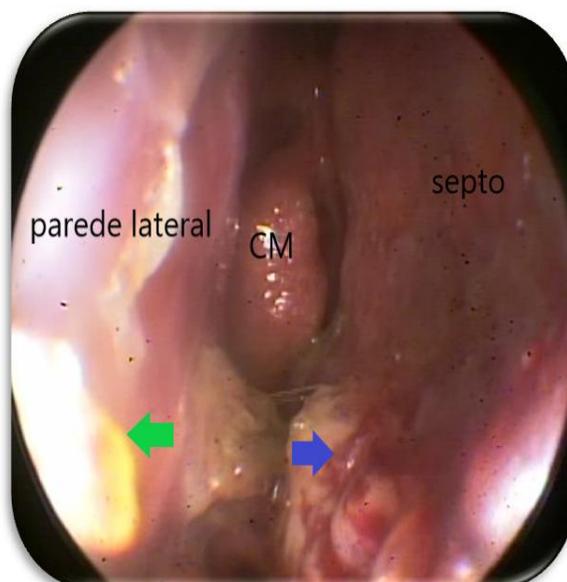


Figura 3 - Videorofaringoscopia em um paciente com paracoccidiodomicose oral. Identificadas infiltração e granulação intensas (seta verde) púrpuras (aspecto moriforme de Aguiar Pupo – seta amarela) no lábio e mucosa jugal superiores. INI-FIOCRUZ.

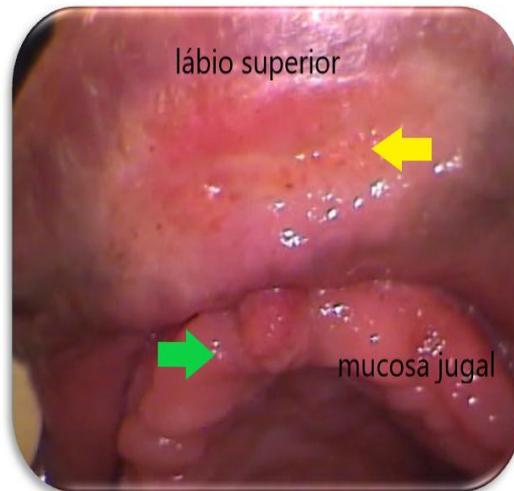
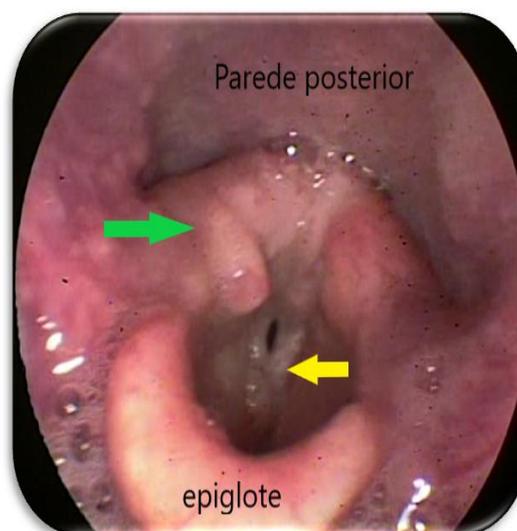
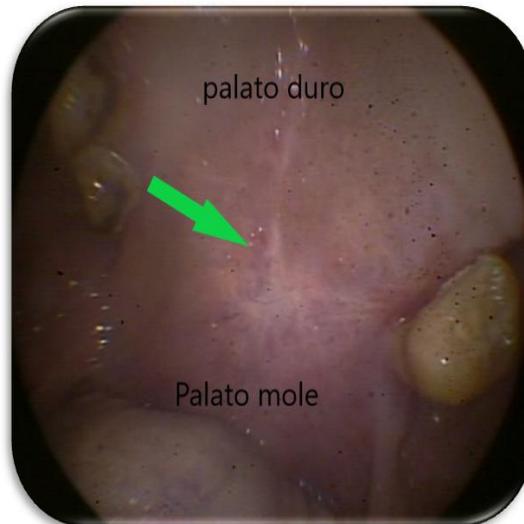


Figura 4 - Videolaringoscopia em um paciente com tuberculose laríngea. Presença de infiltração e granulação difusa de pregas ariepiglóticas (seta verde), aritenóides, pregas vocais (seta amarela) e infiltração da epiglote. INI-FIOCRUZ.



As sequelas provenientes dessas infecções estão relacionadas ao tempo de evolução e a resolução do quadro, o que implica em acesso ao serviço de saúde, atendimento, diagnóstico, tratamento e acompanhamento para identificação inclusive das possíveis recidivas. A própria cicatrização com a formação de fibrose no local (Figura 5), contribuí de maneira negativa na função normal da estrutura atingida após a cura (Costa, 2014). A localização da(s) lesão(ões), estado de saúde prévio do paciente, interação parasito-hospedeiro e a complexidade da resposta imunológica em cada caso, são alguns dos fatores que de maneira isolada ou em conjunto podem contribuir com a presença de desfechos desfavoráveis e a presença de sequelas (BRASIL, 2017, 2018; WHO, 2018).

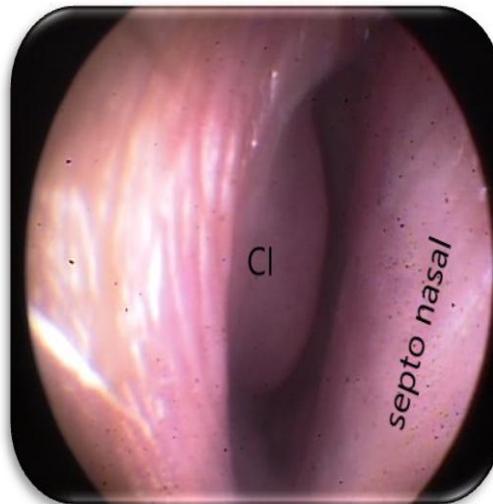
Figura 5 – Videorofaringoscopia com sequelas evidenciadas pela presença de traves fibrosas provenientes de cicatrização em palatos duro e mole (seta verde), após tratamento de paracoccidioomicose. INI-FIOCRUZ.



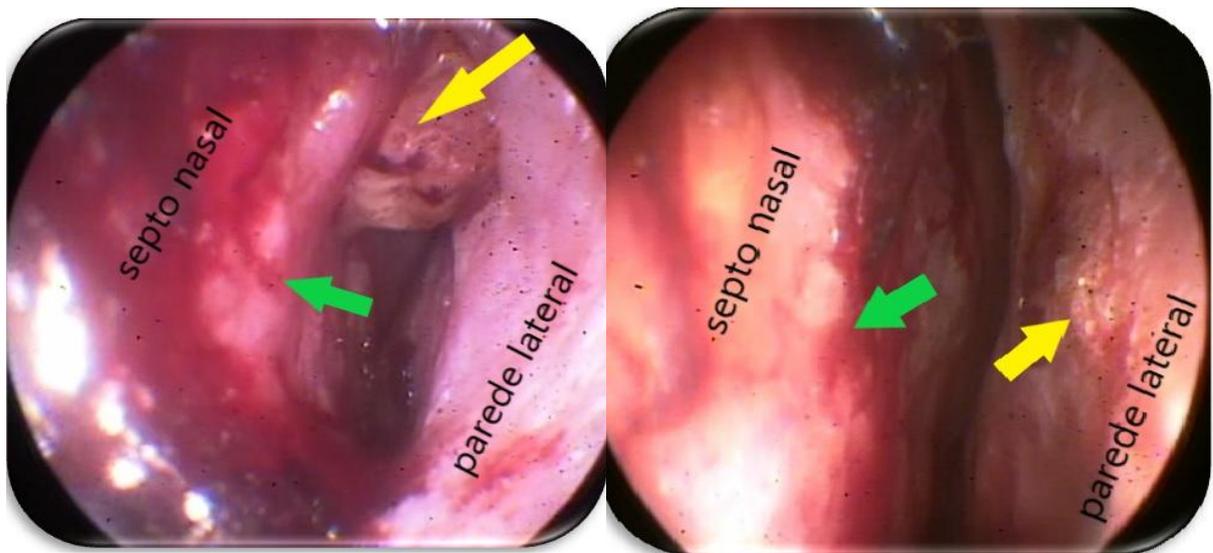
Corriqueiramente os meios de comunicação divulgam a dificuldade dos brasileiros em receber atendimento de saúde, desde o básico ao especializado, como reflexo dos problemas do sistema de saúde nacional. A demora no diagnóstico permite a evolução natural das DIG das VADS, com piora dos sintomas e o possível desenvolvimento de sequelas irreversíveis nos órgãos acometidos, aumentando os índices de morbidade e mortalidade.

Portanto, o diagnóstico clínico diferencial das DIG permanece um desafio inclusive para os profissionais mais experientes, mesmo nos grandes centros referenciados, pois o aspecto clínico, história epidemiológica e a localização das lesões pode se assemelhar em grande parte dos casos (Figuras 6 a 12). Da mesma forma, doenças não infecciosas, como as neoplasias e doenças auto-imunes, podem ter aspectos semelhantes às DIG das VADS e também costumam acometer essas localizações. Há dificuldade no diagnóstico diferencial mesmo quando estão disponíveis exames complementares como exames de imagem, análises laboratoriais e histopatológicas, bem como especialistas em sua execução (VICENTE, 2018).

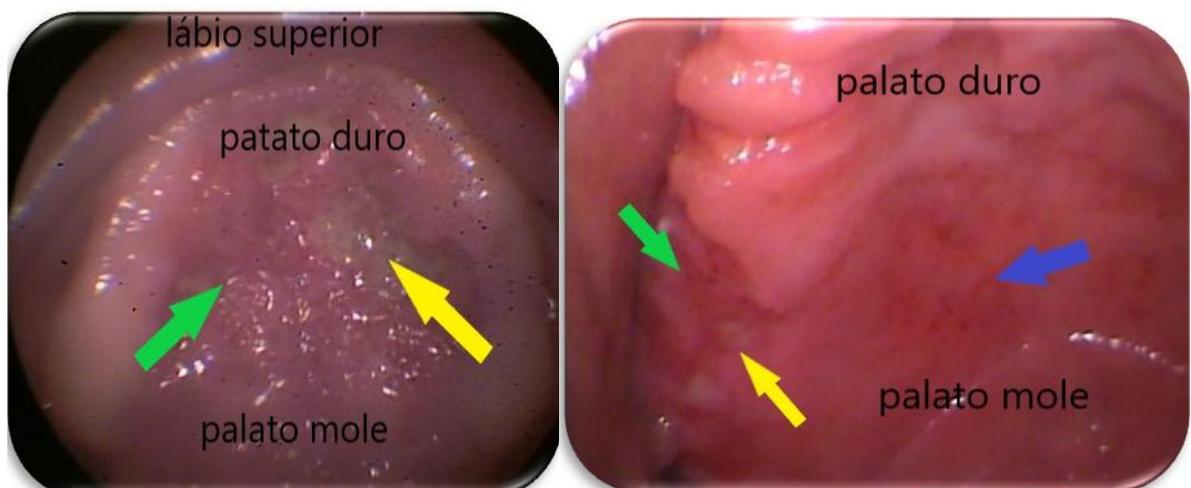
Figura 6 – Videoendoscopia nasal. Fossa nasal direita com mucosa normal. Parede septal e concha inferior (CI). INI-FIOCRUZ.



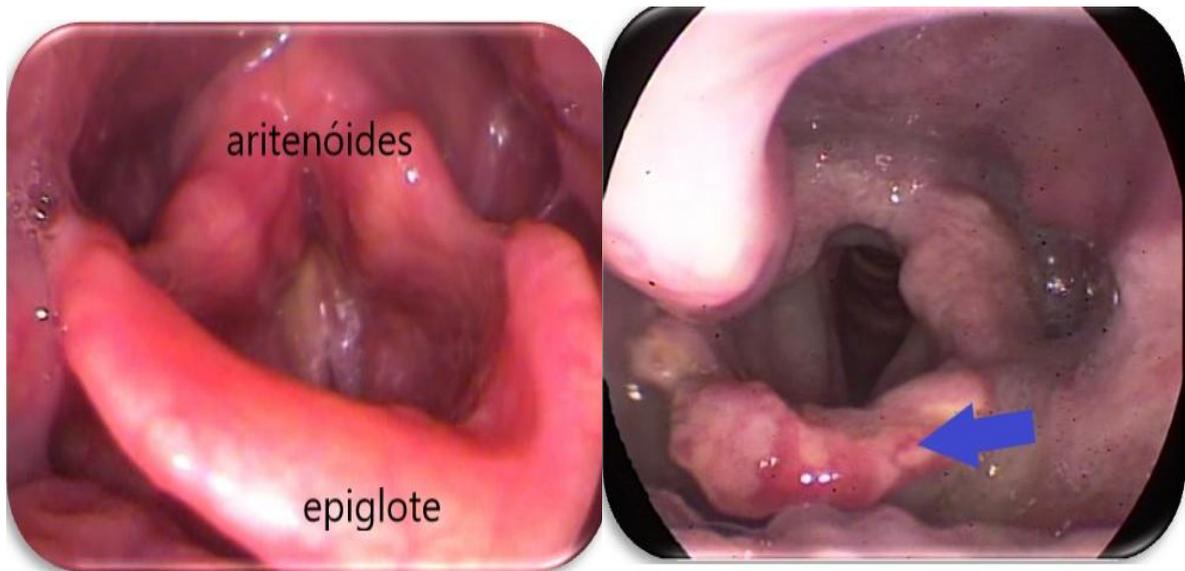
Figuras 7 e 8 - Videoendoscopia nasal de fossa nasal esquerda. À esquerda em um paciente com leishmaniose mucosa e à direita com Hanseníase. Observamos algumas características comuns como sinal de sangramento septal (seta verde) decorrente da friabilidade mucosa e purpuras, infiltração e granulações (seta amarela). INI-FIOCRUZ.



Figuras 9 e 10 – Videorofaringoscopia. À esquerda lesões de palatos duro, mole e mucosa jugal com características de granulação e infiltração intensas (seta verde), ulceração/placas de fibrina (seta amarela) em um paciente com leishmaniose mucosa à esquerda e à direita lesões nas mesmas localizações em um paciente com paracoccidiodomicose, sendo a última associada a estomatite moriforme de Aguiar Pupo (seta azul). INI-FIOCRUZ.

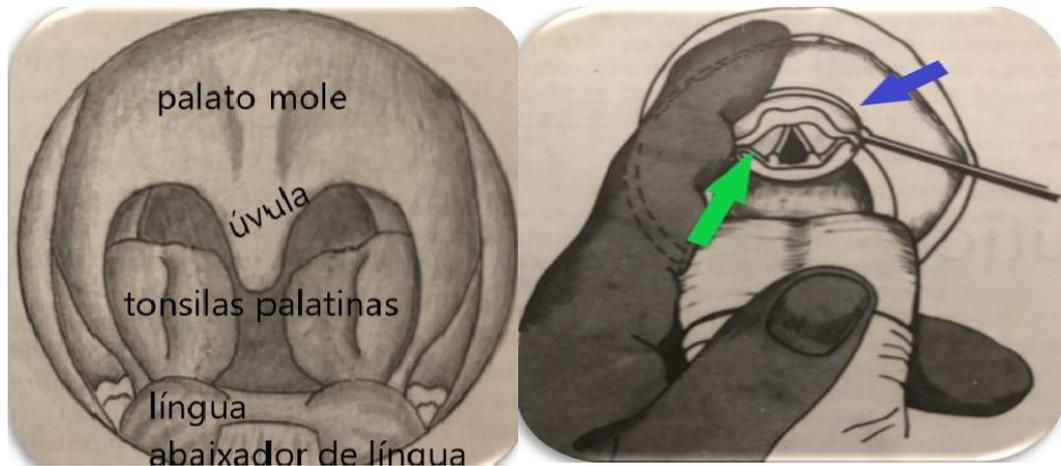


Figuras 11 e 12 – Videolaringoscopia. À esquerda paracoccidiodomicose e à direita tuberculose. Ambas com aspecto infiltrativo e granuloso intensos das mesmas estruturas. Observamos lesões na epiglote (ulceração e destruição parcial – seta azul), pregas ariepiglóticas e aritenóides. INI-FIOCRUZ.



Devido à localização predominantemente distal das lesões nasais, orais e faríngeas, o exame clínico desses órgãos pode ser realizado sem a necessidade de equipamentos específicos. Um espéculo nasal, um abaixador de língua e uma fonte de iluminação são suficientes. Para a avaliação da hipofaringe e da laringe, exige-se um pouco mais de experiência do examinador. O que não impede a sua realização com uma fonte de luz e um espelho de Garcia (Figuras 13 e 14).

Figuras 13 e 14 – À esquerda, orofaringoscopia com fonte de luz e abaixador de língua e à direita laringoscopia indireta (seta verde), com fonte de luz e espelho de Garcia (seta azul). (HUNGRIA, 1995/Modificada BOM-BRAGA FP, 2019).



Habitualmente, os serviços de otorrinolaringologia têm a sua disposição equipamentos para a realização de exames endoscópicos que permitem a identificação de lesões mucosas, desde estágios iniciais até lesões avançadas. Esse tipo de avaliação nos permite prever complicações decorrentes da evolução da doença e da resposta ao tratamento, que em alguns casos pode ser perigoso para o paciente, dependendo da extensão e localização, particularmente nas lesões extensas de laringe (Figuras 11 e 12).

Os exames complementares quando disponíveis, nem sempre nos permite identificar o agente etiológico (AE), considerado o padrão ouro no diagnóstico das DIG das VADS. Os exames histopatológico, cultura, exame direto, PCR (reação em cadeia de polimerase), são os utilizados para essa detecção. Questões de validação de cada método diagnóstico como sensibilidade, especificidade, acurácia, entre outros; associada à resposta imunológica individual e o comportamento do agente etiológico, também interferem na positividade dos exames (MS, 2017; PALMEIRO, 2012).

Na análise histopatológica, a visualização do AE nem sempre é possível, com variação de frequência de positividade, relacionada a particularidades de cada doença. As alterações histopatológicas podem ser semelhantes entre elas, o que associado à baixa frequência de AE, dificulta o diagnóstico definitivo por esse exame. Por vezes, a análise das características histopatológicas de alguns marcadores como a concentração de macrófagos, citologia, presença e características de granulomas, degeneração da matriz extracelular, diferentes tipos de células gigantes, abscessos extra granuloma, necrose entre outros, podem direcionar o

diagnóstico, mesmo sem a visualização do AE, uma vez que a presença desses marcadores, podem se relacionar com maior frequência a uma doença, já demonstrados nos casos de LTA e MH por (QUINTELLA, 2012).

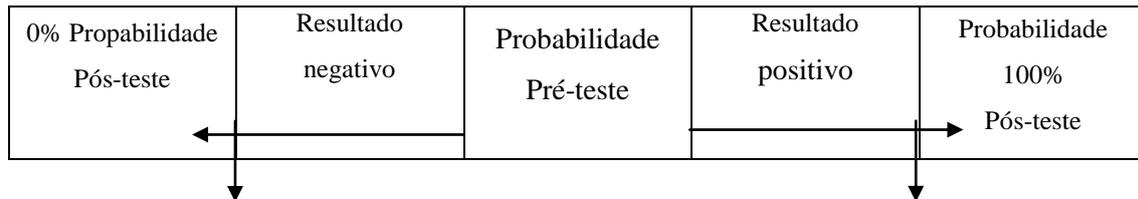
A rotina diagnóstica de exames histopatológicos em doenças infecciosas mostra que é possível se ter uma impressão diagnóstica relativamente precisa baseada apenas na reação tecidual, mesmo sem visualização do agente, que muitas vezes é confirmada posteriormente no próprio exame histopatológico (com emprego de técnicas imunohistoquímicas especiais de demonstração de microorganismos) e colorações, por cultura ou outro método microbiológico. Outras vezes, os achados podem pronunciar a presença ou ausência de parasitos visualizáveis no tecido (QUINTELLA, 2010).

Considerando-se que a maioria desses pacientes são atendidos por não especialistas em lesões mucosas das VADS, sem acesso a testes diagnósticos específicos, a existência de critérios clínicos com aplicação prática e facilitada, nos permitiria um direcionamento do diagnóstico, quando associado à história clínica, epidemiológica e exames complementares mais comumente disponíveis no sistema de saúde público básico do País. Uma das maneiras de pensar em termos de diagnóstico é avaliar se a probabilidade pré-teste (PPT) de doença é suficientemente elevada ou suficientemente baixa para que não sejam necessárias informações adicionais proporcionadas por exames complementares. Isso pode ser determinado pela disponibilidade de escores validados, que raramente estão disponíveis e até o momento estão ausentes nas DIG das VADS, mas é a maneira mais precisa para determinar a probabilidade pré-teste. Outra forma é utilizar informações a cerca da prevalência de determinados sintomas em uma doença; normalmente esses dados se encontram disponíveis na literatura. A terceira maneira de determinar a PPT é utilizar a impressão clínica global (ICG), combinando a prevalência dos sintomas e da doença, misturado com a experiência clínica. Essa última pode ser bem imprecisa e subjetiva, pois já foi demonstrado que médicos são influenciados desproporcionalmente por sua experiência clínica mais recente. A ICG de médicos experientes tem um valor preditivo significativo (STERN, 2007).

A detecção do limiar de tratamento é a probabilidade acima da qual o diagnóstico é tão provável que se deve tratar o paciente sem solicitar outros exames complementares, enquanto o limiar do teste é a probabilidade abaixo da qual o diagnóstico é tão improvável que pode ser descartado sem outros exames complementares (STERN, 2007). Para fins diagnósticos os exames complementares são necessários quando a probabilidade pré-teste de uma determinada doença situa-se na faixa média, acima do limiar de teste e abaixo do limiar de tratamento. Um exame complementar realmente útil desloca a probabilidade de existência da

doença de tal forma que a probabilidade pós-teste (a probabilidade de doença após a realização do teste) atravessa um dos limiares (figura 15).

Figura 15 – O papel dos exames complementares na tomada de decisão diagnóstica e início do tratamento (STERN, 2007).



As regras clínicas preditivas ou de decisão vêm sendo desenvolvidas e aplicadas em diversos contextos, como ferramentas da chamada medicina baseada em evidências (MBE). Em sua maior parte, são fundamentadas na coleta de determinadas informações clínicas, laboratoriais ou epidemiológicas relativamente simples e objetivas e na quantificação ou estimativa da contribuição isolada de cada componente do quadro clínico-epidemiológico-laboratorial a favor de um diagnóstico ou prognóstico. A medicina baseada em evidências se traduz pela prática da medicina em um contexto em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica de forma a melhorar a qualidade da assistência médica. Tal estimativa pode auxiliar na tomada de decisão e na condução de diferentes situações (MASIC, 2008).

A diferença entre a medicina tradicional e a MBE não significa que só a última utiliza evidências para a tomada de decisão. Ambas as utilizam, porém, a MBE demanda melhores e mais robustas evidências (MORROW, 2018).

As regras preditivas constituem dessa forma uma maneira de se retirar parte da subjetividade inerente à prática clínica e visam a aumentar a efetividade dos diagnósticos clínicos, e podem contribuir também para simplificar o exame clínico e reduzir custos, sem comprometer a qualidade do atendimento (QUINTELLA, 2010).

Uma vez estabelecido o diagnóstico, para o tratamento dessas doenças são empregadas medicações que em alguns casos são controladas pelo governo e/ou apresentam efeitos tóxicos e colaterais (VALETE-ROSALINO, 2014; LYRA, 2016). Complicações locais e sistêmicas são comuns e algumas vezes esperadas, dependendo do estado prévio do paciente, idade e doenças associadas. Portanto, para o emprego do tratamento, o diagnóstico definitivo

deve ser previamente estabelecido, diminuindo a exposição dos pacientes aos efeitos colaterais inerentes do tratamento (ARAÚJO-MELO, 2010).

1.1 LEISHMANIOSE MUCOSA

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é endêmica no Brasil e na América Latina. É primariamente uma infecção zoonótica, afetando outras espécies que não o ser humano, o qual pode ser envolvido secundariamente. A partir da década de 1980, verifica-se aumento no número anual de casos registrados no Brasil, variando de 3.000 (1980) a 35.748 (1995). No período de 1995 a 2014, verifica-se uma média anual de 25.763 casos novos registrados e coeficiente de detecção médio de 14,7 casos/100 mil habitantes, verificando-se coeficiente mais elevado no ano de 1995, quando atingiu 22,94 casos por 100 mil habitantes (MS, 2017). Fatores de risco como alterações ambientais, desmatamento, ocupação de florestas, imunossupressão por HIV, tratamento de doenças auto-imunes, desenvolvimento de resistência aos medicamentos e aumento de viagens internacionais estão relacionados ao aumento de casos de leishmaniose no mundo (ORYAN, 2016).

A LTA ocorre em ambos os sexos e todas as faixas etárias, entretanto na média do país, predominam os maiores de 10 anos, representando 90% dos casos, e o sexo masculino representa 74% dos acometidos por esta doença. Esta doença pode se manifestar nas formas cutânea ou mucosa. Nas Américas as espécies de *Leishmania* relacionada ao comprometimento das mucosas mais usuais são *Leishmania (Viannia) braziliensis*, seguida por *L. (V.) guyanensis* (MS, 2017).

A leishmaniose mucosa é habitualmente secundária à doença cutânea e a propagação da lesão cutânea para as mucosas pode ocorrer por via linfática, hemática e raramente pelo contato direto da mucosa com a lesão de pele (SCOTT, 1985). A razão desse desfecho não é de todo conhecida. Fatores inerentes ao parasito, resistência natural do hospedeiro e da magnitude da resposta imunológica em conjunto, contribuem para essa evolução (CARVALHO, 1994). As evidências sugerem que 90% dos pacientes com leishmaniose cutânea que evoluem para leishmaniose mucosa apresentam lesões dentro de 10 anos (BEDOYA-PACHECO, 2011). Destes 90%, metade apresenta evolução nos primeiros dois anos após a cicatrização das lesões cutâneas. Dos casos notificados no Brasil, 3% a 6% são de LM; no entanto, em alguns municípios endêmicos, essa proporção pode ser superior a 25%. (MS, 2017).

A **leishmaniose mucosa (LM)** se expressa por lesões com capacidade destrutiva localizadas nas mucosas das VADS. Do ponto de vista imunológico a leishmaniose mucosa se caracteriza por ser hiperérgica-pauciparasitária e apresenta grandes respostas celulares anti-*Leishmania* e escassez de parasito. A produção de mediadores inflamatórios como IFN- γ e TNF- α são significativamente maiores quando comparadas a leishmaniose cutânea. O padrão de resposta tipo I, promove então, uma destruição de tecido onde houver depósito de partículas antigênicas (forma mucosa clássica). A baixa produção de IL-10 que normalmente é capaz de modular a resposta e inibir a ativação de macrófagos, também contribui para a destruição do local acometido. Embora a resposta imune na leishmaniose mucosa não seja capaz de controlar a doença, ela é capaz de conter a multiplicação parasitária, com escassos parasitos nas lesões. A localização intracelular das formas amastigotas determina que anticorpos (AC) sejam ineficazes para o controle da infecção. Porém, esses anticorpos se encontram em níveis elevados e são responsáveis pela gravidade da doença e atividade da infecção (MS 2017). A predominância de resposta de tipo I pode acarretar minoração do número de parasitos, já a resposta tipo 2 acarreta a maior sobrevivência de *Leishmania*. O tipo de resposta explica em parte a dificuldade de detecção do agente etiológico nas lesões antigas onde já se encontram fibrose e lesões destrutivas nas formas mucosas. Lesões mais recentes onde a taxa de destruição é menor que a taxa de multiplicação do parasito, apresentam isolamento do agente etiológico com maior frequência. Mediadores inflamatórios caracterizados pelo aumento da concentração de células de defesa, notadamente células T e macrófagos então presentes nos pacientes com comprometimento mucoso e o aumento da concentração oxido nítrico (NOS2) está relacionada à menor detecção da *Leishmania*, destacando a sua importância na eliminação do parasita. Fatores como a localização e o tempo de evolução, têm papel relevante nesses achados, influenciando assim a positividade ou não dos testes empregados (PALMEIRO, 2012).

Alguns fatores têm sido relacionados a um maior risco para desenvolver metástases para a mucosa, como: leishmaniose cutânea (LC) acima da cintura pélvica, curada sem tratamento (cura espontânea), com tratamento incompleto ou sem acompanhamento, úlceras cutâneas extensas com mais de um ano de evolução (MS, 2017) e a forma cutânea disseminada (CARVALHO, 1994). Pacientes com LM comumente apresentam cicatriz indicativa de LC prévia ou lesão cutâneas e mucosas concomitantes (ORYAN, 2016) nas figuras 16 e 17.

A LM acomete com mais frequência o sexo masculino e faixas etárias usualmente mais altas do que a leishmaniose cutânea, o que provavelmente se deve ao seu caráter de

complicação secundário. Mais de 90% das lesões mucosas, sejam elas primárias ou secundárias, estão localizadas no nariz. Os sítios mais acometidos pela leishmaniose mucosa em ordem decrescente de incidência são: o nariz 91,3%, a cavidade oral 39,7%, faringe 31,4% e a laringe 30,1% (COSTA, 2014). Excepcionalmente, traquéia também é acometida (LESSA, 2007; COSTA, 2014). Na localização nasal, os locais de predileção são a mucosa do septo cartilaginoso e ósseo, das paredes laterais (concha inferior) e do vestíbulo nasal (Figuras 18 e 19). O comprometimento da porção distal da mucosa nasal parece estar relacionado a uma menor temperatura da região da cartilagem septal, que também se resfriaria pela passagem de ar durante a respiração, explicando em parte a documentação in vitro de que macrófagos cultivados a temperatura de 29°C tem menor capacidade de destruir *Leishmania* do que macrófagos cultivados a 33°C (Scott 1985). Na cavidade oral e na orofaringe as áreas afetadas são o palato, os lábios, a língua, tonsilas, mucosa jugal (Figuras 20 e 21) e, na laringe, a epiglote, aritenóides, pregas vocais, base de língua, ligamentos ariepiglóticos (Figuras 22 e 23) (VILLELA, 1939; PESSÔA & BARRETO, 1948; MARSDEN, 1986; MOREIRA, 1994).

Figuras 16 e 17 – Foto de cicatriz cutânea na região cervical em uma paciente que apresentou lesões nasais 65 anos após cicatrização da lesão cutânea. INI-FIOCRUZ.



As queixas de pacientes com leishmaniose mucosa são, geralmente, obstrução nasal, formação e eliminação de crostas pela mucosa nasal, epistaxe, geralmente sem dor, mas por vezes com prurido ou sensação de dor e pontadas no nariz nos casos de infecção bacteriana associada, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispneia e tosse (PESSÔA & BARRETO, 1948; MARSDEN, 1986; MOREIRA, 1994; MS, 2017).

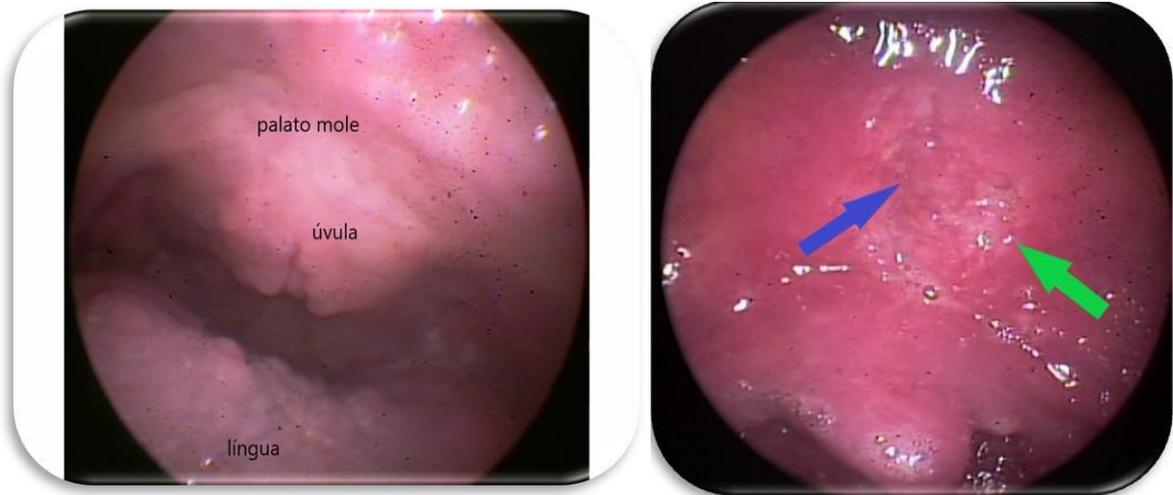
Figuras 18 e 19 - Videoendoscopia nasal. Presença de lesões mucosas em graus variados na leishmaniose mucosa. À esquerda a presença infiltração e granulação (setas azuis), associado a crostas (seta verde), à direita lesão destrutiva septal (seta branca), pontos hemorrágicos (seta amarela) e crostas melicéricas difusas (seta verde).INI-FIOCRUZ.



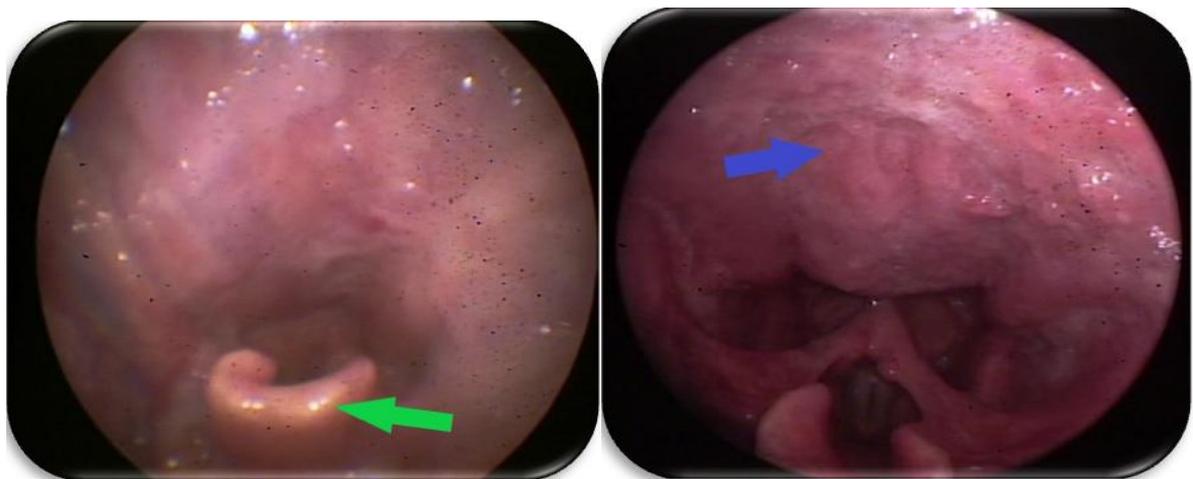
Os pacientes portadores de leishmaniose mucosa com lesões de mucosa oral apresentam com maior frequência, menores valores de intradermoreação de Montenegro (IDRM) do que as lesões em outras localizações mucosas. Lesões em mais de três localizações simultâneas, maiores ocorrências de recidivas e, quando aparecem de forma isolada nesse sítio, ocorrem em pessoas mais jovens. As lesões de mucosa oral, isoladas ou associadas a outras localizações, estão relacionadas com pior resultado terapêutico e pior prognóstico (COSTA, 2014).

Acredita-se que as lesões mucosas, quando não tratadas, sejam progressivas, apesar da existência de poucos relatos de possíveis curas espontâneas destas lesões (PESSÔA & BARRETO, 1948; MARSDEN, 1986). Mesmo quando tratadas, podem deixar sequelas como retração da pirâmide nasal, perfuração do septo nasal ou do palato e destruição da úvula e fibrose por cicatrização (SCHUBACH, 1990; MOREIRA, 1994), que podem interferir no processo da deglutição, respiração, voz e fala (RUAS, 2014), e necessitam de reabilitação (RUAS, 2010).

Figuras 20 e 21 - Videorofaringoscopia. Presença de lesões na leishmaniose mucosa. Observamos à esquerda presença de infiltração, granulação intensas de palato mole e úvula e ulceração (seta azul), associado a infiltração (seta verde) em palato duro, à direita. INI-FIOCRUZ.



Figuras 22 e 23 – Videlaringscopia com lesões mucosas na leishmaniose. À direita presença de infiltração moderada de epiglote (seta verde), à esquerda, hiperemia, granulações e infiltração, difusas, com predomínio na parede posterior (seta azul). INI-FIOCRUZ.



No exame físico das mucosas, podemos observar eritema, infiltração, granulação, crostas melicéricas (amareladas), hemáticas (negras/vermelhas), pontos hemorrágicos (púrpuras), erosão, ulceração com fundo granuloso e até mesmo a destruição da estrutura acometida, tais como: septo nasal cartilaginoso na maioria dos casos e ósseo, destruição de

conchas inferiores, perfuração de palato mole e destruição parcial ou total da epiglote (figuras 20 e 21). Nas lesões crônicas e avançadas, pode haver mutilações com perda parcial ou total do nariz, lábios, pálpebras, e que podem causar deformidades e consequente estigma social (MS 2017, figura 24).

Figura 24 - Perda de projeção nasal com alargamento da base devido à perda das estruturas de sustentação nasal. Nariz de Tapir. INI-FIOCRUZ.



O diagnóstico de certeza nos casos de lesões mucosas é realizado através da identificação do agente etiológico após realização de biópsia mucosa com pinça do Hartmann tipo “saca-bocado” após anestesia local com lidocaína a 10%, sobre visualização direta da mucosa ou indireta com auxílio de endoscópios.

O material é especialmente preparado e logo enviado para realização dos exames histopatológico, cultura e reação de cadeia em polimerase (PCR) nos fragmentos coletados. Dados da literatura mostram que a frequência do diagnóstico por identificação de formas amastigotas no exame histopatológico de fragmentos de mucosa fica em torno de 16%, e por isolamento de formas promastigotas em cultura em torno de 52% (OLIVEIRA-NETO, 2000). Outras técnicas laboratoriais, como a imunohistoquímica e a imunofluorescência em tecido, têm demonstrado utilidade na visualização de formas amastigotas. No exame histopatológico a identificação da forma amastigota na LC nem sempre é possível, e ocorre em 14 a 63,7% dos casos (MS, 2017). Os marcadores histopatológicos utilizados indiretamente para direcionar o diagnóstico de leishmaniose cutânea são: concentração de macrófagos, degeneração da matriz extracelular e granuloma tuberculóide (QUINTELLA, 2012). O exame pode apresentar alguns padrões, desde a identificação da forma amastigota no interior das células do sistema fagocitário, presença de granulomas, infiltrado histiolinfoplasmocitário e processo inflamatório crônico inespecífico (QUINTELLA, 2010). Essas variações dos achados

histopatológicos estão relacionados ao tempo de duração da infecção e do estado imunológico do hospedeiro (PALMEIRO, 2012). A apresentação clínica da doença reflete a relação parasito-hospedeiro e suas diferentes respostas imunológicas. Na forma de leishmaniose cutânea difusa ocorre uma baixa resposta celular aos antígenos do parasito e reflete a presença de infiltrado de macrófagos repletos de *leishmania* e a forma cutânea disseminada há um infiltrado eosinofílico e/ou linfoplasmocitário, com ou sem a presença de parasitos (MS, 2017).

Em relação ao diagnóstico imunológico, apesar de ser descrito que a IDRМ é fortemente positiva, levando a grandes endureções e ocasionalmente a presença de flictenase/ou necrose. É ainda um assunto de discussão se os pacientes com leishmaniose mucosa apresentam (PESSÕA & BARRETTO, 1948; MATTOS,1992) ou não (CUBA-CUBA, 1985) resposta cutânea mais exacerbada do que os pacientes com leishmaniose cutânea. A IDRМ fundamenta-se na resposta de hipersensibilidade celular retardada e pode ser negativa nas primeiras quatro a seis semanas após o surgimento da lesão cutânea. Após esse período, a IDRМ costuma ser positiva em mais de 90% dos pacientes. Uma IDRМ negativa em pacientes com lesões com mais de seis semanas de evolução indica a necessidade de outras provas diagnósticas para leishmaniose e diagnóstico diferencial. Na leishmaniose cutânea difusa, a IDRМ costuma ser negativa. A repetição da IDRМ com poucas semanas de intervalo, com finalidade de diagnóstico ou inquéritos epidemiológicos, pode induzir um “efeito reforço”. Nessas situações, os resultados devem ser interpretados com cuidado (MS, 2017).

Da mesma forma, permanece ainda a controvérsia se os títulos de anticorpos encontrados em pacientes de leishmaniose mucosa são ou não superiores aos encontrados nos pacientes de leishmaniose cutânea (CONCEIÇÃO-SILVA, 1990; MENDONÇA, 1988; SARAIVA, 1989; CUBA,1984). As sorologias por Imunofluorescência Indireta (IFI) e/ou por ensaio Imunoenzimático (ELISA) podem ajudar no diagnóstico, apresentando alta sensibilidade e especificidade demonstrado por Cataldo em 2010. No entanto, a imunofluorescência não deve ser utilizada como critério isolado para diagnóstico de leishmaniose mucosa, podendo ser associada à IDRМ ou técnicas parasitológicas, no diagnóstico diferencial com outras doenças, especialmente nos casos sem demonstração de qualquer agente etiológico (MS, 2010 e 2017). A comprovação parasitológica é desejável, apesar de nem sempre ser possível; seja por falta de recursos técnicos, seja por dificuldades impostas por *L.(V.) braziliensis*, que cresce precariamente em meios de cultura, infectando

com dificuldade os animais de laboratório (xenodiagnóstico) e aparece em pouca quantidade nos esfregaços e cortes histológicos obtidos das lesões (MARSDEN, 1986; BARRAL, 1987).

No entanto, a PCR, com positividade em torno de 70% na detecção de casos da leishmaniose mucosa por *L. (V.) braziliensis*, tem sido útil no diagnóstico da infecção, com positividade superior ao histopatológico e à imunofluorescência indireta (GARCIA, 2005; OLIVEIRA-NETO, 2000; FAGUNDES, 2010).

Na prática, o diagnóstico da leishmaniose mucosa é efetuado com base em evidências epidemiológicas, aspecto clínico e IDR. Porém, o padrão ouro continua sendo a demonstração do agente etiológico, uma vez que a IDR positiva não pode ser considerada como elemento suficiente para o diagnóstico em indivíduos moradores de áreas endêmicas e pode ser interpretada como leishmaniose anterior ou mesmo aplicação anterior de antígeno de IDR, exposição ao parasito sem doença (infecção), alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras). Nas populações de área endêmica, na ausência de lesão ativa ou cicatriz, a positividade varia entre 20% e 30% (MS, 2017).

Quanto à terapia da leishmaniose mucosa, os antimoniais pentavalentes (AP) são os fármacos de primeira escolha, apesar das reações adversas relatadas como alterações eletrocardiográficas, hepáticas, pancreáticas e renais (MS, 2017). Dentre os efeitos adversos relacionados ao AM, nosso grupo tem sido pioneiro no estudo da ototoxicidade (ARAÚJO-MELO, 2010; OLIVEIRA-BEZERRA, 2017) e nas causas de falha do tratamento (BAPTISTA, 2015), sua adesão e tratamentos difíceis (RIBEIRO, 2014; TERCEIRO, 2018). A anfotericina B lipossomal, dexicolato de anfotericina B, isetionato de pentamidina, também são utilizadas no tratamento da LTA (MSL, 2017; SAHEKI, 2017), além da miltefosina (CONITEC, 2016).

A cura da leishmaniose não é estéril e é possível isolar parasitos viáveis de cicatrizes cutâneas de leishmaniose tegumentar americana em indivíduos curados há vários anos (SCHUBACH, 1998). Este fenômeno, associado ao desequilíbrio na relação parasito-hospedeiro podem explicar o surgimento de recidivas tardias, lesões mucosas e o surgimento de doença em pacientes imunocomprometidos.

Após a cura clínica (espontânea ou por tratamento), a IDR pode permanecer positiva durante vários anos, portanto, de valor limitado para o diagnóstico de eventual reativação das lesões nesses pacientes. Alternativamente, a IDR pode negativar, principalmente, nos indivíduos fraco-reatores e nos oportunamente tratados (MS, 2017). Schubach (1997) encontrou, tanto sob o ponto de vista quantitativo quanto qualitativo, que pacientes curados de

leishmaniose mucosa apresentaram positividade superior à encontrada em pacientes curados de leishmaniose cutânea após 5-14 anos do tratamento. Também é sugerido que a manutenção da IFI positiva nos soros de pacientes com a forma cutânea de leishmaniose após o tratamento ou mesmo após a cura espontânea poderia significar que tais indivíduos estariam sujeitos ao desenvolvimento de lesões mucosas ou à reativação das lesões cutâneas (WALTON, 1980; SOUZA, 1982; MENDONÇA, 1988).

1.2 TUBERCULOSE

A **tuberculose (TB)** é uma doença infecto-contagiosa de evolução crônica causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, também denominada bacilo de Koch (BK), com característica anátomo-patológica de presença de granulomas e necrose caseosa central. Sua transmissão ocorre predominantemente por via aérea e acomete em especial os pulmões, mas pode atingir qualquer outro órgão do corpo (WHO, 2018).

A tuberculose foi uma doença altamente prevalente em humanos por muitas décadas até a metade do século passado. Após o advento de antimicrobianos, programas de prevenção e melhoria nas condições sócio-econômicas, a incidência de tuberculose caiu significativamente até a década de 80 (HARNEY et al, 2000; RIZZO et al, 2003). Entretanto, nos anos subsequentes, a disseminação da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS), o uso não controlado/inadequado de antimicrobianos levando a seleção, ao aumento de resistência de *M. tuberculosis* com cepas multirresistentes e a piora nos indicadores sócio econômicos em alguns, resultaram no novo aumento da incidência desta doença (SHIN et al, 2000; RIZZO et al, 2003; LIM et al, 2006). Ademais, o risco de tuberculose extra-pulmonar aumenta com o avanço da imunossupressão (JONES, 1993).

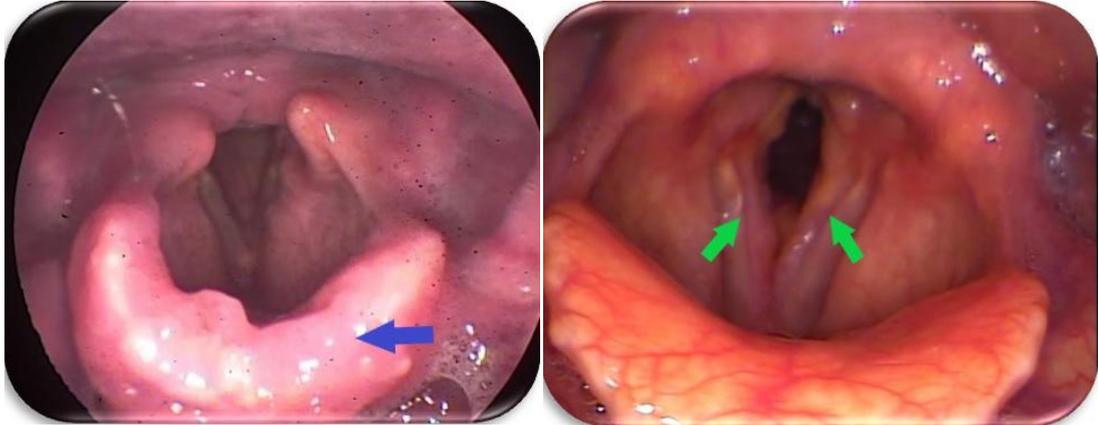
Em 2007, a estimativa mundial foi de aproximadamente 13,7 milhões de pessoas portadoras da doença e 1,8 milhões de óbitos dela decorrentes (WHO, 2018). O Brasil é um dos 22 países priorizados pela Organização Mundial de Saúde, que representam 80% da carga mundial de tuberculose. Neste mesmo ano, foram notificados 72.194 casos novos no Brasil, correspondendo a um coeficiente de incidência de 38/100.000 habitantes. Destes casos novos, 41.117 foram bacilíferos (casos com baciloscopia de escarro positiva), apresentando um coeficiente de incidência de 41/100.000 hab². Estes indicadores colocam o Brasil na 19ª posição em relação ao número de casos e na 104ª posição em relação ao coeficiente de incidência. A distribuição dos casos está concentrada em 315 dos 5.564 municípios do país,

correspondendo a 70% da totalidade dos casos. O estado de São Paulo detecta o maior número absoluto de casos e o estado do Rio de Janeiro apresenta o maior coeficiente de incidência (WHO, 2018).

A tuberculose apresenta manifestações em cabeça e pescoço em 10% dos casos (MARTÍNEZ, 2010). As manifestações da tuberculose nesta região são predominantes na laringe. A frequência destas manifestações em orelha média e externa, tonsilas, linfonodos cervicais, faringe, cavidades oral, nasal e glândulas salivares são menores (SENS et al, 2008).

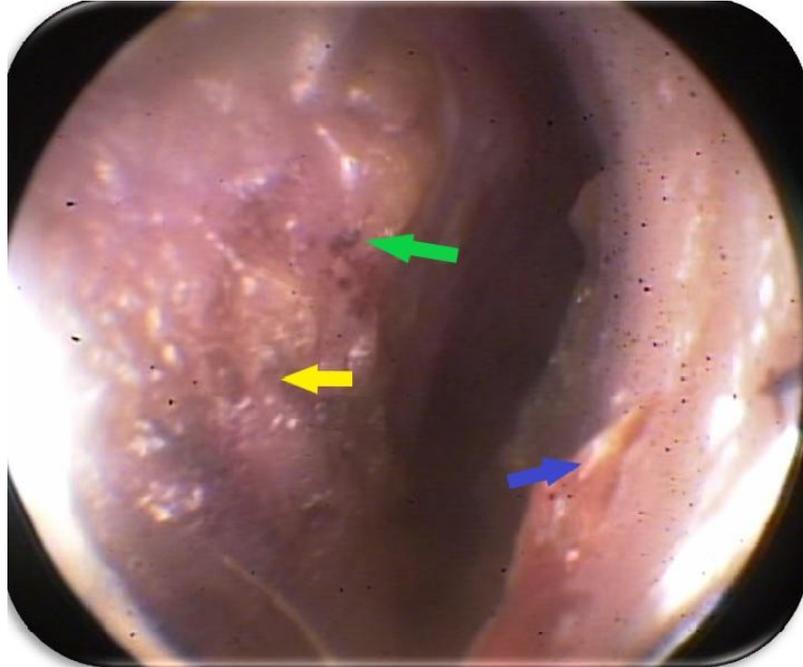
A tuberculose laríngea é a mais frequente doença granulomatosa da laringe (MORALES et al, 2006), usualmente secundária e ou concomitante à tuberculose pulmonar, porém estudos recentes apontam para uma prevalência de até 20% de tuberculose laríngea isolada (PORRAS ALONTO et al, 2002, Figuras 25 e 26). O exame endoscópico da mucosa laríngea pode revelar lesões de aspectos variáveis tais como lesões exofíticas, nodulares, ulceradas, destruição, hiperêmicas, granulosas e infiltradas (GARCIA et al, 2004, LIM et al, 2006), sendo a monocordite referida como o achado mais comum (MITRE, 2003). Os locais mais comuns de acometimento são: pregas vocais entre 50% a 70% (LUCENA, 2015); pregas vestibulares entre 40% a 50%; epiglote, pregas ariepiglóticas, região interaritenóidea entre outras, entre 10% a 15% (GARCIA et al, 2004). O sintoma mais frequente na tuberculose laríngea é a disfonia, presente entre 80 a 100% dos casos (LIM et al 2006; SMULDERS et al 2009), e pode chegar à afonia. Em seguida vem a odinofagia relatada por 50 a 67% dos pacientes (SMULDERS et al, 2009), seguida por disfagia, tosse e hemoptise. Pode ocorrer dispnéia devido a edema ou granulomas com obstrução da luz da laringe (PORRAS et al, 2002; OZUDOGRU et al, 2005; SMULDERS et al, 2009), com ou sem associação do comprometimento pulmonar. Após o tratamento medicamentoso da tuberculose de laringe, a disfonia ainda permanece em 84,2% dos pacientes (RUAS et al, 2010).

Figuras 25 e 26 – Videlaringoscopia, tuberculose laringea. À direita presença de infiltração e granulação intensa de epiglote (seta azul), associado à destruição parcial, à esquerda granulações, infiltração, com comprometimento infraglótico e pregas vocais (setas verdes). INI-FIOCRUZ.



A tuberculose nasofaríngea é rara, ocorrendo em menos de 2% dos casos, e geralmente isoladas, sem envolvimento pulmonar (foto 27). Na endoscopia nasal pode apresentar desde uma mucosa normal até a aparência de uma massa semelhante a um aspecto adenoideano bastante inflamado, úlceras e/ou áreas leucoplásicas e destruição septal (MARTÍNEZ; LEDE; FERNÁNDEZ, 2010). Nas invasões de nasofaringe sequelas como perfuração septal, sinéquias, obstrução nasal, hipo/anosmia, sinusites e rinite atrófica, podem ser encontradas. A lesão pode acometer toda a mucosa nasal, envolvendo conchas, vestíbulo e septo nasal e leva a sintomas como: obstrução nasal, rinorréia, epistaxe, gotejamento posterior, prurido nasal e episódios associados de rinossinusites (MARTÍNEZ, 2010).

Figura 27 – Videonasofibrosopia, tuberculose nasal. Presença de infiltração e granulação intensas de parede septal e lateral de fossa nasal esquerda (seta amarela), associado a ressecamento com pontos hemorrágicos (seta verde), crostas hemáticas e melicéricas (seta azul). INI-FIOCRUZ.



As técnicas laboratoriais para o diagnóstico da TB incluem exame histopatológico com coloração de Ziehl-Neelsen (ZN) para bacilos álcool-ácido resistentes. O exame histopatológico é o método empregado na investigação das formas extrapulmonares ou nas formas pulmonares que se apresentam radiologicamente como doença difusa (WHO, 2018). Ao exame histopatológico observam-se reações inflamatórias, com granulomas constituídos de células gigantes, podendo ocorrer necrose caseosa central (SILVA et al, 2008; SMULDERS et al, 2009). Há presença de lesão granulomatosa com áreas de necrose e células gigantes multinucleadas do tipo Langhans (BENZ, 2001). No SUS, desde 2013 foi implantado o método GeneXpert MTB/TIF, que detecta a presença do material genético do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e a resistência a rifampicina em uma mesma reação, com resultados dentro de duas horas. (LIMA, 2017).

A identificação do *M.tuberculosis* é feita através de cultura ou reação de cadeia de polimerase (PCR). A cultura é um método mais complexo e requer uma estrutura de biossegurança para a sua realização. Contudo permite identificar *M. tuberculosis* e definir sua sensibilidade aos quimioterápicos. Existem disponíveis vários meios de cultura para as

micobactérias. Os meios de cultura mais comumente utilizados são meios sólidos a base de ovo, Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh (MS, 2010). A pesquisa bacteriológica é método de importância fundamental em adultos, tanto para o diagnóstico como para o controle de tratamento. O diagnóstico microbiológico contempla a visualização direta e o isolamento da micobactéria, a identificação da espécie e/ou do complexo isolado, e a determinação da sensibilidade do microorganismo aos medicamentos antituberculose (WHO, 2018). Já o PCR, apesar de demandar mais tempo para realização, é considerado padrão ouro (ALSERHANI, 2001). Nos pacientes não imunossuprimidos, a baciloscopia do tecido usualmente é negativa, e a presença de um granuloma, com necrose de caseificação, é compatível com o diagnóstico de tuberculose. Nos pacientes imunossuprimidos, é menos frequente a presença de granuloma com necrose caseosa, mas é mais frequente a positividade da baciloscopia no material de biópsia (MS, 2010; WHO, 2018).

A doença pulmonar é frequentemente concomitante à das VADS. O exame radiológico convencional de tórax deve ser realizado e pode detectar infiltrado pulmonar predominantemente apical, porém pode ocorrer nas demais regiões pulmonares, linfonomegalia mediastinal e cavernas. A investigação de imagem está indicada nos casos de pacientes com sintomas respiratórios e negativos à baciloscopia do escarro espontâneo, contactantes de pacientes bacilíferos de todas as idades, intradomiciliares ou institucionais, com ou sem sintomatologia respiratória, pacientes com suspeita de tuberculose extrapulmonar e pacientes infectados pelo HIV ou portadores de AIDS. A prova tuberculínica (técnica de Mantoux), realizada através da injeção intradérmica do antígeno protéico purificado (PPD), também faz parte dos métodos de abordagem diagnóstica e estaria indicada como método de triagem para o diagnóstico de TB (WHO, 2017).

A notificação da tuberculose no Brasil é compulsória e a medicação é fornecida exclusivamente pelo Ministério da Saúde (MS).

Em 2009, o programa nacional de controle da tuberculose, juntamente com o seu Comitê técnico assessor reviu o sistema de tratamento da TB no Brasil. Baseado nos resultados preliminares do II inquérito nacional de resistência aos medicamentos antiTB, que demonstrou aumento da resistência primária à Isoniazida (de 4,4 para 6,0%), introduz o Etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) do esquema básico. A apresentação farmacológica do esquema passa a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro medicamentos- Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E) - (RHZE), nas seguintes dosagens: R 150 mg, H 75 mg, Z 400 mg e E 275 mg (Orofino, 2012). Essa recomendação e apresentação farmacológica são as

preconizadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e utilizadas na maioria dos países, para adultos e adolescentes. Para as crianças (abaixo de 10 anos), permanece a recomendação do Esquema RHZ (WHO, 2018).

O diagnóstico precoce e o início rápido do tratamento quimioterápico são essenciais para minimizar a destruição de cartilagens e formação de fibrose nas pregas vocais. A maioria das lesões desaparece no período de dois meses após o início do esquema terapêutico, mas a fibrose tecidual e a estenose laríngea permanecem como sequelas após tratamento (GARCIA et al, 2004).

1.3 PARACOCCIDIOIDOMICOSE

A **Paracoccidioidomicose (PCM)** é a infecção fúngica sistêmica de maior prevalência na América Latina, causada *Paracoccidioides brasilienses* (DE ALMEIDA, 1991). Foi inicialmente descrita por Adolpho Lutz há mais de 100 anos, ao verificar lesões mucosas em dois pacientes. Na América Latina, o Brasil contribui com cerca de 80% dos casos. Esta micose apresenta caráter endêmico entre as populações de zona rural. Tem sido relatada a ocorrência de casos em áreas de colonização mais recente, submetidas a desmatamento, como em partes da Amazônia, atingindo áreas dos estados do Maranhão, Tocantins, Pará, Mato Grosso, Rondônia, Acre e Amazonas, onde a paracoccidioidomicose pode ser considerada uma micose sistêmica emergente (MS, 2011).

A doença é prevalente na América do Sul, assim como em partes do México e América Central (DISMUKES, 1993; HOLLANDER, 1994; SHIKANAI-YASUDA, 2018). A paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica, autóctone da América Latina, com maior ocorrência na Argentina, Colômbia, Venezuela e no Brasil. Uma vez que a PCM não é doença de notificação compulsória, não se dispõe de dados precisos sobre sua incidência no país. O conhecimento de áreas endêmicas e dos dados de prevalência, incidência, morbidade e mortalidade também se baseiam em relatos de casos clínicos e de inquéritos intradérmicos. Esses cálculos baseiam-se em relatos de inquéritos epidemiológicos, séries de casos e dados de hospitalização e mortalidade. Com base na experiência de serviços de referência no atendimento de pacientes com PCM, acredita-se que sua incidência em zonas endêmicas varie de 3 a 4 novos casos/milhão até 1 a 3 novos casos por 100 mil habitantes ao ano (MARTINEZ, 2017). A maioria dos casos tem sido reportada nas regiões Sul, Sudeste e Centro-oeste. Esta micose apresenta caráter endêmico entre as populações de zona rural.

Coutinho et al. (2002) observaram que essa micose é a oitava causa de mortalidade por doença infecciosa crônica entre as doenças infecciosas e parasitárias. Dados apontam a paracoccidioidomicose como a maior responsável por internações hospitalares entre as micoses (COUTINHO, 2015). A doença pode apresentar longos períodos de latência, como observado em casos de pacientes que apresentaram sintomas 30 ou mais anos após deixarem áreas endêmicas (FRANCO, 1989; WANKE, 1994).

A paracoccidioidomicose tem como sítio primário mais frequente o pulmão, e o acometimento laríngeo é geralmente secundário à infecção pulmonar primária (SANT'ANNA, 1999; SILVA, 2008). A doença, geralmente, é multifocal, comprometendo simultaneamente mais de um órgão, sendo o pulmão, mucosas, sistema linfático e pele os sítios mais comumente acometidos pela infecção. Quando restrita a um único órgão é chamada de apresentação unifocal. As manifestações pulmonares estão presentes em 90% dos casos e, em cerca de 25% deles, o pulmão pode ser o único órgão afetado (SHIKANAI-YASUDA, 2018).

As manifestações clínicas são comuns em adultos entre 30 e 50 anos de idade, e acometem mais homens que mulheres (10 a 15 homens para 1 mulher) (SHIKANAI-YASUDA, 2018). Raramente ocorre em crianças e adolescentes (SANT'ANNA, 1999). Esta diferença parece estar relacionada a um possível papel protetor do estrógeno e a uma maior exposição ao agente infeccioso, principalmente entre os trabalhadores rurais do sexo masculino (NEGRO, 1982). Franco (1987) defende duas prováveis vias de contaminação: na via inalatória a lesão primária seria pulmonar, associada à linfadenopatia; ou ainda a via tegumentar, até o momento com pequena relevância epidemiológica, onde através de traumatismos ou soluções de continuidade pré-existentes na cavidade oral, como ulcerações aftosas, doença periodontal e processos cariosos profundos (PALHETA NETO, 2003).

Para o controle da infecção por *P. brasiliensis* resposta imune celular do tipo 1 com papel central dos linfócitos T é primordial. Há síntese de citocinas que ativam macrófagos e linfócitos TCD4+ e TCD8+. Cujas ações resultam na formação de granulomas e controle da replicação do fungo, porém ainda mantendo formas quiescentes no seu interior, por razões ainda não explicadas. Esse padrão imunológico está presente nos pacientes residentes de áreas endêmicas e pessoas infectadas que não desenvolvem a doença (BERNARD, 2001; OLIVEIRA, 2002).

Os pacientes com predomínio do padrão de resposta imunológico tipo Th-2 e Th-9, cursam com as formas mais graves, devido a ativação de altos títulos de anticorpos específicos (inclusive IgE), hipergamaglobulinemia e eosinofilia, em detrimento a formação

de granulomas compactos (CASTRO, 2013). Associada a ação de células T reguladoras, a resposta imune celular é suprimida, contribuindo para alergia anti-*Paracoccidioides* nas formas mais graves da doença (CAVASSANI, 2006; FERREIRA, 2010).

O Consenso de Medelin (FRANCO, 1987) classificou a paracoccidioidomicose como: infecção paracoccidioidica, caracterizada pelo contato entre o indivíduo saudável com o *Paracoccidioides* ssp., identificados pela reação intradérmica positiva a antígenos específicos e achados casuais de fungos latentes em necrópsias.

Forma aguda-subaguda (juvenil), responsável por 5 a 25% dos casos, predominando em crianças, sem distinção de sexo. Devido comprometimento do sistema linfático de forma generalizada, com aumento de volume que podem evoluir para supuração, fistulização e hepatoesplenomegalia, lesões mucosas, osteoarticular e raramente envolvimento pulmonar. O auxílio médico é buscado, seguido do diagnóstico mais precoce. Comumente os pacientes apresentam febre, perda ponderal, inapetência e consequente emagrecimento.

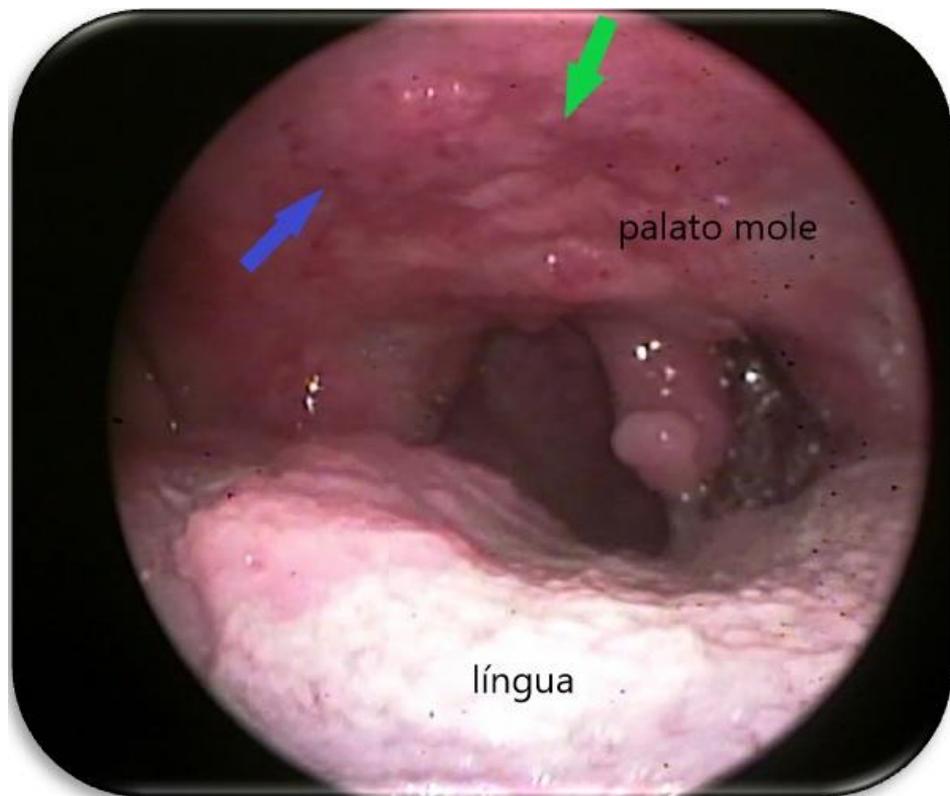
A forma crônica (adulto) é a mais frequente, com prevalência de 74 a 96% dos casos. Em geral em adultos de 30 a 60 anos, com predomínio no sexo masculino – razão de masculinidade de 22:1. Uma vez que apresenta uma instauração mais lenta, do início dos sintomas até o diagnóstico, pode decorrer de 4 meses a mais de um ano até que se inicie o tratamento. O acometimento pulmonar está presente em 90% dos casos. Além dos pulmões, as vias aéreo-digestivas superiores e pele são os sítios mais afetados. Quanto à gravidade, são classificados como leve, moderada e grave. Os casos leves são relacionados à perda ponderal menos do que 5% do peso habitual e envolvimento de um único tecido ou órgão. As formas graves definidas por três ou mais critérios (perda ponderal mais do que 10% do peso habitual, intenso comprometimento pulmonar, comprometimento de outros órgãos como glândulas adrenais, presença de linfonodos em múltiplas cadeias ou supurativo e títulos de anticorpos elevados) (SHIKANAI-YASUDA, 2018).

Formas residuais (sequelas) decorrentes de alterações anatômicas e funcionais de causadas pela cicatrização podem ocorrer após o tratamento da paracoccidioidomicose. Mais frequentemente presentes nos pulmões, pele, laringe, traquéia, glândulas adrenais, VADS, sistemas nervoso central e linfático.

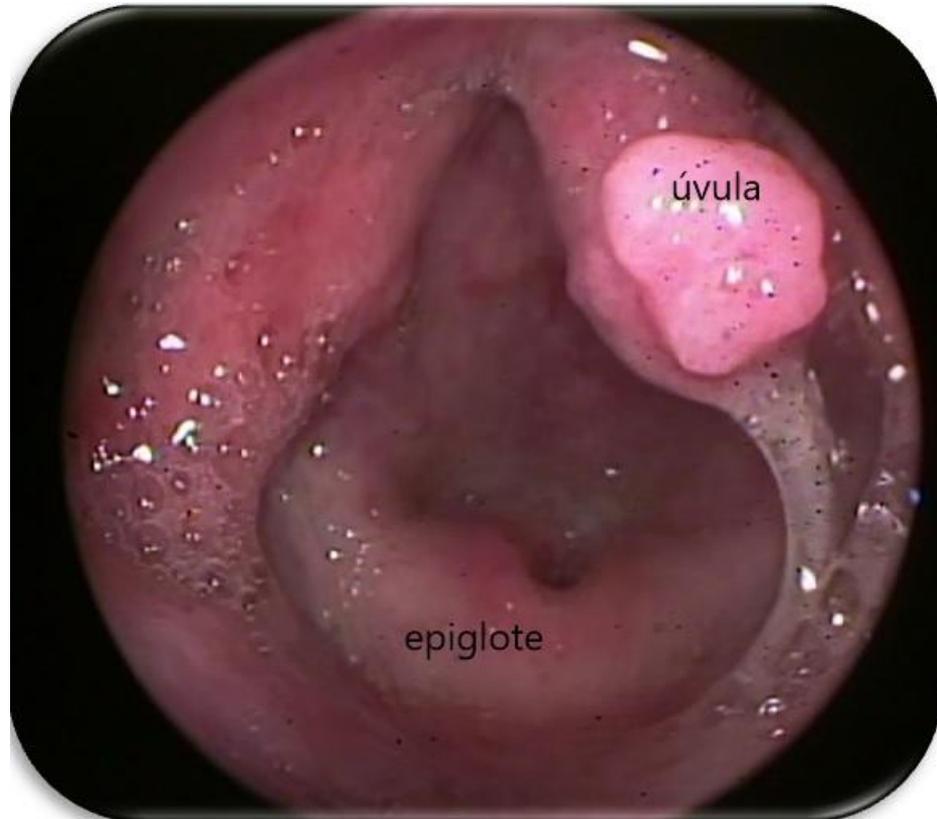
Lesões na mucosa orofaríngea são comuns e podem ser o primeiro sinal da doença, apresentando-se exulceradas e ulceradas, com superfície granulomatosa, de fundo amarelado, entremeadas por pontos hemorrágicos que lhe conferem aspecto de estomatite moriforme de Aguiar Pupo (Figuras 28 e 29). Essas geralmente são multicêntricas e dolorosas, acompanhadas de macroqueilia, sialorréia abundante, sensação de prurido e ardor, bem como

linfadenopatia cervical (BISELLI et al, 1998). Quando há comprometimento laríngeo, este acomete principalmente as cordas vocais, onde a disfonia é a queixa principal, e ocasiona diversos graus deste sintoma e mesmo afonia (BASTOS, 2001; BISELLI, 2001). Dispnéia e odinofagia também são importantes sintomas iniciais relatados pelos pacientes (SANT'ANNA, 1999; SILVA, 2008).

Figuras 28 - Videlaringoscopia. Presença de infiltração, granulação (seta verde) e lesões pontilhadas de aspecto moriforme em palatos duro (seta azul), mole e úvula. INI-FIOCRUZ.



Figuras 29 - Videlaringoscopia. Presença de infiltração e granulação intensas de úvula e epiglote. INI-FIOCRUZ.



A peça chave para o diagnóstico da PCM nas VADS é a identificação do fungo por meio de exame fresco de escarro ou outro espécime clínico (raspado de lesão, aspirado de linfonodos e/ou fragmento detectado dos locais envolvidos). No exame histopatológico, via de regra, observam-se hiperplasia pseudo-epiteliomatosa, células inflamatórias, numerosos granulomas com células gigantes do tipo Langhans e/ou do tipo corpo estranho com a presença de elementos parasitários de diversos tamanhos, com brotamentos simples ou múltiplos, que sugerem fortemente *P. brasiliensis*, sendo fundamental a correlação com dados de exame direto, cultura e imunodiagnóstico (SHIKANAI-YASUDA, 2018; PAYNE & KOOPMANN, 1984).

São considerados casos suspeitos pacientes com uma ou mais das seguintes manifestações, durante pelo menos quatro semanas, excluída a tuberculose e outras doenças que cursam com quadro semelhante: tosse com ou sem expectoração e dispnéia, sialorréia, odinofagia, rouquidão; lesão (ulcerada) na mucosa nasal ou oral; lesões cutâneas (úlceras, vegetações, nódulos, placas etc.); adenomegalia cervical generalizada, com ou sem supuração

e fistulização; e criança ou adulto jovem com hepatoesplenomegalia e/ou tumoração abdominal. São considerados caso provável de infecção por *P. brasiliensis* quando estão presentes manifestações clínicas compatíveis com paracoccidiodomicose e títulos de anticorpos séricos anti-*P. brasiliensis/P.lutzi*, detectados preferencialmente por teste de imunodifusão dupla quantitativa ou contraímunoeletroforese (SHIKANAI-YASUDA, 2018).

As provas sorológicas específicas têm importância não apenas no auxílio diagnóstico, como, particularmente, para permitir avaliação da resposta do hospedeiro ao tratamento específico. Atualmente, são disponíveis, em diferentes serviços de referência, os métodos de imunodifusão dupla (ID), contraímunoeletroforese (CIE), imunofluorescência indireta (IFI), ensaio imunoenzimático (ELISA) e imunoblot (IB). Usando-se técnicas padronizadas e antígenos adequados, esses testes apresentam sensibilidade e especificidade entre 85 e 100% (BRASIL, 2011; SHIKANAI-YASUDA, 2018).

O manejo terapêutico da paracoccidiodomicose deve, obrigatoriamente, compreender além da utilização de medicamentos antifúngicos, a adoção de medidas de suporte às complicações clínicas associadas ao envolvimento de diferentes órgãos pela micose. Vários antifúngicos podem ser utilizados para o tratamento desses pacientes, tais como anfotericina B, sulfamídicos (sulfadiazina, associação sulfametoxazol/trimetoprim) e derivados azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol) (LOEHL, 2001; MS, 2011; SHIKANAI-YASUDA et al, 2006 e 2018). Sugere-se o itraconazol como a opção terapêutica que permite o controle das formas leves e moderadas da doença, em menor período de tempo, na dose de 200mg/dia, logo após uma das principais refeições, em única tomada, por seis a nove meses, nas formas leves, e doze a dezoito meses, nas formas moderadas. Entretanto, considerando que o medicamento não está disponível na rede pública da maioria dos estados, apenas nas unidades federadas onde está implantada a vigilância, a combinação sulfametoxazol+trimetoprim é a alternativa mais utilizada na terapêutica ambulatorial. Os pacientes com formas graves da PCM, com perda de peso maior que 10%, associada à dificuldade de deglutição, perda ponderal, comprometimento do estado geral, insuficiência respiratória, sinais ou sintomas neurológicos ou evidências de comprometimento de adrenais, devem realizar o tratamento em regime hospitalar. Os medicamentos indicados nesses casos graves são a anfotericina B ou de sulfametoxazol + trimetoprim em solução endovenosa. A duração do tratamento dependerá da gravidade da doença e do tipo de fármaco utilizado; usualmente, o tratamento é de longa duração para permitir o controle das manifestações clínicas e evitar recaídas. O paciente deve permanecer em tratamento em acompanhamento até a obtenção dos critérios de cura, com base nos parâmetros clínicos, radiológicos e sorológicos (SHIKANAI-YASUDA, 2018).

1.4 HANSENÍASE

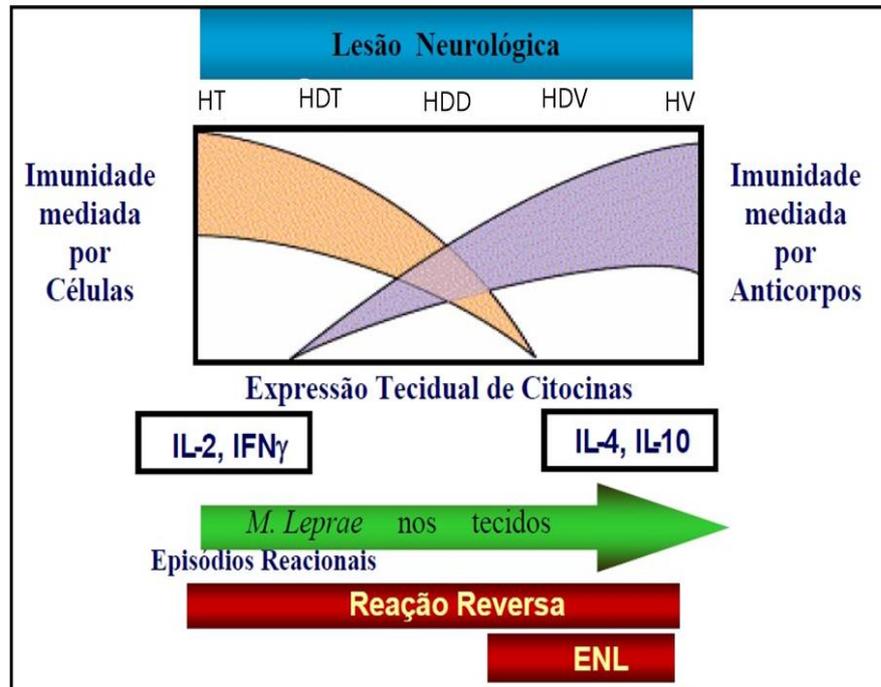
A **Hanseníase** (MH) é uma doença infecto-contagiosa crônica, de evolução lenta, que se manifesta principalmente através de sinais e sintomas dermato neurológicos: lesões na pele e nos nervos periféricos, principalmente nas mãos, pés e por vezes as mucosas, oral e nasal. Acomete ambos os sexos e todas as idades, no entanto, raramente ocorre em crianças. (MS, 2017)

É causada pelo *Mycobacterium leprae*, ou bacilo de Hansen, um bacilo álcool-ácido resistente, fracamente gram positivo. É um parasita intracelular obrigatório, infectando os nervos periféricos, superficiais, mais especificamente as células de Schwann. Os nervos superficiais da pele e troncos nervosos periféricos da face, terço médio de braços e abaixo dos cotovelos e joelhos são os locais mais acometidos, porém, tem alta infectividade e baixa patogenicidade, isto é infecta muitas pessoas, no entanto nem todas adoecem (MS, 2017).

De acordo com a (WHO 2016) os pacientes são classificados para fins operacionais de tratamento em paucibacilares (PB – presença de até cinco lesões de pele com baciloscopia de raspado intradérmico negativo, quando disponível) ou multibacilares (MB – presença de seis ou mais lesões de pele ou baciloscopia de raspado intradérmico positiva). Os resultados dos raspados cutâneos são utilizados para diferenciar as formas PB e MB. No entanto, a dificuldade de processamento dos raspados (nem sempre disponíveis) e a baixa confiabilidade desses resultados, leva ao uso de classificações clínicas de acordo com o as lesões apresentadas. O Brasil também usa essa classificação da WHO 2016. Entretanto, alguns pacientes não apresentam lesões cutâneas visíveis e podem ter apenas lesões nos nervos (hanseníase primariamente neural) ou as lesões podem se tornar visíveis somente após iniciado o tratamento. Assim, para melhor compreensão e facilidade para o diagnóstico, a classificação de Madrid foi empregada (MS, 2017).

A MH foi classificada em polos e suas divisões entre eles. Utilizando como parâmetros predomínio da resposta imunológica do hospedeiro a infecção. Nos polos encontram-se os pacientes com hanseníase virchowianos (HV) com alta carga bacilar (multibacilar) e baixa resposta imunológica celular e os com hanseníase tuberculóides (HT) baixa carga bacilar (paucibacilar) e alta resposta imunológica celular. Entre esses polos encontram-se os (HDV) hanseníase dimorfos-virchowianos, (HDD) hanseníase dimorfo-dimorfo e alguns casos com hanseníase dimorfos-tuberculóides (HDT) (RIDLEY, 1966, Figura 30).

Figura 30 – Espectro clínico e epidemiológico da hanseníase. Adaptado por Bom-Braga, 2019 de Briton, 2004.



Siglas: HT – hanseníase tuberculóide, HDT – hanseníase dimorfo-tuberculóide, HDD – hanseníase dimorfo-dimorfo, HDV – hanseníase dimorfo-virchowiana, HV – hanseníase virchowiana, IL - interleucinas, IFN – interferon, ENL eritema nodoso lepromatoso (hansênico).

Nos pacientes com a forma HV a pele contém macrófagos vacuolados com muitos bacilos, porém poucos linfócitos T CD4 e T CD8 positivos; o quadro clínico é bem exuberante, onde os linfócitos e macrófagos não são capazes de se organizarem para a formação de granulomas. Por sua vez, os pacientes com a forma HT, apresentam eficiente resposta imunológica impedindo a multiplicação bacilar. Nas lesões há formação de granulomas e infiltração por linfócitos T CD4 positivos secretando IFN γ , e um número maior de lesões nervosas associadas (BRITTON, 2004).

O homem é considerado a única fonte de infecção da hanseníase. O contágio dá-se através de uma pessoa doente, portadora do bacilo de Hansen, não tratada, que o elimina para o meio exterior, contagiando pessoas susceptíveis. A principal via de eliminação do bacilo, pelo indivíduo doente de hanseníase e a mais provável porta de entrada no organismo passível de ser infectado são as vias aéreas superiores, tendo o nariz participação como porta de entrada com sintomatologia nasal presente em quase 70% dos doentes com MH (MS, 2017).

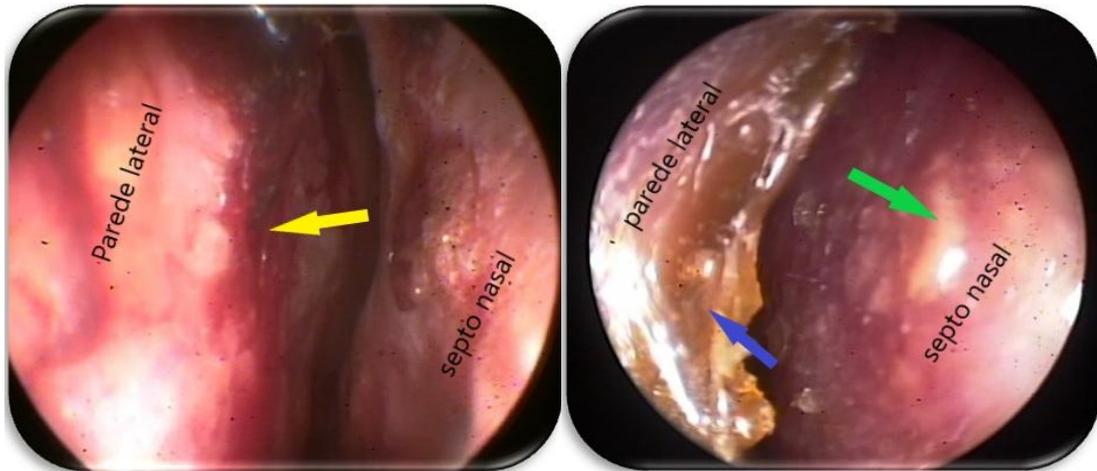
O aparecimento da doença na pessoa infectada pelo bacilo, e suas diferentes

manifestações clínicas, dependem dentre outros fatores, da relação parasita/hospedeiro e pode ocorrer após um longo período de incubação, de 2 a 7 anos (MARTINS 2005, 2010, JULIO 2010). As condições socioeconômicas desfavoráveis, assim como condições precárias de vida e de saúde, influem no risco de adoecer (MS, 2017).

As lesões cutâneas mais frequentes são: máculas pigmentares ou discrômicas, placas, infiltração, tubérculo e o nódulo. Pode acometer qualquer parte do corpo, incluindo as mucosas orais e nasais, cursando com infiltração e granulomas nessas regiões (MARTINS 2010). As neurites correspondem a um processo inflamatório dos nervos periféricos, que podem gerar dor, redução da sensibilidade e da força dos músculos inervados pelos ramos acometidos. Essas alterações podem ser causadas tanto pela ação do bacilo nos nervos como pela reação do organismo ao bacilo ou por ambas. Quando não tratadas, essas neurites podem provocar incapacidade e deformidades (MS, 2017).

Os sintomas nasais mais frequentes são o ressecamento nasal (38,2%), crostas (23,6%), obstrução nasal (8%) (JULIO 2010, MARTINS 2005 e 2010), em menor frequência epistaxe e por vezes perfuração, em especial nas formas multibacilares da doença (MCDUGALL 2002). Mas, apesar da frequente ocorrência de comprometimento nasal e das recomendações do manual de prevenção a incapacidade (MS, 2008), esses acometimentos não são considerados na construção do indicador grau de incapacidade de hanseníase (WHO, 2010, figura 31 e 32). A baixa temperatura da mucosa nasal, entre 20°C e 30°C , poderia facilitar o crescimento do *M.leprae*, que pode ser encontrado em partes menos aquecidas da superfície do corpo, como a pele das extremidades; os lobos, a hélix, a anti-hélix o tragus das orelhas; a cartilagem alar e o septo nasal e nos testículos (CHACKO, 1979).

Figuras 31 e 32 – Videonasofibrosopia de paciente com hanseníase. À esquerda presença de infiltração, granulação e aumento da trama vascular/púrpura (seta amarela) nas paredes septal e lateral da fossa nasal. À esquerda, presença de infiltração e granulação de septo nasal (seta verde) e crosta melicérica (seta azul) na parede lateral na fossa nasal esquerda, INI-FIOCRUZ.



O diagnóstico é confirmado quando encontrados uma ou mais das seguintes alterações: lesões de pele com alterações de sensibilidade, acometimento de nervos com espessamento neural, baciloscopia positiva e comprometimento de mucosa oral e/ou nasal (MS, 2013).

O *M. leprae* apresenta em sua parede o antígeno (AG) glicolípido fenólico-1 (PGL-1) e pode ser encontrado nos tecidos, no sangue circulante e na urina dos doentes multibacilares. Tem a característica de não apresentar reação cruzada com o *M. tuberculosis*. Os testes sorológicos permitem a detecção de anticorpos (AC) Anti-PGL-1. (HUNTER, 1982).

Níveis elevados do AC contra PGL-1 são encontrados nos pacientes com as formas multibacilares (MB) em 90% dos não tratados e a positividade sorológica é maior entre os mais jovens (DOUGLAS, 2004; CALADO, 2005). Nos paucibacilares (PB) encontra-se positiva em 40 a 50% (CHO, 2001).

Com o advento da reação em cadeia da polimerase (PCR) é possível detectarmos quantidades mínimas de DNA, equivalente a menos do que o DNA contido em 20 células, sendo um método específico e sensível. (TORRES, 2003).

No histopatológico da mucosa no estágio de invasão bacilar, observa-se um grande número de células produtoras de muco, edema e aumento da vascularização da submucosa, infiltrada por plasmócitos e linfócitos. Esta grande quantidade de muco, explicaria a

congestão nasal e rinorréia característicos neste estágio. Posteriormente, no estágio de proliferação, ocorre uma exacerbação dos achados anteriores, conferindo à mucosa, aspecto granuloso; neste estágio, a presença de macrófagos no infiltrado inflamatório é predominante. O estágio a seguir é o de destruição e ulceração da mucosa, com infiltrado inflamatório constituído por macrófagos com numerosos bacilos, além de linfócitos e plasmócitos. Já o último estágio, o de resolução e fibrose, a fibrose é marcante e raramente são encontrados bacilos (JOB, 1966).

A baciloscopia é a técnica com maior frequência de identificação do agente etiológico.

O tratamento específico da hanseníase, recomendado pela (Organização Mundial de Saúde – OMS/ World Health Organization – WHO) e preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil é a poliquimioterapia – PQT, uma associação de Rifampicina, Dapsona e Clofazimina. Evitando a resistência medicamentosa do bacilo que ocorre, com frequência na monoterapia. É administrada através de esquema padrão, de acordo com a classificação operacional do doente: PB e MB (ILLARRAMENDI, 2013).

A alta por cura é dada após a administração do número de doses preconizado pelo esquema terapêutico, dentro do prazo recomendado. O tratamento da hanseníase é ambulatorial e está disponível em todas as unidades públicas de saúde. A PQT mata o bacilo e evita a evolução da doença, levando à cura. O bacilo morto é incapaz de infectar outras pessoas, rompendo a cadeia epidemiológica da doença. Assim sendo, logo no início do tratamento a transmissão da doença é interrompida e, se realizado de forma completa e correta, garante a cura da doença (MS, 2017).

2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, as áreas geográficas acometidas pelas DIG estão em expansão. Apesar disto, poucos são os critérios disponíveis para o diagnóstico clínico dos casos com acometimento mucoso das VADS. Fora dos grandes centros de saúde o diagnóstico é eminentemente clínico, o que pode gerar confusão entre as DIG de apresentação semelhante. Apesar das DIG das VADS, em especial MH, PCM, LTA e TB, serem consideradas doenças negligenciadas com caráter emergentes e reemergentes, com número considerável de casos e com potencial gravidade das formas mucosas, o conhecimento acumulado sobre as lesões mucosas das VADS por estas doenças é pequeno se comparado às demais localizações acometidas por essas doenças.

As DIG podem acometer qualquer um dos sítios mucosos e os achados clínico-endoscópicos das lesões são variáveis, não havendo até o momento a descrição de uma característica única específica que forneça o diagnóstico definitivo para cada infecção (SILVA, DAMROSE et al., 2008). O diagnóstico das DIG nas lesões mucosas das VADS compreende a associação entre dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (evidenciação do agente e provas imunológicas) (GENARO, 2002; MS, 2010). No entanto, nem sempre é possível a evidenciação do agente e a positividade de provas imunológicas, dificultando o diagnóstico (TOMMASI, 2002). Muitas vezes há necessidade de estudo imunohistoquímico e microbiológico das lesões para complementação diagnóstica, já que testes sorológicos e cutâneos nem sempre são conclusivos (MS, 2010).

Na literatura médico-científica, poucos dados referentes às DIG das VADS estão disponíveis, muito provavelmente pela ausência de sistematização do exame clínico e a presença de empecilhos na realização procedimentos de biópsia das cavidades nasais, orofaringe e laringe. O profissional deve ter conhecimento da infecção, o que é fundamental para a suspeita clínica, com consequente diagnóstico precoce e instituição do tratamento adequado. Estes detalhes fazem com que o conhecimento gerado sobre as DIG das VADS seja ainda fragmentado e escasso.

Desde a década de 1980 o Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz) tem profissionais habilitados no reconhecimento destas doenças e do registro das imagens de suas lesões através de métodos endoscópicos disponíveis no Serviço. Com isto, uma quantidade de informação epidemiológica, clínica e laboratorial, além de material fotográfico e de filmes de exames foi gerada, com

acompanhamento sistemático e sequencial do tratamento dos pacientes, desde os momentos do diagnóstico e da evolução clínica das lesões durante o tratamento, até o pós-tratamento e acompanhamento de cura. Os profissionais ligados ao Serviço de Otorrinolaringologia frequentemente dão cursos em seminários, congressos e cursos de atualização de DIG das VADS. Desta forma, aproveitar as condições de infra-estrutura presentes no ambulatório de Otorrinolaringologia do INI-Fiocruz e o acesso consentido às informações e imagens destas lesões é uma oportunidade ímpar para produzir painéis comparativos que permitam evidenciar semelhanças e diferenças capazes de melhor caracterizar as particularidades da apresentação clínica das DIG das mucosas das VADS, e trazer a luz alguns fatores associados a estas lesões infecciosas. Assim, a necessidade da organização deste painel de diagnóstico diferencial das lesões infecciosas de mucosas das VADS, levando-se em consideração aspectos referentes à epidemiologia, fatores clínicos e diagnósticos destas doenças motivou a elaboração deste estudo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar critérios de diagnóstico diferencial, clínico e laboratorial, de quatro DIG das VADS (leishmaniose mucosa, hanseníase, tuberculose e paracoccidioidomicose).

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Descrever e comparar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de cada doença.
2. Descrever como os diferentes sinais e sintomas, localizações e outras variáveis se agrupam às diferentes DIGs.

4 MÉTODOS E PROCEDIMENTOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional do tipo transversal.

4.2 Casuística

4.2.1 População do estudo

Pacientes incluídos com diagnóstico de DIG (LM, MH, TB, PCM) das VADS no ambulatório de Otorrinolaringologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) - FIOCRUZ num período de 14 anos, entre janeiro de 2004 e outubro de 2018.

4.2.2 Tamanho amostral

Foram avaliados os prontuários de todos os pacientes que preencham o critério de elegibilidade.

4.2.3 Critérios de Elegibilidade

Critérios de inclusão: Pacientes atendidos no ambulatório de Otorrinolaringologia do INI - FIOCRUZ num período de 14 anos, entre janeiro de 2004 e outubro de 2018, com diagnóstico (identificação do AE) confirmado de DIG (LM, MH, TB, PCM) das VADS.

Critérios de exclusão: Neoplasias malignas, coinfeção pelo HIV ou tratamento imunossupressor concomitantes às DIG de VADS.

4.3 Materiais, Procedimentos e Técnicas Utilizadas

A confirmação por identificação do agente foi realizada, por um ou mais dos seguintes métodos: exame direto (imprint), histopatológico, cultura, imunohistoquímica ou PCR.

Foi realizada a busca de dados nos prontuários dos pacientes incluídos no estudo.

Os pacientes atendidos no Ambulatório de Otorrinolaringologia do INI- FIOCRUZ com suspeita de DIG das VADS realizam rotina para o diagnóstico composta de anamnese, testes cutâneos (PPD e IDR) quando disponíveis e sorologias (para fungos, LTA, sífilis e HIV). Todos os pacientes passam por avaliação através de exames clínico e laboratoriais (bioquímica, hemograma, hepatograma, provas de função renal) antes do início do tratamento. Os pacientes são submetidos à avaliação otorrinolaringológica e clínica, composta de: anamnese de queixas mucosas; avaliação otoscópica e endoscópica nasal, oral, faríngea e laríngea.

A videoendoscopia nasal (VEN) consiste na visualização das estruturas anatômicas nasais e suas alterações com auxílio de um endoscópio rígido 30° ou 70° de 2,7 ou 4mm ou um flexível, fonte de luz, câmera de vídeo, video gravador e um monitor de vídeo. Precedido de aplicação de anestesia tópica com lidocaína 10% e vasoconstritores (ex. Oximetazolina)

A parede lateral e a cavidade são inspecionadas em três passos:

1. O primeiro passo o endoscópio é introduzido ao longo do meato inferior sempre que possível, respeitando as limitações anatômicas de cada paciente. Se não houver espaço a ótica é avançada entre as conchas média e inferior na direção da nasofaringe.

Devem ser examinadas: o vestíbulo nasal, toda a extensão da mucosa septal, a cabeça da concha inferior, seu dorso, a parede posterior da nasofaringe, bem como orifício da tuba auditiva e a fossa de Rosenmüller.

2. Nesse passo o endoscópio é angulado para cima para visualização do recesso esfenoidal, o óstio esfenoidal, a concha superior e a fenda olfatória.

3. No terceiro passo o endoscópio é posicionado delicadamente abaixo da concha média para visualização do óstio acessório, a borda posterior do processo uncinado e a bolha etmoidal, bem como a saída do recesso frontal.

Esse tipo de avaliação permite a identificação de alterações anatômicas nasais, sua localização, destruição e possíveis sequelas, decorrentes das DIG na sua forma mucosa e o comprometimento da mucosa da rinofaringe e tuba auditiva que podem ocasionar alterações inclusive na orelha média (BOM-BRAGA 2012).

Quando necessário, o endoscópio flexível é utilizado para realização dos três passos acima descritos (SIMMEN & JONES, 2006).

A videolaringoscopia é um procedimento realizado no nível ambulatorial, que utiliza de anestesia tópica ou não (lidocaína 10%) para a visualização das estruturas anatômicas laríngeas e suas alterações com auxílio de um endoscópio rígido 30° ou 70° pela cavidade oral ou de 4 ou 7,2 mm flexível através das fossas nasais, além de fonte de luz, câmera de vídeo, vídeo gravador e um monitor de vídeo.

Durante a realização do procedimento, as estruturas anatômicas da laringe e da hipofaringe (valécula, epiglote, aritenóides, ligamento ariepiglótico, bandas ventriculares, pregas vocais, anéis superiores da traquéia) são avaliadas quanto à morfologia e aspectos funcionais, buscando a visualização desde a base da língua até a região da sub-glote (BENJAMIN, 1998).

Quando a rinofaringe não puder ser observada através da endoscopia nasal devido a fossas nasais estreitas ou com obstáculos intransponíveis, pode-se realizar a endoscopia rinofaríngea pela cavidade oral com endoscópio rígido de 70° ou de 90°, preferencialmente de 8 a 10 mm de diâmetro, voltado para cima. Esta via permite uma visão mais geral e abrangente do cavum, arco coanal, cauda das conchas médias e inferiores, orifício tubário e tórus tubário (MEIRELLES & ATHERINO, 2010).

A orofaringoscopia é realizada através da cavidade oral e necessita de fonte de luz, podendo ser um fotóforo de luz fria ou a própria ótica rígida com que se realiza a laringoscopia, com o auxílio de espátulas, que podem ser de madeira, metal ou plástico. Para a correta realização do exame o paciente deve estar sentado, relaxado, calmo e sem próteses dentárias ou aparelhos ortodônticos móveis. A respiração deve ser preferencialmente bucal. O reflexo nauseoso normalmente ocorre ao toque no terço posterior da língua; é mais evidente em pacientes ansiosos, emotivos ou quando há abertura bucal excessiva; e pode ser eliminado através da utilização de anestesia tópica com lidocaína 2% a 10%, aplicada em "spray" na parede posterior da orofaringe e na base da língua. Inicialmente, examina-se toda a cavidade oral (arcadas dentárias, língua, assoalho de boca, palato, gengivas, mucosa oral). Em seguida, examina-se a orofaringe (pilares, parede posterior de orofaringe, tonsilas palatinas e fossas tonsilares) (MEIRELLES, 2010).

Uma vez identificadas lesões mucosas, os pacientes são submetidos à biópsia da mucosa após anestesia tópica com lidocaína solução a 2% a 10% com pinças tipo Hartmann "saca-bocado". A técnica de preparo das mucosas parece influenciar na identificação de alguns AE em especial a leishmaniose, que pode não ser identificada nos casos de

contaminação do material. Após a realização da endoscopia, a mucosa é preparada com a remoção de crostas com auxílio de pinça baioneta, algodão e solução fisiológica 0,9%, esse procedimento é realizado quantas vezes forem necessárias até a exposição completa do local a ser biopsiado. Em seguida com auxílio de pinça baioneta, são aplicados chumaços de algodão com solução alcoólica 70%. A mucosa é preparada na tentativa de redução de contaminação da amostra. Repetimos essa etapa, pelo menos por três vezes e colhetamos as amostras. Discretas hemorragias são contidas de maneira espontânea ou com aplicação de compressas e raramente com uso de tampões de merocel e prescrição de Transamin® (ácido tranexâmico) ou Ipsilon® (ácido épsilon-aminocaproico), ambos com ação anti-hemorrágica. Analgésicos (dipirona, ibuprofeno ou paracetamol) são prescritos por três dias para a redução do desconforto após a manipulação. Os espécimes coletados são devidamente acondicionados e imediatamente encaminhados para os Laboratórios de Anatomia Patológica, Bacteriologia, Parasitologia, Micologia do INI-FIOCRUZ para realização de exame direto (imprint), histopatológico, cultura, imunohistoquímica ou PCR. Os pacientes com confirmação diagnóstica de DGI das VADS são encaminhados ao tratamento específico das suas morbidades e mantêm acompanhamento mensal no ambulatório de Otorrinolaringologia até a cura de suas lesões. Ao se atingir a cura passam a ser acompanhados conforme protocolo de controle de cura no mesmo local.

5 PLANO DE ANÁLISE

Foi criado um banco de dados usando o programa *Statistical Package for Social Sciences* - SPSS versão 16 para Windows com informações clínicas e laboratoriais (história de lesão ativa, local, número e tamanho das lesões, idade, sexo, atividade ocupacional, tabagismo, etilismo, variáveis sócio-econômicas, Intradermorreação de Montenegro, PPD, resultados de sorologia, histopatologia, cultura, PCR e outros exames laboratoriais, presença de doenças associadas, identificação do agente infeccioso envolvido, entre outros).

Para a análise exploratória, foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas e as medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas discretas ou contínuas. Os desfechos de confirmação diagnóstica foram comparados em relação às variáveis categóricas pela descrição das frequências absolutas, relativas e pelo intervalo de confiança de 95% (IC 95%) das frequências relativas. Devido a crítica ao uso de p-valores (WASSERSTEIN & LAZAR e ICMJE, 2019) e pelo aspecto descritivo da amostra, optou-se por não aplicar testes estatísticos de associação (exemplo: qui-quadrado de Pearson) e por fornecer os intervalos de confiança das proporções. Considerou-se diferenças de ao menos 10 pontos percentuais (pp.) entre as variáveis como sugestivas de potenciais diferenças.

Para a descrição da associação das variáveis com as diversas doenças foi empregada uma técnica de estatística multivariada para redução de dimensionalidade denominada análise de correspondência múltipla (ACM). A análise de correspondência múltipla tem por objetivo caracterizar grupos ao agrupar diversos dados categóricos (sinais e sintomas, localização, aspecto das lesões e resultados histopatológicos). A técnica tem caráter descritivo e tem a vantagem de não fazer suposições sobre a distribuição das variáveis. O número de dimensões (no nosso estudo duas) foi determinado considerando as dimensões com autovalores acima de 1 e a variabilidade das dimensões foi determinada pela inércia parcial (% de contribuição para a inércia total). As inércias foram calculadas pelo método ajustado. Os resultados são mostrados de forma gráfica pelo diagrama de dispersão das dimensões. A determinação dos grupos é realizada de forma subjetiva pela observação das proximidades no gráfico de dispersão. Posteriormente, realizou-se a análise de conglomerados (cluster) hierárquica das coordenadas obtidas na análise de correspondência múltipla (as mesmas coordenadas utilizadas para a construção do gráfico de dispersão) pelo método denominado de maior distância ou ligação completa (complete linkage). Os resultados da análise de cluster foram mostrados em forma gráfica de dendrograma, a fim de auxiliar na determinação dos grupos

observados de forma subjetiva no gráfico de dispersão na análise de correspondência (PAULA, 2010). As análises foram realizadas no pacote ca e factor extra do pacote R (R core team 2018).

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto segue as recomendações contidas na resolução no. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado em 16 de maio de 2016 na comitê de ética em pesquisa CEP- INI-FIOCRUZ com o número CAAE 51432315.4.0000.5262.

7 RESULTADOS

Duzentos e noventa e tres pacientes preencheram os critérios para inclusão, sendo cento e quarenta e dois com leishmaniose mucosa, setenta e sete com paracoccidiodomicose, trinta e oito com tuberculose e trinta e seis com hanseníase. Os pacientes eram majoritariamente provenientes de área urbana. O sexo masculino predominou nas quatro doenças, especialmente na paracoccidiodomicose. A relação homem/mulher foi mais próxima nos pacientes com hanseníase, onde também encontramos a menor faixa etária. As características epidemiológicas e hábitos dos pacientes com as quatro doenças estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Características epidemiológicas e hábitos de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019. n(%) – número (percentual) / IC – Intervalo de confiança.

	paracoccidiodomicose 77 (26,3%)	tuberculose 38 (13%)	hanseníase 36 (12,3%)	leishmaniose mucosa 142 (48,5%)
Sexo				
Feminino	11 (14,3%) IC 7,4 a 24,1%	10 (26,3%) IC 13,4 a 33,1%	17 (47,2%) IC 30,4 a 64,5%	41 (28,9%) IC 21,6 a 37,1%
Masculino	66 (77,9%) IC 67 a 86,6%	28 (73,7%) IC 56,9 a 86,6%	19 (52,8%) IC 35,5 a 69,6%	101 (71,1%) IC 62,9 a 78,4%
Idade em anos (media±desvio padrão)	50,18 ± 10,7	47,28 ± 14,4	42,58 ± 14,7	50,04 ± 18
Residência urbana	54 (73%) IC 61,4 a 82,6%	36 (97,3%) IC 85,8 a 99,9%	36 (100%) IC 92 a 100%	101 (72,1%) IC 63,9 a 79,4%
Residência rural	20 (27%) IC 17,4 a 38,8%	1 (2,7%) IC 1 a 14,2%	0 (0%)	39 (27,9%) IC 20,6 a 36,1%
Tabagismo	64 (85,3%) IC 75,8 a 92,4%	23 (60,5%) IC 43,4 a 76%	6 (75%) IC 34,9 a 96,8%	52 (52%) IC 41,8 a 62,1%
Etilismo	42 (56,8%) IC 44,7 a 68,2%	17 (44,7%) IC 28,6 a 61,7%	1 (33,3%) IC 0,8 a 90,6%	54 (52,9%) IC 42,8 a 62,9%

A presença do tabagismo foi identificado com grande frequência nos pacientes com paracoccidiodomicose, com queda de 10 (pp) na hanseníase, 25 (pp) na tuberculose e 33 (pp) na leishmaniose mucosa (Tabela 1).

Os maiores tempos de evolução foram da hanseníase e da leishmaniose mucosa. A presença de sintomas mucosos apresenta diferença entre as doenças. A maioria dos pacientes com hanseníase e leishmaniose apresentaram queixas nasais, com redução de 60 pontos percentuais (pp.) quando comparadas a paracoccidiodomicose. Já os sintomas orais e faríngeas estiveram presentes na maioria dos pacientes com PCM, com queda de 10 pp. em relação da TB, 33 pp. na LM e 73 pp. na MH. Os sintomas laríngeos foram referidos em sua maioria pelos pacientes com TB de VADS com redução de 30 pp. na PCM, 57 pp. na LM e 90 pp. na MH (Tabela 2).

Tabela 2 – Características clínicas de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019.

	paracoccidiodomicose	tuberculose	hanseníase	leishmaniose mucosa
Tempo de evolução em semanas, Mediana (Quartis 25-75)	32 (20-48)	20 (12-48)	48 (16-240)	48 (12-44)
Sintomas				
Nasais, n (%)	20 (26%)	0	34 (94,4%)	128 (91,4%)
IC (95%)	16,6 a 37,2%	-	81,2 a 99,3%	85,5 a 95,5%
Oral e faríngeos, n (%)	65 (84,4%)	28 (73,7%)	4 (11,1%)	70 (51,5%)
IC (95%)	IC 74,4 a 91,7%	IC 56,9 a 86,6%	IC 3,1 a 26,1%	IC 42,8 a 60,1%
Laríngeos, n (%)	47 (61,8%)	35 (92,1%)	2 (2,9%)	48 (35,6%)
IC (95%)	IC 50 a 72,8%	IC 78,6 a 98,3%	IC 1 a 14,9%	IC 27,5 a 44,2%

* Mediana (intervalo interquartil)

Na (tabela 3) observamos que a dor no local das lesões, presentes principalmente na TB e PCM, apresentaram pequena variação percentual entre elas, aproximadamente 2 pp., porém, houve superioridade desses sintomas na LM com redução de 70 pp. quando comparada com a MH.

A tosse produtiva apresenta diferença importante entre as doenças. Oitenta e nove por cento dos pacientes com tuberculose apresentam tosse, esse percentual diminuiu em 40 pp. no

grupo com paracoccidiodomicose, reduz 78 pp nos pacientes do grupo com LM e a nenhum caso naqueles com hanseníase. Destaca-se que os intervalos de confiança não se sobrepõem.

Quanto a tosse seca, a maioria dos casos de paracoccidiodomicose e tuberculose apresentam esse sintoma (aproximadamente 30%), observa-se redução importante desse percentual naqueles com hanseníase 25 pp. e LM 28 pp.

Em relação a febre, há maior relação com as doenças cujos agentes etiológicos foram micobactérias (MH, TB) ou fungos (PCM) com queda de até 33 pp. quando foi causada pelo protozoário (LM).

Tabela 3– Sintomas inespecíficos de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.

	paracoccidiodomicose	tuberculose	hanseníase	leishmaniose mucosa
Dor no local da lesão	57 (74%)	29 (76,3%)	3 (9,4%)	94 (80,3%)
n(%)	IC 62,8 a 83,4%	IC 59,8 a 88,6%	IC 2 a 25%	IC 72 a 87,1%
IC (95%)				
Tosse Produtiva n(%)	35 (45,5%)	34 (89,5%)	0	14 (11,3%)
IC (95%)	IC 34,1 a 57,2%	IC 75,2 a 97,1%	-	IC 6,3 a 18,2%
Tosse seca n(%)	13 (28,3%)	10 (30,3%)	2 (5,6%)	3 (2,4%)
IC (95%)	IC 16 a 43,5%	IC 15,6 a 48,7%	IC 0,7 a 18,7%	IC 0,5 a 6,9%
Febre n(%)	9 (60%)	17 (60,7%)	7 (63,6%)	2 (33,3%)
IC (95%)	IC 32,3 a 83,7%	IC 40,6 a 78,5%	IC 30,8 a 89,1%	IC 4,3 a 77,7%
Emagrecimento n(%)	63 (84%)	30 (78,9%)	9 (66,7%)	33 (76,7%)
IC (95%)	IC 73,7 a 91,4%	IC 62,7 a 90,4%	IC 34,9 a 90,1%	IC 61,4 a 88,2%

n(%) – número (percentual) / IC – Intervalo de confiança.

Outro sintoma observado cujos resultados diferiram entre as doenças foi a obstrução nasal, predominantemente referida nos pacientes com LM, com diminuição de 44 pp. quando comparada com a MH e 75 pp. com a PCM. Os pacientes com TB não relataram sintomas nasais (Tabela 4).

A crosta melicérica esteve presente com predomínio nos pacientes com MH, com redução de 45 pp. quando comparada com os pacientes de LM, sem sobreposição dos

intervalos de confiança. A perfuração septal apresentou diferença entre as doenças, sendo mais frequentemente presente na MH com queda de 13 pp. em relação a LM.

A epistaxe foi mais referida nos pacientes com LM, com contração de 28 pp. na MH e 62 pp. na PCM. Já o ressecamento nasal predominou na MH, com redução de 31 pp. na LM e 70 pp. na PCM. A Rinorréia esteve mais presente nos pacientes com LM com diminuição de 18 pp. na PCM. Esses três sinais e sintomas não apresentaram sobreposição do IC.

Tabela 4 – Sinais e sintomas nasais de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.

	Paracoccidioidomicose	Tuberculose	Hanseníase	Leishmaniose Mucosa
Obstrução nasal n(%)	10 (13%)	0	16 (44,4%)	123 (87,9%)
IC (95%)	IC 6,4 a 22,6%	-	IC 27,9 a 61,9%	IC 81,3 a 92,8%
Crosta hemática n(%)	14 (18,2%)	0	27 (75%)	112 (83,6%)
IC (95%)	IC 10,3 a 28,6%	-	IC 57,8 a 87,9%	IC 76,2 a 89,4%
Crosta melicérica n(%)	6 (7,8%)	0	20 (55,6%)	15 (10,6%)
IC(95%)	IC 2,9 a 16,2%	-	IC 38,1 a 72,1%	IC 6,1 a 16,9%
Perfuração septal n(%)	3 (3,9%)	0	13 (36,1%)	33 (23,9%)
IC (95%)	IC 0,8 a 11%	-	IC 20,8 a 53,8%	IC 17,1 a 31,9%
Epistaxe n(%)	5 (6,6%)	0	15 (41,7%)	93 (68,9%)
IC (95%)	IC 2,2 a 14,7%	-	IC 25,5 a 59,2%	IC 60,4 a 76,6%
Ressecamento nasal n(%)	8 (10,7%)	0	29 (80,6%)	57 (51,8%)
IC (95%)	IC 4,7 a 19,9%	-	64 a 91,8%	IC 42,1 a 61,4%
Rinorréia n(%)	3 (4%)	0	0	23 (20,9%)
IC (95%)	IC 0,8 a 11,2%	-	-	IC 13,9 a 29,7%

n(%) – número (percentual) / IC – Intervalo de confiança.

A odinofagia foi predominante nos pacientes com TB e PCM que se assemelham no percentual de frequência, porém, apresentou queda de 32 pp. quando comparado com a LM e 68 pp. na MH. Já a disfagia apresentou uma diferença importante entre todas as doenças. Foi mais frequentemente referida nos pacientes com PCM com decréscimo de 19 pp. em relação a LM, 44 pp. na TB e 64 pp. na MH.

A rouquidão também apresentou diferença entre as doenças com predomínio na TB, com queda de 30 pp. em relação a PCM, 59 pp. na LM e 81 pp. na MH. Enquanto que a

dispnéia foi mais frequente na PCM e TB com redução de 28 pp. na LM e 31 pp. na LM (Tabela 5).

Tabela 5 – Sinais e sintomas orais, faríngeos e laríngeos de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.

	Paracoccidioidomicose	Tuberculose	Hanseníase	Leishmaniose Mucosa
Odinofagia n(%)	61 (79,2%)	29 (76,3%)	4 (11,1%)	64 (47,1%)
IC (95%)	IC 68,5 a 87,6%	IC 59,8 a 88,6%	IC 3,1 a 26,1%	IC 38,4 a 55,8%
Disfagia n(%)	52 (67,5%)	9 (23,7%)	1 (2,9%)	65 (48,1%)
IC (95%)	IC 55,9 a 77,8%	IC 11,4 a 40,2%	IC 0,1 a 14,9%	IC 39,5 a 56,9%
Rouquidão n(%)	42 (54,5%)	32 (84,2%)	1 (2,9%)	34 (25,8%)
IC (95%)	IC 42,8 a 65,9%	IC 68,7 a 94%	IC 0,1 a 14,9%	IC 18,5 a 34,1%
Dispnéia n(%)	29 (37,7%)	12 (31,6%)	2 (5,6%)	12 (9,3%)
IC (95%)	IC 26,9 a 49,4%	IC 17,5 a 48,7%	IC 0,7 a 18,7%	IC 4,9 a 15,7%

n(%) – número (percentual) / IC – Intervalo de confiança.

Quanto a localização das lesões mucosas, também foi observada diferença acima de 10 pp. entre as doenças. As lesões orais e faríngeas foram mais frequentes na PCM e LM, com redução de 39 pp. na TB e 42 pp. na MH. As lesões nasais predominaram na MH e LM e queda de 45 pp. na TB e 80 pp. na PCM. As lesões laríngeas predominaram na TB com redução de 22 pp. na PCM, 65 pp. na LM e 95 pp. na MH (Tabela 6, Gráfico 1).

As lesões mucosas únicas apresentaram diferença entre as localizações. Na PCM as lesões únicas na mucosa oral e faríngea foram as mais frequentes, com redução de 12 pp. em relação a LM e 15 pp. na TB, sem lesões isoladas na MH. Já as lesões nasais únicas foram mais frequentes na MH, com redução de 50 pp. em relação a LM e 91 pp. quando comparada com a PCM. Na laringe, lesões isoladas foram mais frequentes na TB, com diminuição de 40 pp. em relação a PCM e 90 pp. na LM (Tabela 6, Gráfico 2).

Quando analisamos a presença de dois sítios mucosos concomitantes, observamos o predomínio de mais de uma localização na LM e PCM, seguido de redução de 13 pp. na TB e

16 pp. na MH. Quando três ou mais localizações foram acometidas, novamente foi mais frequente na LM, com diminuição de 20 pp. em relação a PCM. A TB e MH não encontramos mais de dois pontos mucosos comprometidos ao mesmo tempo (Tabela 6, Gráfico 3).

Tabela 6 – Localização de lesões mucosas e número de sítios anatômicos envolvidos em 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.

	Paracoccidioidomicose	Tuberculose	Hanseníase	Leishmaniose
Sítio afetado				
Oral e faríngeo n(%)	34 (44,2%)	2 (5,3%)	1 (2,8%)	56 (39,4%)
IC (95%)	IC 32,8 a 55,9%	IC 0,6 a 17,7%	IC 0,1 a 14,5%	IC 31,3 a 48%
Nasal n(%)	13 (16,9%)	1 (2,6%)	35 (97,2%)	127 (89,4%)
IC (95%)	IC 9,3 a 27,1%	IC 0,01 a 13,8%	IC 85,5 a 99,9%	IC 82,3 a 94%
Laringe n (%)	58 (75,3%)	37 (97,4%)	1 (2,8%)	46 (32,4%)
IC (95%)	IC 64,2 a 84,4%	IC 86,2 a 99,9%	IC 0,01 a 14,5%	IC 24,8 a 40,8%
Um sítio afetado n(%)				
Oral e faríngeo n(%)	14 (18,2%)	1 (2,7%)	0	9 (6,4%)
IC (95%)	IC 10,3 a 28,6%	IC 0,1 a 14,2%	-	IC 3 a 11,8%
Nasal n(%)	3 (3,9%)	0	34 (94,4%)	62 (43,7%)
IC (95%)	IC 0,8 a 11%	-	IC 81,3 a 99,3%	IC 35,4 a 52,2%
Laringe n (%)	40 (51,9%)	35 (92,1%)	0	3 (2,1%)
IC (95%)	IC 40,3 a 63%	IC 78,6 a 98,3%	-	IC 0,4 a 6%
Dois sítios afetados n(%)				
n(%)	12 (15,6%)	3 (7,9%)	2 (5,6%)	30 (21,1%)
IC (95%)	IC 8,3 a 25,6%	IC 1,7 a 21,4%	IC 0,7 a 18,7%	IC 14,7 a 28,8%
Três ou mais sítios afetados n(%)				
n(%)	8 (10,4%)	0	0	44 (31%)
IC (95%)	IC 4,6 a 19,4%	-	-	IC 23,5 a 39,3%

n(%) – número (percentual) / IC – Intervalo de confiança.

Gráfico 1 – Percentual de lesões mucosas, relacionando a doença e a localização das lesões mucosas.

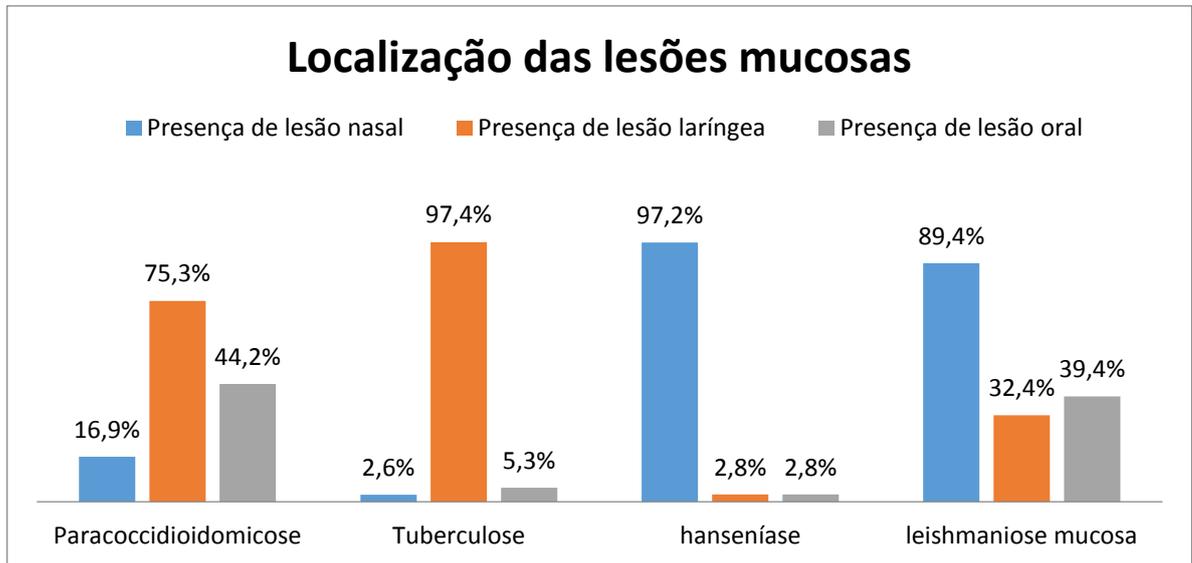


Gráfico 2 – Percentual de lesões mucosas, relacionando a doença e a localização isolada das lesões mucosas.

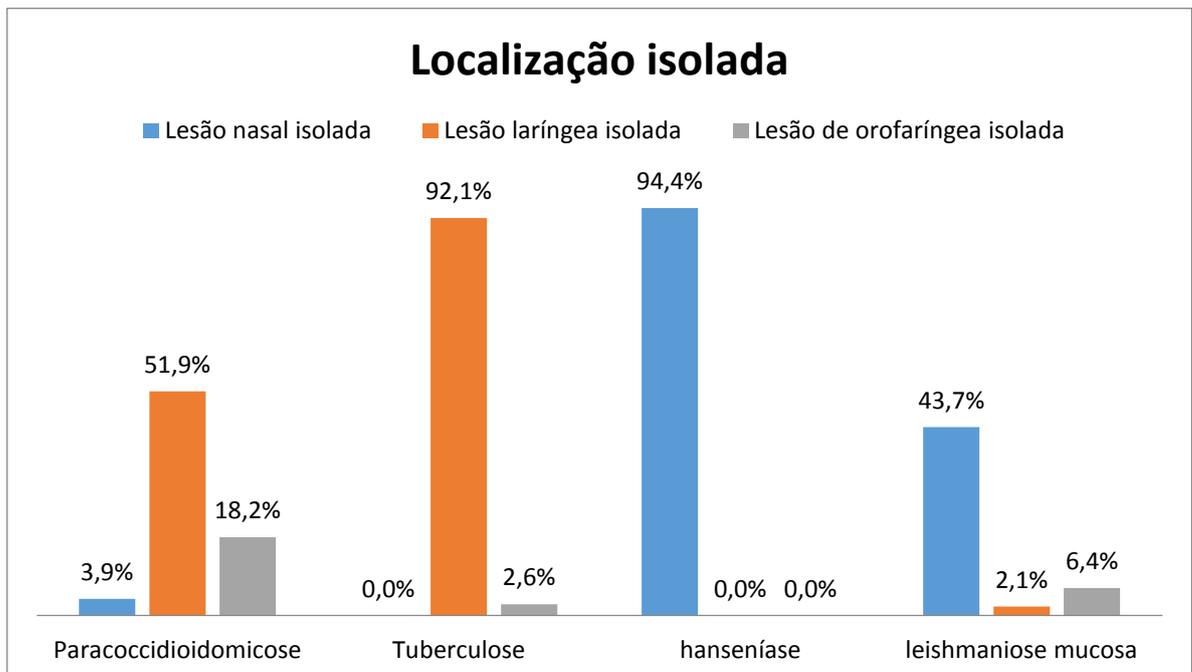
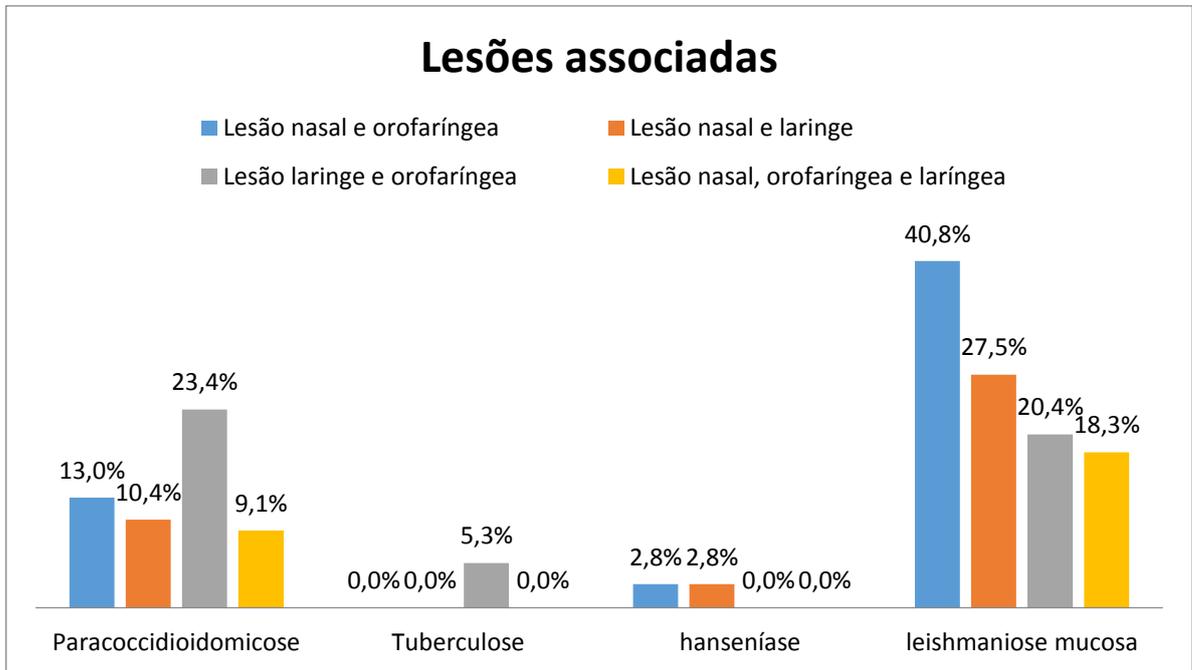


Gráfico 3 – Percentual de lesões mucosas, relacionando a doença e a localizações associadas das lesões mucosas.



A localização específica por sítos nas cavidades nasal, oral e farínge e laringe são observadas nas tabelas 7 a 9. Na cavidade nasal, septo nasal e conchas inferiores são mais frequentemente acometidos na hanseníase e leishmaniose mucosa. Na cavidade oral e farínge, a úvula e parede posterior foram mais acometidos na leishmaniose mucosa, enquanto as demais regiões foram paracoccidioidomicose. A tuberculose foi mais frequentemente encontrada em todas as subáreas da laringe.

A frequência da localização específica das lesões mucosas nasais apresentou diferença entre as doenças. No vestíbulo nasal foi mais acometido na LM com redução de 20 pp. em relação a PCM e ausência de lesões na TB e MH. O septo nasal foi mais atingido na MH com diminuição de 13 pp. na LM, 71 pp. na PCM e 91 pp. na TB. As lesões de concha inferior foram mais freqüentes na LM e MH, com decréscimo de 70 pp. na PCM e 83 pp. na TB. A concha média apresentou maior comprometimento na MH, seguido da LM com redução de 12 pp. e 14 pp. na PCM (Tabela 7).

Tabela 7 – Descrição da localização específica das lesões em mucosa nasal de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.

	Paracoccidioidomicose	Tuberculose	Hanseníase	Leishmaniose
Vestíbulo nasal n(%)	12 (15,8%)	0	0	49 (35,5%)
IC (95%)	IC 8,4 a 26%	-	-	IC 27,6 a 44,1%
Septo nasal n(%)	20 (26,3%)	2 (5,6%)	35 (97,2%)	116 (84,1%)
IC (95%)	IC 16,9 a 37,7%	IC 0,7 a 18,7%	IC 85,5 a 99,9%	IC 76,9 a 89,7%
Concha inferior n(%)	12 (15,8%)	1 (2,7%)	29 (80,6%)	117 (85,4%)
IC (95%)	IC 8,4 a 26%	IC 0,1 a 14,2%	IC 64 a 91,8%	IC 78,4 a 90,8%
Concha média n(%)	6 (7,9%)	0	8 (22,2%)	15 (10,9%)
IC (95%)	IC 3 a 16,4%	-	IC 10,1 a 39,2%	IC 6,3 a 17,4%
Concha superior n(%)	0	0	1 (2,8%)	0
IC (95%)	-	-	IC 0,1 a 14,5%	-

n(%) – número (percentual) / IC – Intervalo de confiança.

Na tabela 8 relacionada a localização específica das lesões orais e faríngeas, observamos o predomínio de lesões labiais na PCM com redução de 30 pp. em relação a LM, 31 pp. na MH e 33 pp. na TB. A mucosa jugal também foi mais acometida na PCM, com diminuição de 43 pp. na LM e 51 pp. na TB. Um padrão semelhante foi observado nas lesões do palato duro, com predomínio na PCM e redução de 24 pp. na LM e 35 pp. na TB e MH. No palato mole, a maior frequência foi na PCM, seguido da LM com redução de 9 pp., 32 pp. na MH e 34 pp. na TB e a língua houve um predomínio das lesões por PCM com redução de 10 pp. em relação a LM.

Tabela 8 – Descrição da localização específica das lesões em mucosa oral e faríngea de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.

	Paracoccidioidomicose	Tuberculose	Hanseníase	Leishmaniose
Lábio n(%)	27 (36%)	1 (2,6%)	2 (5,6%)	9 (6,3%)
IC (95%)	IC 25,2 a 47,9%	IC 0,1 a 13,8%	IC 0,7 a 18,7%	IC 2,9 a 11,7%
Mucosa jugal n(%)	41 (54,7%)	1 (2,6%)	0	15 (10,9%)
IC (95%)	IC 42,7 a 66,2%	IC 0,1 a 13,8%	-	IC 6,2 a 17,3%
Tonsilas n(%)	8 (13,3%)	1 (2,6%)	1 (2,9%)	13 (9,4%)
IC (95%)	IC 6,6 a 23,2%	IC 0,1 a 13,8%	IC 0,1 a 14,9%	IC 5,1 a 15,6%
Pilares tonsilares n(%)	13 (17,3%)	2 (5,3%)	0	23 (16,7%)
IC (95%)	IC 9,6 a 27,8%	IC 0,6 a 17,7%	-	IC 10,9 a 24%
Palato duro n(%)	29 (38,7%)	1 (2,6%)	1 (2,9%)	20 (14,5%)
IC (95%)	IC 27,6 a 50,6%	IC 0,1 a 13,8%	IC 0,1 a 14,9%	IC 9,1 a 21,5%
Palato mole n(%)	28 (37,3%)	1 (2,6%)	3 (5,7%)	39 (28,3%)
IC (95%)	IC 26,4 a 49,3%	IC 0,1 a 13,8%	IC 0,7 a 19,2%	IC 20,9 a 36,5%
Úvula n(%)	15 (20%)	16 (7,9%)	2 (5,9%)	33 (23,9%)
IC (95%)	IC 11,6 a 30,8%	IC 1,7 a 21,4%	IC 0,7 a 19,7%	IC 17,1 a 31,9%
Parede posterior n(%)	6 (8%)	0	0	19 (13,8%)
IC (95%)	IC 3 a 16,6%	-	-	IC 8,5 a 20,7%
Língua n(%)	9 (12%)	1 (2,6%)	0	2 (1,4%)
IC (95%)	IC 5,6 a 21,6%	IC 0,1 a 13,8%	-	IC 0,2 a 5,1%

n(%) – número (percentual) / IC – Intervalo de confiança.

Na tabela 9 relacionada a localização específica das lesões laríngeas, identificamos a maior frequência de lesão envolvendo a epiglote na TB com redução de 22 pp. na PCM, 37 pp. na LM e 63 pp. na MH. O ligamento ariepiglótico também foi mais acometido na TB com diminuição de 35 pp. em relação a LM e 39 pp. com a PCM. As aritenóides foram mais atingidas na TB, seguido da PCM com redução de 33 pp. na PCM e 38 pp. na LM. As falsas pregas vocais foram mais acometidas na TB, seguido da PCM que reduziu 32 pp. na PCM e 38 pp. na LM. O comprometimento das pregas vocais foi mais frequente na TB, com redução de 50 pp. em relação a PCM, 72 pp. na LM e 80 pp. na MH.

Tabela 9 – Descrição da localização específica das lesões em mucosa laríngeas de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.

	Paracoccidioidomicose	Tuberculose	Hanseníase	Leishmaniose
Base de língua	1 (1,3%)	2 (5,3%)	0	0
n(%)	IC 0 a 7,2%	IC 0,6 a 17,7%	-	-
IC (95%)				
Valéculas n(%)	4 (5,3%)	3 (7,9%)	0	2(1,4%)
IC (95%)	IC 1,5 a 13,1%	IC 1,7 a 21,4%	-	IC 0,2 a 5,1%
Epiglote n(%)	32 (43,2%)	25 (65,8%)	1 (2,8%)	39 (28,3%)
IC (95%)	IC 31,8 a 55,3%	IC 48,6 a 80,4%	IC 0,1 a 14,5%	IC 20,9 a 36,5%
Ligamento ariepiglótico n(%)	8 (11%)	19 (50%)	0	20 (14,5%)
IC (95%)	IC 4,9 a 20,5%	IC 33,4 a 66,6%	-	IC 9,1 a 21,5%
Aritenóides n(%)	14 (19,2%)	20 (52,6%)	0	19 (13,8%)
IC (95%)	IC 10,9 a 30,1%	IC 35,8 a 69%	-	IC 8,5 a 20,7%
Falsas pregas n(%)	13 (17,8%)	18 (50%)	0	16 (11,6%)
IC (95%)	IC 9,8 a 28,5%	IC 32,9 a 67,1%	-	IC 6,8 a 18,1%
Pregas vocais n(%)	23 (32,4%)	29 (82,9%)	1 (2,8%)	15 (10,9%)
IC (95%)	IC 21,8 a 44,5%	IC 66,4 a 93,4%	IC 0,1 a 14,5%	IC 6,3 a 17,4%

n(%) – número (percentual) / IC – Intervalo de confiança.

Na distribuição dos resultados relacionados à localização específica das lesões, distinguimos um padrão diferenciado relacionado a cada doença. No gráfico 4 a paracoccidioidomicose apresenta uma distribuição heterogênea das lesões, implicando em lesões nas quatro localizações anatômicas (oral e faríngea, mucosa nasal e laringe), cujo predomínio, encontramos na laringe em ordem de frequência lesões na: epiglote, pregas vocais, aritenóides, falsas pregas vocais, ligamento ariepiglótico, valéculas e base de língua. Na orofaringe: mucosa jugal, palatos duro e mole, lábios, úvula, tonsilas, língua e parede posterior. Na mucosa nasal lesões no: septo nasal, conchas inferiores e vestíbulo nasal empastados e com menos frequência o concha superior.

A tuberculose exibe uma maior concentração de lesões na mucosa laríngea, com aparecimento módico nas demais localidades (gráfico 4): pregas vocais, ligamentos ariepiglóticos, falsas pregas vocais, valéculas, base de língua foram os locais mais atingidos na laringe. No nariz: septo nasal e conchas inferiores e na orofaringe: úvula, pilares tonsilares, mucosa jugal/lábio, tonsilas, palatos duro e mole e língua.

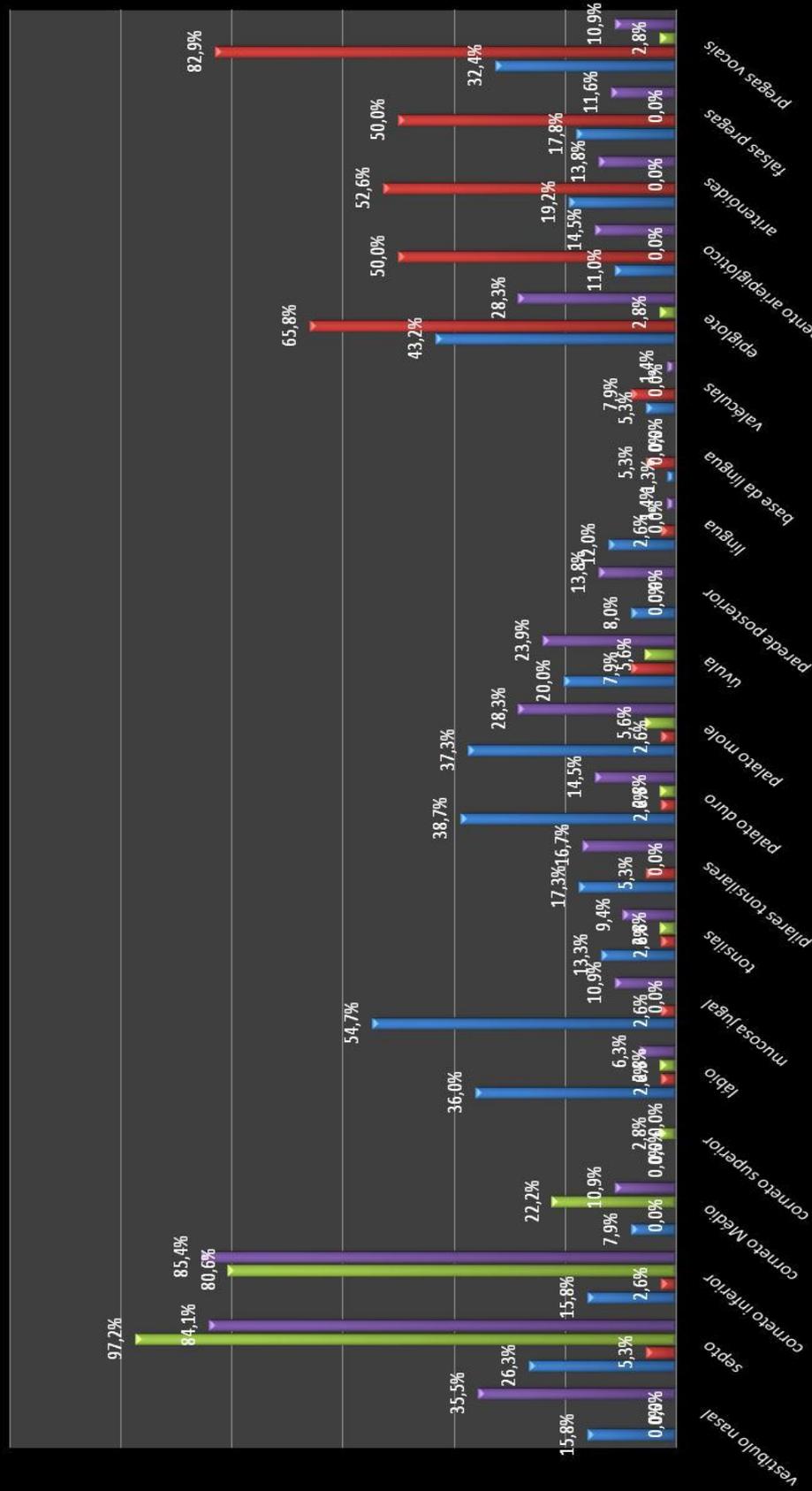
A localização quase exclusiva e predominantemente nasal foi observada na hanseníase (gráfico 4). Com maior frequência de localização específica no septo nasal, conchas inferiores, médias e superiores, na mucosa oral e faríngea: palato mole, lábio, tonsilas e palato duro e na laringe: epiglote e pregas vocais.

O comportamento heterogêneo, também está presente nas lesões mucosas pela leishmaniose (gráfico 4), com maior concentração de lesões nos sítios específicos nasais: concha nasal média, superior, septo nasal, vestibulo nasal e conchas nasais superiores. Oral e faríngea: palato duro, mucosa jugal, lábio, tonsilas e língua. Laríngea: pregas vocais, base da língua, epiglote, valéculas, ligamento ariepiglótico, aritenóides, palato mole e falsas pregas vocais.

Gráfico 4 – Frequência de comprometimento de sítio específico de vias aéreas e digestivas superiores nas DIG.

Doenças

■ paracoccidiodomicose ■ tuberculose ■ hanseníase ■ leishmaniose mucosa



A descrição das características macroscópicas das lesões mucosas encontra-se na tabela 10. A paracoccidiodomicose, tuberculose e a leishmaniose mucosa apresentaram mais frequentemente lesões infiltradas com redução de 77 pp. em relação a hanseníase. O aspecto granuloso foi mais observado na LM com redução de 18 pp. na TB, 23 pp. na PCM e 77 pp. na MH. A ulceração foi semelhante nas lesões mucosas na PCM e LM com redução de 41 pp. na TB e 59 pp. na MH. A associação de infiltração e granulação foi mais presente na LM com redução aproximada de 14 pp. com relação a PCM e TB e 79 pp. com a MH. Já a infiltração, granulação e ulceração foram presentes concomitantemente com predomínio na LM e PCM, com diminuição de 41 pp. na TB e 62 pp. na MH (Gráficos 5 e 6).

As lesões com aspecto de púrpura foram mais frequentes na MH com redução de 25 pp. em relação a PCM, 44 pp. na LM e 50 pp. na TB. Já o aspecto moriforme foi mais descrito nas lesões mucosas causadas pela PCM com diminuição de 34 pp. na TB e 38 pp. na LM (Tabela 20, Gráfico 7).

Tabela 10 – Descrição das características macroscópicas das lesões mucosas de 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.

	Paracoccidioidomicose	Tuberculose	Hanseníase	Leishmaniose
Infiltração n(%)	69 (90,8%)	38 (100%)	9 (33,3%)	137 (100%)
IC (95%)	IC 81,9 a 96,2%	IC 92,4 a 100%	IC 18,6 a 51%	IC 97,8 a 100%
Granulosa n(%)	52 (68,4%)	28 (73,7%)	4 (13,9%)	125 (91,2%)
IC (95%)	IC 56,7 a 78,6%	IC 56,9 a 86,6%	IC 4,7 a 29,5%	IC 85,2 a 95,4%
Ulcerada n(%)	51 (67,1%)	10 (26,3%)	3 (8,3%)	93 (67,9%)
IC (95%)	IC 55,4 a 77,5%	IC 13,4 a 43,1%	IC 1,8 a 22,5%	IC 59,4 a 75,6%
Infiltração + granulação n(%)	55 (72,4%)	28 (73,7%)	3 (8,3%)	120 (87,6%)
IC (95%)	IC 60,9 a 82%	IC 56,9 a 86,6%	IC 1,8 a 22,5%	IC 80,9 a 92,6%
Infiltração + granulação + ulceração n(%)	45 (59,2%)	10 (26,3%)	2 (5,6%)	92 (67,2%)
IC (95%)	IC 47,3 a 70,4%	IC 13,4 a 43,1%	IC 0,7 a 18,7%	IC 58,6 a 74,9%
Pontos hemorrágicos n(%)	21 (27,6%)	1 (2,6%)	19 (52,8%)	8 (5,8%)
IC (95%)	IC 18 a 38,1%	IC 0,1 a 13,8%	IC 35,3 a 69,6%	IC 2,6 a 11,2%
Moriforme n(%)	30 (39,5%)	2 (5,3%)	0	1 (0,7%)
IC (95%)	IC 28,4 a 51,4%	IC 0,6 a 17,7%	-	IC 0 a 4%
Destruição n(%)	28 (36,8%)	9 (23,7%)	10 (30,6%)	44 (32,1%)
IC (95%)	IC 26,1 a 48,7%	IC 11,4 a 40,2%	IC 16,3 a 48,1%	IC 24,4 a 40,6%
Aspecto cicatricial n(%)	11 (14,3%)	0	4 (13,9%)	11 (8%)
IC (95%)	IC 7,4 a 24,1%	-	IC 4,7 a 29,5%	IC 4,1 a 13,9%

Gráfico 5 – Aspecto macroscópico das lesões granulomatosas infecciosas das vias Aéreas e digestivas superiores.

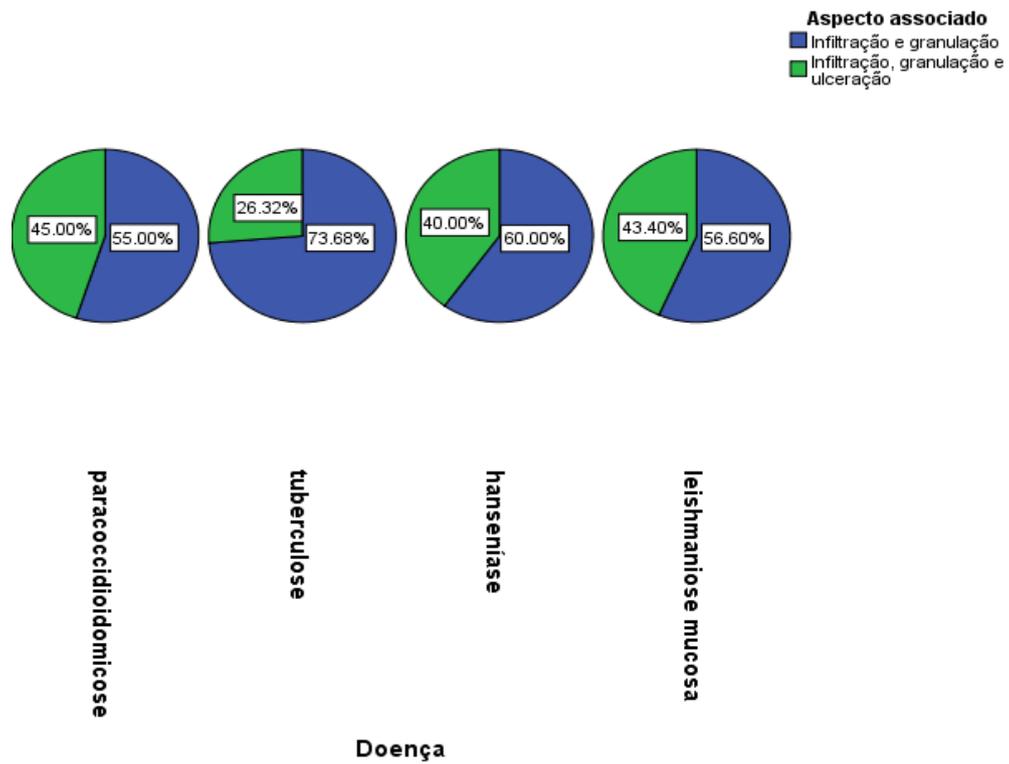


Gráfico 6 – Aspecto macroscópico das lesões granulomatosas infecciosas das vias aéreas e digestivas superiores.

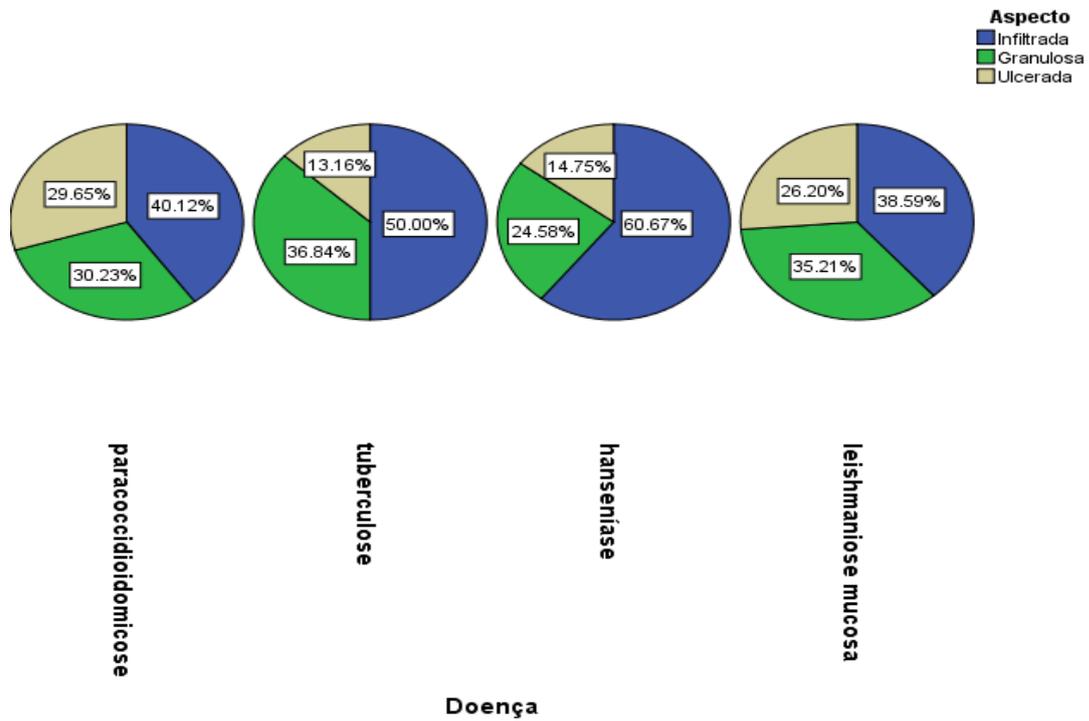


Gráfico 7 – Aspecto macroscópico das lesões mucosadas vias aéreas e digestivas superiores.

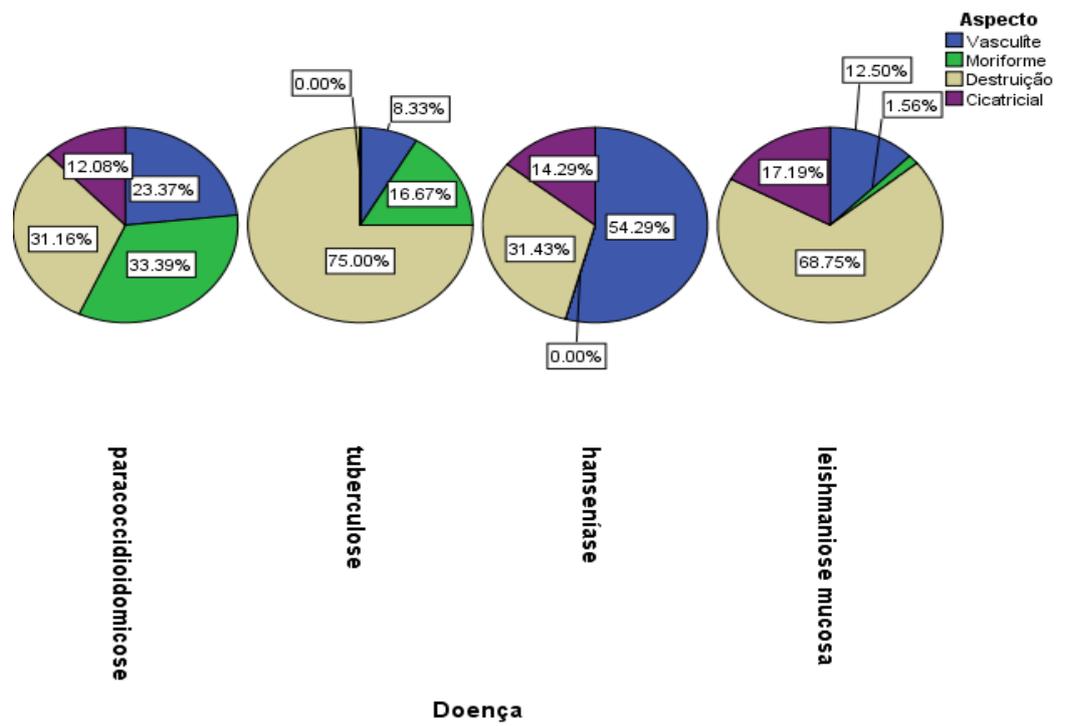


Tabela 11 – Descrição dos resultados dos testes diagnósticos imunológicos realizados em 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.

	Paracoccidioidomicose	Tuberculose	Hanseníase	Leishmaniose
IDRM Não reator (Menor 5mm) n(%)	4 (44,4%)	9 (81,8%)	2 (66,7%)	1 (0,9%)
IDRM Reator (Maior 5mm) n(%)	5 (55,6%)	2 (18,2%)	0	127 (99,2%)
IDRM Forte reator (maior 10mm) (n%)	2 (22,2%)	0	0	109 (98,2%)
Presença de flictema/necrose n(%)	0	0	0	36 (30,8%)
PPD Não reator n(%)	2 (15,4%)	18 (69,2%)	2 (66,7%)	24 (40,7%)
PPD Reator n(%)	10 (76,9%)	6 (23,1%)	1 (33,3%)	26 (44,1%)
PPD Forte reator n(%)	1 (7,7%)	2 (7,7%)	0	9 (15,3%)

Para o diagnóstico auxiliado pelos resultados dos exames complementares, a positividade apresentou diferença entre as doenças, com maior frequência de identificação do agente etiológico foram nos pacientes com TB e PCM, seguido de redução de 37 pp. em relação a LM. A cultura específica por AE apresentou maior positividade na TB, seguido de diminuição de 22 pp. na PCM e 53 pp. na LM. Já a radiografia torácica apresentou alterações com maior frequência nos pacientes com TB, seguido da PCM com redução de 21 pp., 75 pp. na MH e 77 pp. na LM. A positividade da análise histopatológica foi mais frequentemente observada na MH, seguido da PCM que reduziu 25 pp., 52 pp. na LM e 76 pp. na TB (Tabela 12).

Tabela 12 – Descrição dos resultados dos testes diagnósticos utilizados em 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019.

	Paracoccidioidomicose	Tuberculose	Hanseníase	Leishmaniose
Sorologia específica n(%)	67 (88,2%)	0	0	98 (70,5%)
(positiva)	IC 78,7 a 94,4%	-	-	IC 62,2 a 77,9%
IC (95%)				
Exame direto n(%)	48 (80%)	30 (81,1%)	0	28 (44,4%)
IC (95%)	67,7 a 89,2%	IC 64,8 a 92%	-	IC 31,9 a 57,5%
Cultura n(%)	30 (73,2%)	19 (95,2%)	0	60 (42,6%)
IC (95%)	IC 57,1 a 85,8%	IC 76,2 a 99,9%	-	IC 34,2 a 51,2%
Rx tórax infiltrado n(%)	51 (70,8%)	34 (91,9%)	2 (16,7%)	9 (14,5%)
IC (95%)	IC 58,9 a 81%	IC 78,1 a 98,3%	IC 2,1 a 48,4%	IC 6,9 a 25,8%

n(%) – número (percentual) / IC – Intervalo de confiança.

Na tabela 13 observamos que a positividade da análise histopatológica a identificação do AE na MH, com redução de 14 pp. na PCM, 45 pp. na LM e 69 pp. na MH. Na citologia, temos a maior frequência de identificação de linfócitos na LM, com diminuição de 7 pp. em relação a HM e TB e 34 pp. na PCM. Os histiócitos foram percentualmente mais frequentes na MH com redução de 10 pp. em relação a LM e 44 pp. com a PCM. Já os plasmócitos, a maior frequência observada foi na LM com redução de 31 pp. na TB e 47 pp. na PCM.

As células de Langhans foram mais frequentes na TB com redução de 37 pp. na PCM e 63 pp. na LM. A necrose foi mais frequente na TB com diminuição de 52 pp. na LM e 57 pp. na PCM.

O processo inflamatório crônico inespecífico foi predominante na LM, seguido de redução de 14 pp. na MH e 15 pp. na PCM e TB. O processo inflamatório crônico granulomatoso foi predominante na TB e PCM, com diminuição de 23 pp. em relação a LM e 21 pp. na MH.

Tabela 13 – Descrição dos resultados dos testes diagnósticos histopatológicos utilizados em 293 pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores.

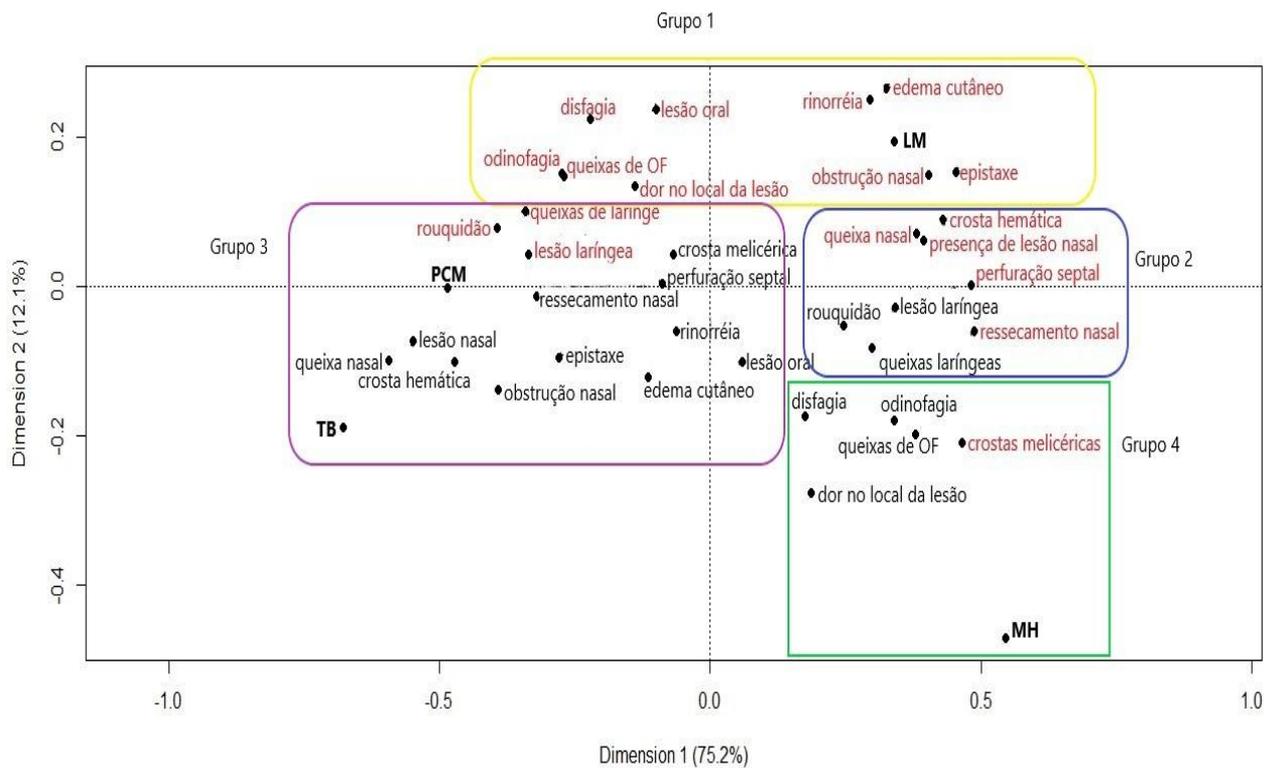
	Paracoccidioidomicose	Tuberculose	Hanseníase	Leishmaniose
Histopatológico n(%)	39 (86,7%)	4 (31,6%)	3 (100%)	67 (55,8%)
(Identificado AE)	IC 73,2 a 94,9%	IC 12,6 a 56,6%	IC 36,8 a 100%	IC 46,5 a 64,9%
IC (95%)				
Linfócitos n(%)	4 (23,5%)	3 (50%)	1 (50%)	52 (57,1%)
IC (95%)	IC 6,8 a 49,9%	IC 11,8 a 88,2%	IC 1,3 a 98,7%	IC 46,3 a 67,5%
Histiócitos n(%)	1 (5,9%)	0	1 (50%)	36 (40%)
IC (95%)	IC 0,1 a 28,7%	-	IC 1,3 a 98,7%	IC 29,8 a 50,9%
Plasmócitos n(%)	3 (17,6%)	2 (33,3%)	0	56 (64,4%)
IC (95%)	IC 3,8 a 43,4%	IC 4,3 a 77,7%	-	IC 53,4 a 74,4%
Eosinófilos n(%)	0	0	0	6 (5,6%)
IC (95%)	-	-	-	IC 2,1 a 11,8%
Células de Langhans n(%)	9 (50%)	5 (87,5%)	0	20 (24,7%)
IC (95%)	IC 26 a 74%	IC 57,3 a 99,7%	-	IC 15,8 a 35,5%
Necrose n(%)	1 (5,9%)	8 (61,5%)	0	9 (9,9%)
IC (95%)	IC 0,1 a 28,7%	IC 31,6 a 86,1%	-	IC 4,6 a 17,9%
Crônico Inespecífico n(%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	1 (6,2%)	2 (20,9%)
IC (95%)	IC 0,1 a 28,7%	IC 0,1 a 28,7%	IC 0,2 a 30,2%	IC 13,7 a 29,7%
Crônico Granulomatoso n(%)	12 (82,4%)	13 (87,5%)	3 (66,7%)	72 (65,5%)
IC (95%)	IC 56,6 a 96,2%	IC 61,7 a 98,4%	IC 9,4 a 99,2%	IC 55,8 a 74,3%
Crônico Misto n(%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)	8 (7,4%)
IC (95%)	IC 1,5 a 36,4%	IC 1,5 a 36,4%	IC 0,1 a 28,7%	IC 3,3 a 14,1%

n(%) – número (percentual) / IC – Intervalo de confiança.

A análise das inércias pela análise de correspondência múltipla (ACM) determinou duas dimensões, que explicaram juntas 87,3% da variabilidade total dos dados. A análise do gráfico de dispersão obtido na ACM, permitiu a identificação de quatro grupos distintos observados na tabela 2, o que foi confirmado pela análise de cluster (Figuras 33 e 34 respectivamente). No grupo 1, realçado em amarelo vemos essas características relacionadas a leishmaniose mucosa, destacando-se o comprometimento da pele do nariz, a dor no local da

lesão e sintomas em toda a VADS, com maior proximidade visual dos sintomas relacionados ao comprometimento nasal. Evidenciados pelo grupo 3 de cor lilás, encontramos as características mais relacionadas com a paracoccidioidomicose e a tuberculose, com a presença de alterações laríngeas e ausência de lesões nasais, orais e faríngeas. Destacado o grupo 4 com o retângulo verde, relacionamos a presença de crostas melicéricas, ausência de dor local e de sintomas orais, faríngeos e laríngeos na hanseníase.

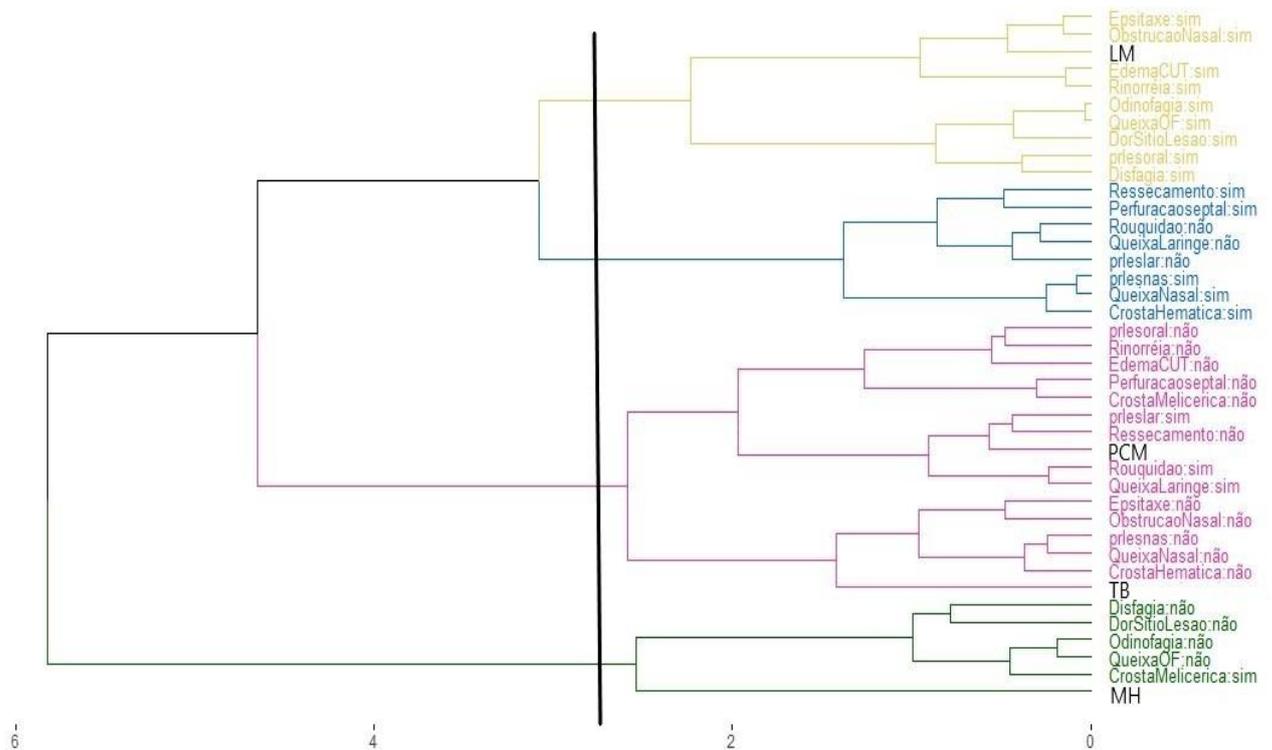
Figura 33 - Gráfico de dispersão das duas primeiras dimensões da análise de correspondência múltipla dos sinais e sintomas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro.



*Vermelho – presença do sintoma / preto – ausência do sintoma.

LM – leishmaniose mucosa, PCM - paracoccidioidomicose, TB – tuberculose, MH – hanseníase.

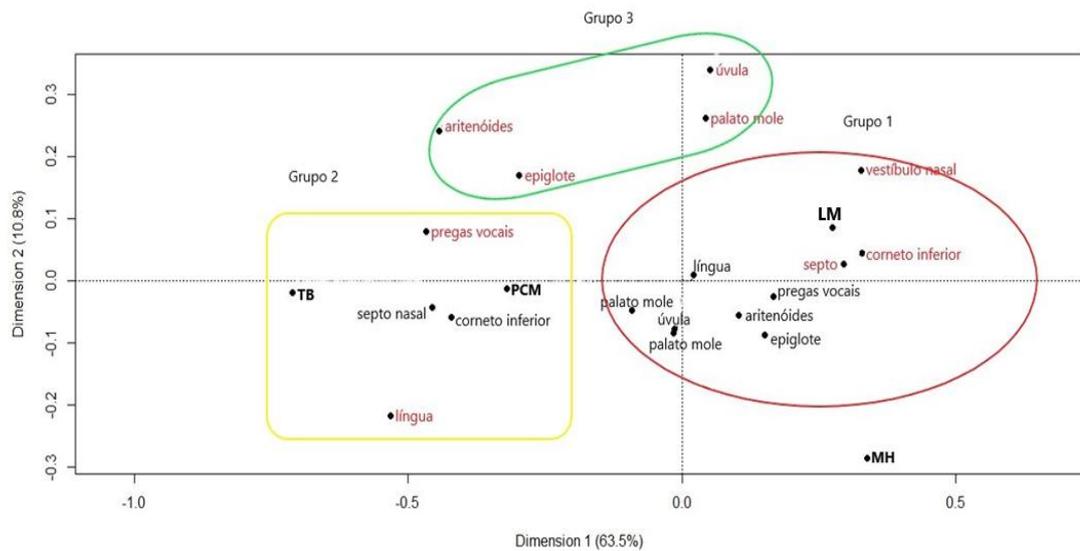
Figura 34 – Análise de cluster hierárquica das coordenadas obtidas na ACM dos sinais e sintomas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019.



LM – Leishmaniose mucosa, PCM - paracoccidiodomicose, TB – tuberculose, MH – hanseníase.

A análise das duas primeiras dimensões da ACM das localizações específicas foi capaz de explicar 74,3% da variabilidade total. Quando realizada ACM das localizações específicas das DIG das VADS, foi possível a diferenciação de três grupos distintos. Em amarelo, no grupo 1, observamos a presença de lesões na língua e pregas vocais e ausência de lesões nasais na tuberculose e paracoccidiodomicose. Já a leishmaniose (grupo 2) foi identificadas lesões no vestíbulo nasal, septo e concha inferior com ausência de lesões orais, faríngeas e laríngeas (Figura 34). O grupo 3 não apresentou relação com as doenças em estudo. A determinação dos grupos foi confirmada pelo dendrograma (Figura 35).

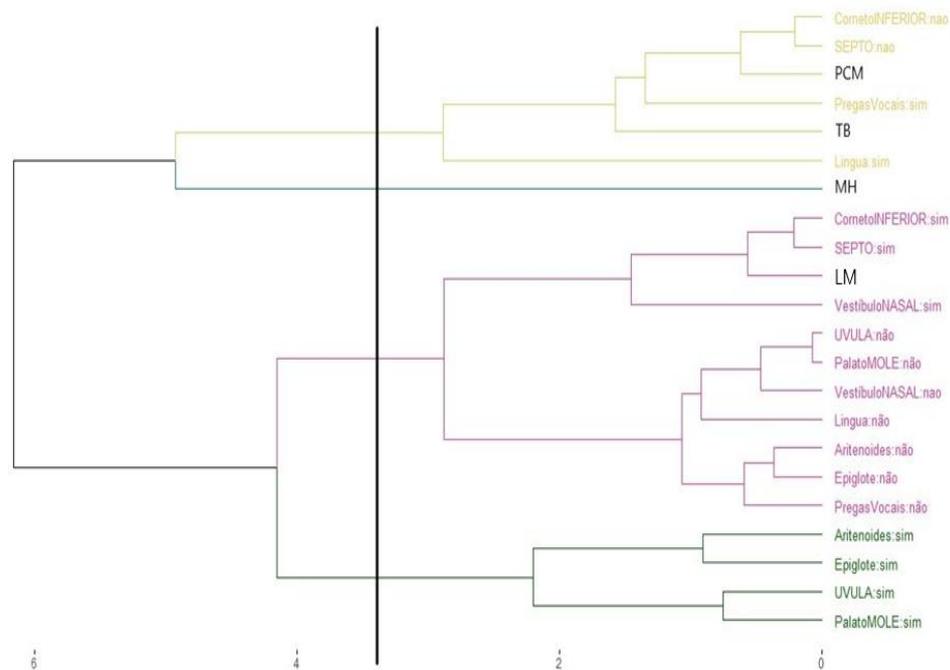
Figura 35 - Gráfico de dispersão das duas primeiras dimensões da análise de correspondência múltipla da localização específica das lesões mucosas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro.



*Vermelho – presença de lesão / preto – sem lesão.

LM – leishmaniose mucosa, PCM - paracoccidiodomicose, TB – tuberculose, MH – hanseníase.

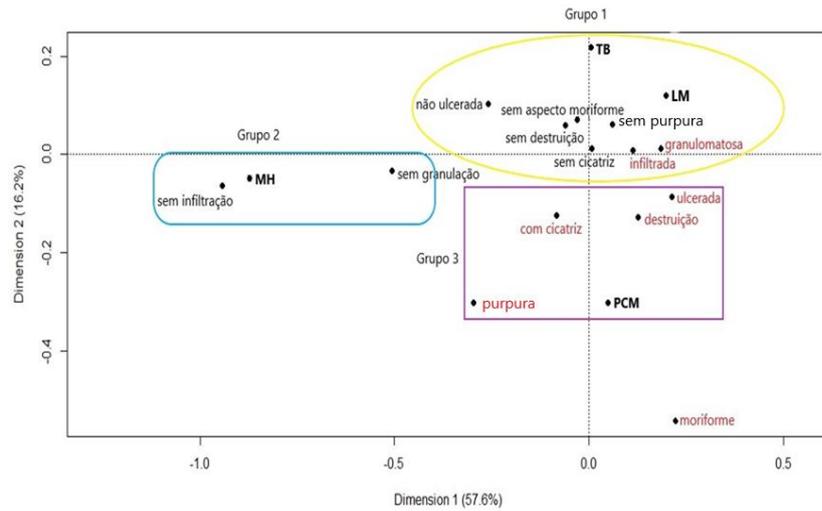
Figura 36- Análise de cluster hierárquica das coordenadas obtidas na ACM da localização específica das lesões mucosas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019.



LM – leishmaniose mucosa, PCM - paracoccidiodomicose, TB – tuberculose, MH – hanseníase.

Após realização da ACM (Figura 37) e da análise de cluster (Figura 38) do aspecto macroscópico das lesões mucosas das DIG das VADS, foi possível a identificação de três grupos: o grupo 1 onde a leishmaniose e tuberculose foram relacionadas a presença de lesões de aspecto infiltrado e granulosa, sem destruição, cicatriz, ulceração, púrpura ou aspecto moriforme; o segundo onde aparece a hanseníase e as lesões atróficas (sem infiltração ou granulação) e no terceiro onde aparecem pacientes com paracoccidiodomicose, púrpura, destruição, ulceração e presença de sequelas cicatriciais; e um quarto grupo formado somente pela característica moriforme (Figura 37). A análise das duas dimensões da ACM foi capaz de explicar 73,8% da variabilidade total.

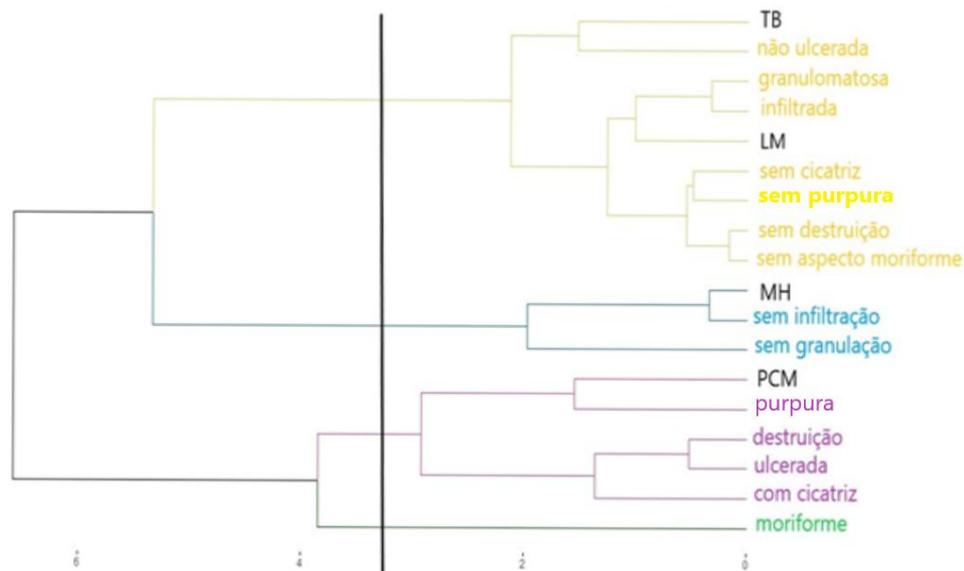
Figura 37 - Gráfico de dispersão das duas primeiras dimensões da análise de correspondência múltipla do aspecto das lesões mucosas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro.



*Vermelho – presença de lesão / preto – sem lesão.

LM – leishmaniose mucosa, PCM - paracoccidioidomicose, TB – tuberculose, MH – hanseníase.

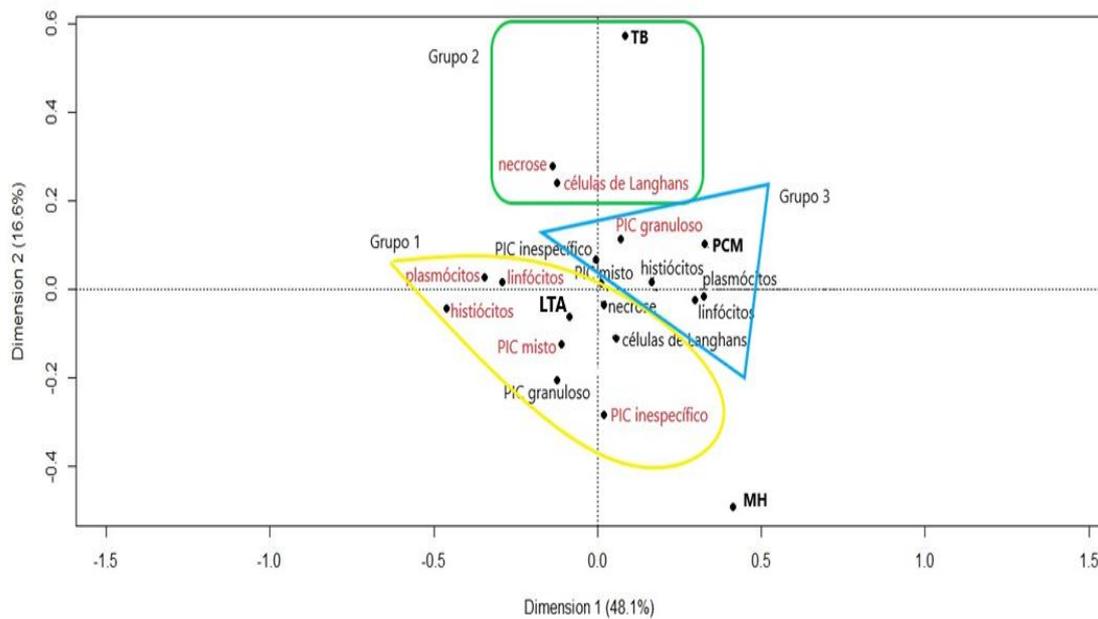
Figura 38 - Análise de cluster hierárquica das coordenadas obtidas na ACM do aspecto das lesões mucosas dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019.



LM – leishmaniose mucosa, PCM - paracoccidioidomicose, TB – tuberculose, MH – hanseníase.

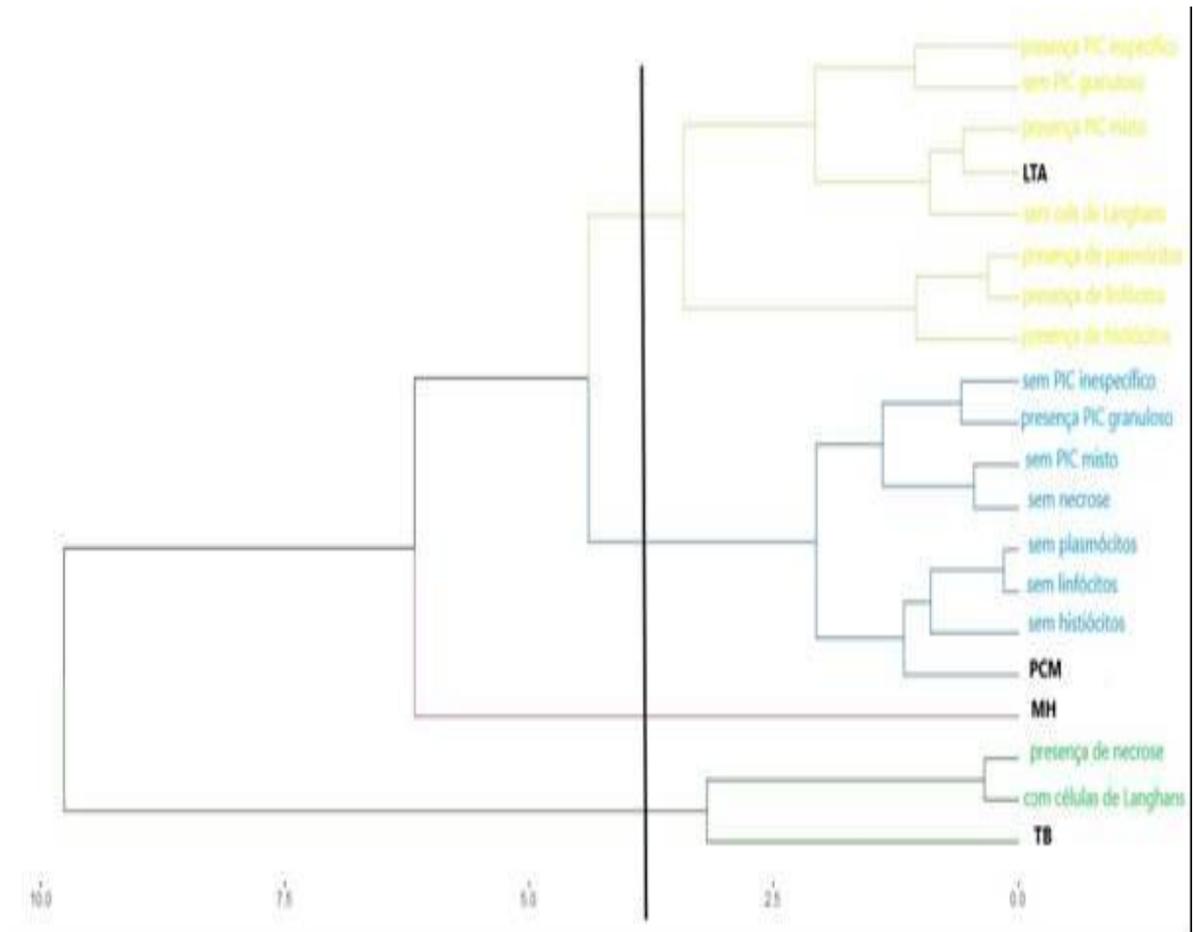
Na figura 39, três grupos foram identificados após a realização da ACM e da análise de cluster dos resultados da análise histopatológica (figura 40). No grupo 1 em amarelo, na forma mucosa da leishmaniose, foram observados a presença de linfócitos, plasmócitos e histiócitos, associado a processo inflamatório crônico misto e baixa frequência de células gigantes de Langhans e necrose. No grupo 2, em verde, a tuberculose se relacionou com a presença de necrose de células de Langhans. Já a paracoccidioidomicose foi observado a presença de processo inflamatório crônico granuloso e menor relação com linfócitos, histiócitos, plasmócito e células de Langhans, no triângulo verde do grupo 3. A análise das duas dimensões da ACM foi capaz de explicar 64,7% da variabilidade total.

Figura 39 - Gráfico de dispersão das duas primeiras dimensões da análise de correspondência múltipla da análise histopatológica dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro.



LM – leishmaniose mucosa, **PCM** - paracoccidioidomicose, **TB** – tuberculose, **MH** – hanseníase, **PIC** processo inflamatório crônico.

Figura 40 - Análise de cluster hierárquica das coordenadas obtidas na ACM da análise histopatológica dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas das vias aéreas e digestivas superiores. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro



8 DISCUSSÃO

Através do estudo, realizamos a análise das características clínicas e laboratoriais da PCM, TB, MH e LM, o que nos permitiu descrever diferenças entre as DIG que podem ser usados na diferenciação diagnóstica (DD).

Na leishmaniose mucosa, observamos um maior tempo de evolução da doença, o comprometimento predominantemente nasal, porém, com grande frequência de ocorrência de mais de uma localização mucosa simultânea, sendo a doença mais relacionada a duas ou mais localizações mucosas. Outras características observadas foram a dor no local da lesão, obstrução nasal, presença de crostas hemáticas, epistaxe, rinorréia, edema cutâneo (pirâmide nasal), disfagia e odinofagia. No aspecto macroscópico a presença de infiltração e granulação foram os mais frequentemente descritos. A IDRMM apresentou-se positiva com frequência, assim como a sorologia. Na citologia, observamos uma maior frequência da descrição de linfócitos, plasmócitos e histiócitos.

A tuberculose apresentou o menor tempo de evolução até o diagnóstico, com comprometimento predominantemente laríngeo isolado e com maior frequência de lesões nas pregas vocais, epiglote, ligamento ariepiglótico, aritenóides, falsas pregas vocais e língua, e como sintomas temos dor no local da lesão, tosse produtiva e disфонia. Nos exames diagnósticos são observadas lesões com aspecto granuloso e infiltrado e maior frequência de necrose e células de Langhans no histopatológico, a identificação do *M. tuberculosis* na cultura e alterações na radiografia torácica com lesões apicais.

A paracoccidiodomicose foi mais relacionada ao tabagismo e emagrecimento, com localização predominante na mucosa oral, faríngea e laríngea e portanto associada a odinofagia. Pode estar associada a mais de uma localização mucosa concomitante. As lesões foram mais frequentes na mucosa labial, jugal, palato duro, mole, epiglote, pregas vocais e língua. O aspecto das lesões mais observados foram a destruição, ulceração, púrpura (moriforme) e presença de cicatriz. No histopatológico o processo inflamatório crônico granulomatoso foi o mais frequente.

Na hanseníase a distribuição entre os sexos foi a mais homogênea, o tempo de evolução foi maior, com lesões predominantemente nasais de ocorrência isolada, com aspecto de atrofia (sem granulação ou infiltração). A doença foi associada com a presença de ressecamento nasal e crostas melicéricas. Foi observada com frequência a identificação do agente etiológico no histopatológico, com a presença de pontos hemorrágicos e púrpura.

Observando as diferenças encontradas em alguns parâmetros avaliados nesse estudo, iniciamos o raciocínio de diagnóstico diferencial entre as DIG. Após avaliação endoscópica sistemática, deve-se identificar.

A localização geral da lesão (oral, faríngea, nasal e laríngea). Apresentação isolada ou mais de um sítio simultaneamente. Identificar e registrar o comprometimento por sítio específico entre essas localizações (lábio, úvula, septo nasal, pregas vocais entre outros). Descrever o aspecto macroscópico das lesões, buscando descrever características específicas quando presentes por doença. MH - atrofia, crostas melicéricas, PCM – aspecto moriforme e assim por diante. Resultados de exames complementares para o diagnóstico diferencial (IDRM, PPD, BAAR, Rx tórax, sorologias específicas, análise histopatológica, cultura, PCR, exame direto).

Observamos a importância da descrição geral da localização das lesões mucosas, pois encontramos essa diferença entre as DIG. Pacientes com lesão isolada nasal, inicialmente direcionamos o diagnóstico para MH e LM. Lesões orais e faríngeas isoladas foram mais presentes na PCM, LM e TB respectivamente. Já as lesões laríngeas únicas foram mais frequentes na TB, PCM e LM em ordem de frequência (Vicente 2018).

Quando mais de uma localização concomitante é identificada, a LM foi a DIG que mais frequentemente responsável pelas lesões, onde identificamos a lesão nasal associada a outro(s) sítio(s), (oral, faríngeo e laríngeo). Na PCM com lesões laríngeas associadas as lesões orais e faríngeas e com menor frequência na mucosa nasal. Com exceção das lesões nasais que normalmente acometem o septo nasal anterior e cornetos inferiores em todas as doenças, a descrição da localização específica das lesões por sítio anatômico pode auxiliar na DD. Na PCM esteve presente o maior comprometimento da mucosa jugal, lábios, palatos duro e mole além de lesões na epiglote e com menor frequência, nas pregas vocais. Nos pacientes com TB houve o comprometimento laríngeo difuso, com grande predomínio das lesões em pregas vocais, epiglote e a porção intermediária da laringe (aritenóides, ligamento ariepiglótico e falsas pregas vocais).

O aspecto macroscópico das lesões apresenta grande relevância para realização da DD. Lesões de mucosa nasal atróficas, com crostas melicéricas, foram mais presentes na MH. Na LM as lesões nasais frequentemente são descritas como infiltradas, granulosas e ulceradas. O aspecto moriforme das lesões mucosas está associada a PCM. Porém, existe uma subjetividade referente a experiência e interpretação do examinador. Em alguns casos aspectos que normalmente estão associados a uma doença específica, como o aspecto moriforme, foram descritos nas demais DIG que não a PCM, assim como a púrpura da

mucosa nasal que mais frequentemente encontra-se associada a MH, porém, também foi descrita na LM.

Os resultados dos exames complementares atuaram de maneira importante para a confirmação diagnóstica no presente estudo, uma vez que o agente etiológico foi identificado em todos os casos por pelo menos um dos métodos disponíveis. Porém, nem sempre todo arsenal diagnóstico auxiliar se encontra disponível de maneira regular, mesmo em um grande centro de referência. Nesses casos os testes imunológicos existentes como: a IDRM (MS, 2017), PPD (WHO, 2017), sorologias para LTA (CONCEICAO-SILVA, 1990 e PCM (MS, 2011 e 2017; SHIKANAI-YASUDA, 2018) e MH onde a sorologia (AG) glicolípido fenólico-1 (PGL-1) apresenta maior taxa de positividade nos pacientes multibacilares (HUNTER, 1982; MARTINS, 2006 e 2010). Demonstrando a relevância no auxílio do raciocínio diagnóstico, confirmando ou descartando a hipótese de suspeita inicial, mesmo sem a identificação direta do AE.

Já a radiografia torácica apresentou na maioria dos casos um comprometimento diferente nas doenças que possam cursar com lesões pulmonares. Na TB o comprometimento apical pulmonar foi o mais frequente (WHO 2017) e na PCM a região peri-hilar (SHIKANAI-YASUDA, 2018).

De maneira indireta (sem a identificação do AE), através da citologia pós análise histopatológica presente no tecido biopsiado, observamos a presença de uma reação inflamatória que aparentemente cursa com diferença entre as DIG. Na LM verificamos o predomínio de linfócitos, plasmócitos e histiócitos, com processo inflamatório crônico misto, achados semelhantes aos descritos em 2012 por Quintela e Palmeiro, a identificação do AE tem relação direta com os cuidados e preparos que precedem a biopsia, associado ao tempo de evolução da doença e a relação parasito hospedeiro. O maior tempo de evolução da doença, permite que a resposta imunológica leve a redução da presença do agente etiológico na mucosa afetada, dificultando a identificação do mesmo nesse exame. Na PCM houve a maior frequência de células de Langhans seguido da presença de plasmócitos e processo inflamatório crônico granuloso no nosso estudo. A citologia descrita, contribui com os aspectos descritos na literatura, como a presença de células inflamatórias (SHIKANAI-YASUDA, 2018). Na TB, houve a associação entre células de Langhans e necrose e processo inflamatório crônico granuloso. O diagnóstico de MH acaba se confirmando pelos exames dermatológicos, uma vez que a maioria dos casos de MH acaba sendo da forma virchowiana da doença, multibacilar, com fácil diagnóstico, porém, quando a investigação diagnóstica é iniciada pelo otorrinolaringologista, as biopsias mucosas apresentaram uma

frequência elevada de identificação do agente etiológico e vasculite, mesmo considerando o baixo número realizado em nosso estudo, decorrente da maneira que os pacientes transitam pelos serviços especializados dentro de nossa instituição. Os pacientes cujas queixas mucosas direcionaram o seu primeiro atendimento para o otorrinolaringologista, foram os com a menor duração do início dos sintomas em relação as doenças avaliadas, o que pode explicar a frequente identificação do bacilo nas biopsias realizadas, associado ao maior número de bacilos no casos mucosos. Os resultados histopatológicos podem variar de acordo com a resposta imunológica do pacientes. Na literatura, foi descrita a presença de plasmócitos e linfócitos, grande número de células produtoras de muco, aumento da vascularização e nos estágios mais avançados, fibrose (JOB, 1966)

A organização desses dados numa linha de raciocínio diagnóstico nos permite objetivamente direcionar e facilitar a atuação clínica, podendo ser utilizado de maneira complementar e sistematizado. Essa padronização de avaliação visa a melhoria do diagnóstico, com redução do tempo de evolução e das sequelas que normalmente se apresentam no decorrer da história natural da doença. Esses parâmetros devem ser usados com objetivo de sistematizar o atendimento dos pacientes com DIG das VADS, direcionar o diagnóstico quando outros métodos diagnósticos não estiverem disponíveis ou quando os seus resultados se apresentarem inconclusivos.

Paracoccidioidomicose

Em relação à paracoccidioidomicose, a maior frequência também foi encontrada nos homens. Fatores relacionados à exposição ao solo mesmo em área úmida (são a maioria na construção civil e trabalhos rurais), associada a tabagismo e/ou etilismo parecem explicar o maior acometimento no sexo masculino. A fumaça do tabaco é responsável por inúmeras alterações, tanto imediatas quanto tardias, no trato respiratório. A Acroleína uma das principais substâncias presentes no cigarro, é capaz de causar no nível pulmonar, irritação, alergia, paralisação dos movimentos ciliares do epitélio respiratório (ciliostase) de maneira imediata, seguido de destruição dos cílios, alterações nas atividades enzimáticas e imunitária dos macrófagos e a secreção de muco na exposição prolongada. Há evidências de que o tabaco afeta a imunidade humoral e a mediada por células, sendo fator de risco para doenças pulmonares. A inflamação crônica e a destruição alveolar, facilitariam o desenvolvimento de doenças infecciosas (SANTOS, 2003). O tabagismo (>20 cigarro/dia por >20 anos) e alcoolismo (>50g/dia) são hábitos associados ao desenvolvimento da doença identificados nesse estudo, em conformidade com a literatura.

Porém, na forma crônica (do adulto), o período entre a infecção e o início das manifestações clínicas pode ser muito longo, levando a ocorrência de sintomas da doença após terem se mudado da região endêmica, o que pode ser um dos fatores que expliquem o predomínio urbano no nosso estudo e a faixa etária mais avançada de ocorrência da paracoccidiodomicose de maneira geral (SHIKANAI-YASUDA, 2018).

A mediana de oito meses do início dos sintomas e do diagnóstico de paracoccidiodomicose foi observado quando há comprometimento da mucosa das VADS, encontrando-se de acordo com a descrição da literatura atual, cuja sintomatologia foi presente acima de quatro a seis meses e, por vezes, acima de um ano de duração (SHIKANAI-YASUDA, 2018). A instalação lenta e progressiva da doença, possivelmente associada à dificuldade de atendimento nos serviços de saúde pública, que poderiam realizar o diagnóstico inicial com o surgimento das primeiras lesões mucosas, podem em parte explicar a elasticidade entre o início dos sintomas e o diagnóstico da micose.

Identificamos a maior frequência de lesões na laringe, seguidas da orofarínge e mucosa nasal, o que encontra-se em discordância com o estudo de Bellissimo-Rodrigues et al (2013), cuja maior frequência foi reportada na orofaringe, laringe e mucosa nasal. A laringe também foi o órgão mais atingido, tanto de maneira isolada, quanto na presença de lesão em mais de um sítio concomitantemente. A paracoccidiodomicose foi à segunda em ordem de frequência de aparecimento de lesão mucosa em mais de um local, seguindo a leishmaniose mucosa. Supomos que a avaliação sistemática desses pacientes permitiu a identificação com maior frequência das lesões laríngeas, expondo uma possível situação de subdiagnóstico desse sítio. Acreditamos que o comprometimento insidioso dessas estruturas permite tempo para que o paciente realize mecanismos de adaptação para redução da sintomatologia e das morbidades, inicialmente reduzindo ou suspendendo a ingestão de determinados alimentos que estão mais frequentemente associados à dor local nos mecanismos de digestão de fase oral (mastigação, deglutição) (LUCENA, 2019). A seguir, iniciam ingestão de medicamentos por conta própria como anti-inflamatórios não esteroidais e diversos cremes/pomadas que estiverem a sua disposição. Os sintomas associados à paracoccidiodomicose tem relação íntima com a localização e a extensão do comprometimento das estruturas acometidas e a sua função. Mecanismos dinâmicos como a deglutição e a fala, que para a sua realização envolvem a ação de movimentação (musculatura) em um local infectado, cursam com a presença de dor progressiva no local à medida que a história natural da doença evolui. Uma vez que esses órgãos são envolvidos, o paciente passa a apresentar dificuldade crescente para a ingestão regular de alimentos, ocasionando emagrecimento acentuado, presente na maioria

dos nossos casos. Acreditamos que a presença do comprometimento mucoso atua de maneira sinérgica na consumpção dos pacientes, inerente da doença em si e em conjunto com a redução da ingesta alimentar (BRAGA, 2014). Outro fator que aventamos para a maior frequência de comprometimento laríngeo, em discordância com a literatura, seria o fato de uma busca espontânea ao otorrinolaringologista, decorrente dos sintomas laríngeos e/ou o maior encaminhamento dos profissionais de saúde para a especialidade, no momento da identificação das queixas, sinais e sintomas.

Durante a avaliação endoscópica dos pacientes com paracoccidioidomicose, identificamos com uma proporção semelhante as lesões de aspecto infiltrativo, granuloso e ulcerado. Quando a associação entre elas esteve presente, em maior número observamos as lesões infiltrada e granulosa, seguida das lesões infiltrada, granulosa e ulceradas, demonstrando o caráter heterogêneo de apresentação dessas lesões. O comprometimento com características moriforme e destrutivas foram presentes em mais de sessenta por cento dos casos, seguidos das lesões com púrpura e sequelas cicatriciais. O aprofundamento na investigação desses pacientes e os parâmetros utilizados, dificultam a comparação e a discussão pela indisponibilidade até o momento de estudos específicos com essas características (REIS, 2016).

O comprometimento pulmonar foi identificado com frequência nos pacientes, comprovado por alterações de radiografia de tórax, principalmente no terço médio, bilateral e de maneira difusa (peri-hilar), estando abaixo do esperado para a forma crônica do adulto que está presente em 90% dos casos (MENDES, 1994; COSTA, 2013). Neste ponto, apresentamos resultados semelhantes aos encontrados por Palheta-Neto 2003 (aproximadamente 71% de comprometimento pulmonar), onde na presença do comprometimento mucoso das VADS houve um número menor de comprometimento pulmonar quando comparada a forma crônica do adulto em geral. Acreditamos esse resultado pode ser parcialmente explicado pela busca precoce de atendimento médico motivado por um desconforto acentuado decorrente das lesões mucosas. As lesões localizadas na(s) mucosa(s) oral, faríngea e nasal permitem que o paciente identifique as lesões e motive a busca por auxílio médico. Sintomas e sinais inespecíficos como febre, tosse seca ou produtiva, disfagia, odinofagia, disфонia e emagrecimento acentuados, também atuam como motivadores. Já a dispnéia nem sempre foi referida, podendo ser explicado pela instituição do diagnóstico e tratamento antes do comprometimento maior dos pulmões.

No exame histopatológico de fragmentos biopsiados das mucosas, identificamos com maior frequência o processo inflamatório crônico granuloso, seguido em menor número do

processo inflamatório crônico misto e inespecífico. A identificação do *P. brasiliensis* foi semelhante aos 89,2% descritos por Campos 2008. A identificação do fungo vesiculoso, presença de “roda de leme” e “orelha de Mickey”, granulomas bem formados, podendo estar cercados por densa fibrose, células gigantes e por inflamação foram identificados por Emanuel 2013 na avaliação histopatológica de fragmentos cutâneos. Quanto a citologia, o mesmo autor identificou a presença de linfócitos e numerosos eosinófilos. Nos nossos resultados os linfócitos foram os com maior frequência identificados, seguido pelos plasmócitos, histiócitos e sem identificação de eosinófilos. Os resultados encontrados na citologia podem estar relacionadas a diferenças inerentes da resposta inflamatória local entre as lesões mucosas e cutâneas. A presença desse predomínio citológico, nos permite concluir que o sistema imunológico, foi inicialmente estimulado e passou a responder com o aumento de células de defesa, em resposta a infecção. Já os plasmócitos e histiócitos, realizaram a sua função fagocitária. Em 50% das nossas análises histopatológicas, foram identificados as células de Langhans. Atribui-se a essa resposta inflamatória intensa, mas ao mesmo tempo ineficaz em controlar completamente a infecção, a formação das lesões mucosas, com destruição de algumas estruturas, seguida de sequelas funcionais.

A sorologia específica de paracoccidiodomicose foi reagente em 88,2% dos nossos casos, resultados semelhantes a outros estudos (CAMARGO, 2003; SHIKANAI-YASSUDA, 2018). O exame direto provenientes de amostras de lesões mucosas identificou o *P. brasiliensis* em 80% do material analisado, em concordância com o estudo realizado por Moreira (2006) que encontrou 88% de positividade nas lesões. A cultura foi positiva em 73% das nossas amostras (DO VALLE, 2001).

O diagnóstico da doença e identificação do fungo foi realizado na maioria dos nossos casos, devido a alta detecção do agente nos exames direto, cultura e histopatológico, associado ao quadro clínico e epidemiológico. Porém, para a realização dessas análises, são requeridas uma estrutura capaz de sua realização, profissionais treinados e experientes e controle de biosegurança específicos (ZANCOPE-OLIVEIRA, 2014). Devido a uma sensibilidade acima de 80% e especificidade acima de 90% e o baixo custo, a imunodifusão dupla em gel Agar situa-se como o principal método de diagnóstico sorológico da paracoccidiodomicose, cuja avaliação seriada durante o acompanhamento dos pacientes nos permite acompanhar o controle da doença, com a diminuição gradativa dos títulos de anticorpos. A presença de títulos elevados estão relacionados as formas mais graves da doença (MORETO, 2011; SHIKANAI-YASUDA, 2018).

Tuberculose

Nos pacientes com lesões mucosas provocados pela TB, houve um predomínio no sexo masculino, um pouco acima dos valores encontrados pelo MS em 2018 em relação à TB em geral, em parte explicada pela avaliação sistemática, que permitiu identificar os casos de lesões mucosas, além de fatores comportamentais como a maior exposição ao tabaco e álcool observado em nossa amostra e seus efeitos deletérios sobre a mucosa das VADS, já discutidos anteriormente. A mediana de idade foi de 47,28 anos na nossa amostra, de acordo com a descrita na última avaliação do MS (2018). Os pacientes imunocompetentes têm maior risco de infecção nos dois primeiros anos após a exposição e nos extremos de idade. O Rio de Janeiro é um dos Estados com maior incidência de TB do País. As condições de habitação com aglomeração, baixa ventilação principalmente presentes nas favelas e a degradação dos fatores sócio-econômicos, levou a uma maior concentração dos casos na área urbana em nosso estudo. A melhoria da qualidade de vida e moradias com ventilação e não aglomeradas reduziriam os casos de infecção, uma vez que o bacilo é sensível a luz solar (BRASIL, 2018), que associados ao incremento da estratégia de tratamento diretamente observado (TDO) parecem no momento, a melhor abordagem para a redução do número de casos novos, recidivas e suas complicações (WHO, 2018; MS, 2018).

Quanto à sintomatologia específica, devido à baixa frequência de lesões nasais, nenhum paciente referiu sintomas nessa localização, mas através do atendimento sistematizado, conseguimos identificar lesões nesse sítio em um caso em que a presença dos sintomas pulmonares e laríngeos suplantou o desconforto nasal apresentado pelo paciente. Os sintomas mais frequentes foram diretamente relacionados à localização das lesões laríngeas (LUCENA, 2014 e 2015; RUAS, 2014), provavelmente por mecanismos análogos aos discutidos na PCM na mesma topografia. Apesar da disфонia ter sido referida com maior frequência, muitas vezes por se tratar do sintoma inicial de comprometimento laríngeo, o atendimento médico é retardado. Por afetar na sua maioria o sexo masculino, esse grupo queixa-se menos das alterações vocais como: voz rouca, mais grave, perda de potência vocal, sopro sibilante entre outros (NEWLANDS, 2006), passando a buscar os serviços de saúde após piora ou associação dos outros sintomas. Apesar deste tempo alargado entre o início dos sintomas das VADS e o diagnóstico (20 semanas), este tempo foi o menor em relação as DIG, o que parece estar relacionado ao predomínio maior da presença de sintomas laríngeos e faríngeos, como a odinofagia, que acreditamos ser um dos fatores motivadores para busca de atendimento médico mais precoce, assim como a ocorrência de tosse seca e produtiva,

emagrecimento, dor no local da lesão e febre associados. A dor local, fatores sócio-econômicos e hábitos de vida, parecem influenciar diretamente na frequência de emagrecimento apresentada (REIS, 2016).

O comprometimento das VADS ocorre de maneira isolada na laringe na maioria dos casos (REIS, 2016), estando associado a lesões orais ao mesmo tempo em apenas dois pacientes. A localização específica das lesões mucosas na TB parece ter franca associação com as áreas de maior exposição e contato com as secreções pulmonares, estando presentes o comprometimento das pregas vocais, epiglote aritenóides, ligamentos ariepiglóticos e falsas pregas vocais na ampla maioria dos casos. Devido à proximidade pulmonar e pela função respiratória que também exercem, a infecção dessas localizações parece ter origem direta do contato com secreção bacilífera proveniente do trato respiratório baixo ou possível disseminação linfo-hematogênica (WHO, 2018).

Durante a realização da avaliação endoscópica, a associação dos aspectos infiltrado, granuloso e destruição da mucosa foi a mais frequentemente descrita e em menor número a associação com lesões ulceradas. A localização e a intensidade das lesões laríngeas alertam para a possibilidade de complicações como insuficiência respiratória. Cuidados como a internação, uso de corticóides e preservação de via aérea, devem ser considerados antes do início do tratamento, uma vez que é comum a ocorrência de edema e risco de óbito. (REIS, 2016).

Dos exames complementares disponíveis para o diagnóstico de TB, o exame direto de escarro para identificação do BAAR apresentou sensibilidade semelhante ao descrito pela WHO em 2018. O teste rápido molecular para tuberculose passou a ser disponível recentemente em nossa unidade e não fez parte da nossa coleta de dados. A cultura das secreções de vias aéreas e do espécime tecidual de biópsia foi positiva na maioria das nossas amostras, demonstrando que esses pacientes apresentam potencial de infectar os seus contatos, uma vez que bacilos viáveis estão presentes nesse material analisado. A radiografia de tórax apresentou grande sensibilidade na detecção de alterações pulmonares nos nossos pacientes, com predomínio nos ápices pulmonares (WHO, 2018). Nos pacientes submetidos à biópsia mucosa a identificação do bacilo no histopatológico foi abaixo de trinta e cinco por cento. A grande maioria das biópsias de laringe foi realizada fora da FIOCRUZ, pela ausência de estrutura de centro cirúrgico. Apesar da não visualização do *M. tuberculosis*, foi frequente a presença de células de Langhans, necrose, linfócitos, plasmócitos e processo inflamatório crônico granulomatoso. Essa descrição da citologia parece agregar e pode direcionar no diagnóstico de TB, mesmo que o AE não seja identificado ao exame histopatológico. O teste

do PPD apresentou-se não reator na maioria dos nossos casos. Uma possibilidade é o erro de leitura do PPD pelos profissionais de saúde. Em muitos momentos da coleta de dados, o exame não se encontrava disponível na nossa unidade ou em postos de saúde na proximidade residencial do paciente, o que acarretou em considerável perda de dados.

Hanseníase

Na hanseníase a distribuição por sexo foi a de maior uniformidade em relação as demais DIG avaliadas, com discreto predomínio no sexo masculino. A susceptibilidade familiar parece ter maior relevância para a ocorrência da infecção (MS, 2017). A evolução lenta da doença parece influenciar no longo tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, o que associado a localização nasal, que nesse caso aparentemente apresenta menor desconforto, aumenta esse tempo de evolução. Também não foi frequente na nossa amostra a presença de sintomas em outras localizações das VADs.

A ausência da identificação desses sinais e sintomas nasais estão provavelmente relacionados à ausência de avaliação otorrinolaringológica sistemática desses pacientes. Com grande frequência, os pacientes eram avaliados com endoscopia após encaminhamento do centro de referência em hanseníase, já após início ou até terminado o tratamento. Com a melhora do quadro inicial, passaram a perceber os sintomas das VADS. Uma pequena parcela dos pacientes eram inicialmente atendidos pelo ORL, devido a queixas mucosas referidas. As principais foram relacionadas a ressecamento da mucosa nasal, com presença de crostas hemáticas, melicéricas e epistaxe com uma frequência bem superior a relatada (MARTINS, 2006; SILVA, 2008; JULIO, 2010). O comprometimento das funções autonômicas pode explicar a redução da produção de muco pela mucosa respiratória ciliada, levando a ressecamento mucoso e consequente formação de crostas, associado a atrofia das entruturas nasais principalmente da parede lateral (cornetos inferiores e médios). A ausência de sensibilidade local pelo comprometimento nervoso, pode ajudar a explicar a grande incidência de perfuração septal identificadas nas avaliações endoscópicas. Na tentativa de eliminação das crostas por manipulação digital, hastes flexíveis com algodão, pinças e vasoconstrictores, feridas mucosas não são sentidas podendo contribuir para a destruição e sequelas septais, decorrentes da manipulação da mucosa e/ou associada a resposta inflamatória local (MARTINS, 2006; MS, 2017).

Quanto à localização, na maioria dos casos, identificamos apenas o comprometimento nasal isolado. A região septal anterior e a parede lateral foram as regiões mais acometidas. O padrão endoscópico observado foi o de infiltração isolada e/ou associada a granulação mucosa

e crostas melicéricas. A presença de púrpura foi a alteração macroscópica mais frequentemente descrita.

O AE foi identificado em todas as análises histopatológicas. O reduzido número dos exames realizados está aparentemente relacionado a fluxograma de atendimento desses pacientes, que normalmente só são avaliados pelo especialista em lesões mucosas após demanda pessoal. Inicialmente esses pacientes foram atendidos no ambulatório Souza Araújo ASA na FIOCRUZ, com realização de exames diagnósticos. Entre eles, a baciloscopia. A busca ativa desses dados nos prontuários reduz o número de perdas de informações. A sistematização e/ou avaliação dos pacientes com diagnóstico ou suspeita diagnóstica de hanseníase deve corrigir essa deficiência de dados no nosso banco.

Leishmaniose mucosa

Em concordância com a literatura, identificamos no sexo masculino o maior número de casos de leishmaniose mucosa. (MS, 2017; COSTA, 2014; LESSA, 2007) assim como a mediana de idade encontrada de 50,18 anos. Os fatores comportamentais e de exposição, estão relacionados a essa maior frequência nos homens. Outros estudos sugerem um fator protetor do estrogênio, que tornaria o meio fagocítico menos ácido, prejudicando o metabolismo da *leishmania spp*, reduzindo a incidência nas mulheres (MIGUEL, 2008). Em nossos pacientes, 52% apresentavam o hábito de tabagismo e 52,9% de etilismo. Ainda não se sabe se esses fatores influenciam no surgimento das lesões leishmanióticas nas VADS, mas poderíamos traçar um paralelo entre o câncer e as lesões granulomatosas nessa topografia. O álcool e o tabaco são sabidamente fatores de agressão das mucosas. O cigarro possui hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, aldeídos e aminas aromáticas, que formam adutos (é o produto da adição direta de duas ou mais moléculas diferentes) com o ácido desoxirribonucléico (DNA), causando lesões mucosas. Além da lesão direta sobre a mucosa, o álcool é metabolizado à acetaldeído, que associado a proteínas são responsáveis pela produção de anticorpos, inativação de aproximadamente 30 enzimas e prejuízo no reparo do DNA. Em associação, o etilismo facilita a penetração e consequente ação das substâncias nocivas na mucosa (HARRIS, 2010). Essa agressão crônica, poderia influenciar na incapacidade de controle total da doença pelo sistema imunológico, além de favorecer o desequilíbrio entre a relação parasito-hospedeiro por algum mecanismo ainda desconhecido.

A mediana do tempo de evolução da doença foi de doze meses, com maior tempo de evolução nas lesões nasais cuja progressão foi de dois anos e seis meses, um ano e cinco meses aproximadamente para as lesões orais e um ano para as lesões laríngeas. Porém,

acreditamos que o longo tempo de evolução até a busca de atendimento das diferentes localizações está relacionada à intensidade dos sinais e sintomas apresentados nas diferentes estruturas acometidas. Observamos que a sintomatologia causada pelas lesões orais, faríngeas e laríngeas apresentam maior desconforto para o paciente, compelindo o mesmo a busca mais precoce de atendimento médico. O que parece não ocorrer inicialmente nas lesões nasais.

Diferentemente dos dados apresentados no último manual de vigilância em leishmaniose, observamos a presença de sintomas inespecíficos como a dor no local da lesão, que foi identificada em mais de oitenta por cento dos pacientes (80,3%). Segundo o manual, a dor local costuma ser associada a infecção bacteriana secundária, que não foi presente na maior parte dos nossos casos. Seguido de emagrecimento em 76,7% dos casos (MS, 2017). A não utilização da escala visual de dor de maneira regular impediu a sua quantificação tanto geral, quanto por localização específica da sua intensidade no nosso estudo.

Com o comprometimento dos órgãos responsáveis pelas fases iniciais do processo digestório gerando alterações na mecânica/mecanismo dessas estruturas e a dificuldade durante a deglutição parece contribuir de maneira isolada ou em associação com a perda ponderal (LUCENA, 2019; OLIVEIRA, 2013 e 2018).

Quanto aos sintomas das lesões da mucosa nasal, notamos a presença de obstrução nasal causados pela intensa infiltração e granulação. Crostas hemáticas, epistaxe e o ressecamento nasal são decorrentes das lacerações e a friabilidade causados pela infecção, que após a coagulação e o ressecamento, levam a formação das crostas, piorando a obstrução e o desconforto pela sensação de corpo estranho local. Em decorrência a intensa infiltração da mucosa nasal, observamos com frequência a presença de edema cutâneo facial e hiperemia, decorrentes do comprometimento infiltrativo da pele adjacente do nariz (pirâmide nasal) e lábio superior. Como seqüela nasal, foi mais comumente observada foi a perfuração septal tanto das porção cartilaginosa como na porção óssea, isoladas ou associadas. Essa consequência parece ser pela própria evolução natural da doença, associado a manipulação regular das fossas nasais na tentativa de remoção das crostas, uso de diversos tipos de tamponamentos na tentativa de sustar a hemorragia (cotonete, chumaços de papel higiênico, guardanapo, algodão e etc) e em alguns casos uso de medicações vasoconstritoras, que reduzem o fluxo sanguíneo responsável pela irrigação pericondral e periostal das porções ósseas e cartilaginosas respectivamente (FORNAZIERI, 2010). A destruição da sustentação septal pode ocasionar deformidade facial, conhecida como nariz de tapir, que implica em seqüelas estéticas, funcionais e sociais (MS, 2017). Observamos também, seqüelas na parede lateral do nariz, onde se situam as conchas inferiores, médias e superiores, sendo os primeiros

os mais afetados. As lesões variaram de atrofia a destruição total das conchas nasais (SOLÉ, 2012; ABORL, 2017). A ausência dessas estruturas após a sua destruição pela doença, de maneira isolada ou em conjunto, aumenta a luz da cavidade nasal, levando a rinite atrófica ozenosa, que corresponde a formação de crostas fétidas, provenientes do ressecamento de secreção mucopurulenta, secundária a infecção por *Klebsiella ozenae*. Esse quadro pode se associar a cefaleia quando ocorre obstrução e infecção nasossinusal recorrente.

O comprometimento da oral e faríngeo foi o segundo mais frequente, com grande presença de dor no local da lesão, pior durante a deglutição (odinofagia), levando a dificuldade na ingestão alimentar. Após o tratamento e a cicatrização das lesões, observamos em alguns pacientes a presença de traves fibrosas que reduzem a mobilidade desse sítio, ocasionando alterações na funcionalidade específica de cada estrutura (COSTA, 2014).

Os sintomas relacionados ao comprometimento laríngeo foram em ordem de frequência a tosse seca ou produtiva e dispnéia. As lesões laríngeas foram as de menor frequência na leishmaniose mucosa. Porém, em alguns pacientes, cursaram com destruição da epiglote (SCHUBACH, 1990; MOREIRA, 1994; LUCENA, 2019) e sequelas fibróticas com consequência específicas na função fonatória desse órgão. O manejo desses pacientes também exigiu um maior controle, cuidado e muitas vezes internação hospitalar para utilização de corticoterapia associada ao tratamento de leishmaniose e monitorização das vias aéreas, para prevenir a ocorrência de insuficiência respiratória. Esses sintomas em termos de presença por localização geral (mucosas oral, nasal e laríngea) encontram-se de acordo com relatos científicos (LESSA, 2007; COSTA, 2014; MS, 2017) porém, esses estudos apresentam restrições quando relacionados ao comprometimento das localizações específicas, devido a falta de sistematização de atendimento otorrinolaringológico das DIG.

Das quatro doenças avaliadas nesse estudo, a leishmaniose apresentou a maior frequência de lesões em mais de um sítio mucoso. Com maior frequência foi observada a relação entre o comprometimento nasal com outros sítios. A suposição de disseminação linfática e hematogênica parece estar envolvida nessa distribuição. A mucosa nasal apresenta uma grande rede vascular, responsável pelo aumento logarítmico da temperatura do ar (a medida que caminha pela cavidade nasal), depuração e umidificação na fisiologia respiratória. O maior aumento de temperatura ocorre entre a área da válvula nasal e a cabeça do corneto inferior (KECK, 2000; MCFADDEN, 1985), levando ao entendimento que essa região de contato inicial com o ar atmosférico, apresenta a menor temperatura das VADS o que parece reduzir a atividade de macrófagos no controle da leishmania (SCOTT, 1985). Entendemos que essa associação de fatores até o momento levantado contribui com o maior acometimento

distal das estruturas nasais (vestíbulo, septo e conchas inferiores). Estudos demonstraram não haver grande variação de temperatura, após a passagem inicial pelas fossas nasais (HYUNGSUN, 2016), o que explicaria o menor número de lesões orais, faríngeas e laríngeas.

Durante a avaliação clínica, o aspecto das lesões mucosas da leishmaniose descrita após avaliação endoscópica de maneira geral não apresentou uma característica com predomínio. A distribuição com infiltração, granulação e ulceração foi semelhante, tanto de maneira isolada e quando descritos em associação. Porém, as áreas acometidas apresentaram a segunda maior frequência em relação à destruição das estruturas, seguido de lesão cicatricial, alterações vasculares e em menor frequência e as lesões de aspecto moriforme. Essa caracterização do aspecto, frequência e localização das lesões mucosas ainda carecem de mais estudos para a sedimentação desse conhecimento.

A sensibilidade da IDRM na nossa amostra foi próxima a cem por cento, com predomínio de fortes reatores e mais de trinta por cento de reações de flictena e necrose cutânea após a aplicação do teste. Esse resultado, decorrente do predomínio de resposta imunológica tipo1, está de acordo com o descrito pelo MS. Porém, já foi estabelecido o papel de reação ao diluente que pode também contribuir para ocorrência de resultados falso-positivos ou reações de hipersensibilidade (FAGUNDES, 2003 e 2007). A ausência de disponibilidade do teste que vem ocorrendo nos últimos anos dificulta a realização do diagnóstico diferencial nas lesões das VADS, principalmente fora dos grandes centros de referência, onde um número reduzido de exames laboratoriais encontram-se disponíveis.

A sorologia apresentou positividade elevada na nossa amostra acima de setenta por cento, porém a sua complexidade de realização é maior que a IDRM. A positividade foi superior a descrita por (SILVEIRA et al, 1996 e 1999). Apesar de ser comumente empregado como método diagnóstico de rotina para LTA na região sudeste do Brasil, o teste usa como antígeno um parasita (*Leishmania major-like*) que pode ser diferente do agente etiológico que circula nesta região, que é restrito a *Leishmania (Viannia) braziliensis* (BARROSO-FREITAS, 2009). Uma vez que a FIOCRUZ é um centro de referência, pacientes de todas as regiões do País e de até mesmos estrangeiros são atendidos na instituição, justificando a sua realização. Porém, a sua relevância ainda não foi estabelecida no diagnóstico da LTA/LM, uma vez que não está presente no fluxograma de investigação diagnóstica do último manual do MS (2017). Também não foi demonstrada uma relação da reatividade do exame nem a mudança de sua titulação com a ocorrência de LM ou mesmo recidivas das lesões cutâneas e mucosas (CATALDO, 2010).

O exame direto realizado após as biópsias mucosas apresentaram positividade abaixo de 50% na nossa amostra. Na literatura já foi descrito que a facilidade em visualização do AE é inversamente proporcional ao tempo de evolução da doença nas lesões cutâneas (MS, 2017). Os nossos resultados podem ser explicados pelo longo tempo de evolução da doença e do tipo de resposta imunológica que acaba por reduzir o número de parasitos nas lesões mucosas.

O mesmo se aplica na identificação de formas amastigotas na análise histopatológica, que foi positiva em mais de cinquenta e cinco por cento das nossas análises. Essa maior positividade em relação ao descrito na literatura tem em parte relação com técnica empregada para a realização das biópsias, que reduzem a contaminação do material e a experiência dos médicos patologistas que realizam essa análise. Uma vez que não temos acesso à estrutura de centro cirúrgico/anestesiologistas, nossas biópsias são realizadas de maneira ambulatorial o que limita a quantidade de material a ser enviada para essas análises. Essa condição implica em uma limitação para lidar com possíveis complicações do procedimento, como a revisão e controle hemorrágico e a possibilidade de proteção de vias aéreas inferiores.

O processo inflamatório crônico granulomatoso foi o mais frequentemente observado com predomínio de plasmócitos, linfócitos e histiócitos com maior frequência respectivamente na citologia. Observamos que nos últimos anos essa citologia não foi descrita nos nossos laudos, podendo estar diretamente relacionada à exiguidade do material que podemos retirar e disponibilizar para a análise. Apesar da maior frequência de lesões na mucosa nasal, a sua positividade foi menor até mesmo que nas lesões laríngeas e positivas em quase cinquenta e três por cento das lesões orais. Esses resultados podem ser explicados pelo maior tempo de evolução das lesões nasais já discutidos previamente, associado ao fato de que muitas biópsias de laringe foram realizadas em ambiente hospitalar em outras unidades de saúde pública. Alguns já são encaminhados com a biópsia realizada e identificação do AE e outros foram realizados em parceria com outros hospitais da região. O procedimento realizado em ambiente cirúrgico, nesses casos, permite uma maior oferta de material a ser analisado e maior segurança para o paciente, quando o mesmo apresenta lesões na laringe.

Esses resultados permitiram a melhora da caracterização dos aspectos clínicos, sinais e sintomas, localização das lesões mucosas entre outros das DIG de VADS e tem o potencial de servir de base para a criação de um manual descritivo de lesões granulomatosas das VADS, auxiliando na diferenciação diagnóstica entre estas doenças.

A análise descritiva e a análise de correspondência múltipla utilizadas neste estudo têm caráter descritivo e portanto, não devem ser aplicadas de maneira inferencial em outras amostras. A análise estatística do tipo regressão logística possui essa capacidade inferencial.

A mesma não foi aplicada devido ao elevado número de “missing” presentes principalmente no banco de dados da hanseníase. A demonstração da importância da avaliação sistemática das VADS nos pacientes com DIG deve corrigir o fluxograma de atendimento, reduzindo essa perda de dados, permitindo que análises estatísticas com poder de inferência possam ser aplicados.

9 CONCLUSÕES

Com o objetivo de organizar o raciocínio clínico para a realização do diagnóstico diferencial das DIG das VADS, utilizamos a divisão por sítio de lesão mucosa, dessa forma, nas lesões laríngeas buscamos diferenciar principalmente a PCM e a TB, as lesões nasais entre MH ou LM.

Nas lesões laríngeas isoladas, com predomínio de disfonia devido a grande concentração de comprometimento das pregas vocais, encontramos maior frequência da TB. Quando a lesão laríngea apresentava-se concomitantemente com lesões orais e faríngeas, o diagnóstico mais observado foi a PCM. Nesse caso, outras estruturas laríngeas foram comprometidas com maior frequência que as pregas vocais. Com menor frequência, as lesões laríngeas associadas a lesões nasais ou mais de dois sítios, o diagnóstico mais frequente foi o de LM. A dor local foi relatada frequentemente quando a mucosa nasal esteve envolvida. Na tuberculose os exames de cultura de micobactérias, rx de tórax (comprometimento apical), a presença de necrose e células de Langhans foram os achados mais frequentes. Na PCM a cultura do escarro para fungos, o RX de tórax (comprometimento peri-hilar), à sorologia para PCM e de processo inflamatório crônico granuloso foram os achados mais comuns.

Nas lesões nasais isoladas com ausência de dor da lesão nasal, o aspecto clínico das lesões, com mucosa ressecada, crostas melicéricas e alterações vasculares foi mais observado na MH. A presença de lesões nasais, associado a sintomas de lesões em outros sítios mucosos, dor na lesão nasal, aspecto infiltrado e granuloso, associado à positividade de sorologia na LM, com histopatológico processo inflamatório crônico inespecífico ou misto com presença de plasmócitos, histiócitos e linfócitos, indicam a LM. Em todos os casos, a confirmação etiológica é sempre desejável.

No quadro 1 está o painel de diagnóstico diferencial entre PCM, TB, MH e LM:

Quadro 1: Painel de diagnóstico diferencial entre lesões mucosas nas vias aéreas e digestivas superiores de Paracoccidioidomicose, Tuberculose, Hanseníase e Leishmaniose Mucosa, apresentando características clínicas e laboratoriais por doença, em ordem decrescente de frequência – INI, 2019.

	PARACOCCIDIOIDOMICOSE	TUBERCULOSE	HANSENÍASE	LEISHMANIOSE
Predomínio de Órgão Afetado	- Laringe - Oral - Nasal	- Laringe	- Nasal	- Nasal - Oral / Orofaringe - Laringe
Localização Específica	- Mucosa jugal - Epiglote - Palato duro - Palato mole - lábios - Pregas vocais	- Pregas vocais - Epiglote - Aritenóides - Ligamento ariepiglótico - Falsas pregas vocais	- Septo nasal - Corneto inferior - Corneto médio - Corneto superior	- Septo nasal - Corneto inferior - Pregas vocais - Base da língua - Vestíbulo Nasal - Epiglote
Sinais E Sintomas Específicos Orl	- Odinofagia - Disfagia - Disfonia	- Disfonia - Dor no local da lesão - Odinofagia	- Ressecamento nasal - Crosta hemática - Emagrecimento - Febre - Crosta melicérica - Epistaxe	- Obstrução nasal - Crosta hemática - Epistaxe - Ressecamento nasal - Disfagia - Odinofagia
Sinais e Sintomas Inespecíficos	- Emagrecimento - Dor no local da lesão - Febre	- Tosse produtiva - Emagrecimento	- Emagrecimento - Febre	- Dor no local da lesão - Emagrecimento
Aspecto Macroscópico das Lesões	- Granulação - Destruição - Moriforme	- Ulceração - Destruição	- Destruição - Infiltração - Granulação	- Destruição - Cicatricial - Púpura
Positividade nos Exames Laboratoriais	- Sorologia - Rx tórax (peri-hilar) - Histopatológico - Exame direto - Cultura	- Cultura - Rx tórax (apical) - Exame direto - Histopatológico	- Exame direto - Histopatológico	- Sorologia - Exame direto - Histopatológico - Cultura
Histopatológico	- Processo inflamatório crônico granulomatoso	- Processo inflamatório crônico granulomatoso	- Processo inflamatório crônico granulomatoso	- Processo inflamatório crônico granulomatoso
Descrição da Citologia	- Células de Langhans - Linfócitos - Plasmócito - Necrose - Histiócitos	- Células de Langhans - Necrose - Linfócitos - Plasmócitos	- Linfócitos/Histiócitos	- Plasmócitos - Linfócitos - Histiócitos - Células de Langhans

10 BIBLIOGRAFIA

ABORL . Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial - ABORL-CCF. **IV CONSENSO BRASILEIRO SOBRE RINITES** –p 31. 2017.

ADAMS DO (1976). "The granulomatous inflammatory response. A review.". *American Journal of Pathology* **84** (1): 164–191. PMID 937513.

AL-SERHANI, AM. Mycobacterial infection of the head and neck: presentation and diagnosis. *Laryngoscope*, v.111, n.11 Pt 1, Nov, p.2012-6. 2001.

ARAUJO-MELO MH, MENESES AM, SCHUBACH, AO MOREIRA, JS CONCEIÇÃO-SILVA, F SALGUEIRO, MM PIMENTEL, MIF ARAÚJO-SILVA M, OLIVEIRA RVC, CARMO CN, VALETE-ROSALINO CM. Associated risk factors to dizziness During treatment for mucosal leishmaniasis with meglumine antimoniate: a 16-year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil (English). *J Laryngol Otol*. 2010; 124: p1056 -60.

BAPTISTA C, MIRANDA LFC, LEON LLP, CONCEIÇÃO-SILVA F, SCHUBACH AO. *In Vitro* Sensitivity of Paired *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* Samples Isolated before Meglumine Antimoniate Treatment and after Treatment Failure or Reactivation of Cutaneous Leishmaniasis. *Disease Markers (Print)*, v. 2015, p. 1-6, 2015.

BARRAL RPAA, J A MEDEIROS NETO E, SANTOS I A, JOHNSON JR W. The relevance of characterizing *Leishmania* from cutaneous lesions. A simple approach for isolation. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, v.82, p.579. 1987.

BARRAL-NETO A, BRODSKYN CI, BACELAR O. Immunoregulation in leishmaniasis. *J Braz Ass Adv Sci* 1994;p46:441-5.

BARROSO-FREITAS APT, PASSOS SRL, MOUTA-CONFORT E, MADEIRA MF, SCHUBACH AO, SANTOS GPL, NASCIMENTO LD, MARZOCHI MCA, MARZOCHI KBF. Accuracy of an ELISA and indirect immunofluorescence for the laboratory diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* v.103, n.4, p.383-389, 2009.

BASTOS GDMA, CUNHAFC, MARQUES MPC, MELO PP, TOMITA S, ALONSO VMO. Paracoccidiodomicose Laríngea: Estudo Retrospectivo de 21 anos. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**,v.67, n.1. 2001.

BEDOYA-PACHECO SJ, ARAÚJO-MELO MH, VALETE-ROSALINO CM, PIMENTEL, MIF, CONCEIÇÃO-SILVA F, SCHUBACH AO, MARZOCHI, MCA. Endemic Tegumentary Leishmaniasis in Brazil: Correlation between Level of Endemicity and Number of Cases of Mucosal Disease. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, p. 901-905, 2011.

BELLISSIMO-RODRIGUES F; BOLLELA VR; FONSECA BA; MARTINEZ R. Endemic paracoccidiodomycosis; relationship between clinical presentation and patients' demographic features. **Med Mycol**. 2013 Apr;51(3):313-8.

BENARD G; ROMANO CC; CACERE CR; JUVENALE M; MENDES-GIANNINI MJ; DUARTE AJ. Imbalance of IL-2, IFN-gamma and IL-10 secretion in the immunosuppression associated with human paracoccidiodomycosis. **Cytokine**. 2001 Feb;13(4):248-52.

BENJAMIN, B. Avaliação Clínica In Cirurgia Endolaríngea. Rio de Janeiro. 2000.

BENZ, P. Nasal cavity an paranasal sinuses. Head and Neck Surgical Pathology, **Lippicott Williams & Wilkins**, 96-97, 2001.

BISINELLI JC, T. F. Q., SOBRINHO JA, RAPOPOT A. Manifestações estomatológicas da Paracoccidiodomicose. **Revista brasileira de Otorrinolaringologia**, v.67, n.3. 2001.

BOM-BRAGA. Estudo da orelha média na forma mucosa da leishmaniose tegumentar americana. **Dissertação** (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas). Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2012.

BYRON JB, JOHNSON JT. Head and neck surgery. **Otolaringology** / 4th Ed; vol one, cap 14, pag 188-189, 2006;

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2017. 189 p.: il.Carvalho EM.

BRAGA, MPB. Avaliação do distúrbio da deglutição nos pacientes com Paracoccidiodomicose nas vias aéreo-digestivas superiores. 2014. 39 f. **Dissertação** (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas). Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico]/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2017. 68 p. : il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia para o controle da Hanseníase. **Ministério da Saúde**. Portal da Saúde 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde - SUS. Paracoccidiodomicose. Brasília: **Ministério da Saúde**. Portal da Saúde 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle de Tuberculose no Brasil: Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde 2010a**.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de prevenção de incapacidades. 3ª ed. Brasília (DF): **Ministério da Saúde**; 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia para controle da Hanseníase. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2002.

BRITTON WJ, LOCKWOOD DNJ. *Leprosy*. **Lancet** 2004; v. 363. p.1209–1219.

CALADO KLS. Inquérito sorológico com MI Flow em contatos de pacientes de hanseníase no Município de Duque de Caxias/RJ. 2005. 92p. **Dissertação** (Mestrado em Dermatologia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

CAMARGO ZP, BERZAGHI R, AMARAL CC, SILVA SH. Simplified method for producing *Paracoccidioides brasiliensis* exoantigens for use in immunodiffusion tests. **Med Mycol**. 2003 Dec;41(6):539-42.

CAMPOS MVS, PENNA GO, CASTRO CN, MORAES MAP, FERREIRA MS, SANTOS JB. Paracoccidioidomicose no Hospital universitário de Brasília. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 41(2):169-172, mar-abr,2008.

CARVALHO EM, BARRAL A, COSTA JML, BITTENCOURT AL, MARSDEN P. Clinical and immunopathological aspects of Disseminated cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropica** 1994;56:315-25.

CASTRO LF, FERREIRA MC, SILVA RM, BLOTTA MH, LONGHI LN, MAMONI RL. Characterization of the immune response in human paracoccidioidomycosis. **J Infect.** 2013 Nov;67(5):470-85.

CATALDO JI, MELLO FCQ, MOUTA-CONFORT E, MADEIRA MF, SHUBACH AO, GENESTRA MS, RIBEIRO FC, MOREIRA-VENÂNCIO CF, LAMBERT SRP. Immunoenzymatic assay for the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis using soluble and membrane-enriched fractions from infectious *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Journal of Clinical Laboratory Analysis** 24 : 289–294 (2010).

CAVASSANI KA, CAMPANELLI AP, MOREIRA AP, VANCIM JO, VITALI LH, MAMEDE RC, ET AL. Systemic and local characterization of regulatory T cells in a chronic fungal infection in humans. **J Immunol.** 2006 Nov;177(9):5811-8.

CHACKO CJ. et al. The significance of changes in the nasal mucosa in indeterminate, tuberculoid and borderline leprosy. **Lepr India** 1979; v.51, n.1, p.8-22.

CHO SN. et al. Detection of Phenolic Glycolipid -1 Antigen and Antibody in sera from new and Relapsed lepromatous Patients Treated with various Drugs Regimens. **Int J Lepr** 1991; v.59, n.1, p. 25-31.

COTRAN, RAMZI S, KUMAR, VINAY, FAUSTO, NELSON, ROBBINS, STANLEY L., ABBAS, ABUL K. (2005). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease (7th ed.)*. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders. pp. 82. [ISBN 0-7216-0187-1](#).

COUTINHO ZF, SILVA D, LAZÉRA M, PETRI V, OLIVEIRA RM, SABROZA PC, et al. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). **Cad Saúde Pública.** 2002 Sep-Oct;18(5):1441-54.

COUTINHO ZF, WANKE B, TRAVASSOS C, OLIVEIRA RM, XAVIER DR, COIMBRA JR CE. Hospital morbidity due to paracoccidioidomycosis in Brazil (1998-2006). **Trop Med Int Health**. 2015 May;20(5):673-80.

CONITEC (2016). Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar. **Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar**.

COSTA AN, BENARD G, ALBUQUERQUE AL, FUJITA CL, MAGRI AS, SALGE JM, et al. The lung in paracoccidioidomycosis: new insights into old problems. **Clinics**. 2013 Apr;68(4):441-8.

COSTA DCS, PALMEIRO RS, MOREIRA JM, MARTINS ACCM, SILVA AF, MADEIRA MF, QUINTELLA PL, CONFORT EM, SCHUBACH AO, CONCEICAO-SILVA F, VALETE-ROSALINO CM. Oral manifestations in the American Tegumentary Leishmaniasis. **Plos One**, v. 9, p. e109790, 2014.

DE ALMEIDA O P; J JORGE et al. Oral manifestations of paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis). **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.72, n.4, Oct, p.430-5. 1991.

DISMUKES W. Paracoccidioidomycoses. 19ª ed. In: Wingaarden J, Smith L, Bennet J, editors. Rio de Janeiro: Cecil **Tratado de Medicina Interna. uanabara e Koogan**; 1993.

DOUGLAS JT, WORTH RM. Field evaluation of an ELISA to detect antibody in leprosy patients and their contacts. **Int J Lepr** 1984; v.52, p.26-33.

DO VALLE AC, COSTA RL, FIALHO MONEIRO PC, VON HELDER J, MUNIZ MM, ZAMCOÉ-OLIVEIRA RM. Interpretation and clinical correlation of serological tests in paracoccidioidomycosis. **Med Mycol**. 2001 Aug;39(4):373-7.

EMANUEL P. Pacacoccidioidomycosis pathology. **DermNet NZ Auckland**, New Zealand, 2013.

FAGUNDES AS. A reação de Montenegro na clínica e na epidemiologia da leishmaniose tegumentar. **Tese de Doutorado**. Programa de Pós Graduação em Vigilância Sanitária Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz, 2007.

FAGUNDES AS, BELIZIA K, MARZOCHI F, MARZOCHI MCA. Ocorrência de reação imediata generalizada à intradermoreação de Montenegro. **Rev Soc Bras Med Trop**36(3):413-414, mai-jun, 2003.

FRANCO M, MONTENEGRO MR, MENDES RP, MARQUES SA, DILLON NL, MOTA NG. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. **Rev Soc Bras Med Trop**. 1987 Apr-Jun;20(2):129-32.

FRANCO, M. M., RP; MOSCARDI-BACCHITVet al. Paracoccidioidomycosis. **Clin Trop Med Commun Dis**, v.4, p.185-220. 1989.

FERREIRA MC, OLIVEIRA RT, SILVA RM, BLOTTA MH, MAMONI RL. Involvement of regulatory T cells in the immunosuppression characteristic of patients with paracoccidioidomycosis. **Infect Immun**. 2010 Oct;78(10):4392-401.

FORNAZIERI MA, MOREIRA JH, PILAN R, VOEGELS RL, Perfuração de septo nasal. Etiologia e Diagnóstico. **Arq. Int. Otorrinolaringol.**, São Paulo - Brasil, v.14, n.4, p. 467-471, Out/Nov/Dezembro - 2010.

GARCIA RCS, MENDONÇA R, BACELOS C, SANOS RO, RAPOPORT PB. Tuberculose e blastomicose laríngeas: relato de três casos e revisão de literatura. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia** v.70, p.255-259. 2004.

GENARO O. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Neves, D.P., et al., Parasitologia humana. 10. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p.36-53. Harney, M., S. Hone, *et al.* Laryngeal tuberculosis: an important diagnosis. **J Laryngol Otol**, v.114, n.11, Nov, p.878-80. 2000.

GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

LITTLEJOHN MC, BYRON J. Granulomatous diseases of the Head and Neck - **Bailey's Head and Neck Surgery Otolaryngology**. Vol. 1, cap. 15. (OVID), 2013.

ILLARRAMENDII X, DE Oliveira ML, WAND DR, SALES AM, DA COSTA NJA, SARNO EN. Considerations on clinical trials of leprosy treatment: need of novel drug combinations. **Future Medicinal Chemistry**, v. 3, p. 617-635, 2013.

HACHIYA A, BRAGA NMA - Avaliação Otorrinolaringológica do trato Vocal. In: **PRO-ORL Programa de Atualização em Otorrinolaringologia**. Ed. 1º, Artmed/Panamericana Editora, Rio Grande do Sul, 2006.

HARRIS SL, KIMPLE RJ, HAYES DN, COUCH ME, ROSENMAN JG. Never-smokers, never-drinkers: unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. **Head Neck**. 2010;32(4):499-503.

HOLLANDER H. Infectious Diseases: mycotic. 33ª ed. In: Tierney L, McPhee S, Papadakis M, editors. East Norwalk, Conn: **Current medical diagnosis and treatment**. Appleton & Lange Paramount; 1994.

HUNGRIA H. **Otorrinolaringologia**. 7º ed. 1995. Guanabara/Koogan.

HUNTER SW, FUJIWARA T, BRENNAN PJ. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of Mycobacterium leprae. **J Biol Chem** 1982; v. 257, n.24, p.15072-15078.

HYUNGSUN L, BORAM K, DONG-CHAN K, SANG-KYI L, AND SEONGHOON K. A comparison of the temperature difference according to the placement of a nasopharyngeal temperature probe. **Korean J Anesthesiol** 2016 August 69(4): 357-361.

ICMJE (**International Committee of Medical Journal Editors - 2019**)
<http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html#d>.

JOB CK, KARAT AB, KARAT S. The histopathological appearance of Leprous rhinitis and pathogenesis of septal perforation in leprosy. **J Laryngol Otol** 1966; v.80, n.7, p.718-732.

JONES BE, YOUNG SM, ANTONISKIS D, DAVIDSON PT, KRAMER F, BARNES PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. **Am Rev Respir Dis** 1993;148:1292-7.

JOHNSON TJ, ROSEN CA, BAILEY BJ. **Bailey's Head and Neck Surgery Otolaryngology**. Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

JULIO MVRF, NARDI SMT, PEDRO HSP, PASCHOAL VD. Evolução das lesões nasais em pacientes com hanseníase. **Hansen. Int.** 2010;35(1):29-35.

LESSA MMLHA, CASTRO TWN, OLIVEIRA A, SCHERIFER A, MACHADO P, CARVALHO EM. Leishmaniose Mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. **Rev. Bras. Otorrinolaringologia**, v.73, n.6, p.843-7. 2007.

LIM J Y, K M KIM, *et al.* Current clinical propensity of laryngeal tuberculosis: review of 60 cases. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v.263, n.9, Sep, p.838-42. 2006.

LIMA TM, BELOTTI NCU, NARDI SMT, PEDRO HSP. Teste rápido molecular GenXpert MTB/RIF para diagnostic da tuberculose. **Rev Pan-Amaz Saude** 2017; 8(2):67-78. doi: 10.5123/S2176-62232017000200008.

LLANOS-CUENTAS EA. **Estudo clinic evolutivo da leishmaniose em area endemic de L. braziliensis**[Dissertação]. Brasília (DF):1984.

LUCENA, MM. **Intervenção fonoaudiológica precoce nos distúrbios vocais em pacientes com tuberculose laríngea**. 2014. 58 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas)-Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

LUCENA MM, DA SILVA FS, DA COSTA, AD, GUIMARÃES GR, RUAS ACN, BRAGA, FPB, BRAGA MPB, REIS, JGC, DA COSTA DCS, PALMEIRO MR, ROLLA VC, VALETE-ROSALINO CM. Evaluation of voice disorders in patients with active laryngeal tuberculosis. **Plos one**, v. 10, p. E0126876, 2015.

LUCENA, MM. **Avaliação e reabilitação fonoaudiológica das alterações da deglutição em pacientes tratados de leishmaniose tegumentar americana, tuberculose e paracoccidiodomicose das vias aéreas e digestivas superiores**. Tese de Doutorado. INI-FIOCRUZ, 2019.

LYRA, MR; PASSOS, SRL; PIMENTEL, MIF; BEDOYA-PACHECO, SJ; VALETE-ROSALINO, CM; VASCONCELLOS, ECF; ANTONIO, LF; SAHEKI, MN; SALGUEIRO, MM; SANTOS, GPL; RIBEIRO, MN; CONCEIÇÃO-SILVA, F; MADEIRA, MF; SILVA, JLN; FAGUNDES, A; SHUBACH, AO. Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by

meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. **Rev. Inst. de Med. Tropical.** São Paulo 2016;58:68.

MASIC I, MIOKOVIC M, MUHAMEDAGIC B. Evidence based medicine – new approaches and challenges. **Acta Inform Med.** 2008;16(4):219-25. doi: 10.5455/aim.2008.16.219-225.

MCFADDEN ER JR., PICHURKO BM, FREDERICK BOWMAN H, et al. Thermal mapping of the airways in humans. **J Appl Physiol** 1985;58(2):564 –570.

MANUAL DE VIGILÂNCIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA. Brasília: **Ministério da Saúde** - Secretaria de Vigilância em Saúde 2010b.

MARSDEN PD, NETTO EM, BADARO R, CUBA CA, COSTA JL, BARRETO AC. Apparent cure of a difficult treatment problem in a patient with mucosal leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg.**1986 35: 449.

MARSDEN PD, LLANOS-CUENTAS EA, LAGO EL, CUBA, CBAC., JML et al. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia-Brazil. An area of Leishmania braziliensis transmission. III- Mucosal disease presentation and initial evolution. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.17, p.179-86. 1984.

MARTINS ACC, MIRANDA A, OLIVEIRA MLW, BUHRER-SÉKULA S, MARTINEZ ALEJANDRA. Nasal mucosa study of leprosy contacts whit positive serology for the phenolic glycolipid 1 antigen. **Braz J Otorhinolaryngol.** 2010;76(5):759-87.

MARTINS ACC, CASTRO JCE, MOREIRA JS. Estudo retrospectivo de dez anos em endoscopia das cavidades nasais de pacientes com hanseníase. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia (Impresso)**, 2005; v. 71, p. 609-616.

MARTINEZ, R. Etioepidemiologia e ecologia. In: VERONESI, R., FOCACCIO, R. VERONESI. **Tratado de Infectologia.** São Paulo: Atheneu, cap. 84,p. 1081-1083,1996.1803p.

MARTINEZ R. New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. **J Fungi.** 2017

MCDOUGALL AC, YUASA Y. A new atlas of leprosy. Tokyo: Sasakawa Memorial Health Foundation; 2002.Marsden, P. Mucosal Leishmaniasis. **Rev Soc Trop Med Hug**, v.80, p.859-76. 1986.

MENDES RP. The gamut of clinical manifestations. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editors. **Paracoccidioidomycosis**. Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 233-58.

MIGUEL DC, YOKOYAMA-YASUNAKA JKU, ULIANA SRB. Tamoxifen Is Effective in the Treatment of *Leishmania amazonensis* Infections in Mice. **PLoS Negl Trop Dis** 2(6): e249. (2008) doi:10.1371/journal.pntd.0000249

MORETO TC, MARQUES MEA, OLIVEIRA MLSC, MORIS DV, CARVALHO LR, MENDES RP. Accuracy of routine diagnostic tests used in paracoccidioidomycosis patients at a university hospital. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 2011 Aug;105(8):473-8.

MORALES PUEBLA, J. M., M. PADILLA PARRADO *et al.* [Laryngeal tuberculosis. Incidence between 1994 and 2004]. **An Otorrinolaringol Ibero Am**, v.33, n.6, p.591-8. 2006.

MOREIRA JS. Estudo da laringite leishmaniótica. **Dissertação de Mestrado**. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 1994. 129p.

MORROW AS, WHITEDE SP, SIM LA *et al.* **BMJ evidence-Based Medicine** 2018;23: 206-209.

NEGRO DLC, FIORILLO M. **Paracoccidioidomicose – Blastomicose sul-americana**. São Paulo: Savier. 1982.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Estratégia global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase, 2011-2015. Diretrizes operacionais (atualizadas)./**Organização Mundial da Saúde**. Brasília : Organização Pan-Americana da Saúde, 2010.

OLIVEIRA AGL, BRITO P, SCHUBACH AO, OLIVEIRA R, SAHEKI MN, LYRA M, SALGUEIRO M, TERCEIRO B, PIMENTEL MIF, VASCONCELLOS E, VALETE-ROSALINO CM. Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis. **Acta Tropica**, p. 36-40, 2013.

OLIVEIRA AGL. Evolução do estado nutricional e caracterização do padrão alimentar de pacientes com leishmaniose tegumentar americana. **Tese (Doutorado)** – Instituto Nacional de

Infectologia Evandro Chagas, Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2018.

OLIVEIRA SJ, MAMONI RL, MUSATTI CC, PAPAORDANOU PM, BLOTTA MH. Cytokines and lymphocyte proliferation in juvenile and adult forms of paracoccidioidomycosis: comparison with infected and non-infected controls. **Microbes Infect.** 2002 Feb;4(2):139-44.

OLIVEIRA BDCD, OLIVEIRA BR, CARVALHO CE, JARDIM DCC, VASCONCELLOS COR, TORRACA TSS, et al. (2017) Alterations in Evoked Otoacoustic Emissions by the Use of Meglumine Antimoniate in American Tegumentary Leishmaniasis Patients. **PLoS ONE** 12(1): e0168492. doi:10.1371/journal.pone.0168492.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Lucha contra lãs leishmaniasis.** Genebra; 1990.

OROFINO RD, BRASIL PE, TRAJMAN A, SCHMALTZ CA, DALCOLMO M, ROLLA VC. Predictors of tuberculosis treatment outcomes. **J. Bras Pneumologia (Impresso)**, v. 38, p. 88-97, 2012.

ORYAN A., AKBARI M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. Asian Pacific, **Journal of Tropical Medicine** 2016; 9(10); 925-932.

OZUDOGRU E, CAKLI H. *et al.* Effects of laryngeal tuberculosis on vocal fold functions: case report. **Acta Otorhinolaryngol Ital**, v.25, n.6, Dec, p.374-7. 2005.

PALMEIRO MR, MORGADO FN, VALETE-ROSALINO CM, MARTINS AAC, MOREIRA J, QUINTELLA LP, SCHUBACH AO, CONCEIÇÃO-SILVA, F. Comparative study of the in situ immune response in oral and nasal mucosal leishmaniasis. **Parasite Immunology (Print)**, v. 34, p. 23-31, 2012.

PALHETA NETO FXMJ, MARTINS ACC, CRUZ FJ, GOMES ER, PALHETA ACP. Estudo de 26 casos de Paracoccidioidomicose avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). **Rev.Bras. de Otorrinolaringologia.** 2003.

PANDYA AN, TAILOR HJ. Clinicohistopathological correlation of leprosy. **Indian J Dermatol Venereol Leprol.** 2008;74:174-6.

PAULA FL, FONSECA MJM, OLIVEIRA RVC, ROZENFELD S. Perfil de idosos com internação por quedas nos hospitais públicos de Niterói (RJ). **Rev Bras Epidemiol** 2010;13(4):587-95.

PAYNE JEC, KOOPMANNF JR. Laryngeal carcinoma--or is it laryngeal blastomycosis. **Laryngoscope**, v.94, n.5 Pt 1, May, p.608-11. 1984.

PESSOA SBB, MP. Leishmaniose Tegumentar Americana. Rio de Janeiro: **Ministério da Educação e Saúde** 527 p. 1948.

PORRAS AEA, MARTIN M. Set al. Laryngeal tuberculosis. **Rev Laryngol Otol Rhinol** (Bord), v.123, n.1, p.47-8. 2002.

QUINTELLA LPM– Diagnóstico diferenciais histopatológicos das lesões cutâneas de Leishmaniose Tegumentar Americana. **Tese (doutorado)**. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2010. Bibliografia: f. 57-60.

QUINTELLA LPM, T CUZZI, BARROS MBL, FRANCESCONI-DO-VALE AC, GALHARDO MCG, MADEIRA MF, CARVALHO MHF, SCHUBACH AO. Proposal of a histopathological predictive rule for the differential diagnosis between American Tegumentary leishmaniasis and sporotrichosis skin lesions. **British Journal of Dermatology**. September 2012 DOI 10.1111/j.1365-2133.2012.11012.x.

R CORE TISM (2018). R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for Statistical Computing**, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

REIS JGC, REIS CSM, COSTA DCSD, LUCENA MM, SCHUBACH ADO, OLIVEIRA RDVC, et al. (2016) Factors Associated with Clinical and Topographical Features of Laryngeal Tuberculosis. **PLoS ONE** 11 (4): e0153450. doi:10.1371/journal.pone.0153450.

RIBEIRO MN, SCHUBACH AO, PIMENTEL MIF, OLIVEIRA RVC, TEIXEIRA JL, LEITE MPS, FONSECA MR, SANTOS GPL, SALGUEIRO MM, VASCONCELLOS EFC, LYRA MR, SAHEKI MN, VALETE-ROSALINO CM. Factors associated to adherence to different treatment schemes with meglumine antimoniate in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. **Rev Inst de Med Tropical de São Paulo** (Impresso), v. 56, p. 291-296, 2014.

RIDLEY DS, JOPLING WH. Classification of leprosy according to immunity; a five-group system. **Int J Lepr** 1966; v.34, p.255-273.

RIZZO PB, MC DA MOSTO *et al.* Laryngeal tuberculosis: an often forgotten diagnosis. **Int J Infect Dis**, v.7, n.2, Jun, p.129-31. 2003.

RONALD L. WASSERSTEIN & NICOLE A. LAZAR. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose, **The American Statistician**, 70:2, 129-133(2016), DOI: 10.1080/00031305.2016.1154108.

RUAS ACN, ROLLAVC *et al.* Vocal quality of patients treated for laryngeal tuberculosis, before and after speech therapy. **J Laryngol Otol**, v.124, n.11, Nov, p.1153-7. 2010.

RUAS ACN, SCHUBACH AO, LUCENA MM, COSTA AD, VIEIRA JR, ARAÚJO-MELO MH, FERREIRA-TERCEIRO BR, TORRACA TSS, VALETE-ROSALINO CM. Voice Disorders in Mucosal Leishmaniasis. **Plos One**, v. 9, p. e101831, 2014.

SAHEKI MN, LYRA MR, BEDOYA-PACHECO SJ, AANTÔNIO LF, PIMENTEL MIF, SALGUEIRO M M, VASCONCELLOS ECF; PASSOS SRL, SANTOS GPL, RIBEIRO MN, FAGUNDES A, MADEIRA MF, MOUTA-CONFORT E, MARZOCHI MCA, VALETE-ROSALINO CM, SCHUBACH AO . Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS One**, v. 12, p. e0178592, 2017.

SANTOS WA, SILVA BM, PASSOS ED, ZANDONADE E, FALQUETO A. Associação entre tabagismo e paracoccidiodomicose: um estudo caso-controle no Estado do Espírito Santo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 19(1):245-253, jan-fev, 2003.

SANT'ANNA GD, MAURIM *et al.* Laryngeal manifestations of paracoccidiodomycosis (South American blastomycosis). **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v.125, n.12, Dec, p.1375-8. 1999.

SENS PM, ALMEIDA CIR, O do VALETE L, COSTA LHC, ANGELI MLS. Tuberculose da orelha, doença profissional?. **Brasilian Journal of Otorhinolaryngology**, vol. 74, julho-agosto, pp. 621-627, 2008.

SCOTT, P. Impaired macrophage leishmanicidal activity at cutaneous temperature. **Parasite Immunol**, v.7, n.3, May, p.277-88. 1985.

SHIKANAI-YASSUDA MA, MENDES RP, COLOMBO AL, TELLES FQ, KONO A, PANIAGO AMM, NATHAN A, FRANCISCONE ACV, BAGAGLI E, BERNARD G, FERREIRA MS. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose – 2017. **Epidemiol.Serv.Saude**, Brasília, 27(núm.esp.):e0500001, 2018.

SHIN JE, SY NAM, *et al.* Changing trends in clinical manifestations of laryngeal tuberculosis. **Laryngoscope**, v.110, n.11, Nov, p.1950-3. 2000.

SCHUBACH AO. **Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados.**Tese.Medicina Tropical. Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro,1990, p. 141.

SCHUBACH AO, HADDAD F, PAES-OLIVEIRA MN, DEGRAVE W, PIRMEZ C, GRIMALDU GJR, FERNANDES O. Detection of Leishmania DNA by Polymerase Chain Reaction in Scars of Treated Human Patients. **The Journal of Infectious Diseases** 1998;178:911-4.

SILVA LED *et al.* Infectious granulomatous laryngitis: a retrospective study of 24 cases. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v.265, n.6, Jun, p.675-80. 2008.

SILVEIRA TGV, TEODORO U, LONARDONI MVC, GUILHERME ALF, TOLEDO MJO, RAMOS M, ARRAES SMAA, BERTOLINI DA, SPINOZA RP, BARBOSA OC. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar em área endêmica do Estado do Paraná, Brasil. **Cadde Saúde Pública** v.12, n.2, p.141-147, 1996.

SILVEIRA TGV, ARRAES SMAA, BERTOLINI DA, TEODORO U, LONARDONI MVC, ROBERTO ACBS, RAMOS M, SOBRINHO NA, ISHIKAWA E, SHAW J. Observações sobre o diagnóstico laboratorial e a epidemiologia da leishmaniose tegumentar no Estado do Paraná, sul do Brasil. **Rev da Soc Bras de Med Tropical** v.32, n.4, p.413-423, 1999.

SIMMON D, JONES N. Uma Excursão Endoscópica. In: **Cirurgia Endoscópica Nasossinusal básica e avançada.**1º edition, Revinter, Rio de Janeiro,2006.

SMULDERS YE, BJ DE BONDT et al. Laryngeal tuberculosis presenting as a supraglottic carcinoma: a case report and review of the literature. **J Med Case Reports**, v.3, p.9288. 2009.

SOLÉ D, SAKANO E, CRUZ AA, PASTORINO AC, PRADO EA, CASTRO FM et al. III Consenso Brasileiro sobre Rinites - 2012. **Braz J Otorrhino** 2012; 75(6): 1-51.

STERN DCS, CIFU AS, ALTKORN D. **Do diagnóstico ao sintoma – um guia baseado em evidências** – Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2007. Cap 1, p. 4 a 7.

TALHARI S, NEVES RG, PENNA GO, OLIVEIRA ML VDR. Diagnóstico. In: **Hanseníase**. 4a ed. 2006. cap 10, p. 128-32.

TERCEIRO BRF, TORRACA TS, BOM-BRAGA FP, MARTINS AAC, BRAHUM LR, SAHEKI MN, MIRANDA LFC, SCHUBACH AO, VALETE-ROSALINO CM. Good response to pentamidine isethionate in a case of Mucosal Leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* that was difficult to treat: case report. **Journal of Braz Society of Tropical Medicine**, vol.:52:e-20180236, 2019. Doi: 10.1590/0037-8682-0236-2018.

TILMAN KMD, RICHARD LMSC, HERBERT RMD, GERHARD R. The Laryngoscope. Temperature Profile in the Nasal Cavity. **Laryngoscope** 110: April 2000.

TOMMASI AF. **Diagnóstico em Patologia Bucal**. 3ªed. São Paulo. Pancast. 2002. 600p.

TORRES P et al. Comparison of PCR mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of *Mycobacterium leprae* in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts. **Lepr Rev** 2003; v.74, n.1, p.18-30.

VALETE-ROSALINO CM, ARAUJO-MELO MH, BEZERRA DCO, BARCELOS RO, MELO-FERREIRA V, TORRACA TSS, MARTINS ACC, MOREIRA JS, VARGAS MCM BRAGA FPB, SALGUEIRO MM SAHEKIMN, SCHUBACH AO. First report on ototoxicity of meglumine **antimoniate**. **Rer. Inst. Med. Trop.** São Paulo, 56(5):439-42,2014.

VICENTE CR, FALQUETO A. Differentiation of mucosal lesions in mucocutaneous leishmaniasis and paracoccidioidomycosis. **PLoS ONE**.(2018) 13(11): e0208208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208208>

VILLELA F, PESTANA BR, PESSOA SB. **Presença de Leishmania braziliensis na mucosa nasal sem lesão aparente em casos recentes de leishmaniose cutânea.** Hospital, Rio de Janeiro 1939; 16: 953-956.

WANKE B, LONDERO AT. Epidemiology and paracoccidioidomycosis infection. In: FRANCO MF, LACAZ CS, RESTREPO-MORENO A, DEL NEGRO G editors. **Paracoccidioidomycosis.** Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 109-20.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leprosy situation, beginning of 2008. Wkly Epidemiol Rec [serial online] 2008 Aug [cited 2009 out 10];83(33):[8 screens]. Available from: URL: <http://www.who.int/wer/2008/wer8333.pdf>. Acesso em: 18 Jul. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Classification of leprosy. c2016. Disponível em: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2988e/4.html#Jh2988e.4>. Acesso em: 23 Ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis in the Americas 2018. Tuberculosis in the Americas, 2018. Washington, D.C. : **PAHO**, 2018.

ZANCOPE-OLIVEIRA RM, PIZZINI CV, MUNIZ MM, FRANCESCONI ACV, ALMEIDA-PAES R. Diagnostic Aspects of Paracoccidioidomycosis. **Curr Trop Med Rep** (2014) 1:111–118 DOI 10.1007/s40475-014-0022-y.

11 ANEXO 1**TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE**

Nós, Cláudia Maria Valette Rosalino e Armando de Oliveira Schubach, orientadores do projeto de pesquisa intitulado “Diagnóstico diferencial clínico e histopatológico entre leishmaniose tegumentar, paracoccidioidomicose, tuberculose e hanseníase com acometimento das vias aéreo-digestivas superiores”, e Frederico Pereira Bom Braga, aluno de Doutorado, nos comprometemos manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a responsabilidade das orientadoras.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Cláudia Maria Valette Rosalino

Armando de Oliveira Schubach

Frederico Pereira Bom Braga

12 ANEXO 2**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

INSTITUIÇÃO: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ

COORDENADORA DA PESQUISA: CLÁUDIA MARIA VALETE ROSALINO

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21045-900

TELEFONES: (0xx21) 3865-9541 / 3865-9670 / 3865-9167 FAX (0xx21) 3865-9541

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: Diagnóstico diferencial clínico e histopatológico entre leishmaniose tegumentar, paracoccidiodomicose, tuberculose e hanseníase com acometimento das vias aéreo-digestivas superiores.

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença que atinge seres humanos e animais, incluindo o cão, causada por parasitos chamados *Leishmanias*. A doença é transmitida pelo "mosquito palha", que vive em regiões de mata, plantações de banana, manga etc. localizadas próximas às moradias humanas, onde costuma entrar para se alimentar de sangue de pessoas e animais domésticos. A LTA se apresenta como feridas na pele de difícil cicatrização. Algumas vezes, a LTA pode se tornar mais grave, envolvendo as mucosas de revestimento interno do nariz e da garganta, mesmo vários anos após a cicatrização da ferida na pele.

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa de evolução crônica causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Sua transmissão ocorre predominantemente por via respiratória e acomete em especial os pulmões, mas pode atingir qualquer outro órgão do corpo.

O *Paracoccidioides brasiliensis* infecta, por via respiratória, parte da população do Brasil e de vários países latino-americanos. Atinge com maior frequência os pulmões, a mucosa nasal e das vias respiratórias, a pele e os gânglios linfáticos.

A *Hanseníase (MH)* é uma doença infecto-contagiosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, de evolução lenta, que se manifesta principalmente através de lesões na pele e nos

nervos periféricos, principalmente nos olhos, mãos, pés e por vezes as boca e nariz. A infecção mais provavelmente ocorre por via respiratória.

Estas doenças, podem se manifestar de forma parecida nas pessoas, dificultando o diagnóstico diferencial entre elas. Outras doenças como infecções por bactérias, sífilis, esporotricose, outras micoses, tumores etc. também podem se manifestar de forma parecida, dificultando ainda mais esse diagnóstico. A falta de um diagnóstico preciso pode levar o doente a usar um medicamento para outra doença, retardando ainda mais a sua cura. Daí a importância da certeza do diagnóstico da doença antes de iniciar o tratamento.

No momento, várias perguntas precisam ser respondidas como: existe uma queixa ou uma lesão que seja característica de uma destas doenças? qual o melhor exame laboratorial para dar o diagnóstico de cada uma destas doenças? Existem sinais de maior gravidade em cada uma destas doenças? qual o melhor tratamento para essas doenças? que sequelas estas doenças costumam deixar após tratamento?

Pelo presente documento, você está sendo convidado(a) a participar de uma investigação clínica a ser realizada no INI-Fiocruz, com os seguintes objetivos:

1- Comparar o perfil epidemiológico, clínico, diagnóstico, terapêutico e prognóstico destas diferentes doenças.

2- Estabelecer critérios de gravidade e de diagnóstico diferencial das DIG das VADS

3- Produzir painéis de caracterização do perfil clínico, epidemiológico, sorológico, resposta imunes cutânea e histopatológico das características das DIG das VADS aplicáveis em unidades básicas de saúde

Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar de uma ou todas as etapas da pesquisa ou, mesmo, se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. Os seus atendimentos médicos não serão prejudicados caso você decida não participar ou caso decida sair do estudo já iniciado. Os seus médicos também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgarem conveniente para a sua saúde.

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar a realização de uma série de exames para o diagnóstico da sua doença, e que parte deste material, assim como os

resultados destes exames de rotina, sejam utilizados neste estudo. Também será necessária a sua autorização: 1) para a utilização de documentação fotográfica ou filmagem de suas lesões para estudo; 2) para que parte do material coletado periodicamente para a realização de exames para acompanhamento da evolução da sua doença, assim como os resultados destes exames de rotina e do seu tratamento sejam utilizados neste estudo; 3) para que parte das amostras coletadas seja estocada a fim de servir para outros estudos que tenham como finalidade a melhor compreensão da doença, o desenvolvimento e avaliação de novos métodos diagnósticos; avaliação da resposta ao tratamento etc., desde que tal estudo seja previamente analisado e autorizado por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir rigorosamente as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; relatar a seu médico as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas.

Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, procure o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz, mesmo fora do seu agendamento. Em caso de necessidade ligue para: os médicos Dr. Frederico Pereira Bom Braga ou Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino (021 3865-9670; 021 3865-9167). Caso você apresente qualquer quadro clínico que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade e suas imagens poderão ser divulgadas desde que você não possa ser reconhecido. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. O seu médico deverá oferecer todas as informações necessárias relacionadas à sua saúde, aos seus direitos, e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação neste estudo.

Procedimentos, exames e testes que serão utilizados:

Antes do tratamento haverá coleta de informações sobre a doença; exame médico geral e exame da pele com descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões; exame interno do nariz e da garganta com um aparelho chamado fibra ótica, que permite ver lesões pequenas ou em locais de difícil acesso, para descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões (se necessário será aplicado "spray" anestésico local). Retirada, com anestesia local, de um pequeno fragmento de "íngua", de pele ou de mucosa para realização de exames tanto para diagnóstico (aspecto microscópico do tecido e culturas para tentativa de isolamento de possíveis agentes de doença como fungos, bactérias e leishmanias) quanto para pesquisa (identificação de células e outros componentes da resposta inflamatória, assim como novos métodos de identificação dos possíveis agentes da doença). Outros materiais também poderão ser coletados na tentativa de isolamento do agente causador da doença: aspiração com seringa e agulha do bordo da lesão e de secreções em lesões de pele fechadas.

Outros exames também serão realizados para diagnosticar outras doenças possíveis de serem confundidas com estas, para classificar a gravidade da doença e avaliar os efeitos dos medicamentos a serem utilizados durante o seu tratamento: testes cutâneos (injeção da décima parte de um mililitro de um reativo para determinada doença na pele da região anterior do antebraço, a qual deverá ser revista entre 2 a 3 dias após a injeção); exames de sangue (quantidade equivalente a aproximadamente três colheres de sopa), radiografia dos pulmões e da face (se necessário complementada por tomografia computadorizada); exames da audição e do equilíbrio (se necessários); exames fonoaudiológicos para testar motricidade oral, fala e deglutição (se necessários); exame odontológico (se necessário); avaliação e terapia nutricional (se necessários); e eletrocardiograma.

Durante o tratamento, a cada retorno, deverão ser realizados avaliação médica e exames de sangue (na quantidade aproximada de uma ou duas colheres de sopa) para avaliar os efeitos dos medicamentos utilizados no seu tratamento e/ou para avaliar a evolução da doença. Outros exames, como o eletrocardiograma durante o tratamento, poderão ser realizados quando indicados.

Após o início do tratamento, você deverá comparecer às consultas de acompanhamento, de acordo com a sua doença, até que as suas lesões cicatrizem totalmente. Caso as lesões não cicatrizem totalmente no tempo previsto, você poderá necessitar de um tratamento mais prolongado ou da troca da medicação. Nesse caso, poderá ser submetido a novos exames para diagnóstico, os mesmos já utilizados

anteriormente no seu caso. Ao se atingir a cura clínica, você deverá retornar para consulta de reavaliação pelo tempo proposto para a sua doença.

Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:

Não serão realizados procedimentos novos ou desnecessários a condução do seu diagnóstico. Portanto, não há risco adicional ao estudo em relação a uma consulta normal, visto que os procedimentos que serão utilizados são parte da rotina de diagnóstico e seguimento de todo paciente durante o tratamento e acompanhamento, são consagrados na literatura médica, e são realizados por profissionais experientes e de acordo com as boas práticas, como sala de procedimentos adequada e suporte institucional em caso de complicações, por exemplo, durante as biópsias.

A coleta de sangue poderá causar alguma dor no momento da punção venosa e, eventualmente, poderá haver a formação de uma área arroxeadada no local, que voltará ao normal dentro de alguns dias.

Ocasionalmente, os testes na pele poderão apresentar uma reação forte com inflamação do local, formação de bolhas e, mais raramente, formação de ferida. Todo o processo costuma regredir dentro de alguns dias a poucas semanas.

Tanto os testes na pele quanto o anestésico injetado no momento da biópsia (retirada de um pequeno fragmento de pele para exame) poderão causar alergia, geralmente limitada ao aparecimento de áreas vermelhas, empoladas e com coceira na pele e que respondem bem a medicamentos anti-alérgicos. Mais raramente poderá haver uma reação mais severa com dificuldade de respirar e necessidade de cuidados mais intensos, existentes no INI.

O exame de laringe poderá provocar enjôo ou vômitos durante sua realização, embora isto seja pouco comum. No entanto, os sintomas param imediatamente após a realização do exame. Os exames endoscópicos nasais raramente provocam sangramento, que cessa ao final do exame. Durante a realização da videoendoscopia da deglutição pode ocorrer aspiração do alimento para a traquéia, porém sem risco a saúde do paciente, visto que ocorre na mesma intensidade em que o paciente apresenta durante sua alimentação normal.

No local da biópsia poderá ocorrer inflamação e dor, acompanhados ou não de infecção por bactérias. Caso isso ocorra, poderá ser necessário o uso de medicamentos para dor e antibióticos.

O medicamentos utilizados no tratamento destas doenças costumam causar efeitos indesejáveis, que serão monitorados através de exames clínicos e laboratoriais. Caso necessário, o tratamento poderá ser interrompido ou mesmo modificado caso reações adversas graves ocorram.

Formas de ressarcimento:

Sempre que necessário, nos dias de seu atendimento, poderá ser fornecida alimentação conforme rotina do Serviço de Nutrição e Serviço social do INI para pacientes externos.

Benefícios esperados:

Espera-se que, ao final do tratamento, você esteja curado. Caso a sua investigação demonstre outro diagnóstico que não seja tratado no INI, você será devidamente orientado a buscar o tratamento mais adequado para o seu caso.

Os resultados deste estudo poderão ou não beneficiá-lo diretamente, mas no futuro, poderão beneficiar outras pessoas, pois se espera também que a partir deste estudo se identifiquem critérios de diagnóstico diferencial destas doenças, aplicáveis não só em Centros de Referência, mas principalmente em Unidades de atendimento básico do SUS, minimizando tempo e custo para o sistema de saúde e aumentar o bem estar do paciente.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica, a qual estará à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver dúvidas.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.

Nome paciente:

Data

Nome médico:

Data

Nome testemunha¹:

Data

¹ Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito. No caso de menores de 18 anos, deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.